



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0107029
(43) 공개일자 2021년08월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/59 (2017.01) A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61K 47/55 (2017.01) A61K 47/60 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01) A61K 51/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C08G 63/08 (2006.01)
C08G 63/91 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/593 (2017.08)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7020912
(22) 출원일자(국제) 2019년12월03일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/064140
(87) 국제공개번호 WO 2020/117742
국제공개일자 2020년06월11일
- (30) 우선권주장
62/775,076 2018년12월04일 미국(US)
62/893,863 2019년08월30일 미국(US)

- (71) 출원인
티엔, 더-양
미국, 캘리포니아 91105, 패서디나, 295 노스 산
라파엘 애비뉴
- (72) 발명자
티엔, 더-양
미국, 캘리포니아 91105, 패서디나, 295 노스 산
라파엘 애비뉴
- (74) 대리인
윤앤리특허법인(유한)

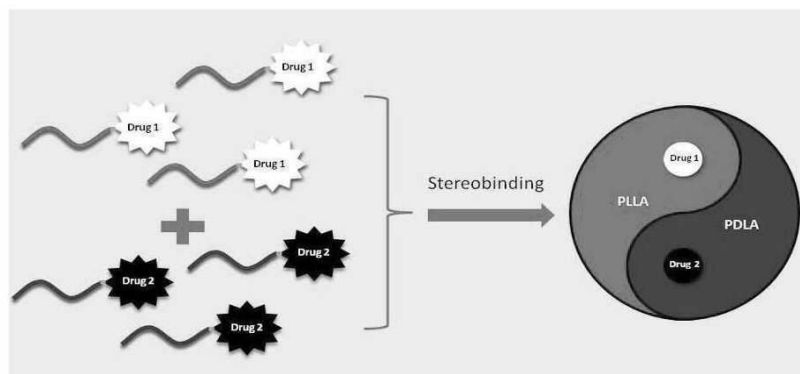
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 항암제 운반용 입체복합체

(57) 요약

하나 이상의 항암제의 운반을 위한 입체복합체가 본 명세서에 개시된다. 상기 입체복합체는 낮은 독성을 나타내고 생분해성이며 또한 종양 부위에 하나 이상의 항암제의 제어된 방출을 제공한다. 상기 입체복합체는 상기 항암제가 시너지적으로 작동하고 추가 표적그룹 및 기능을 선택적으로 포함할 수 있도록 설계될 수 있다. 본 명세서에 개시된 입체복합체는 약학 조성물을 형성하도록 약학적으로 허용 가능한 담체(carriers) 및/또는 부형제(excipients)와 결합될 수 있다. 입체복합체 내에서 각각의 항암제의 양을 변화시킴으로써 특정 유형의 종양 및 암세포 주(cancer cell lines)가 치료될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

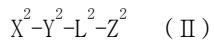
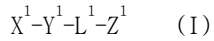
A61K 31/5365 (2013.01)
A61K 47/549 (2017.08)
A61K 47/551 (2017.08)
A61K 47/60 (2017.08)
A61K 47/6937 (2017.08)
A61K 51/065 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C08G 63/08 (2013.01)
C08G 63/91 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음 성분을 포함하는 입체복합체:



여기서,

X^1 및 X^2 는 각각 친수성기이고;

Y^1 및 Y^2 는 각각 PDLA 또는 PLLA이며;

L^1 및 L^2 는 각각 절단성 링커(cleavable linker)이고;

Z^1 는 항암제이며,

Z^2 는 항암제 또는 조영제이고, Z^2 가 항암제일 때 Z^1 및 Z^2 는 상이한 항암제이며; (1) Y^1 이 PDLA일 때 Y^2 는 PLLA이고, Y^1 이 PLLA일 때 Y^2 는 PDLA이며, (2) 입체복합체의 D-젯산 단위의 총 개수와 입체복합체의 L-젯산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9임.

청구항 2

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 상이한 친수성기인, 입체복합체.

청구항 3

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 동일한 친수성기인, 입체복합체.

청구항 4

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 각각 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 5

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜인, 입체복합체.

청구항 6

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 7

제1항에 있어서,

X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

PDLA 및 PLLA는 700 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는, 입체복합체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 및 L^2 는 상이한 링커인, 입체복합체.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 및 L^2 는 동일한 링커인, 입체복합체.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 및 L^2 는 독립적으로 이황화기(disulfide group), 에스테르기(ester group), 히드라존기(hydrazone group), 아세탈기(acetal group), 이민기(imine group), β -사이오프로피오네이트기(β -thiopropionate group), 또는 아마이드기(amide group)를 포함하는, 입체복합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 파클리탁셀(paclitaxel), 독소루비신(doxorubicin), 겐시타빈(gemcitabine), 시스플라틴(cisplatin), 메토틱세이트(methotrexate), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 베틀린산(betulinic acid), 암포테리신 B(amphotericin B), 디아제팜(diazepam), 니스타틴(nystatin), 프로포폴(propofol), 테스토스테론(testosterone), 에스트로젠(estrogen), 프레드니손(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 2,3 메르캅토 프로판올 (2,3 mercaptopropanol), 프로게스테론(progesterone), 도세탁셀(docetaxel), 마이탄시노이드(maytansinoid), PD-1 억제제(PD-1 inhibitor), PD-L1 억제제(PD-L1 inhibitor), 단백질 키나아제 억제제(protein kinase inhibitor), P-당단백질 억제제(P-glycoprotein inhibitor), 자가포식 억제제(autophagy inhibitor), PARP 억제제(PARP inhibitor), 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor), 단일 클론 항체(monoclonal antibody), 광감제(photosensitizer), 방사선 증감제(radiosensitizer), 인터루킨(interleukin), 항안드로젠(antiandrogen) 또는 이들의 임의의 조합인, 입체복합체.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 마이탄시노이드(maytansinoid)는 안사미토신(ansamitocin), 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1)) 또는 라브탄신(ravtansine)인, 입체복합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 대 Z^2 의 몰비는 10:1 내지 1:10인, 입체복합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 은 메르탄신(mertansine)이고, Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)인, 입체복합체.

청구항 16

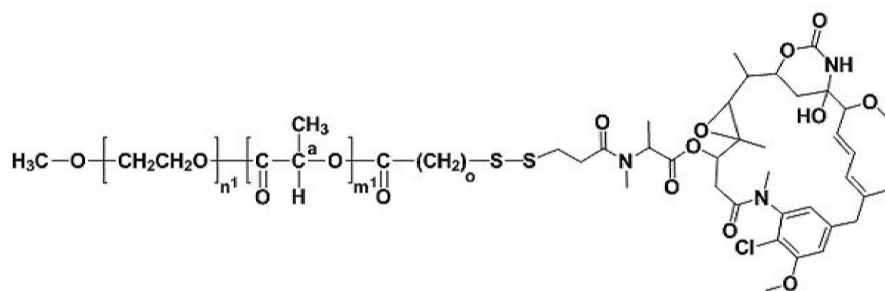
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

성분 I에 대하여, X^1 은 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, L-젯산 단위 또는 D-젯산 단위의 수가 15 내지 60이며, L^1 은 이황화기를 포함하고, Z^1 은 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1))인, 입체복합체.

청구항 17

제16항에 있어서,

성분 I은 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(III)

여기서,

n^1 은 45 내지 90이고;

m^1 은 15 내지 60이며;

o 는 1 내지 4이고;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

청구항 18

제17항에 있어서, o 는 2인 입체복합체.

청구항 19

제16항 내지 제18항에 있어서,

성분 II에 대하여, X^2 는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, L-젯산 단위 또는 D-젯산 단위는 15 내지 60이며, L^2 는 에스테르(ester), 히드라존(hydrazone) 또는 이황화기(disulfide group)를 포함하고, Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)인, 입체복합체.

청구항 20

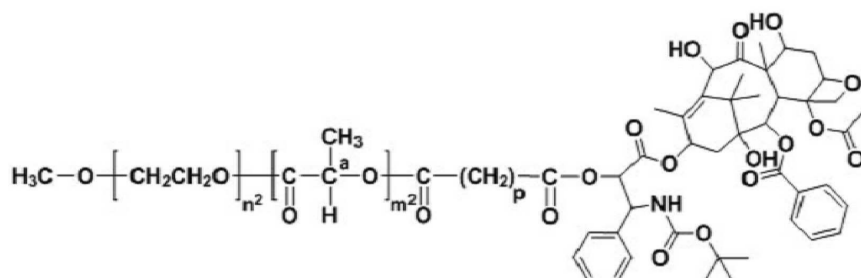
제19항에 있어서,

메르탄신(mertansine) 대 도세탁셀(docetaxel)의 몰비는 4:1 내지 1:10인, 입체복합체.

청구항 21

제19항에 있어서,

성분 II는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(IV)

여기서,

n^2 는 45 내지 90 이고;

m^2 는 15 내지 60 이며;

p 는 0 내지 7이고;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

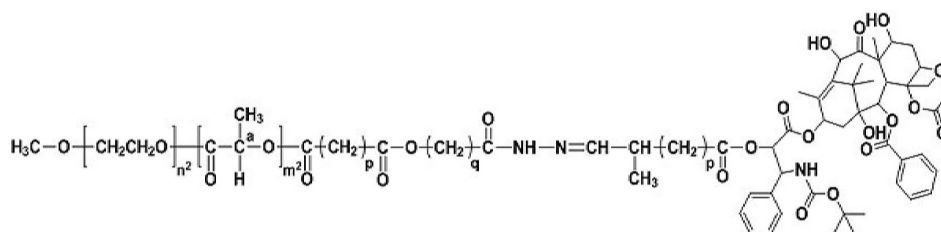
청구항 22

제21항에 있어서, p 는 2인 입체복합체.

청구항 23

제19항에 있어서,

성분 II는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(V)

여기서,

n^2 는 45 내지 90이고;

m^2 는 15 내지 60이며;

각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7 이고;

q 는 1 내지 7이며;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

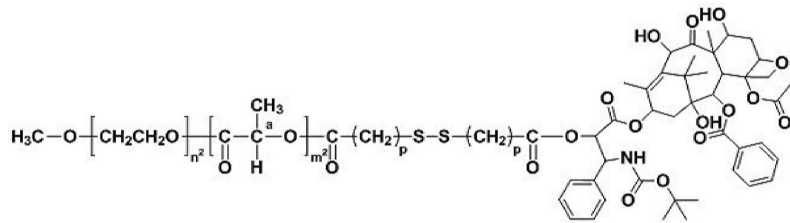
청구항 24

제23항에 있어서, 각각의 p는 2이고, q는 3인 입체복합체.

청구항 25

제19항에 있어서,

성분 II는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(VI)

여기서,

n^2 는 45 내지 90이고;

m^2 는 15 내지 60이며;

각각의 p는 독립적으로 0 내지 7이고;

C^a에서 입체화학은 R 또는 S임.

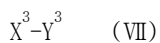
청구항 26

제25항에 있어서, 각각의 p는 2인 입체복합체.

청구항 27

제1항 내지 제26항에 있어서,

상기 입체복합체는 성분 VII를 더 포함하는, 입체복합체:



여기서,

X^3 은 친수성기이고;

Y^3 은 PDLA 또는 PLLA임.

청구항 28

제27항에 있어서,

X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 29

제27항에 있어서,

X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 30

제27항에 있어서,

X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)인, 입체복합체.

청구항 31

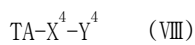
제27항에 있어서,

X^3 은 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, PDLA 또는 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위 또는 D-젖산 단위의 수는 15 내지 60인, 입체복합체.

청구항 32

제1항 내지 제31항에 있어서,

상기 입체복합체는 성분 VIII을 더 포함하는 입체복합체:



여기서,

X^4 는 친수성기이고;

Y^4 는 PDLA 또는 PLLA이며;

TA는 표적그룹(targeting group)임.

청구항 33

제32항에 있어서,

X^4 는 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)이고, X^4 의 분자량은 X^1 및 X^2 의 분자량보다 큰, 입체복합체.

청구항 34

제32항에 있어서,

X^4 는 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)이고, X^4 의 분자량은 X^1 및 X^2 의 분자량보다 큰, 입체복합체.

청구항 35

제32항에 있어서,

X^4 는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)이고, PDLA 또는 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위 또는 D-젖산 단위는 15 내지 60인, 입체복합체.

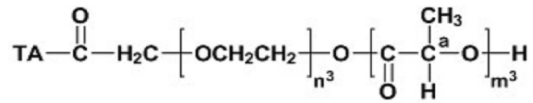
청구항 36

제32항에 있어서, TA는 리간드인 입체복합체.

청구항 37

제32항에 있어서,

성분 VIII는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(XV)

여기서,

n^3 은 45 내지 90이고;

m^3 은 15 내지 60이며;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

청구항 38

제32항에 있어서,

TA는 비치환 또는 치환된 당인, 입체복합체.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 당은 라이보스(ribose), 갈락토스(galactose), 만노스(mannose), 프럭토스(fructose), 푸쿨로스(fuculose), 글루코사민(glucosamine) 또는 푸코이단(fucoidan)인, 입체복합체.

청구항 40

제32항에 있어서,

TA는 글루코스 또는 치환된 글루코스인, 입체복합체.

청구항 41

제40항에 있어서,

TA는 알킬 치환된 글루코스(alkyl substituted glucose)인, 입체복합체.

청구항 42

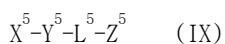
제40항에 있어서,

TA는 메틸- α -글루코스 또는 메틸- β -글루코스인, 입체복합체.

청구항 43

제1항 내지 제42항에 있어서,

상기 입체복합체는 화학식 IX의 하나 이상의 성분을 더 포함하는 입체복합체:



여기서,

X^5 는 친수성기이고;

Y^5 는 PDLA 또는 PLLA이며;

L⁵는 절단성 링커이고;

Z⁵는 항암제이며, Z⁵는 Z¹ 및 Z²와 상이함.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

Z²는 조영제이고, 상기 조영제는 방사성 의약품(radiopharmaceutical), 방사선 조영제(radiocontrast agent), 광학 조영제(optical imaging agent) 또는 이들의 전구체(precursor), 양자점(quantum dot), 또는 이들의 조합을 포함하는, 입체복합체.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 방사성 의약품은 ¹¹C-L-메틸-메티오닌(¹¹C-L-methyl-methionine), ¹⁸F-플루오로데옥시글루코스(¹⁸F-fluorodeoxyglucose), ¹⁸F-불화 나트륨(¹⁸F-sodium fluoride), ¹⁸F 플루오로콜린(¹⁸F fluorocholine), ¹⁸F 테스메톡시폴리프라이드(¹⁸F desmethoxyfallypride), ⁶⁷Ga-Ga³⁺, ⁶⁸Ga-dotatoc, ⁶⁸Ga-PSMA, ¹¹¹In-디에틸렌트리아민펜타아세트산(¹¹¹In-diethylenetriaminepentaacetic acid), ¹¹¹In-백혈구(¹¹¹In-leukocytes), ¹¹¹In-혈소판(¹¹¹In-platelets), ¹¹¹In-페네트레오타이드(¹¹¹In-pentetreotide), ¹¹¹In-옥트레오타이드(¹¹¹In-octreotide), ¹²³I-요오드(¹²³I-iodide), ¹²³I-o-아이오도히퍼레이트(¹²³I-o-iodohippurate), ¹²³I-m-아이오도벤질구아니딘(¹²³I-m-iodobenzylguanidine), ¹²³I-FP-CIT, ¹²⁵I-피브리노겐(¹²⁵I-fibrinogen), ¹³¹I-요오드(¹³¹I-iodide), ¹³¹I-메타-아이오도벤질구아니딘(¹³¹I-m-iodobenzylguanidine), ¹Kr^m-가스(⁸¹Kr^m-gas), ⁸¹Kr^m-수용액(⁸¹Kr^m-aqueous solution), ¹³N-암모니아(¹³N-ammonia), ¹⁵O-물(¹⁵O-water), ⁷⁵Se-셀레노콜레스테롤(⁷⁵Se-selenocholesterol), ⁷⁵Se-셀레노-25-호모-타우로-콜레이트(⁷⁵Se-seleno-25-homo-tauro-cholate), ¹²⁰Tl-Tl⁺, ¹³³Xe-가스(¹³³Xe-gas), 등장성 염화나트륨 용액의 ¹³³Xe(¹³³Xe in isotonic sodium chloride solution), ⁹⁹Tc^m-퍼테크네이트(⁹⁹Tc^m-pertechnetate), ⁹⁹Tc^m-거대 응집체 또는 미소구체를 포함하는 인간 알부민(⁹⁹Tc^m-human albumin including macroaggregates or microspheres), ⁹⁹Tc^m 포스포네이트 및/또는 인산염(⁹⁹Tc^m phosphonates and/or phosphates), ⁹⁹Tc^m-디에틸렌트리아민펜타아세트산(⁹⁹Tc^m-diethylenetriaminepentaacetic acid), ⁹⁹Tc^m-디머캡토신산(⁹⁹Tc^m-dimercaptosuccinic acid), ⁹⁹Tc^m-콜로이드(⁹⁹Tc^m-colloid), ⁹⁹Tc^m-간(肝) 임미노다이아세트산(⁹⁹Tc^m-hepatic iminodiacetic acid), ⁹⁹Tc^m 전체 적혈구(⁹⁹Tc^m whole red blood cells), ⁹⁹Tc^m-메르캅토아세틸트리글리신(⁹⁹Tc^m-mercaptoacetyl triglycine), 백혈구 라벨의 시험지를 포함한 ⁹⁹Tc^m 시험지(⁹⁹Tc^m exametazime including exametazime labeled leucocytes), ⁹⁹Tc^m 세스타-메톡시 이소부틸 이소니트릴(⁹⁹Tc^m sesta-methoxy isobutyl isonitrile), ⁹⁹Tc^m IMMU-MN3 뮤린 Fab'-SH 항 과립구 단일클론 항체 단편(⁹⁹Tc^m IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyte monoclonal antibody fragments), ⁹⁹Tc^m-테크네슘 가스(⁹⁹Tc^m-technegas), ⁹⁹Tc^m 인간 면역 글로불린(⁹⁹Tc^m human immunoglobulin), ⁹⁹Tc^m-테트로포스민(⁹⁹Tc^m-tetrafosmin), ⁹⁹Tc^m-에틸 시스테인 다이머(⁹⁹Tc^m-ethyl cysteinate dimer), 또는 다른 방사성 의약품을 포함하는, 입체복합체.

청구항 46

제44항에 있어서,

상기 방사선 조영제는 디아트리지오에이트(diatrizoate), 메트리지오에이트(metrizoate), 이오타라메이트(iothalamate), 이옥사글레이트(ioxaglate), 이오파미돌(iopamidol), 이오헥솔(iohexol), 이옥실란(ioxilan), 이오프로마이드(iopromide), 이오딧사놀(iodixanol), 이오베르솔(ioversol), 임의의 요오드화 조영제(another iodinated contrast agent), 황산바륨(barium sulfate), 가도테레이트(gadoterate), 가도디아마이드

(gadodiamide), 가도베네이트(gadobenate), 가돌리늄-디에틸렌트리아민펜타아세트산 (gadopentetate), 가도테리돌(gadoteridol), 가도포스베셋(gadofosveset), 가도벨세타마이드(gadoversetamide), 가도세테이트(gadoxetate), 가도부트롤(gadobutrol) 또는 임의의 가돌리늄 킬레이트제(another gadolinium chelating agent)을 포함하는, 입체복합체.

청구항 47

제44항에 있어서,

상기 광학 조영제 또는 이들의 전구체는 메틸렌 블루(methylene blue), 인디고 카민(indigo carmine), 임의의 불특정 원료(another nonspecific dye), 플루오로세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate), 인도시아닌 그린(indocyanine green), 로사민(rosamine), BODIPY(보론-디피로메텐) 유도체(BODIPY (boron-dipyrromethane) derivatives), 찰콘(chalcone), 잔톤(xanthone), 옥사졸 옐로우(oxazole yellow), 티아졸 오렌지(thiazole orange), 플루오로세인(fluorescein), 루시페린(luciferin), 텍사스 레드(Texas red), 스쿠아레인(squaraine), 포르피린(porphyrine), 프탈로시아닌(phthalocyanine), Cy3, Cy5, Cy5.5, 또는 Cy7를 포함하는 폴리메타인 시아닌 염료(polymethine cyanine dye including Cy3, Cy5, Cy5.5, or Cy7), 알렉사 플루오르(Alexa fluor), 5-아미놀레불릭산(5-aminolevulinic acid), 금속 킬레이트제(metal chelating agent), 또는 임의의 광학 조영제(another optical imaging agent)를 포함하는, 입체복합체.

청구항 48

제1항 내지 제47항에 있어서,

상기 입체복합체는 보조제를 더 포함하는, 입체복합체.

청구항 49

제48항에 있어서,

상기 보조제는 기질-파열제(stroma-rupturing agent), 항섬유증제(anti-fibrosis agent), 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor), 면역억제제(immune-suppressing agent), 에스트로겐 차단제(estrogen blocker), 고나도트로핀 방출 호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonist), 에스트로겐 조절제(estrogen modulator), 프로게스틴 치료제(progestin therapeutic), LHRH 작용제(LHRH agonist), 안드로겐 감소제(androgen-reducing agent), 항안드로겐(anti-androgen), 면역 억제제(immune-suppressing agent) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 입체복합체.

청구항 50

제48항에 있어서,

상기 보조제는 기질-파열제를 포함하고, 상기 기질-파열제는 로사탄(losartan), 아질사르탄(azilsartan), 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이베사르탄(irbesartan), 올메사르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 루테올린(luteolin), 퀘르세틴(quercetin), 제니스타인(genistein), 카테킨(catechin), 시아니딘(cyaniding), 나린제린(naringenin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 페튜니딘(petunidin), 페오니딘(peonidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 갈로카테킨(gallocatechin), 카테킨-3-갈레이트(catechin-3-gallate), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로카테킨(epigallocatechin), 다이드제인(daidzein), 글리세테인(glycetein), 에쿠올(equol), 캄페롤(kaempferol), 미리세틴(myricetin), 에리오딕티올(eriodictyol), 헤스페리틴(hesperitin), 택시폴린(taxifolin), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 입체복합체.

청구항 51

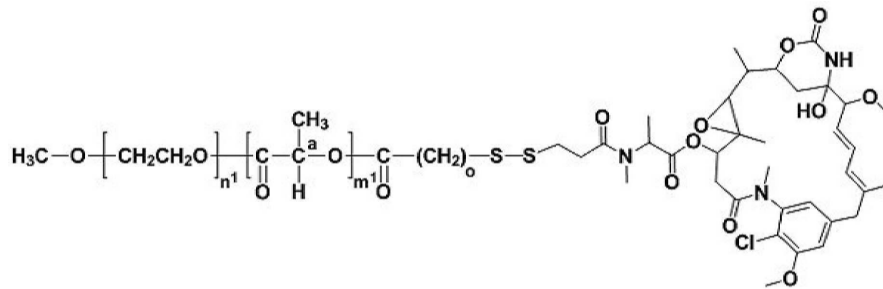
제48항에 있어서,

상기 보조제는 항섬유증제를 포함하고, 상기 항섬유증제는 피르페니돈(pirfenidone), 미모신(mimosine), 시클로피록스(ciclopirox), 디오돈(diodone), 베메그리드(bemegride), 디페리프론(deferiprone), 에타너셉트(etanercept), 보센탄(bosentan), 실테나필(sildenafil), 닌테다닙(nintedanib), 콜히친(colchicine), 또는 이들의 조합을 포함하는, 입체복합체.

청구항 52

제1항에 있어서,

성분 I 은 다음 구조



(III)

를 가지되, 여기서,

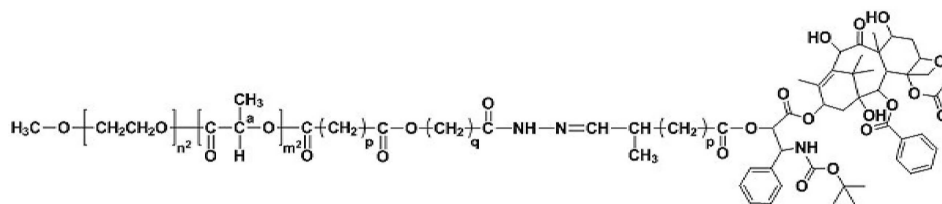
n^1 은 45 내지 90이고;

m^1 은 15 내지 60이며;

o 는 1 내지 4이고;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S이며.

성분 II는 다음 구조



(V)

를 가지되, 여기서,

n^2 는 45 내지 90이고;

m^2 는 15 내지 60이고;

각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7 이고;

q 는 1 내지 7이며;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S이고.

상기 입체복합체의 D-젖산 단위의 총 개수와 상기 입체복합체의 L-젖산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인, 입체복합체.

청구항 53

제52항에 있어서,

o 는 2이고; 각각의 p 는 2이며; q 는 3인, 입체복합체.

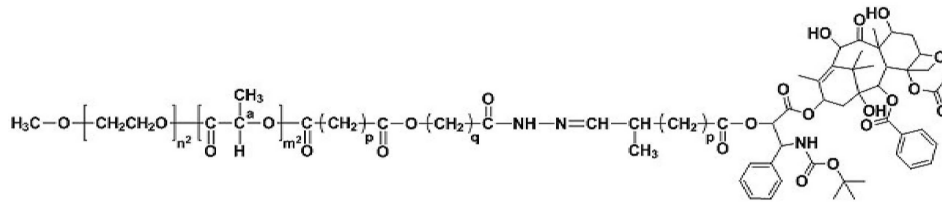
청구항 54

m^1 은 15 내지 60이며;

o 는 1 내지 4이고;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S이며.

성분 II는 다음 구조



(V)

를 가지되, 여기서,

n^2 는 45 내지 90이고;

m^2 는 15 내지 60이며;

각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7이고;

q 는 1 내지 7이며;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S이고.

상기 입체복합체의 D-젯산 단위의 총 개수와 상기 입체복합체의 L-젯산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서,

o 는 2이고; 각각의 p 는 2이며; q 는 3인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원의 상호 참조

[0002] 본원은 2018년 12월 4일에 출원된 미국 가출원 62/775,076호 및 2019년 8월 30일에 출원된 미국 가출원 62/893,863호에 대한 우선권을 주장한다. 상기 가출원들은 그 전체가 본 명세서에 참조되어 본 발명의 일부를 이룬다.

배경 기술

[0003] 신체의 적절한 조직에 소수성 약물을 운반하는 것은 독성을 최소화하면서 생체 적합성을 극대화해야 하는 의학 연구자들에게 오랜 도전이었다. 이상적인 전달 운반체(delivery vehicle)는 운반 대상물(cargo)의 조기 방출을 피하여 유효 부위에 더 많은 양의 약물을 운반하는 것이다. 또한, 전신 효과(systemic effects)를 피하는 것뿐만 아니라 표적 부위의 치료를 극대화하기 위해 비표적 조직에 영향을 주지 않는 것이 매우 바람직하다. 이는 많은 항암 화학치료제가 소수성이고 독성 부작용을 가질 수 있는 암 연구에서 각별한 관심사항이다. 화학치료제, 특히 저분자량을 가진 약물은 무작위 확산을 통해 모든 세포 유형에 들어갈 수 있으며, 이는 중앙 부위에서의 가용성을 감소시키고 전신 부작용을 유발한다. 무작위 확산은 확장된 치료 효과보다는 빠른 세포 흡수를 추가로 초래할 수 있다. 마지막으로, 신장을 통한 여과는 혈류에서 약물을 빠르게 제거할 수 있다.

[0004] 또한, 맞춤형 암 치료가 점점 더 가능해지고 있다. 이러한 접근법을 사용하여, 대상체(subject)의 특정

종양(들)을 더 효과적으로 치료하기 위해 일반적인 화학치료 과정보다 화학치료제 또는 화학치료제의 조합이 선택될 수 있다. 이상적으로, 화학치료제는 값비싼 유전적 종양 프로파일을 수행하는 대신 생검(biopsies), 세포 배양(cell culture), 및 감수성 분석(susceptibility assay)과 같은 테스트를 기반으로 선택될 수 있다.

[0005] 또한, 일부의 경우에는, 암에 걸린 대상체를 하나 이상의 화학치료제로 동시에 치료하는 것이 임상적으로 바람직할 수 있다. 그러나, 개별적인 화학치료제는 종종 독성 부작용을 나타내고 둘 이상의 화학치료제의 결합 부작용은 대상체에게 견딜 수 없는 것으로 입증될 수 있다.

[0006] 현재, 고분자 약물 접합체는 낮은 독성 및 국소 운반을 포함하여 다양한 형태의 암을 치료하는데 바람직한 특성으로 많은 관심을 받고 있다. 많은 고분자 약물 접합체가 성공적으로 테스트되었지만, 종양 세포는 종종 단일 약물 치료에 대한 내성을 도시하고 있다. 고분자 약물 접합체를 사용한 병용 요법(combination therapies)이 개발되었지만, 이들 중 대부분은 아직 생체 내에서 광범위하게 테스트되지 않았다.

[0007] 독성을 최소화하고 생체 적합성이 있으며, 주변 조직에 악영향을 주지 않고 종양 세포에 고분자 약물 접합체 또는 유사한 수단을 통해 항암제의 표적 운반을 제공하고, 항암제에 대한 제어되고 지속적인 방출 속도를 제공하며, 부작용의 수반되는 증가없이 둘 이상의 항암제의 시너지 조합을 허용하는, 대상체에서 암을 치료하거나 종양 크기를 감소시키는 방법이 요구된다. 이상적으로, 상기 방법은 또한 개별 환자에 대해 맞춤화될 수도 있다.

발명의 내용

[0008] 하나 이상의 항암제의 운반을 위한 입체복합체가 본 명세서에 개시된다. 상기 입체복합체는 낮은 독성을 나타내고 생분해성이며 또한 종양 부위에 하나 이상의 항암제의 제어된 방출을 제공한다. 상기 입체복합체는 상기 항암제가 시너지적으로 작동하고 추가 표적그룹 및 기능을 선택적으로 포함할 수 있도록 설계될 수 있다. 본 명세서에 개시된 입체복합체는 약학 조성물을 형성하도록 약학적으로 허용가능한 담체(carriers) 및/또는 부형제(excipients)와 결합될 수 있다. 입체복합체 내에서 각각의 항암제의 양을 변화시킴으로써, 특정 유형의 종양 및 암세포 주(cancer cell lines)가 치료될 수 있다.

[0009] 본 명세서에 설명된 물질, 방법 및 장치의 장점은 이어지는 설명에서 부분적으로 설명되거나, 또는 아래 설명된 특징들의 실행에 의해 학습될 수 있다. 이하에서 설명되는 이점은 첨부된 청구범위에서 특별히 지적된 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다. 전술한 일반적인 설명 및 이어지는 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명하기 위한 것일 뿐이며 제한적인 것이 아님을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 본 명세서에 통합되어 그 일부를 구성하는 첨부 도면은 아래에서 설명되는 여러 특징들을 예시한다.

도 1은 PLLA 및 PDLA 사이의 입체복합체에 기초한 두 개의 상이한 약물을 포함하며 본 명세서에 개시된 입체복합체의 개략도를 도시하고 있다.

도 2는 입체복합체화를 위한 고분자 접합 약물(PCD)(polymer conjugated drugs(PCD))의 개략도를 도시하고 있다. 패널 (a)에서, 친수성 요소는 용액으로 투영되고 소수성 요소는 입체복합체의 입자 코어(particle core)에 위치한다. 패널 (b)에서, 절단성 링커를 갖는 소수성 부분과 접합된 항암 약물(anti-cancer drugs)의 예시가 도시되어 있다. 일 실시형태에서, 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1))은 이황화 결합을 사용하여 접합되는 반면, 도세탁셀(DTX)(docetaxel(DTX))은 히드라존 결합(링커 1), 이황화 결합(링커 2), 또는 에스테르 결합(링커 3)을 사용하여 접합된다.

도 3은 cRGD-PEG-PDLA, FA-PEG-PLLA 및 메틸- α -글루코스-PEG-PDLA의 구조를 도시하고 있다.

도 4는 mPEG-PDLA-SS-DM1을 생산하는 합성 개략도를 도시하고 있다.

도 5는 DMSO- d_6 에서 mPEG-PDLA-SS-DM1의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; a: PDLA의 -CH-; b 및 c: DM1의 -CH₃.

도 6은 mPEG-PLLA-히드라존-DTX를 생산하는 합성 개략도를 도시하고 있다.

도 7은 DMSO- d_6 에서 mPEG-PLLA-히드라존-DTX의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; a: DTX-히드라존-OH의 -NH-; e: PLLA의 -CH-.

도 8은 CDCl_3 에서 mPEG-PLLA-에스테르-DTX의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; c 및 d: DTX의 $-\text{CH}_3$; e: PLLA의 $-\text{CH}-$.

도 9는 mPEG-PLLA-SS-DTX를 생산하기 위한 합성 개략도를 도시하고 있다.

도 10은 $\text{DMSO}-d_6$ 에서 cRGD-아미드-PEG-PDLA의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; a: cRGD의 $=\text{CH}-$; b: cRGD의 $-\text{CH}_2-$; c: PDLA의 $-\text{CH}-$.

도 11은 $\text{DMSO}-d_6$ 에서 엽산-아미드-PEG-PLLA의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; a: 엽산의 $=\text{CH}-$; b: 엽산의 $-\text{CH}_2-$; c: PDLA의 $-\text{CH}-$.

도 12는 CDCl_3 에서 메틸- α -글루코스-PEG-PDLA의 ^1H NMR을 도시하고 있다. 글자가 있는 피크는 삽입된 구조의 동일한 글자와 대응된다; a: PDLA의 $-\text{CH}-$; b: PEG의 $-\text{CH}_2-$; c: 글루코스의 $-\text{CH}_3$.

도 13은 DM1 대비 DTX의 상이한 비율에서 상이한 세포 주(cell lines) 내에서의 유리(free) DM1 및 DTX의 조합 인덱스(CI, 세로 축에 표시)를 도시하고 있다. CI는 두 가지 약물 병용의 정량적 시너지 결정에 사용된다. 시너지 작용은 $\text{CI} < 1$ 로 표시되고, 추가 효과는 $\text{CI} = 1$ 일 때 발생하며, 길항 작용은 $\text{CI} > 1$ 일 때 발생한다. 세포주는 A549(선암세포 인간 폐포 기저 상피 세포; 적색 원), NCI-H460(비소세포 폐암 세포; 검은색 사각형), MIA PaCa-2(췌장암 세포; 청색 삼각형), SGC-7901(위암 세포; 청록색 삼각형), 및 Hep3B2.1-7(간암 세포, 분홍색 삼각형)을 포함한다.

도 14A는 전구 약물(prodrug) mPEG-PDLA-SS-DM1(D-DM1) 및 mPEG-PLLA-히드라존-DTX(L-DTX)의 입자 크기를 도시하고 있다. 도 14B는 투석(왼쪽 패널), 및 동결 건조 및 재구성 후(오른쪽 패널)에 생성된 복합체 형태의 입자 크기를 도시하고 있다. 도 14C는 회전 증발(왼쪽 패널) 사용, 및 동결 건조 및 재구성 후(오른쪽 패널)에 생성된 복합체 형태의 입자 크기를 도시하고 있다.

도 15A-15B는 다양한 제형의 용융 온도(T_m)(melting temperature(T_m))를 평가한 DSC 결과를 도시하고 있다. 도 15A는 유리 DM1 분말(삼각형), mPEG-PDLA-SS-DM1 동결 건조 분말(원), 및 mPEG-PDLA 동결 건조 분말(사각형)을 도시하고 있다. 도 15B는 PEG-PLLA-히드라존-DTX 동결 건조 분말(사각형), mPEG-PDLA-SS-DM1 동결 건조 분말(원), 및 앞서 언급한 두 개의 고분자로 형성된 복합(complex) 동결 건조 분말(삼각형)을 보여주고 있다.

도 16A-16B는 시간 경과에 따른 복합체로부터의 약물 방출을 도시하고 있다. 도 16A는 pH 7.4(정사각형) 및 pH 5.5(원)에서 시간 경과에 따른 복합체로부터의 도제탁셀의 방출을 도시하고 있다; 이 차이는 히드라존 링커의 pH 민감도 때문이다. 도 16B는 글루타치온(GSH)(glutathione(GSH))이 있거나 없는 pH 7.4에서 시간 경과에 따른 전구 약물 D-DM1 제형 및 복합체로부터의 DM1의 방출을 도시하고 있다. 복합체는 GSH(각각 원 및 사각형)가 있는 전구 약물보다 훨씬 느린 방출을 제공하는 반면, 산화 환원에 민감한 이황화 링커를 사용한 DM1 접합은 GSH가 없는 DM1의 초기 방출을 억제한다(복합체는 역삼각형으로 표시되고 전구 약물은 역삼각형과 겹친 삼각형으로 표시됨).

도 17A는 1, 8, 15 및 22일에 주사된 총량이 없는 쥐에서 다양한 제형의 내성을 도시하고 있다. 도 17B는 각각 3회 주사에 대해 주당 3.6mg/kg DM1의 1회 주사, 2회 주사에 대해 2주당 5mg/kg DM1의 1회 주사, 및 단 1회 7mg/kg DM1 주사의 복합 주사(complex injections) 후 3주 동안 총량이 없는 쥐의 체중 변화를 도시하고 있다.

도 18A-18D는 정맥을 통한 피하 BGC-823(위) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 인간 위암 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 60 mm^3 에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 패널 (a)에 화살표로 표시된 날에 입체복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다(즉, 1, 8 및 15일에 주사 당 4mg/kg DM1 및 36mg/kg DTX의 투여량으로 주사). 도 18A는 대조군(사각형) 및 치료군(원)에 대한 종양 크기 측정을 도시하고 있다. 치료군 또는 대조군에서 유의한 체중 감소가 관찰되지 않았다(도 18B). 입체복합체 치료군(도 18D)에서 종양 중량의 더 큰 총 감소와 함께 복합체를 투여한 그룹에 대해 상당한 종양 감소가 달성되었다(절제된 종양은 도 18C에 도시됨).

도 19A-19B는 정맥 주사를 통한 피하 MIA PaCa-2(췌장) 종양 모델에서 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 140 mm^3 에 도달하면,

종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 2주마다 1회씩 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 2회의 주사(즉, 1 및 14일에 주사 당 5mg/kg DM1 및 40mg/kg DTX의 투여량으로 주사) 후, 쥐 한 마리는 24일째에 종양이 없어졌으며(tumor-free), 총 세 마리의 쥐는 38일째까지 종양이 전혀 없었다. 도 19A는 대조군(사각형) 대비 복합체(원)으로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 19B는 실험 29일째의 대조군 쥐(사진의 상단 행) 및 치료된 쥐(사진의 하단 행)를 도시하고 있다.

도 20A-20B는 치료가 정맥 주사를 통해 이루어질 때 피하 MIA PaCa-2에서 생체 내 항종양 효능 및 독성에 대한 복합체 및 전구 약물 간의 비교를 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 140 mm³에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. D-DM1 전구약물의 4회 주사 및 복합체의 2회 주사 후, 거의 동일한 항종양 효과가 관찰되었지만(도 20A, 각각 원 및 사각형), 상기 전구 약물 치료는 쥐의 사망 및 명백한 체중 감소를 유도한 반면(도 20B, 원), 상기 복합체 치료군은 치료 기간 동안 체중 증가를 보였다(도 20B, 사각형).

도 21A-21D는 치료가 정맥 주사를 통해 이루어질 때 피하 Hep 3B2.1-7 (간) 종양 모델에서 생체 내 항종양 효능 및 독성의 복합체 및 대조군(복합체 투여 없음) 간의 비교를 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130 mm³에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 21A는 대조군(사각형)에서 종양 부피가 계속 증가했지만 복합체 치료군(원)에서는 감소했음을 도시하고 있다. 도 21B는 복합체 치료군에 대한 체중은 실험(원) 내내 거의 동일하게 유지되었지만 대조군(사각형)에 대해 상당히 감소했음을 도시하고 있다. 도 21C는 대조군(상단 열) 및 복합체 그룹(하단 열)에서 절제된 종양을 도시하고 있고 도 21D는 대조군(왼쪽 막대) 및 복합체 그룹(오른쪽 막대) 간의 종양 무게 비교를 도시하고 있다.

도 22A-22D는 피하 HT-29(결장) 종양 모델에서 대조군 대비 복합체 치료군에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 쥐의 등에 세포 현탁액을 주사하였고 종양 부피가 약 100 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 22A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 더 낮은 최종 종양 부피(화살표는 주사 날짜를 가리킴)를 나타냈다. 도 22B는 대조군과 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 22C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 22D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 23은 치료가 정맥 주사를 통해 이루어질 때 피하 CNE(비인두) 종양 모델에서 생체 내 항종양 효능에 대한 복합체 및 전구 약물(D-DM1) 간의 비교를 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 100 mm³에 도달하면 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도시된 바와 같이, 동등한 DM1 용량으로, 종양 부피가 전구 약물 그룹(사각형)에서 계속 증가했지만 복합체 치료군에서는 우수한 종양 성장 억제 효능(원)을 나타냈다.

도 24A-24B는 정맥 주사를 통한 피하 NCI-H526(소세포 폐암) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 100 mm³에 도달하면 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 매주 1회 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 3회의 주사 후, 쥐 한 마리는 18일째에 종양이 없어졌으며, 모든 쥐는 32일째까지 종양이 전혀 없었다. 도 24A는 대조군(사각형) 대비 복합체(원)로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 24B는 실험 18일째에 대조군 쥐(사진의 상단 행) 및 치료된 쥐(사진의 하단 행)를 도시하고 있다.

도 25A-25D는 정맥 주사를 통한 피하 NCI-H1975(비소세포 폐암) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 25A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 단 1회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 25B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 25C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 25D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 26A-26D는 피하 MDA-MB-231(삼중 음성 유방암) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있

다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=6$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 26A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 단 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 26B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 26C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내며, 특히 쥐 한 마리는 23일째에 종양이 없어졌다. 도 26D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 27A-27B는 정맥 주사를 통한 피하 MX-1 (유방) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 530 mm^3 에 도달할 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 단 1회 주사 후, 종양 크기는 도 27A와 같이 향후 20일 동안 지속적으로 감소하여 큰 종양에서도 복합체의 효능을 입증했다. 이 치료에 대한 체중 감소는 관찰되지 않았다(도 27B).

도 28A-28D는 피하 MCF-7(유방) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=8$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 28A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 28B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 28C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내며, 특히 쥐 한 마리는 25일째에 종양이 없어졌고, 세 마리의 쥐는 실험 종료 시 종양이 없었다. 도 28D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 29A-29D는 피하 RT112(방광) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 29A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 29B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 29C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 29D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 30A-30D는 피하 T.T(식도) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 110 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 30A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 30B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 30C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 쥐 한 마리는 27일째부터 종양이 없어졌다. 도 30D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 31A-31D는 피하 U251(교 모세포종) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 150 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 31A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 31B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 31C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 31D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 32A-32D는 피하 Caki-1(신장) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 170 mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 32A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 32B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 32C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 32D는 대조군(좌

측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 33A-33D는 피하 NCI-H522(비소세포 폐암) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 33A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 33B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 33C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 쥐 세 마리는 실험 종료시 종양이 없었다. 도 33D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 34A-34D는 피하 NCI-H226(비소세포 폐암) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 120 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=4)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 34A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 34B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 34C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 34D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 35A-35D는 피하 Ovar-3(난소) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 150 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 35A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 단 1회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 35B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 35C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 35D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 36A-36D는 피하 PC-3(전립선) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 36A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사(화살표는 주사 날짜를 가리킴) 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 36B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 36C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 36D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

도 37A-37B는 정맥 주사를 통한 피하 Raji(림프종) 종양 모델에서 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130 mm³에 도달했을 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=4)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 단 1회 주사 후, 쥐 세 마리는 15일째에 종양이 없어졌으며, 모든 쥐는 22일째부터 종양이 전혀 없었다. 도 37A는 대조군(사각형) 대비 복합체(원)으로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 37B는 실험 25일째 대조군 쥐(상단 열) 및 치료된 쥐(하단 열)의 사진을 도시하고 있다.

도 38A-38B는 복합체로 단일 정맥 주사 후 nude 쥐(nude mice)의 혈액 매개 변수를 보여주고 있다. 쥐(그룹 당 4마리)에 복합체를 5mg/kg DM1 및 32.5mg/kg DTX의 투여량으로 단일 정맥 주사했고, 3, 7, 및 14일에 사망했다. 혈액 샘플을 수집하고 다음의 일반적인 매개변수에 대해 분석했다: 백혈구 수(WBC)(white blood cell count(WBC)); 적혈구 수(RBC)(red blood cell count(RBC)); 헤모글로빈 농도(HGB)(hemoglobin concentration(HGB)) 및 혈소판 수(PLT)(platelet count (PLT)). 0일로 표시된 대조군(주사하지 않음)과 비교하였을 때, RBC 및 HGB는 실험 전체에서 통계적 차이를 보이지 않았다. 3일째에는 심지어 더 낮은 WBC 및 PLT가 관찰되었으며, 7일째에 모두 회복되었고 14일째에 정상으로 유지되었다.

도 39는 복합체로 단일 정맥 주사 후 nude 쥐(nude mice)의 임상 화학을 보여주고 있다. 쥐(그룹 당 4마리)에 복합체를 5mg/kg DM1 및 32.5mg/kg DTX의 투여량으로 단일 정맥 주사했고, 3, 7, 및 14일에 사망했다. 혈액 샘플을 수집하고 다음의 일반적인 매개변수에 대해 분석했다: 알라닌 아미노트랜스퍼레이즈(ALT)(alanine

aminotransferase(ALT)); 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이즈(AST)(aspartate aminotransferase (AST)); 알칼리 포스파타제(ALP)(alkaline phosphatase(ALP)), 크레아티닌(CREA)(creatinine(CREA)) 및 요소(UREA)(urea(UREA)). 0 일로 표시된 대조군(주사하지 않음)과 비교하였을 때, ALT 및 AST는 주사 후 상승하였으나, 14일째에 회복되었다. UREA 및 CREA 에는 명백한 차이가 없으므로, 이는 신독성(nephrotoxicity)이 전혀 없음을 의미한다.

도 40 및 41은 CNE(비인두) 종양 모델에서 미치료 군(대조군) 및 전구 약물 치료군(D-DM1) 대비 복합체 치료군(복합체)에 대한 조직학적 분석을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100 mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 4주 연속 매주 D-DM1군에 대해 4mg/kg DM1 및 복합체군에 대해 26mg/kg DTX를 각각각각의 주사했다. 심장, 신장, 비장, 폐 및 간을 채취한 후, 관찰을 위해 절편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색했다. 대조군 및 D-DM1 치료군과 비교하여 복합체 치료는 장기에 어떠한 손상이 유발하지 않았다.

도 42A-42B는 정맥 주사를 통해 피하 Raji(림프종) 종양 모델에서 글루코스를 함유하는 복합체의 생체 내 항종양 효능을 도시하고 있다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130 mm³에 도달하였을 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=4)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 단 1회 주사 후, 쥐 세 마리는 15일째에 종양이 없어졌고, 18일째부터 종양이 전혀 없었다. 도 42A는 대조군(사각형) 대비 복합체로 치료된 군(원)에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 42B는 실험 25일째에 대조군 쥐(상단 열) 및 글루코스를 포함하는 복합체로 치료된 쥐(하단 열)의 사진을 도시하고 있다.

도 43은 입체복합체로 치료하기 전후의 환자 1의 PET/CT 이미지를 도시하고 있다. 비교 결과, 치료로 인해 용골 하 림프절(subcarinal lymph node)의 강도가 상당히 낮아졌다.

도 44는 입체복합체로 치료하기 전후의 환자 3의 시상 MR 이미지를 도시하고 있다. 치료 전, 척후의 시상 MR은 L1에서 S1까지 대부분의 척추관을 차지하는 다수의 크고 불규칙한 모양의 덩어리를 보여주었고, CSF 공간은 최소한으로 보여주었다. 치료 후, MR은 L1에서 S1 사이의 척추관에서 현저하게 감소된 종양 질량을 나타냈다. L4 및 L5 뒤에 남아있는 작은 덩어리로만 기록되어, CSF 공간 및 꼬리말 신경섬유(cauda equine nerve fibers)를 쉽게 식별된다.

도 45는 입체복합체로 치료하기 전후의 환자 4의 PET/CT 이미지를 도시하고 있다. 치료로 인해 종양 크기가 감소했다.

도 46은 입체복합체로 치료하기 전후의 환자 4의 PET/CT 이미지를 도시하고 있다. 종격(mediastinal), 폐문(hilar) 및 복부 대동맥(abdominal aorta) 림프절의 흡수 강도가 감소했다.

도 47은 입체복합체로 치료하기 전후의 환자 4의 PET/CT 이미지를 도시하고 있다. 치료 전, 종양이 두정 흉막(pleural)을 침입한 것으로 나타났다; 그러나, 치료 후, 상기 종양과 두정 흉막이 완전히 분리된 것으로 나타났다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본 물질, 물품, 및/또는 방법이 개시되고 설명되기 이전에, 아래에 기술된 특징들은 특정 화합물, 합성 방법, 또는 용도와 같은 것에 제한되지 않으며, 그에 따라 가변될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 특징을 설명하기 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니라는 점이 또한 이해되어야 한다.
- [0012] 이어지는 명세서 및 청구범위에서, 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 정의되어야 하는 다수의 용어에 대해 참조가 이루어질 것이다:
- [0013] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다는 점을 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "항암제"에 대한 언급은 이러한 2 이상의 이러한 항암제의 혼합물 등을 포함한다.
- [0014] "선택적" 또는 "선택적으로" 는 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없음을 의미하고, 상기 설명은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물은 선택적으로 하나 이상의 표적그룹을 포함할 수 있으며, 여기서 표적그룹은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.

- [0015] 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 주어진 값이 원하는 결과에 영향을 주지 않고 끝점의 "조금 위" 또는 "조금 아래"일 수 있음을 제공함으로써 수치 범위 끝점에 유연성을 제공하기 위해 사용된다. 본 개시 내용의 목적을 위해, "약"은 수치 값 아래 10 %에서 수치 값 초과 10 %까지 확장되는 범위를 지칭한다. 예를 들어, 수치 값이 10 이면, "약 10"은 끝점 9 및 11을 포함하여 9 내지 11을 의미한다.
- [0016] 본 명세서 전체에서, 문맥상 달리 지시하지 않는 한, "포함한다(comprise)"라는 용어, 또는 "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)" 과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계 그룹의 포함을 의미하는 것으로 이해될 것이지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계 그룹의 제외를 의미하는 것으로 이해되지는 않을 것이다. 용어 "포함하다(comprises)" 및 이의 변형은 "이루어지는(consisting of)" 및 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"과 같은 전환 문구로 대체될 수 있는 것으로 또한 고려된다.
- [0017] "혼합" 또는 "혼합물"은 화학 반응 또는 물리적 상호작용이 없을 때 두 성분을 함께 조합하는 것을 의미한다. 용어 "혼합" 및 "혼합물"은 또한 조성물을 생성하기 위해 혼합 시 본 명세서에 기재된 임의의 성분 간의 화학적 상호작용 또는 물리적 상호작용을 포함할 수 있다. 성분은 단독(alone)으로, 물 속에서(in water), 다른 용매 내에서(in another solvent) 또는 용매의 조합(in a combination of solvents)으로 혼합될 수 있다.
- [0018] 본 명세서에 정의된 용어 "고형 종양(solid tumor)"은 일반적으로 낭포(cysts) 또는 액체 영역(liquid areas)을 포함하지 않는 비정상적인 조직 덩어리이다. 고형 종양은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다. 다양한 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포 유형에 따라 명명된다. 고형 종양의 예로는 육종(sarcomas), 암종(carcinomas), 및 림프종(lymphomas)이다.
- [0019] 본 명세서에 정의된 용어 "대상체(subject)"는 암 치료 및/또는 예방이 필요한 임의의 유기체이다. 하나의 특징에 있어서, 상기 대상체는 인간, 길들여진 동물(예를 들어, 개, 고양이, 말), 가축(예를 들어, 소, 돼지), 및 야생 동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유 동물이다.
- [0020] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다(treat)"는 기존 병태의 증상을 유지하거나 감소시키는 것으로 정의된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물은 암 치료에 사용된다.
- [0021] 본 명세서에 사용된 용어 "방지하다(prevent)"는 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생 가능성을 제거하거나 감소시키는 것으로 정의된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물은 종양 세포의 재성장을 방지하거나 종양 세포의 재성장 속도를 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0022] 본 명세서에 사용된 용어 "억제하다(inhibit)"는 화합물의 부재 하에 동일한 활성과 비교할 때 활성을 완전히 제거하거나 활성을 감소시키는 본원에 기재된 화합물의 능력이다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 대상체의 신체에서 암의 성장 및/또는 확산을 억제하기 위해 사용될 수 있다.
- [0023] "생분해성(biodegradable)" 물질은 박테리아, 균류 또는 기타 유기체에 의해, 또는 대상체의 체내 효소에 의해 분해될 수 있다.
- [0024] "생체 적합성(Biocompatible)" 물질은 이식되거나 국소적으로 또는 전신적으로 적용되는 대상체에 해롭거나 유해한 변화를 유발하지 않고 원하는 기능을 수행하는 물질이다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 생체 적합성이 있다.
- [0025] 본 명세서에 사용된 "독성"은 물질이 인간 또는 포유류와 같은 유기체, 또는 상기 유기체 내의 세포에 미치는 유해한 영향을 의미한다. 독성이 높은 화합물 또는 조성물은 의학적 치료물질로 사용하기에 적합하지 않은 반면, 독성이 낮은 화합물 또는 조성물은 의학적 치료물질로 사용하기에 적합하다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물 및 조성물을 낮은 독성을 도시하고 있다.
- [0026] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬기(alkyl group)"는 메틸(methyl), 에틸(ethyl), n-프로필(n-propyl), 이소 프로필(isopropyl), n-부틸(n-butyl), 이소 부틸(isobutyl), t-부틸(t-butyl), 펜틸(pentyl), 헥실(hexyl), 헵틸(heptyl), 옥틸(octyl), 데실(decyl), 테트라데실(tetradecyl), 헥사데실(hexadecyl), 에이코실(eicosyl), 테트라코실(tetracosyl) 등과 같은 1 내지 25 개 탄소 원자의 분지형 또는 비분지형 포화 탄화수소이다. 장쇄 알킬기의 예로는 올레이트기(oleate group) 또는 팔미테이트기(palmitate group)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. "저급 알킬(lower alkyl)" 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기이다.
- [0027] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴기(aryl group)"는 벤젠(benzene), 나프탈렌(naphthalene) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 탄소 기반 방향족 기이다. 용어 "아릴기(aryl group)"는 "헤테로아릴기(heteroaryl

group)" 또한 포함하고, 방향족 기의 고리 내에 포함된 적어도 하나의 헤테로 원자를 갖는 방향족 기로 정의된다. 헤테로 원자의 예로는 질소, 산소, 황, 및 인을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 아릴 기는, 치환되는 경우, 알킬(alkyl), 알키닐(alkynyl), 알케닐(alkenyl), 아릴(aryl), 할라이드(halide), 니트로(nitro), 아미노(amino), 에스테르(ester), 케톤(ketone), 알데히드(aldehyde), 하이드록실(hydroxyl), 카르복실 산(carboxylic acid) 또는 알콕시(alkoxy)를 포함하는 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시기(alkoxy group)"는 RO-로 정의되고, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 알킬기 또는 아릴기이다.

[0029] 용어 "할로젠화 그룹(halogenated group)"은 예를 들어, 적어도 하나 이상의 할로젠(F, Cl, Br, I)을 갖는 알킬기 또는 아릴기와 같은 임의의 유기 그룹이다.

[0030] 조성물 및 물품의 특정 요소에 대한 중량부에 대한 명세서 및 최종 청구 범위에 대한 언급은 요소 또는 구성요소 및 중량부가 표현되는 조성물 또는 기술에서의 임의의 다른 요소 또는 구성요소 사이의 중량 관계를 도시하고 있다. 따라서, 성분 X의 중량부의 2 부분 및 성분 Y, X 및 Y의 중량부의 5 부분을 포함하는 화합물은 2:5의 중량 비율로 존재하며, 화합물에 포함되는 추가 성분에 관계없이 이러한 비율로 존재한다. 특별히 달리 언급되지 않는 한, 성분의 중량 %는 성분이 포함된 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0031] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 복수의 항목, 구조적 요소, 구성 요소, 및/또는 물질은 편의를 위해 공통 목록으로 제시될 수 있다. 그러나, 이러한 목록은 목록의 멤버(member) 각각이 분리되고 고유한 멤버로서 개별적으로 식별되는 것처럼 해석되어야 한다. 따라서 임의의 이러한 목록의 개별 멤버는, 반대의 지시 없이 공통 그룹에서의 표시만을 기반으로 동일한 목록의 임의의 다른 멤버와 동등한 것으로 해석되어서는 안 된다.

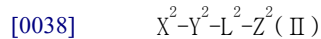
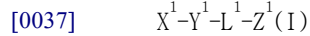
[0032] 농도, 양, 및 기타 수치 데이터는 여기에서 범위 형식으로 표현되거나 제시될 수 있다. 이러한 범위 형식은 단지 편의성 및 간결성을 위해 사용되므로 범위의 한계로 명시적으로 언급된 수치 값을 포함할 뿐만 아니라 수치 값 및 하위 범위 각각이 명시적으로 언급된 것처럼 모든 개별 수치 값 또는 하위 범위가 해당 범위에 포함되는 것으로 유연하게 해석되어야 한다. 예시로서, "약 1 내지 약 5"의 수치 범위는 약 1 내지 약 5의 명시적으로 인용된 값을 포함할 뿐만 아니라 표시된 범위 내의 개별 값 및 하위 범위를 포함하도록 해석되어야 한다. 따라서, 이 수치 범위에는 1, 2, 3, 4, 및 5 개별적인 것뿐만 아니라 2, 3, 및 4와 같은 개별 값, 1 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 5 등과 같은 하위 범위가 이 수치 범위에 포함될 수 있다. 하나의 수치 값만 최소 또는 최대로 인용하는 범위에도 동일한 원리가 적용된다. 또한, 이러한 해석은 범위의 폭이나 설명되는 특성에 관계없이 적용되어야 한다.

[0033] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있거나, 함께 사용될 수 있거나, 제조에 사용될 수 있거나, 생성물인 물질 및 성분이 개시된다. 이들 및 다른 물질이 본 명세서에 개시되고, 이들 물질의 조합, 서브세트(subset), 상호작용, 그룹 등이 개시될 때, 이들 화합물의 다양한 개별적 및 집합적 조합 및 순열 각각에 대한 구체적인 언급이 명시적으로 개시된 것이 아니고, 각각이 구체적으로 고려되고 설명되는 것을 이해한다. 예를 들어, 항암제가 개시 및 논의되고 다수의 상이한 링커가 논의되는 경우, 특별히 반대로 지시되지 않는 한, 가능한 항암제 및 링커의 각각 및 모든 조합이 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 분자 A, B 및 C의 클래스(class), 분자 D, E 및 F의 클래스 및 A + D의 조합 예가 개시된 경우, 각각이 개별적으로 언급되지 않더라도, 각각은 개별적이고 집합적으로 고려된다. 따라서, 이 예시에서, A + E, A + F, B + D, B + E, B + F, C + D, C + E 및 C + F 각각의 조합이 구체적으로 고려되며 A, B, 및 C; D, E 및 F; 및 A + D 조합 예시의 개시로부터 고려되어야 한다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브세트 또는 조합 또한 구체적으로 고려되고 개시된다. 따라서, 예를 들어, A + E, B + F 및 C + E의 하위 그룹이 구체적으로 고려되며 A, B, 및 C; D, E 및 F; 및 A + D 조합 예시의 개시로부터 고려되어야 한다. 이 개념은 개시된 조성물의 제조 및 사용 방법의 단계를 포함하는 본 개시의 모든 특징에 적용되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 따라서, 개시된 방법의 임의의 특정 실시예 또는 실시예의 조합으로 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있다면, 각각의 그러한 조합이 구체적으로 고려되고 개시된 것으로 간주되어야 한다.

[0034] 입체복합체의 성분

[0035] 본 명세서에 개시된 입체복합체는 하나 이상의 항암제를 대상체에 운반하는 데 유용하다. 하나의 특징에 있어서, 입체복합체는 적어도 2개의 성분으로 구성되고, 각각의 성분은 친수성기, 이소택틱 폴리젯산 부분(isotactic polylactic moiety), 링커, 및 항암제를 갖는다.

[0036] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 다음 성분을 갖는다:



[0039] 여기서, X^1 및 X^2 는 친수성기이고; Y^1 및 Y^2 는 PDLA 또는 PLLA이며; L^1 및 L^2 는 절단성 링커이고, Z^1 은 항암제이며, Z^2 는 항암제 또는 조영제이고, Z^2 가 항암제일 때, Z^1 및 Z^2 는 상이한 항암제이고, (1) Y^1 이 PDLA 일 때 Y^2 는 PLLA 이고, Y^1 이 PLLA 일 때 Y^2 는 PDLA이며, (2) 입체복합체의 D-젯산 단위의 총 개수와 입체복합체의 L-젯산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9임.

[0040] 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 입체복합체는, PDLA 및 PLLA 단위가 성분 (I) 및 (II) 형태 내에 존재하는 경우, 수소 결합에 의해 주도되는 광범위한 3 차원 네트워크를 형성한다. 본 명세서에 개시된 입체복합체는 성분 (I) 또는 성분 (II) 단독에 비해 인장 강도, 영률(Young's modulus), 및 파단신율(elongation at break)과 같은 특성들을 향상시켰다. 입체복합체는 높은 안정성 및 가수 분해에 대한 높은 저항성을 가지고 있어, 혈액에서 약물의 조기 방출(즉, 상기 입체복합체가 표적 조직에 도달하기 전의 방출)을 막고 혈액 내에서 상기 입체복합체의 순환 시간을 증가시킨다.

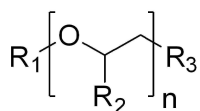
[0041] 도 1은 PDLA 및 PLLA 간의 입체복합화(stereocomplexation)에 기초한 2 개의 상이한 약물을 갖는 예시적인 입체복합체의 개략도를 도시하고 있다. 도 2는 입체복합화를 위한 예시적인 고분자 접합 약물의 개략도를 도시하고 있다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 친수성 요소는 용액으로 투사되는 반면 소수성 요소는 입자 코어에 모인다(도 2A). 절단성 링커를 갖는 소수성 부분에 접합된 항암 약물의 예시는 도 2B에 제공된다. 도 2B를 참조하면, 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1))은 이황화 결합(D-DM1)을 갖는 담체에 연결되고 및 도세탁셀(DTX)은 히드라 존 결합, 에스테르 결합, 또는 이황화 결합(L-DTX)을 갖는 담체에 연결된다.

[0042] 입체복합체를 제조하는데 사용되는 각각의 성분, 및 그 제조 및 사용방법은 본 명세서에 자세히 설명되어 있다.

[0043] a. 친수성기

[0044] 본 명세서에 개시된 입체복합체를 생성하는데 사용되는 성분은 친수성기를 포함한다. 하나의 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)의 X^1 및 X^2 는 상이한 친수성기다. 대안적인 특징에 있어서, X^1 및 X^2 는 동일한 친수성기다. 또 다른 특징에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 폴리알킬렌 글리콜이다.

[0045] 본 명세서에 사용된 "폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)"은 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide) 또는 프로필렌 옥사이드(propylene oxide)과 물(water)의 축합 중합체를 의미한다. 폴리알킬렌 글리콜은 일반적으로 고분자량의 무색 액체로, 물뿐만 아니라 일부 유기 용매에도 용해된다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체 내에서 친수성기는 폴리알킬렌 글리콜이다. 다른 특징에 있어서, 상기 폴리알킬렌 글리콜은 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol) 및/또는 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol)이다. 다른 특징에 있어서, 상기 폴리알킬렌 글리콜은 모노메톡시 폴리 에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이다. 폴리알킬렌 글리콜의 일반적인 구조는 다음과 같다.



[0046]

[0047] 선택된 폴리알킬렌 글리콜에서의 치환은 표 1에 제공된다.

표 1

[0048]

표 1: 폴리알킬렌 글리콜			
화합물 이름	R ₁	R ₂	R ₃
폴리에틸렌 글리콜	H	H	OH
폴리프로필렌 글리콜	H	CH ₃	OH
모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜	CH ₃	H	OH

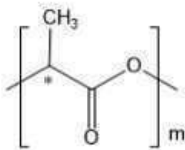
[0049] 추가적인 특징에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜은 말단기(항상은 아니지만, 일반적으로, 하이드록실(Hydroxyls)임)의 화학적 성질이 중합체의 성능에 여전히 영향을 미칠만큼 충분히 낮은 분자량을 갖는다. 친수성에 더하여, 폴리알킬렌 글리콜은 본 명세서에 개시된 입체복합체의 점도를 바꿀 수 있고 에멀전(emulsion)의 형성을 도울 수 있다. 다른 특징에 있어서, 폴리알킬렌 글리콜은 생체 적합성 및/또는 생분해성이다. 또 다른 특징에 있어서, 본 명세서에서 사용된 폴리알킬렌 글리콜 및/또는 다른 친수성기는 무독성이다.

[0050] 하나의 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)의 X^1 및 X^2 가 폴리알킬렌 글리콜인 경우, X^1 및 X^2 는 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 가지거나, 또는 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0051] 또 다른 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 성분 (I) 및 (II)에서 X^1 및 X^2 는 각각 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량, 또는 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 약 5,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 성분 (I) 및 (II)에서 X^1 및 X^2 는 각각 동일한 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0052] **b. PDLA/PLLA**

[0053] 폴리젓산(Polylactic acid)은 젓산에서 추출한 폴리에스테르다. 상기 폴리에스테르는 아래 구조에 표시된 젓산 단위로 구성되며, 여기서 m은 젓산 단위 수를 도시하고 있다. 상기 젓산 단위는 아래 구조에서 별표(*)로 표시된 하나의 카이랄 중심(chiral center)을 가지며, 여기서 m은 젓산 단위의 수이다.



[0054]

[0055] 폴리젓산 중합은 D 또는 L 젓산 또는 이들의 혼합물, 또는 고리형 디에스테르인 락타이드(lactide)로부터 시작할 수 있다. 폴리젓산의 특성은 중합에 사용되는 D 대 L 거울상 이성질체(enantiomers)의 비율을 조절하여 미세하게 조정될 수 있고, 폴리젓산 중합체는 상기 둘의 혼합물보다는 D만 또는 L만인 출발 물질을 사용하여 합성될 수도 있다. D 출발 물질로만 제조된 폴리젓산은 폴리-D-락타이드(PDLA)(poly-D-lactide(PDLA))(즉, D-젓산 단위로만 구성됨)고 지칭되며, 반대로, L 출발 물질로만 제조된 폴리젓산은 폴리-L-락타이드(poly-L-lactide, PLLA)(즉, L-젓산 단위로만 구성됨)로 지칭된다.

[0056] 본 명세서에 사용된 바와 같이, D-젓산 단위 또는 L-젓산 단위는 본 명세서에 개시된 폴리젓산 중합체 내의 단량체 단위를 의미하며, 표 2에서 도시된 바와 같이, D-젓산 단위는 D-젓산 또는 D-락타이드에서 유도되고, 및 L-젓산 단위는 L-젓산 또는 L-락타이드에서 유도된다.

표 2

[0057]

표 2: PDLA 및 PLLA의 출발 물질	
L-젓산	D-젓산
L-락타이드	D-락타이드

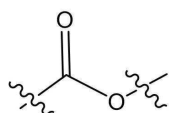
- [0058] 성분 (I) 및 (II)의 폴리젖산은 Y^1 및 Y^2 로 표시되고, 여기서 Y^1 이 PDLA 일때 Y^2 는 PLLA이거나, 대안적으로, Y^1 이 PLLA 일때 Y^2 는 PDLA이다. 하나의 특징에 있어서, 입체복합체의 D-젖산 단위의 총 개수와 입체복합체의 L-젖산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9이다. 다른 특징에 있어서, D-젖산 단위의 총 개수와 L-젖산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1, 0.95:1.05, 1:1, 1.05:0.95 또는 1.1:0.9이다. 하나의 특징에 있어서, D-젖산 단위의 총 개수와 L-젖산 단위의 총 개수의 비율은 1:1에 근접한다. 다시 말해, 일부 특징에 있어서, 입체복합체의 D-젖산 단위 및 L-젖산 단위의 총 개수는 거의 동일하다.
- [0059] PDLA 및 PLLA는 성분 (I) 및 (II)에 존재한다; 그러나, 아래에서 더 상세히 논의되는 바와 같이, PDLA 또는 PLLA를 포함하는 본 명세서의 입체복합체를 제조하기 위해 추가 성분이 사용될 수 있다. 이러한 성분은 입체복합체에 존재하는 D-젖산 단위 또는 L-젖산 단위의 총 개수에 추가된다.
- [0060] 하나의 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA는 약 700 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 약 750 Da 내지 4000 Da, 또는 약 1,000 Da 내지 약 3,000 Da의 분자량을 갖는다. 추가로 이러한 특징에 있어서, PDLA 및 PLLA는 약 700 Da, 750 Da, 800 Da, 900 Da, 1,000 Da, 1,250 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da, 또는 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 1,000 Da 내지 3,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 다른 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA는 동일한 분자량 또는 거의 동일한 분자량을 갖는다.
- [0061] 다른 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)에서 PDLA에 존재하는 D-젖산 단위 및 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위의 수는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100부터이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 10 내지 60)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 다른 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA는 각각 동일한 개수의 D-젖산 단위 및 L-젖산 단위를 갖는다.
- [0062] 성분 (I) 및 (II)의 친수성기는 PDLA 또는 PLLA에 공유결합된다. 하나의 특징에 있어서, 상기 친수성기가 모노 메톡시 폴리에틸렌 글리콜인 경우, 말단 히드록실기는 새로운 에스테르를 형성하도록 PDLA 또는 PLLA의 말단 카르복실기와 반응할 수 있다. 상기 친수성기를 PDLA 또는 PLLA에 결합시키는 예시적인 방법이 실시예에 제공된다.
- [0063] **c. 절단성 링커(Cleavable Linker)**
- [0064] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 절단성 링커를 포함한다. 상기 절단성 링커는 분해 시 항암제가 방출되도록 적어도 하나의 절단기(cleavage group)를 포함한다. 상기 절단기의 절단은, 예를 들어, 효소적 방식으로, 가수분해적 방식으로, 또는 pH 변화에 의해 발생할 수 있다.
- [0065] 하나의 특징에 있어서, 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 L^1 및 L^2 는 상이한 절단성 링커이다. 추가로 이러한 특징에 있어서, L^1 및 L^2 는 상이한 절단기의 존재로 인해 상이한 절단 속도(예를 들어, 가수분해, 효소, pH)를 나타낼 수 있고, 따라서 이들에 연결된 항암제를 상이한 제어 속도로 방출할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 절단성 링커의 선택 및 상기 링커의 가수분해 속도는 항암제의 요구되는 농도를 감소시킬 수 있거나 입체복합체에 존재하는 항암제의 시너지 효과를 향상시킬 수 있다. 따라서, L^1 및 L^2 는 2개의 상이한 항암제의 순차적 또는 동시 방출을 달성하기 위해 선택될 수 있다. 대안적인 특징에 있어서, L^1 및 L^2 는 동일한 절단성 링커이다.
- [0066] 하나의 특징에 있어서, L^1 및 L^2 는 독립적으로 이황화기, 에스테르기, 히드라존기, 아세탈기, 이민기, 사이오프로피오네이트기, 아미드기, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 절단기를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0067] 상기 절단성 링커 분자는 하나 이상의 이들 기를 포함할 수 있다. 상기 절단성 링커는 또한 절단성 링커가 PDLA 또는 PLLA에 공유결합될 수 있도록 추가 작용기를 포함할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 절단성 링커는 새로운 공유결합을 생성하도록 PDLA 또는 PLLA의 말단 히드록실기와 반응할 수 있는 작용기를 포함한다. 예를 들어, 상기 절단성 링커는 PDLA 또는 PLLA의 히드록실기와 반응하는 카르복실기(예를 들어, 카르복실산, 에스테르, 무수물)를 포함할 수 있다. 절단성 링커를 PDLA 또는 PLLA에 결합시키기 위한 예시적인 방법이 본 명세서의 실시예 및 도면에 제공된다.

[0068] 이황화기

[0069] 본 명세서에서 사용되는 이황화기는 (-S-S-) 구조를 갖는 작용기이다. 상기 이황화기가 절단되면, 항암제가 방출된다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 이황화기를 포함한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 이황화기는 글루타치온 산화환원 민감성을 가진다. 암세포의 글루타치온(GSH)(Glutathione(GSH))은 발암성 기전의 조절과 관련이 있다; 세포 독성 약물, 전리 방사선, 및 일부 사이토카인에 대한 민감성; DNA 합성; 및 세포 증식 및 사멸. GSH는 상응하는 티올을 생성하기 위해 입체복합체에 존재하는 항암제를 방출하기 위해 이황화 결합을 절단할 수 있다. 이황화기를 갖는 대표적인 링커는 본 명세서에 제공된다.

[0070] 에스테르기

[0071] 본 명세서에 사용되는 에스테르기는 다음 구조를 갖는 작용기이다.

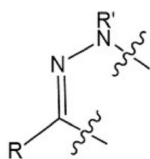


[0072]

[0073] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 에스테르기를 포함한다. 상기 에스테르기가 절단되면, 항암제가 방출된다. 에스테르기를 갖는 절단성 링커를 제조 및 사용하는 예시적 방법은 본 명세서의 실시예 및 도면에 제공된다.

[0074] 히드라존기

[0075] 본 명세서에 사용되는 히드라존기는 다음 구조를 갖는 작용기이며, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이할 수 있다.

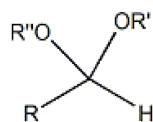


[0076]

[0077] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 히드라존기를 포함한다. 상기 히드라존기가 절단되면, 항암제가 방출된다. 히드라존기를 갖는 절단성 링커를 제조 및 사용하는 예시적 방법은 본 명세서의 실시예 및 도면에 제공된다.

[0078] 아세탈기

[0079] 본 명세서에 사용되는 아세탈기는 다음 구조를 갖는 작용기이며, 여기서 R, R', 및 R''는 동일하거나 상이할 수 있다.

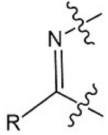


[0080]

[0081] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 아세탈기를 포함한다. 상기 아세탈기가 절단되면, 항암제가 방출된다.

[0082] 이핀기

[0083] 본 명세서에 사용되는 이민기는 다음 구조를 갖는 작용기이다.

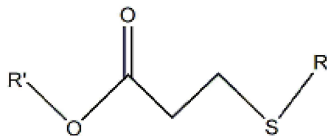


[0084]

[0085] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 이민기를 포함한다. 상기 이민기가 절단되면, 항암제가 방출된다.

[0086] β -사이오프로피오네이트기

[0087] 본 명세서에 사용되는 β -사이오프로피오네이트기는 다음 구조를 갖는 작용기이며, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이할 수 있다.

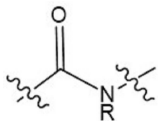


[0088]

[0089] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 β -사이오프로피오네이트기를 포함한다. 상기 β -사이오프로피오네이트기가 절단되면, 항암제가 방출된다.

[0090] 아미드기

[0091] 본 명세서에 사용되는 아미드기는 다음 구조를 갖는 작용기이다.



[0092]

[0093] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 L^1 또는 L^2 또는 L^1 및 L^2 양자는 아미드기를 포함한다. 상기 아미드기가 절단되면, 항암제가 방출된다.

[0094] d. 항암제

[0095] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 2 이상의 항암제를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "항암제"는 대상체의 신체에서 암 세포를 죽이거나, 대상체에서 암의 성장을 늦추거나, 대상체에서 암이 퍼지는 것을 방지하거나, 또는 수술로 제거된 종양의 재발을 방지하기 위해 사용되는 화합물이다. 항암제는 DNA를 알킬화(DNA 복제 효소에 의한 코일링(coiling) 및 인식을 방해할 수 있음)하거나, DNA의 생성을 방해하거나, 암세포의 단백질의 생성을 방해하거나, 암세포의 분열을 방지하거나, 또는 호르몬에 의존하는 암의 성장을 늦추는 것을 포함하는 다양한 방법으로 작동할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 항암제는 절단성 링커에 공유결합된다.

[0096] 입체복합체에 존재하는 각각의 항암제의 상대적인 양은 특정 유형의 암에 대한 추가적인 및/또는 시너지적인 치료 효과를 달성하기 위해 가변될 수 있다. 입체복합체의 이러한 특징은 아래에 자세히 설명된다.

[0097] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 파클리탁셀(paclitaxel), 독소루비신(doxorubicin), 겐시타빈(gemcitabine), 시스플라틴(cisplatin), 메토트렉세이트(methotrexate), 5-플루오로우리실(5-fluorouracil), 베틀린산(betulinic acid), 암포테리신 B(amphotericin B), 디아제팜(diazepam), 니스타틴(nystatin), 프로포폴(propofol), 테스토스테론(testosterone), 도세탁셀(docetaxel), 마이탄시노이드(maytansinoid), PD-1 억제제(PD-1 inhibitor), PD-L1 억제제(PD-L1 inhibitor), 단백질 키나제 억제제(protein kinase inhibitor), P-당 단백질 억제제(P-glycoprotein inhibitor), 자가포식 억제제(autophagy inhibitor), PARP 억제제(PARP inhibitor), 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor), 단일클론 항체(monoclonal antibody), 광감각제(photosensitizer), 방사선 감작제(radiosensitizer), 인터루킨(interleukin), 항안드로젠(antiandrogen), 또

는 이들의 임의의 조합이다. 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제가 마이탄시노이드(maytansinoid)인 경우, 안사미토신(ansamitocin), 메르탄신(mertansine, DM1), 라브탄신(ravtansine), 또는 다른 마이탄시노이드일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 항암제는 동시에 다수의 상기 범주에 속할 수 있다. 예를 들어, 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor)는 항안드로겐(antiandrogen)일 수 있고, PD-1 억제제(PD-1 inhibitor)는 단일클론 항체(monoclonal antibody)일 수 있다.

[0098] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. PD-1 억제제 및 PD-L1 억제제는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-1)(death-ligand 1(PD-L1))과 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1(PD-1)의 연관성을 억제하는 면역 체크포인트 억제제이다. 이 단백질-리간드 상호작용은 특정 유형의 암에서 면역계의 억제에 관여한다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 PD-1 및/또는 PD-L1 억제제를 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 PD-1 억제제는 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), 피딜리주맙(pidilizumab), AMP-224, AMP-514, 또는 PDR001 일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 더발루맙(durvalumab), 또는 BMS0936559일 수 있다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 암세포의 PD-L1이 T-세포의 PD-1과 상호작용할 때, T-세포 기능 신호가 감소하여 면역계가 종양 세포를 공격하는 것을 방지한다. 따라서, 이러한 상호작용의 차단은 면역 체계를 종양 세포를 표적으로 삼는 것을 허용한다. 하나의 특징에 있어서, 진행성 흑색종(advanced melanoma), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 신장세포 암종(renal cell carcinoma), 방광(bladder), 암(cancer), 호치킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 및 기타 암은 PD-1 및 PD-L1 억제제에 의해 치료될 수 있다.

[0099] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 단일클론 항체(monoclonal antibody)이다. 단일클론 항체 요법에서, 단일클론 항체는 표적 세포 및/또는 단백질에 단일특이적으로 결합하여, 해당 세포를 공격하기 위해 대상체의 면역 체계를 자극한다. 일부 특징에 있어서, 단일클론 항체 요법은 방사선 요법과 함께 사용된다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 단일클론 항체를 포함한다. 상기 단일클론 항체는 무린(접미사 -omab)(murine(suffix -omab)), 키메라(접미사 -ximab) (chimeric(suffix -ximab)), 인간화(접미사 -zumab)(humanized(suffix -zumab)), 또는 인간(접미사 -umab)(human(suffix -umab))일 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 단일클론 항체는 라무시루맙(ramucirumab), 3F8, 8H9, 아바고보맙(Abagovomab), 아비주투맙(Abituzumab), 아달리무맙(Adalimumab), 아프투주맙(Afutuzumab), 알라시주맙 페골(Alacizumab pegol), 아마투시맙(Atatuximab), 아나토모맙 마페나톡스(Anatumomab mafenatox), 안데칼릭시맙(Andecaliximab), 아네투맙 라브탄신(Anetumab ravtansine), 아폴리주맙(Apolizumab), 아르시투모맙(Arcitumomab), 아스크린바쿠맙(Ascrinvacumab), 아테졸리주맙(Atezolizumab), 아벨루맙(Avelumab), 아진투시주맙 베도틴(Azintuxizumab vedotin), 바비투시맙(Bavituximab), BCD-100, 벨란타맙 마포도틴(Belantamab mafodotin), 벨리무맙(Belumumab), 베마리투주맙(Bemarituzumab), 베실레소맙(Besilesomab), 베바시주맙(Bevacizumab), 비바투주맙 메르탄신(Bivatuzumab mertansine), 브렌투시맙 베도틴(Brentuximab vedotin), 브론틱투주맙(Brontictuzumab), 카비랄리주맙(Cabiralizumab), 카미단루맙 테시린(Camidanolumab tesirine), 캄렐리주맙(Camrelizumab), 칸투주맙 메르탄신(Cantuzumab mertansine), 칸투주맙 라브탄신(Cantuzumab ravtansine), 카로투시맙(Carotuximab), 카투막소맙(Cantumaxomab), cBR96-독소루비신 면역접합체(cBR96-doxorubicin immunoconjugate), 세미플리맙(Cemiplimab), 세르구투주맙 아무날류킨(Cergutuzumab amunaleukin), 세트레리맙(Cetrelimab), 세투시맙(Cetuximab), 시비사타맙(Cibisatamab), 시타투주맙 보가톡스(Citatuzumab bogatox), 식수투무맙(Cixutumumab), 클리바투주맙 테트라세탄(Clivatuzumab tetraxetan), 코드리투주맙(Codrituzumab), 코페투주맙 페리도틴(Cofetuzumab pelidotin), 콜투시맙 라브탄신(Coltuximab ravtansine), 코나투무맙(Conatumumab), 쿠사투주맙(Cusatuzumab), 다세투주맙(Dacetuzumab), 달로투주맙(Dalotuzumab), 다라투무맙(Daratumumab), 뎀시주맙(Demcizumab), 데닌투주맙 마포도틴(Denintuzumab mafodotin), 데파투시주맙 마포도틴(Deplatuxizumab mafodotin), 데를로투시맙 비오틴(Derlotuximab biotin), 데투모맙(Detumomab), 디누투시맙(Dinutuximab), 드로지투맙(Drozitumab), DS-8201, 둘리고투주맙(Duligotuzumab), 두르발루맙(Durvalumab), 두깃기투맙(Dusigitumab), 두보투시주맙(Duvortuxizumab), 에트로멕시맙(Ecromeximab), 에드레콜로맙(Edrecolomab), 엘젠티맙(Elgemtumab), 엘로투주맙(Elotuzumab), 에막투주맙(Emactuzumab), 에미베투주맙(Emibetuzumab), 에나포토맙 베도틴(Enapotomab vedotin), 에나바투주맙(Enavatuzumab), 엔포르투맙 베도틴(Enfortumab vedotin), 엔노블리투주맙(Enoblituzumab), 엔시투시맙(Ensituximab), 에프라투주맙(Epratuzumab), 에르투막소맙(Ertumaxomab), 에타라시주맙(Etaracizumab), 파리시맙(Faricimab), 팔레투주맙(Farletuzumab), FBT05, 피클라투주맙(Ficlatuzumab), 피기투무맙(Figitumumab), 플란보투맙(Flanvotumab), 플로테투주맙(Flotetuzumab), 푸투시맙(Futuximab), 갈릭시맙(Galiximab), 간코타맙(Gancotamab), 가니투맙(Ganitumab), 가티포토주맙(Gatipotozumab), 겐투주맙 오조가미신(Gemtuzumab ozogamicin), 기렌투시맙(Girentuximab), 글렘바투무맙 베

도틴(Glembatumumab vedotin), IBI308, 이브리투모맵 티우세탄(Ibritumomab tiuxetan), 이크루쿠맵 (Icrucumab), 일라다투주맵 베토딘(Iladatuzumab vedotin), IMAB362, 이말루맵(Imalumab), 임가투주맵 (Imgatuzumab), 인다툽시맵 라브탄신(Indatuximab ravtansine), 인두사투맵 베토딘(Indusatuzumab vedotin), 이 네빌리주맵(INebilizumab), 인테투무맵(INTetumumab), 이필리무맵(Ipilimumab), 이라투무맵(Iratumumab), 이사 툽시맵(Isatuximab), 이스티라투맵(Istiratuzumab), 라베투주맵(Labetuzumab), 라크노투주맵(Lacnotuzumab), 라 디라투주맵 베토딘(Ladiratuzumab vedotin), 렌질루맵(Lenzilumab), 렉사투무맵(Lexatumumab), 리파스투주맵 베토딘(Lifastuzumab vedotin), 론카스툽시맵 테시린(Loncastuximab tesirine), 로사투시주맵 베토딘 (Losatuxizumab vedotin), 릴로토맵 사테트락세탄(Lilotomab satetraxetan), 린투주맵(Lintuzumab), 리릴루맵 (Lirilumab), 로르보투주맵 메르탄신(Lorvotuzumab mertansine), 루카투무맵(Lucatumumab), 루밀릭시맵 (Lumiliximab), 룸레투주맵(Lumretuzumab), MABp1, 마파투무맵(Mapatumumab), 마르게툽시맵(Margetuximab), 마 투주맵(Matuzumab), 밀라투주맵(Milatuzumab), 미르베툽시맵 소라브탄신(Mirvetuximab soravtansine), 미모투 맵(Mitumomab), 모도툽시맵(Modotuximab), 모가물리주맵(Mogamulizumab), 모날리주맵(Monalizumab), 모수네투 주맵(Mosunetuzumab), 목세투모맵 파수도툽스(Moxetumomab pasudotox), 나콜로맵 타페나툽스(Nacolomab tafenatox), 나프투모맵 에스타페나툽스(Naptumomab estafenatox), 나르나투맵(Narnatumab), 나비식시주맵 (Navicixizumab), 낙시타맵(Naxitamab), 네시투무맵(Necitumumab), 네스바쿠맵(Nesvacumab), 니모투주맵 (Nimotuzumab), 니볼루맵(Nivolumab), 노페투모맵 메르펜탄(Nofetumomab merpentan), 오비누투주맵 (Obinutuzumab), 오카라투주맵(Ocaratuzumab), 오파투무맵(Ofatumumab), 올라라투맵(Olaratumab), 올레클루맵 (Oleclumab), 오르나투주맵(Onartuzumab), 온툽시주맵(Ontuxizumab), 오포르투주맵 모나툽스(Oportuzumab monatox), 오레고보맵(ORegovomab), 오틀레르투주맵(Otlertuzumab), 팜레블루맵(Pamrevlumab), 파니투무맵 (Panitumumab), 판코맵(Pankomab), 파르사투주맵(Parsatuzumab), 파소툽시주맵(Pasotuxizumab), 파트리투맵 (Patritumab), PDR001, 펄브롤리주맵(Pembrolizumab), 펄투모맵(Pemtumomab), 페르투주맵(Pertuzumab), 피딜리 주맵(Pidilizumab), 피나투주맵 베토딘(Pinatuzumab vedotin), 폴라투주맵 베토딘(Polatuzumab vedotin), 프리 투무맵(Pritumumab), 라코투모맵(Racotumomab), 라드레투맵(Radretumab), 라무시루맵(Ramucirumab), 릴로투무 맵(Rilotumumab), 리툽시맵(Rituximab), 로바투무맵(Robatuzumab), 로스만투주맵(Rosmantuzumab), 로발피투주 맵 테시린(Rovalpituzumab tesirine), 사시투주맵 고비테칸(Sacituzumab govitecan), 사말리주맵 (Samalizumab), 삼로타맵 베토딘(Samrotamab vedotin), 세리반투맵(Seribantumab), 시브로투주맵 (Sibrotuzumab), SGN-CD19A, 실툽시맵(Siltuximab), 시르트라투맵 베토딘(Sirtratuzumab vedotin), 소피투주맵 베토딘(Sofituzumab vedotin), 솔리토맵(Solitomab), 스파탈리주맵(Spartalizumab), 타발루맵(Tabalumab), 타 카투주맵 테트라세탄(Tacatuzumab tetraextan), 타피투무맵 팍툽스(Tapitumumab paptox), 타렉스투맵 (Tarextumab), 타볼리맵(Tavolimab), 텔리소투주맵 베토딘(Telisotuzumab vedotin), 테나투모맵(Tenatumomab), 테포티디맵(Tepotidimab), 테툴로맵(Tetulomab), TGN1412, 티가투주맵(Tigatuzumab), 티미구투주맵 (Timigituzumab), 티라고투맵(Tiragotumab), 티스렐리주맵(Tislelizumab), 티소투맵 베토딘(Tisotumab vedotin), TNX-650, 토무즈투시맵(Tomuzutuximab), 토베투맵(Tovetumab), 트라스투주맵(Trastuzumab), 트라스 투주맵 엠탄신(Trastuzumab emtansine), TRBS07, 트레멜리루맵(Tremelimumab), 투코투주맵 셀모류킨 (Tucotuzumab celmoleukin), 유피리툽시맵(Ublituximab), 울로쿠피루맵(Ulocuplumab), 유피렐루맵(URelumab), 우 토밀루맵(Utomilumab), 바다스툽시맵 탈리린(Vadastuximab talirine), 반도르투주맵 베토딘(Vandortuzumab vedotin), 반티크투맵(Vantictumab), 바누시주맵(Vanucizumab), 바리사쿠맵(Varisacumab), 바를리루맵 (Varlilumab), 벨투주맵(Veltuzumab), 베센쿠맵(Vesencumab), 볼로식시맵(Volociximab), 본레롤리주맵 (Vonlerolizumab), 보르세투주맵 마포도틴(Vorsetuzumab mafodotin), 보투무맵(Votumumab), XMAB-5574, 잘루투 무맵(Zalutumumab), 자툽시맵(Zatuximab), 제노쿠투주맵(Zenocutuzumab), 졸베툽시맵(Zolbetuximab), 또는 토 시투모맵(tositumomab)이다. 다른 특징에 있어서, 단일클론 항체는, 예컨대 비호치킨 림프종(non-Hodgkins lymphoma) 뿐만 아니라 신경 모세포종(neuroblastoma), 육종(sarcoma), 전이성 뇌암(metastatic brain cancers), 난소 암(ovarian cancer), 전립선 암(prostate cancer), 삼중 음성 유방암을 포함한 유방암(breast cancers including triple-negative breast cancer), 림프종(lymphoma), 비소세포 폐 암종(non-small cell lung carcinoma), 위암(gastric cancer), 위식도 경계부 선암(gastroesophageal junction adenocarcinoma), 혈 액암(hematological cancers), 흑색종(melanoma), 편평세포암(squamous cell carcinoma), 호치킨 림프종 (Hodgkin's lymphoma), 역형성 대세포 림프종(anaplastic large-cell lymphoma), 췌장암(pancreatic cancer), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 결장 직장암(colorectal cancer), 혈관 육종(angiosarcoma), 두경부암(head and neck cancer), 난소암(ovarian cancer), 고형 종양(solid tumors), 다발성 골수종(multiple myeloma), 교 모세포종(glioblastoma), 고환암(testicular cancer), B-세포 악성 종양(B-cell malignancies), 요로암

(urothelial cancer), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 선피질 암종(adenocortical carcinoma), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia), 투명 세포 신장 세포 암종(clear cell renal cell carcinoma), 만성 골수단구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia), 청소년 골수단구성 백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia), 소세포 폐암(small cell lung carcinoma), 유모 세포 백혈병(hairy cell leukemia), 신장 세포 암종(renal cell carcinoma), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 신경교종(glioma), 만성 림프 백혈병(chronic lymphatic leukemia), 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma), 및 기타 암을 포함하는 진행성 악성 종양(advanced malignancies) 및 림프종(lymphomas)을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0100] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 감광제이다. 감광제는 세포 사멸을 유도하도록 빛 및 분자 산소와 함께 사용된다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 감광제를 포함한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 우선 감광제는 감광제가 치료할 조직 내의 임계 농도에 도달할 때까지 빛이 없는 상태에서 투여된다. 그 후, 감광제는 근처 건강한 조직에 대한 손상을 최소화하면서 감광제를 활성화하기에 충분한 수준의 빛에 노출되어 활성화된다. 추가적인 특징에 있어서, 두경부, 폐, 방광, 및 피부의 악성 암(카포시 육종(Kaposi's sarcoma) 및 피부 비흑색종 피부암(cutaneous non-melanoma skin cancer)을 포함), 전이성 유방암, 위장관 암, 및 방광암은 특히 감광제에 민감할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 감광제는 포르피린, 염소, 또는 염료일 수 있다. 다른 특징에 있어서, 상기 감광제는 5-아미노레볼린산(Levulan)(5-aminolevulinic acid(Levulan)), 실리콘 프탈로시아닌 Pc 4(silicon phthalocyanine Pc 4), 나프탈로시아닌(naphthalocyanines), 메탈로-나프탈로시아닌(metallo-naphthalocyanines), 주석(IV) 퍼푸린(tin(IV) purpurins), 구리 옥타에틸벤조클로린(copper octaethylbenzochlorin), 아연(II) 퍼푸린(zinc(II) purpurins), m-테트라하이드록시페닐클로린(m-tetrahydroxyphenylchlorin), 모노-L-아스파틸 클로린 e6(mono-L-aspartyl chlorine e6), 알루메라(Allumera), 포토프린(Photofrin), 비수다인(베르테포핀)(Visudyne(Verteporfin)), 포스칸(Foscan), 메트빅스(Metvix), 헥스빅스(Hexvix), 시스뷰(Cysview), 레이저피린(Laserphyrin), 안트린(Antrin), 포토클로르(Photochlor), 포토센스(Photosens), 포트렉스(Photrex), 퍼리틴(Purlytin), 루텍스(Lutex), 루마칸(Lumacan), 세비라(Cevira), 비소낙(Visonac), BF-200 ALA, 암피넥스(Amphinez), 아자디피로메텐(azadipyrrmethenes), 아연 프탈로시아닌(zinc phthalocyanine), 또는 다른 감광제일 수 있다.

[0101] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 단백질 키나제 억제제이다. 단백질 키나제 억제제는 하나 이상의 단백질 키나제의 작용을 차단한다. 단백질 키나제는 특정 유형의 암에서 과발현 될 수 있다. 일부 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 단백질 키나제 억제제를 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 단백질 키나제 억제제는 아파타니브(afatinib), 악시티니브(axitinib), 보수티니브(bosutinib), 세툽시맙(cetuximab), 코비메티닙(cobimetinib), 크리조티닙(crizotinib), 카보자니티닙(cabozantinib), 다사티니브(dasatinib), 엔트렉티닙(entrectinib), 에를로티니브(erlotinib), 포스타마티니브(fostamatinib), 제피티니브(gefitinib), 이브루티니브(ibrutinib), 이마티니브(imatinib), 라파티닙(lapatinib), 렌바티닙(lenvatinib), 무브리티닙(mubritinib), 닐로티니브(nilotinib), 파조파니브(pazopanib), 페가타닙(pegaptanib), 룩소리티닙(ruxolitinib), 소라페니브(sorafenib), 수니티니브(sunitinib), SU6656, 반데타니브(vandetanib), 베무라페니브(vemurafenib), 또는 다른 단백질 키나제 억제제일 수 있다. 일부 특징에 있어서, 단백질 키나제 억제제는 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 신장세포종(renal cell carcinoma), 만성 근육성 백혈병(chronic myelogenous leukemia), 진행성 흑색종(advanced melanoma), 전이성 수질 갑상선암(metastatic medullary thyroid cancer), 신경 모세포종(neruoblastoma), 결장 직장암(colorectal cancer), 유방암(breast cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 신장암(renal cancer), 골수 섬유증(myelofibrosis), 신장세포 암종(renal cell carcinoma), 또는 위장 기질 종양(gastrointestinal stromal tumors)에 특히 유용하다.

[0102] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 p-당단백질 억제제일 수 있다. P-당단백질은 무차별적 약물 배출 펌프이고 종양 부위에서 약물의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, p-당단백질 억제제는 항암제의 세포 내 축적을 향상시킬 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 이는 p-당단백질 수송체에 결합하여 항암제의 막횡단 수송을 억제함으로써 달성될 수 있다. 막횡단 수송의 억제는 항암제의 세포 내 농도를 증가시킬 수 있으며, 궁극적으로 세포독성을 향상시킬 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제는 베라파밀(verapamil), 사이클로스포린(cyclosporine), 타목시펜(tamoxifen), 칼모둘린 길항제(calmodulin antagonist), 텍스데라파밀(dexverapamil), 텍스니굴디파인(dexniguldipine), 발스포다(PSC 833)(valspodar(PSC 833)), 비리코다르(VX-710)(biricodar(VX-710)), 타리퀴다르(XR9576)(tariquidar(XR9576)), 조스퀴다르(LY335979)(zosuquidar(LY335979)), 라니퀴다르(R101933)(laniquidar(R101933)), 엘라크리달(GF120918)(elacridar(GF120918)), 텀코다르(VX-

853)(timcodar(VX-853)), 택시폴린(taxifolin), 나린제닌(naringenin), 디오스민(diosmin), 퀘르세틴(quercetin), 딜티아젠펜(diltiazem), 베프리딜(bepiridil), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 펠로디핀(felodipine), 이즈라디핀(isradipine), 트리플루오페라진(trifluoperazine), 클로펜티솔(clophenxol), 트리플루오프로마진(trifluopromazine), 플루펜티솔(flupenthixol), 에모파밀(emopamil), 갈로파밀(gallopamil), Ro11-2933, 아미오다론(amiodarone), 클라리스로마이신(clarithromycin), 콜히친(colchicines), 에리트로마이신(erythromycin), 란소프라졸(lansoprazole), 오메프라졸(omeprazole), 다른 수소펌프 억제제(another proton-pump inhibitor), 파록세틴(paroxetine), 서트랄린(sertraline), 퀴니딘(quinidine), 또는 이들의 임의의 조합이다. 하나의 특징에 있어서, p-당단백질 억제제는 병용 요법의 일부를 포함하여 약물 내성암을 치료하는 데 특히 효과적이다.

[0103] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 자가포식 억제제이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 자가포식은 피소좀에 의존하는 세포 내 분해 메커니즘이다. 자가포식은 일부 단백질을 포함한 여러 단백질을 포함한다. 자가포식 억제제는 자가포식의 초기단계(즉, 핵심 자가포식 기작의 초기 단계에 포함된 경로)를 표적으로 할 수 있거나 후기 단계(즉, 리소좀의 기능)를 표적으로 할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 자가포식 억제제를 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 자가 포식 억제제는 3-메틸아데닌(3-methyladenine), 워트만닌(wortmannin), LY294002, PT210, GSK-2126548, 스파우틴-1(spautin-1), SAR405, 화합물 31(compound 31), VPS34-IN1, PIK- $\pm$ I, 화합물 6(compound 6), MRT68921, SBI-0206965, 펩스탐틴 A(pepstatin A), E64d, 바필로마이신 A1(bafilomycin A1), 클로미프라민(clomipramine), 루칸톤(lucanthone), 클로로퀸(chloroquine), 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), Lys05, ARN5187, 화합물 30(compound 30), 또는 다른 자가포식 억제제일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 자가포식 억제제는 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia), 전이성 전립선 암(metastatic prostate cancer), 거세 불응성 전립선 암(castrate refractory prostate cancer), 전이성 결장직장암(metastatic colorectal cancer), 유방암(breast cancer), 뇌 전이(brain metastases), 재발성 및 불응성 다발성 골수종(relapsed and refractory multiple myeloma), 다형성 교아종(glioblastoma multiform), 및 다른 암일 수 있다.

[0104] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 방사선 감작제이다. 방사선 감작제는 종양 세포를 방사선 요법에 더 민감하게 만든다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 방사선 감작제를 포함한다. 하나의 특징에 있어서, 상기 방사선 감작제는 플루오로피리미딘(fluoropyrimidine), 젬시타빈(gemcitabine), 백금 유사체(platinum analog), 예를 들어 시스플라틴(cisplatin), NBTXR3, 니모랄(Nimoral), 트랜스 나트륨 크로세티네이트(trans sodium crocetin), NVX-108, 미소니다졸(misonidazole), 메트로니다졸(metronidazole), 티라파자민(tirapazamine), 또는 다른 방사선 감작제이다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 방사선 감작제는 종양 세포, 특히 방사선 요법으로 인한 DNA 손상이 있는 세포에서 세포주기 체크포인트의 조절을 방해한다. 일부 방사선 감작제는 DNA 가닥을 교차 연결하여 방사선 요법으로 인한 손상을 악화시킬 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 방사선 감작제는 사지 및 몸통 벽의 연조직 육종(soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma), 전립선 암(prostate cancer), 구강의 편평 세포암(squamous cell cancer of the oral cavity), 두경부의 편평 세포암(squamous cell carcinoma of the head and neck), 및 교모세포종(glioblastoma)에 특히 유용할 수 있다.

[0105] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 PARP 억제제이다. PARP 억제제는 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(poly ADP ribose polymerase)에 대해 작용한다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 PARP 억제제를 포함한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, PARP 억제제는 PARP 활성을 차단하여 DNA 손상의 복구를 방지하고, DNA 손상 부위에 PARP 단백질을 국소화하여 DNA 복제를 차단하여 세포독성을 일으킬 수 있다. 하나의 특징에 있어서, PARP 억제제는 재발성 백금-민감성 난소암(recurrent platinum-sensitive ovarian cancer), BRCA1, BRCA2 또는 PALB2 돌연변이를 갖는 종양(tumors with BRCA1, BRCA2, or PALB2 mutations), PTEN-결함성 종양(PTEN-defective tumors), 산소가 낮은 빠르게 성장하는 종양(fast-growing tumors that are low in oxygen), 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer), 난관암(fallopian tube cancer), 원발성 복막암(primary peritoneal cancer), 편평 세포 폐암(squamous cell lung cancer), 혈액 악성 종양(hematological malignancies), 진행성 또는 재발성 고형 종양(advanced or recurrent solid tumors), 비세포 폐암(non-small cell lung cancer), 삼중 음성 유방암(triple-negative breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 전이성 유방암 및 난소암(metastatic breast and ovarian cancer), 및 전이성 흑색종(metastatic melanoma)에 대해 효과적이다. 하나의 특징에 있어서, 상기 PARP 억제제는 MK-4827(니라파립(niraparib)으로도 알려짐), 루카파립(rucaparib), 이니파립(iniparib), 탈라코파립(talazoparib), 올라파립(olaparib), 벨리파립(veliparib), CEP

9722, E7016, BGB2-290, 3-아미노벤즈아미드(3-aminobenzamide), 또는 다른 PARP 억제제이다.

[0106] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 인터루킨이다. 인터루킨은 일반적으로 백혈구에 의해 발현되는 사이토카인 또는 신호 분자이다. 일부 특징에 있어서, 외부에서 합성된 인터루킨은 암 치료제로 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본원에 개시된 조성물은 하나 이상의 인터루킨을 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 인터루킨은 프로루킨®(IL-2 및 알데스루킨으로도 알려짐) 또는 다른 인터루킨일 수 있다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 인터루킨은 킬러 T 세포 및 기타 면역 세포의 성장을 촉진하여 새로운 종양 세포와 관련된 대상체의 면역 체계 기능을 향상시키는데 도움이 될 수 있다. 다른 특징에 있어서, 인터루킨은 신장암 및 흑색종에 효과적일 수 있다.

[0107] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제는 파라마이신(rapamycin)의 기계적 표적을 억제하는 약물이다. mTOR는 세린/트레오닌-특이적 단백질 키나제이고 대사, 성장, 및 세포 증식 조절에 중요하다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 mTOR 억제제를 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 mTOR 억제제는 라파마이신(rapamycin), 시롤리무스(silormimus), 템시로리무스(temsirolimus), 에베로리무스(everolimus), 리다포롤리무스(ridaforolimus), 데포롤리무스(deforolimus), 닥톨리십(dactolisib), 사파니세르티프(sapanisertib), AZD8055, AZD2014, 또는 다른 mTOR 억제제일 수 있다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, mTOR 억제제는 종양 혈관 형성과 관련된 과정을 포함하여 다양한 사이토카인에 의해 유도된 T-세포 증식 및 증식적 반응에 대해 작용한다. 하나의 특징에 있어서, 특정 mTOR 억제제는 특정 유전적 결정인자 또는 돌연변이가 있는 종양에 대해 주로 효과적일 수 있다. mTOR 억제제는 특히 신장 세포 암종(renal cell carcinoma), 상의하 거대세포 성상세포종(subependymal giant cell astrocytoma), 췌장 기원의 진행성 신경 내분비 종양(progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin), 또는 진행성 유방암(advanced breast cancer)에 대해 유용할 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, mTOR 억제제는 질병 안정화를 위한 단일 요법 또는 많은 암 유형에 대한 병용 요법의 일부로 사용될 수 있다.

[0108] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 아로마타제 억제제이다. 아로마타제 억제제는 특히 폐경기 여성, 고위험 여성, 및 호르몬에 민감한 종양이 있는 여성에서 방암 및 난소암의 치료 및 예방에 유용하다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 하나 이상의 아로마타제 억제제를 포함한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 아로마타제 억제제는 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 포함한 다양한 전구체의 전환을 차단한다. 하나의 특징에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 아로마타제 효소와 영구적인 결합을 형성함으로써 작용할 수 있는 비가역적 스테로이드 억제제이다. 다른 특징에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 아로마타제 효소에 대한 기질과 가역적으로 경쟁하는 비스테로이드 억제제이다. 또 다른 특징에 있어서, 상기 아로마타제 억제제의 특정 메커니즘은 알려지지 않을 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 아로마타제 억제제는 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 테스트락톤(testolactone), 아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 엑스메스탄(exemestane), 보로졸(vorozole), 포르메스탄(formestane), 파드라졸(fadrozole), 1,4,6-안드로스타스텐-3,17-디온(1,4,6-androstatrien-3,17-dione), 4-안드로스텐(4-androstene), 3,6,17-트리온(3,6,17-trione), 또는 다른 아로마타제 억제제일 수 있다.

[0109] 하나의 특징에 있어서, 상기 항암제는 항안드로겐이다. 항안드로겐, 또는 안드로겐 합성 억제제는 안드로겐 호르몬의 생합성을 방지한다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 하나 이상의 항 안드로겐을 포함한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 항 안드로겐은 콜레스테롤이 스테로이드 호르몬 전구체로 전환되는 것을 억제하거나 프레그나인 스테로이드가 안드로겐으로 전환되는 것을 억제하는 등 안드로겐 합성 경로의 다양한 단계에서 작용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 하나의 특징에 있어서, 상기 항 안드로겐은 아미노글루테티미드(aminoglutethimide) (아로마타제 억제제로도 작용함), 케토코나졸(ketoconazole), 아비라테론 아세테이트(abiraterone acetate), 세비테로넬(seviteronell), 또는 다른 항 안드로겐일 수 있다.

[0110] e. 조영제(Imaging Agent)

[0111] 본 명세서에 개시된 입체복합체는 하나 이상의 조영제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "조영제"는 예를 들어, X-선, 컴퓨터 단층 촬영 및 단일 광자 방출 컴퓨터 단층 촬영, 초음파, 자기공명영상, 핵 의료 절차(양전자 방출 단층 촬영 및 관련 기법 포함), 광학 영상, 근적외선 영상, 혈관 조영술, 정맥 조영술, 내시경, 배뇨 방광 요도 관절, 자궁 조영술, 정맥 요로 촬영, 또는 기타 의료 영상 절차와 같은 의료 영상 절차 동안 대비(contrast), 가시성(visibility) 또는 기타 특성을 향상시키는 화합물 또는 조성물을 가리킨다. 조영제는 일반적으로 체내에서 무독성이고 안정적이다. 이상적인 조영제는 혈류에서 빠르게 제거되고 특정 표적 조직과 결합하여 축적되어야 한다.

- [0112] 하나의 특징에 있어서, 성분 (II)의 Z^2 는 조영제이며, 상기 조영제는 성분 (II)와 공유결합 한다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 다음 성분으로 구성된다.
- [0113] $X^1-Y^1-L^1-Z^1(I)$
- [0114] $X^2-Y^2-L^2-Z^2(II)$
- [0115] 여기서 X^1 및 X^2 는 친수성 기이고; Y^1 및 Y^2 는 PDLA 또는 PLLA이며; L^1 및 L^2 는 절단성 연결자이고, Z^1 는 항암제이며, Z^2 는 조영제이고, (1) Y^1 이 PDLA 일 때 Y^2 는 PLLA이고, 및 Y^1 이 PLLA 일 때 Y^2 는 PDLA이며, (2) 입체복합체의 D-젯산의 총 개수와 입체복합체의 L-젯산의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9임.
- [0116] 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 다음 성분으로 구성된다.
- [0117] $X^1-Y^1-L^1-Z^1(I)$
- [0118] $X^2-Y^2-L^2-Z^2(II)$
- [0119] $X^5-Y^5-L^5-Z^5(IX)$
- [0120] 여기서 X^1 , X^2 , 및 X^5 는 친수성기이고; Y^1 , Y^2 , 및 Y^5 는 PDLA 또는 PLLA이며; L^1 , L^2 , 및 L^5 는 절단성 링커이고, Z^1 및 Z^5 는 상이한 항암제이며, Z^2 는 조영제이고, 입체복합체의 D-젯산의 총 개수와 입체복합체의 L-젯산의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9임.
- [0121] 하나의 특징에 있어서, 상기 조영제는 ^{11}C -L-메틸-메티오닌(^{11}C -L-methyl-methionine), ^{18}F -플루오로데옥시글루코스(^{18}F -fluorodeoxyglucose), ^{18}F -플루오르화 나트륨(^{18}F -sodium fluoride), ^{18}F 플루오로콜린(^{18}F fluorochoilne), ^{18}F 데스메톡시폴리라이드(^{18}F desmethoxyfallypride), ^{67}Ga -Ga3+, ^{68}Ga -dotatoc, ^{68}Ga -PSMA, ^{111}In -디에틸렌트리아민펜타아세트산(^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid), ^{111}In -백혈구(^{111}In -lekuocytes), ^{111}In -혈소판(^{111}In -platelets), ^{111}In -페네프레오타이드(^{111}In -penetreotide), ^{111}In -옥트레오타이드(^{111}In -octreotide), ^{123}I -요오드(^{123}I -iodide), ^{123}I -o-아이오도히푸레이트(^{123}I -o-iodohippurate), ^{123}I -m-아이오도벤질구아니딘(^{123}I -m-iodobenzylguanidine), ^{123}I -FP-CIT, ^{125}I -피브리노젠(^{125}I -fibrinogen), ^{131}I -요오드(^{131}I -iodide), ^{131}I -m-아이오도벤질구아니딘(^{131}I -m-iodobenzylguanidine), $^{81}Kr^m$ -가스($^{81}Kr^m$ -gas), $^{81}Kr^m$ -수용액($^{81}Kr^m$ -aqueous solution), ^{13}N -암모니아(^{13}N -ammonia), ^{15}O -물(^{15}O -water), ^{75}Se -셀레노콜레스테롤(^{75}Se -selenorcholesterol), ^{75}Se -셀레노-25-호모-타우로-콜레이트(^{75}Se -seleno-25-homo-tauro-cholate), ^{120}Tl - Tl^+ , ^{133}Xe -가스(^{133}Xe -gas), 등장액 염화나트륨 수용액의 ^{133}Xe (^{133}Xe in isotonic sodium chloride solution), $^{99}Tc^m$ -파테크넨산($^{99}Tc^m$ -pertechnetate), $^{99}Tc^m$ -거대응집입자 또는 미소구체를 포함하는 인간 알부민($^{99}Tc^m$ -human albumin including macroaggregates or microspheres), $^{99}Tc^m$ 포스포네이트 및/또는 포스페이트($^{99}Tc^m$ phosphonates and/or phosphates), $^{99}Tc^m$ -디에틸렌트리아민펜타아세트산($^{99}Tc^m$ -diethylenetriaminepentaacetic acid), $^{99}Tc^m$ -디머캅토숙신산($^{99}Tc^m$ -dimercaptosuccinic acid), $^{99}Tc^m$ -콜로이드($^{99}Tc^m$ -colloid), $^{99}Tc^m$ -간 이미노디아세트산($^{99}Tc^m$ -hepatic iminodiacetic acid), $^{99}Tc^m$ 적혈구 전체 ($^{99}Tc^m$ whole red blood cells), $^{99}Tc^m$ -메르캅토아세틸트리글리신($^{99}Tc^m$ -mercaptoacetyl triglycine), 백혈구로 라벨링 된 엑사메타짐을 포함하는 $^{99}Tc^m$ 엑사메타짐($^{99}Tc^m$ exametazime including exametazime labeled leucocytes), $^{99}Tc^m$ 세스타-메톡시 이소부틸 이소니트릴($^{99}Tc^m$ sesta-methoxy isobutyl isonitrile), $^{99}Tc^m$ IMMU-MN3 무린 Fab'-SH 항 과립구 단일클론 항체 단편($^{99}Tc^m$ IMMU-MN3 murine Fab'-SH antigranulocyte monoclonal antibody fragments), $^{99}Tc^m$ -테크네슘 가스($^{99}Tc^m$ -technegas), $^{99}Tc^m$ 인간 면역글로불린($^{99}Tc^m$ human immunoglobulin), $^{99}Tc^m$ -테트로포스민($^{99}Tc^m$ -tetrofosmin),

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -에틸 시스테인 다이머($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -ethyl cysteinyl dimer), 또한 기타 방사성 의약품과 같은 방사성 의약품일 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 상기 방사성 의약품은 킬레이트제를 수반하는 금속 이온이다.

[0122] 다른 특징에 있어서, 상기 조영제는 방사선 조영제일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 조영제는 요오드화된 조영제일 수 있고, 예를 들어, 디아트리조에이트(diatrizoate), 메트리조에이트(metrizoate), 이오탄라메이트(iothalamate), 또는 이옥사글레이트(ioxaglate)와 같은 이온성일 수 있고, 또는 예를 들어, 이오파미돌(iopamidol), 이오헥솔(iohexol), 이옥실란(ioxilan), 이오프로마이드(iopromide), 아이오디사놀(iodixanol), 이오버솔(ioversol)와 같은 비이온성일 수 있고, 또는 기타 요오드화된 조영제일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 조영제는 황산 바륨에 기반할 수 있거나, 또는 예를 들어, 가도테레이트(gadoterate), 가도디아미드(gadodiamide), 가도베네이트(gadobenate), 가돌리늄-디에틸렌트리아민펜타아세트산(gadopentetate), 가도테리돌(gadoteridol), 가도포스베셋(gadofosveset), 가도벨세타마이드(gadoversetamide), 가도세테이트(gadoxetate), 가도부트롤(gadobutrol), 또는 기타 가돌리늄 킬레이트제와 같은 가돌리늄에 기반한 조영제일 수 있다.

[0123] 또 다른 특징에 있어서, 상기 조영제는 형광, 색채 내시경, 또는 기타 광학 영상화 기법에 유용한 광학 조영제일 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 조영제는 메틸렌 블루, 인디고 카민, 또는 기타 비특이적 염료일 수 있다. 대안적인 특징에 있어서, 상기 조영제는 예를 들어, 플루오로세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate), 인도시아닌 그린(indocyanine green), 로사민(rosamine), BODIPY(보론-디피로메텐) 유도체(BODIPY (boron-dipyrromethane) derivatives), 찰콘(chalcone), 잔톤(xanthone), 옥사졸 옐로우(oxazole yellow), 티아졸 오렌지(thiazole orange), 플루오로세인(fluorescein), 루시페린(luciferin), 텍사스 레드(Texas red), 스쿠아레인(squaraine), 포르피린(porphyrine), 프탈로시아닌(phthalocyanine), Cy3, Cy5, Cy5.5, 또는 Cy7를 포함하는 폴리메타인 시아닌 염료(polymethine cyanine dye including Cy3, Cy5, Cy5.5, or Cy7), 알렉사 플루오르(Alexa fluor), 또는 형광 대산산물(예: 프로토포르피린 X)에 대한 전구체 분자(예: 5-아미놀레블리릭산)와 같은 형광체일 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 형광체는 금속 킬레이트제일 수 있다.

[0124] 본 명세서에 언급된 것처럼, "양자점"은 반도체 물질로 만들어진 나노입자이다. 양자점은 더 큰 반도체 입자 및 물질과 다른 특성을 가지고 있다; 이러한 특성은 입자의 크기와 모양에 따라 조정할 수 있다. 양자점은 의료 영상에 유용할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에서 유용한 조영제는 코팅되지 않을 수 있거나 중합체 또는 하이드로겔로 코팅 또는 캡슐화될 수 있는 양자점을 포함할 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 양자점은 높은 흡광 계수를 가지고 형광 기반 영상 기법에 유용하다.

[0125] 추가 성분

[0126] 성분 (I) 및 (II) 외에도, 입체복합체를 생성하기 위해 추가적인 성분이 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 상이한 항암제 비율로 입체복합체 형성을 유지하거나, 입체복합체에 하나 이상의 추가 항암제(Z^1 및 Z^2 제외)를 추가하거나, 특정 세포 또는 조직 유형을 표적으로 하거나, 또는 기타 기능을 수행하는 것과 같은 기능들을 수행하도록 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0127] a. 항암제 비율 조절제

[0128] 하나의 특징에 있어서, 추가 성분 (VII)을 추가로 갖는 입체복합체가 본 명세서에 제공된다.

[0129] X^3-Y^3 (VII)

[0130] 여기서 X^3 은 전술한 바와 같이 친수성기이고 Y^3 은 PDLA 또는 PLLA이다.

[0131] 특정한 특징에 있어서, 2개의 상이한 항암제(Z^1 및 Z^2)의 1:1 비율이 요구되는 경우, 성분 (I) 및 (II)의 등몰량이 사용될 수 있다. 그러나, 특정한 특징에 있어서 Z^1 및 Z^2 의 상대적인 양을 변경하는 것이 바람직하다. 두 번째 항암제 대비 하나의 항암제의 원하는 비율은 대상체에서 치료되는 암의 유형에 따라 다르다.

[0132] 성분 (VII)의 포함은 입체복합체 형성을 위한 D-젖산 단위 및 L-젖산 단위의 최적 비율을 유지하면서 입체복합체에 존재하는 항암제의 몰비를 수정할 수 있도록 허용한다. 예를 들어, 2:1의 입체복합체 $Z^1 : Z^2$ 비율을 생성하는 방법을 보여주기 위해 아래 도식이 제공된다.

[0133] $X^1\text{-PDLA-L}^1\text{-Z}^1$ (I) (1 당량)

- [0134] X^2 -PLLA- L^2 - Z^2 (II) (0.5 당량)
- [0135] X^3 -PLLA (VII) (0.5 당량)
- [0136] 이 예시에서, 성분 (I), (II) 및 (VII)가 혼합되며, 여기서 성분 (I)의 D-젖산 단위의 개수는 성분 (II) 및 (VII)에 존재하는 L-젖산 단위의 합과 같거나 거의 같다. 따라서, 성분 (II)의 감소와 함께 첨가되는 성분 VII의 양을 변경함으로써, 입체복합체에 존재하는 Z^1 및 Z^2 의 상대적인 양을 변경하고 입체복합체를 형성하기 위해 D- 및 L-젖산 단위의 총 개수의 균형을 맞출 수 있다(즉, 입체복합체의 D-젖산 단위 총 개수와 입체복합체의 L-젖산 단위 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인 경우).
- [0137] 하나의 특징에 있어서, 성분 (VII)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 약 700 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 약 750 Da 내지 4000 Da, 또는 약 1,000 Da 내지 약 3,000 Da의 분자량을 갖는다. 추가로 이러한 특징에 있어서, PDLA 또는 PLLA는 약 700 Da, 750 Da, 800 Da, 900 Da, 1,000 Da, 1,250 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 1,000 Da 내지 3,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 성분 (VII)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 성분 I 및 II에 존재하는 PDLA 및 PLLA의 분자량과 거의 동일한 분자량을 갖는다.
- [0138] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (VII)에서 PDLA에 존재하는 D-젖산 단위 또는 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위의 수는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100부터이며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 10 내지 60)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 성분 (VII)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA의 수와 동일한 수의 D-젖산 단위 및 L-젖산 단위를 갖는다.
- [0139] 하나의 특징에 있어서, 성분 (VII)의 X^3 은 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜이거나, 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da, 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.
- [0140] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (VII)의 X^3 은 약 1,000 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이거나, 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체의 성분 (I), (II), 및 (VII)의 X^1 , X^2 , 및 X^3 은 각각 동일한 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0141] **b. 표적그룹(Targeting group)**
- [0142] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 또한 성분 (VIII)을 포함할 수 있다.
- [0143] $TA-X^4-Y^4$ (VIII)
- [0144] 여기서 X^4 는 앞서 논의된 친수성기이고; Y^4 는 PDLA 또는 PLLA이고; 및 TA는 표적화제(targeting agent) 또는 표적그룹(targeting group)이다. 추가적인 특징에 있어서, 입체복합체는 상이한 표적그룹을 갖는 2 이상의 성분 (VIII)을 포함한다. 상기 표적그룹 TA는 친수성기 X^4 에 공유결합된다.
- [0145] 하나의 특징에 있어서, X^4 는 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜일 수 있다. 또 한 이러한 특징에 있어서, X^4 의 분자량은 성분 (I) 및 (II)의 각각 X^1 및 X^2 의 분자량보다 크다.
- [0146] 하나의 특징에 있어서, 성분 (VIII)의 X^4 는 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜이거나, 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.
- [0147] 하나의 특징에 있어서, 성분 (VIII)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 약 700 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 약 750 Da

내지 4000 Da, 또는 약 1,000 Da 내지 약 3,000 Da의 분자량을 갖는다. 또한 이러한 특징에 있어서, PDLA 및 PLLA는 약 700 Da, 750 Da, 800 Da, 900 Da, 1,000 Da, 1,250 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 1,000 Da 내지 3,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 성분 (VIII)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA의 분자량과 거의 동일한 분자량을 갖는다.

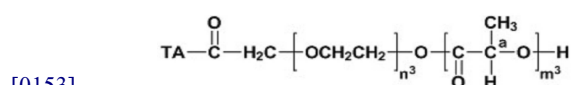
[0148] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (VIII)에서 PDLA에 존재하는 D-젖산 단위 또는 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위 수는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100부터이며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 10 내지 60)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0149] 본 명세서에 기재된 입체복합체와 함께 화합물 (VIII)에서 표적그룹의 사용은 항암제를 신체의 특정 부위 또는 특정 조직 유형에 더 잘 국소화시킬 수 있다. 또한 이러한 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 암세포에 대한 입체복합체의 특이성을 향상시킨다. 추가적인 특징에 있어서, 이러한 표적화는 항암제의 전신 부작용을 감소시킨다. 하나의 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 항체(antibody), 항체 단편(antibody fragment), 압타머(aptamer), 펩티드(peptide), 올리고당(oligosaccharide) 또는 기타 탄수화물(other carbohydrate), 렉틴(lectin) 또는 유사한 분자(similar molecule)일 수 있다. 표적그룹으로서, 세포 표면 항원 또는 수용체에 상보적인 구조가 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 항체(antibody), 항체 단편(antibody fragment), 사카라이드(saccharide), 에피토프 결합 펩티드(epitope-binding peptide), 또는 압타머(aptamer)이다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 단당류(monosaccharide), 이당류(disaccharide), 올리고당류(oligosaccharide) 또는 메타크릴로일화 당류 단위(methacryloylated saccharide unit); IgG(쥐 면역글로불린) 또는 항체 단편과 같은 항체; 트랜스페린(transferrin) 또는 멜라닌세포 자극 호르몬(MSH)(melanocyte-stimulating hormone(MSH))과 같은 단백질; 또는 펩티드일 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 갈락토사민(galactosamine), 갈락토스(galactose), 글루코스(glucose), 글루코사민(glucosamine), 만노사민(mannosamine), 푸코실아민(fucosylamine), 락토스(lactose), 폴레이트 유도체(folate derivative), 호르몬(예를 들어, MSH, 세크레틴), 아편(opiate), 단클론 항체(monoclonal antibody), 또는 다클론 항체(polyclonal antibodies)일 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 CD47(대부분 난소 암종 세포에서 발현됨)에 특이적인 OV-TL16 항체로부터의 Fab' 또는 전립선 특이막 항원(PSMA)(prostate specific membrane antigen(PSMA))에 대한 항체일 수 있다.

[0150] 하나의 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 예를 들어, 인테그린(integrins)에 의해 인식되는 특정 서열인 아르기닐글리실아스파르트산(RGD)(arginylglycylaspartic acid (RGD))과 같은 펩티드일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 인테그린은 세포 골격을 세포외기질(ECM)(extracellular matrix(ECM))에 부착시키는 기능을 하고 이러한 부착이 발생했는지 여부를 감지하는 단백질이다. 또한 이러한 특징에 있어서, 인테그린은 ECM에 대한 세포 부착, 세포 자멸사 및 그 예방, 조직 재생, 및 암 세포 증식과 관련된 기타 과정에 관여한다. 또 다른 특징에 있어서, 인테그린은 종양 세포 및 종양 혈관계에서 과발현된다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 사용된 RGD 표적그룹은 근처 건강한 세포와의 상호작용을 최소화하면서 본 명세서에 개시된 입체복합체의 더 높은 농도를 종양 조직에 운반하는 데 도움이 될 것이다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 RGD 표적그룹은 선형 또는 순환(즉, cRGD)일 수 있다.

[0151] 또 다른 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 폴산(folic acid) 또는 엽산(folate)일 수 있다. 또한 이러한 특징에 있어서, 엽산은 엽산 수용체에 대한 높은 친화도를 가지며, 이는 리간드를 포획하고 내포작용 메커니즘을 사용하여 세포질에 이들을 농축시킨다. 하나의 특징에 있어서, 상기 엽산 수용체는 악성 암세포 및 활성화된 대식세포의 표면에서 과발현된다. 일부 특징에 있어서, 활성화된 대식세포는 염증 조직 및 광범위한 질병 증상이 있는 조직에서 발견된다. 또한 이러한 특징에 있어서, 표적그룹으로서 엽산 리간드를 사용하는 것은 종양 또는 질병 조직의 다른 영역 근처에서 본 명세서에 개시된 입체복합체를 국소화시키는데 도움이 될 수 있다.

[0152] 하나의 특징에 있어서, 성분 (VIII)은 다음 구조를 갖는다.



[0154] (XV)

[0155] 여기서, n^3 은 45 내지 90이고;

- [0156] m^3 은 15 내지 60이며;
- [0157] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.
- [0158] 하나의 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹(TA)는 비치환 또는 치환된 당일 수 있다. 본 명세서에서 유용한 당의 예시로는 글루코스(glucose), 리보스(ribose), 갈락토스(galactose), 만노스(mannose), 프럭토스(fructose), 푸쿨로스(fuculose), 글루코사민(glucosamine), 또는 푸코이단(fucoidan)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 하나의 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 글루코스 또는 치환된 글루코스이다. 또 다른 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 본 명세서에 정의된 바와 같은 하나 이상의 알킬기로 치환된 글루코스이고, 여기서 하나 이상의 글루코스의 하이드록실 양성자는 알킬기로 치환될 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 하나 이상의 메틸, 에틸, 또는 크로필기로 치환된 글루코스이다. 또 다른 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 하나의 메틸기로 치환된 글루코스이다. 또 다른 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 C1 하이드록실 양성자가 메틸기로 치환된 글루코스이다. 하나의 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 메틸- α -글루코스 또는 메틸- β -글루코스이다. 또 다른 특징에 있어서, 구조 XV의 표적그룹은 메틸- α -글루코스이고, 여기서 메틸화된 글루코스 부분(moiety)는 C6 하이드록실 위치에서 구조 XV의 카르보닐기에 공유결합 된다. 이는 도 3에 묘사되어 있다.
- [0159] 이론에 구속되지 않기를 바라면서, Warburg 효과에 따르면, 암세포는 더 빠른 증식을 위해 더 많은 글루코스를 필요로 한다. 일부 특징에 있어서, 글루코스의 수송은 GLUT 패밀리를(family) 및 SGLT 패밀리를(family)에 의해 지원된다. SGLT 수송체는 종양 성장의 초기 및 후기 단계 모두에서 나타나는 반면, 상향조절된 GLUT 수송체는 일반적으로 종양 발달의 후기 단계에서 나타난다. 또한 이러한 특징에 있어서, 예를 들어, 글루코스 또는 치환된 글루코스와 같은 당을 표적그룹으로 사용하는 것은 종양 근처 또는 종양 내에서 본 명세서에 기재된 입체복합체의 흡수 및 침투를 증가시킬 수 있으며, 이는 궁극적으로 치료 효능의 개선을 가져온다.
- [0160] 하나의 특징에 있어서, 상기 표적그룹은 암세포 또는 고형 종양의 혈관 구조의 일부인, 예를 들어 내피세포와 같은 세포 상의 세포 표면 수용체에 대한 리간드이다. 하나의 특징에 있어서, 세포 표면에서 표적그룹의 생체 인식은 수용체-매개 세포작용(endocytosis), 흡수(pinocytosis), 또는 기타 선택적 메커니즘을 통해 입체복합체의 흡수를 향상시킨다. 추가적인 특징에 있어서, 이러한 증가된 흡수는 치료 효능의 개선을 가져온다.
- [0161] 또 다른 특징에 있어서, 특정 세포기관에 대한 세포내 표적화는 특정 표적화제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 미토콘드리아는 전술한 바와 같이 본 명세서에 개시된 입체복합체에 연결된 양전하 트리페닐포스포늄(positively-charged triphenylphosphonium ions) 사용하여 표적화될 수 있다. 관련 특징에 있어서, 표적그룹으로서 스테로이드 호르몬의 사용을 통해 핵 표적화가 달성될 수 있다. 성분 (VIII)의 예시는 도 3에 제공된다.
- [0162] 성분 (VIII)의 포함은 입체복합체 형성을 위한 D-젓산 단위 및 L-젓산 단위의 최적 비율을 유지하면서 입체복합체에 존재하는 항암제의 물비를 수정할 수 있도록 허용한다. 예를 들어, 성분 (VIII)을 사용하여 2:1의 입체복합체 $Z^1 : Z^2$ 비율을 생성하는 방법을 설명하기 위해 아래 도식이 제공되고, 여기서 D-젓산 단위의 총 개수는 L-젓산 단위의 총 개수는 동일하다.
- [0163] X^1 -PDLA- L^1 - Z^1 (I) (1 당량)
- [0164] X^2 -PLLA- L^2 - Z^2 (II) (0.5 당량)
- [0165] TA- X^4 -PLLA (VIII) (0.5 당량)
- [0166] 이 예시에는, 성분 (I), (II), 및 (VIII)이 혼합되고, 여기서 성분 (I)의 D-젓산 단위의 수는 성분 (II) 및 (VIII)에 존재하는 L-젓산 단위의 합과 같거나 거의 같다. 따라서, 성분 (II)의 감소와 함께 첨가되는 (VIII)의 양을 변경함으로써, 입체복합체에 존재하는 Z^1 및 Z^2 의 상대적인 양을 변경하고 입체복합체를 생성하기 위한 D- 및 L-젓산 단위의 총 개수의 균형을 맞출 수 있다(즉, 입체복합체의 D-젓산 단위 총 개수와 입체복합체의 L-젓산 단위 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인 경우).
- [0167] 다른 특징에 있어서, 성분 (VII)은 입체복합체를 생성하기 위해 성분 (I), (II), 및 (VIII)에 첨가될 수 있다. 예

를 들어, 성분 (VII) 및 (VIII)을 사용하여 2:1의 입체복합체 Z^1 및 Z^2 비율을 생성하는 방법을 설명하기 위해 아래 도식이 제공되고, 여기서 D-젯산 단위의 총 개수와 L-젯산 단위의 총수는 동일하다.

[0168] X^1 -PDLA- L^1 - Z^1 (I) (1 당량)

[0169] X^2 -PLLA- L^2 - Z^2 (II) (0.5 당량)

[0170] X^3 -PLLA (VII) (0.25 당량)

[0171] TA- X^4 -PLLA (VIII) (0.25 당량)

[0172] c. 추가 항암제

[0173] 다른 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는 화학식 (IX)을 갖는 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0174] X^5 - Y^5 - L^5 - Z^5 (IX)

[0175] 여기서 X^5 는 전술한 친수성기이고; Y^5 는 PDLA 또는 PLLA이며; L^5 는 절단성 링커이고; Z^5 는 각각 본 명세서에 설명된 항암제이며, Z^5 는 Z^1 및 Z^2 와 상이하다.

[0176] 하나의 특징에 있어서, X^5 는 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜일 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 성분 (IX)의 X^5 는 약 1,000 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜이거나, 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da, 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0177] 다른 특징에 있어서, 성분 (IX)의 X^5 는 약 1,000 내지 약 5,000 Da, 또는 1,500 Da 내지 4,500 Da, 또는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이거나, 또는 약 1,000 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da, 또는 약 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 2,000 Da 내지 4,000 Da)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0178] 하나의 특징에 있어서, 성분 (IX)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 약 700 Da 내지 약 5,000 Da, 또는 약 750 Da 내지 4000 Da, 또는 약 1,000 Da 내지 약 3,000 Da의 분자량을 갖는다. 추가로 이러한 특징에 있어서, PDLA 및 PLLA는 약 700 Da, 750 Da, 800 Da, 900 Da, 1,000 Da, 1,250 Da, 1,500 Da, 2,000 Da, 2,500 Da, 3,000 Da, 3,500 Da, 4,000 Da, 4,500 Da 또는 5,000 Da의 분자량을 가지며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 1,000 Da 내지 3,000 Da)의 하한 및 상한 끝점일 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 성분 (IX)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA의 분자량과 거의 동일한 분자량을 갖는다.

[0179] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (IX)에서 PDLA에 존재하는 D-젯산 단위의 수 또는 PLLA에 존재하는 L-젯산 단위의 수는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100부터이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 10 내지 60)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 성분 (IX)에 존재하는 PDLA 또는 PLLA는 성분 (I) 및 (II)에 존재하는 PDLA 및 PLLA의 수와 동일한 수의 D-젯산 단위 및 L-젯산 단위의 수를 갖는다.

[0180] 하나의 특징에 있어서, L^5 는 이황화기, 에스테르기, 히드라존기, 아세탈기, 이민기, β -티오프로피오네이트기, 또는 아미드기를 포함하는 명세서에 개시된 절단기를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 절단성 링커 L^5 는 하나 이상의 이들 기를 포함할 수 있다. 절단성 링커 L^5 는 절단성 링커가 PDLA 또는 PLLA에 공유결합될 수 있도록 추가적인 작용기를 포함할 수 있다.

[0181] 일부 특징에 있어서, 이러한 방식으로, 하나 이상의 화학식 VIII 성분을 입체복합체에 포함시킴으로써, 추가 항암제가 대상체에게 투여될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 3개, 4개, 또는 그 이상의 항암제는 본 명세서에 기재된 입체복합체에 포함될 수 있다.

- [0182] 성분 (IX)의 포함은 입체복합체 형성을 위한 D-젓산 단위 및 L-젓산 단위의 최적 비율을 유지하면서 입체복합체에 존재하는 항암제의 물비를 수정할 수 있도록 허용한다. 예를 들어, 2:1:1의 입체복합체 $Z^1 : Z^2 : Z^5$ 비율을 생성하는 방법을 보여주기 위해 아래 도식이 제공된다고, 여기서 D-젓산 단위의 총 개수는 L-젓산 단위의 총 개수와 동일하다.
- [0183] X^1 -PDLA- L^1 - Z^1 (I) (1 당량)
- [0184] X^2 -PLLA- L^2 - Z^2 (II) (0.5 당량)
- [0185] X^5 -PLLA- L^5 - Z^5 (IX) (0.5 당량)
- [0186] 이 예시에서, 성분 (I), (II) 및 (IX)가 혼합되며, 여기서 성분 (I)의 D-젓산 단위의 수는 성분 (II) 및 (VIII)에 존재하는 L-젓산 단위의 합과 같거나 거의 같다. 따라서, 성분 (II)의 감소와 함께 첨가되는 성분 (IX)의 양을 변경함으로써, 입체복합체에 존재하는 Z^1 , Z^2 , 및 Z^5 의 상대적인 양을 변경하고 입체복합체를 형성하기 위해 D- 및 L-젓산 단위의 총 개수의 균형을 맞출 수 있다(즉, 입체복합체의 D-젓산 단위 총 개수와 입체복합체의 L-젓산 단위 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인 경우).
- [0187] 다른 특징에 있어서, 성분 (VII) 및/또는 (VIII)은 입체복합체를 생성하도록 성분 (I), (II) 및 (IX)에 추가될 수 있다.
- [0188] **d. 보조제(Adjuvants)**
- [0189] 하나의 특징에 있어서, 하나 이상의 보조제는 본 명세서에 개시된 입체복합체 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 보조제는 본 명세서에 설명된 바와 같이 성분 (I) 및 (II)와 혼합되어 보조제와 함께 입체복합체를 생성할 수 있다.
- [0190] 하나의 특징에 있어서, 상기 보조제는 기질 세포를 표적으로 한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "기질 세포"는 임의의 기관에서 결합 조직 세포이고 집합적으로 기질을 형성한다. 추가적인 특징에 있어서, 기질 세포 및 암 세포의 상호작용은 암 진행에 중요한 역할을 한다. 추가적인 특징에 있어서, 기질 세포는 세포 분열을 촉진하는 성장 인자를 방출할 수 있거나, 또는 종양 세포를 지지하는 세포외기질을 제공할 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 기질-파열제는 본 명세서에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 기질-파열제는 예를 들어, 로사르탄(losartan), 아질사르탄(azilsartan), 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이베사르탄(irbesartan), 올메사르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 또는 이들의 조합일 수 있다. 또 다른 특징에 있어서, 상기 기질-파열제는 루테올린(luteolin), 퀘르세틴(quercetin), 제니스타인(genistein), 카테킨(catechin), 시아니딩(cyaniding), 나린제린(naringenin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 페튜니딘(petunidin), 페오니딘(peonidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 갈로카테킨(gallocatechin), 카테킨-3-갈레이트(catechin-3-gallate), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로카테킨(epigallocatechin), 다이드제인(daidzein), 글리세테인(glycetein), 에쿠올(equol), 캄페롤(kaempferol), 미리세틴(myricetin), 에리오티디올(eriodictyol), 헤스페리틴(hesperitin), 택시폴린(taxifolin), 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0191] 다른 특징에 있어서, 상기 보조제는 섬유증 및/또는 암보조 섬유증을 표적으로 할 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 섬유증은 종양의 미세 환경의 성분이고 암의 행동에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 섬유증은 내층 공간에서 다능성 기질세포(즉, 중간엽 세포(mesenchymal cells))의 침윤 및 증식을 특징으로 한다. 추가적인 특징에 있어서, 항섬유증제는 본 명세서에 개시된 조성물에 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 항섬유증제는 예를 들어, 피르페니돈(pirfenidone), 미모신(mimosine), 시클로피록스(ciclopirox), 디오돈(diodone), 베메그라이드(bemegride), 디페리프론(deferiprone), 또는 이들의 조합일 수 있다. 다른 특징에 있어서, 상기 항섬유증제는 N-아세틸시스테인(N-acetylcysteine), 에타너셉트(etanercept), 보센탄(bosentan), 실데나필(sildenafil), 닌테다닙(nintedanib), 콜히친(colchicine), 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0192] 다른 특징에 있어서, 상기 보조제는 아로마타제 억제제(aromatase inhibitors)(아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 엑스메스탄(exemestane)), 에스트로겐 차단제(estrogen blocker)(타목시펜(tamoxifen), 토레미펜(toremifene), 플베스트란(fulvestrant), 플베스트란(fulvestrant)), 난소 기능 차단제(blockers of ovarian function)(고세렐린(goserelin), 류프로라이드(leuprolide)), 성선 자극 호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonists)(부세렐린(buserelin), 히스트렐린(histrelin), 류프로렐린(leuprorelin), 트립토

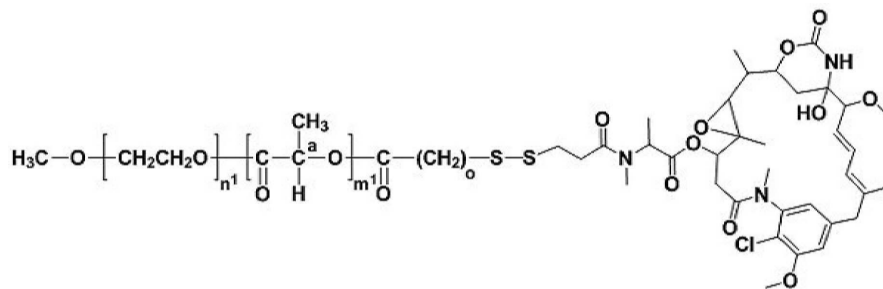
렐린(triptorelin), 나파레린(nafarelin)), 에스트로겐 조절제(estrogen modulators)(토레미펜 시트레이트(toremifene citrate)), 프로게스틴 치료제(progestin therapeutic)(메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)), LHRH 작용제(LHRH agonists)(피르마곤(firmagon)), 안드로겐 감소제(androgen-reducing agents)(아비라테론(abiraterone), 케토코나졸(ketoconazole)), 항안드로겐(anti-androgens)(플루타미드(flutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), nil루타미드(nilutamide), 엔잘루타미드(enzalutamide), 아팔루타미드(apalutamide), 다롤루타미드(darolutamide)) 등 일 수 있다. 일부 특징에 있어서, 이러한 요법은 본 명세서에 개시된 방법에서 보조제로서 사용될 수 있다.

[0193] 또 다른 특징에 있어서, 면역 요법은 본 명세서에 개시된 방법과 함께 보조제로 사용될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 이들은 코르티코스테로이드(corticosteroids)(하이드로코르티손(hydrocortisone)), 메토트렉세이트(methotrexate), 및 인터페론(interferons) (예를 들어, 인터페론 α -2A, α -2b, α -n3, β -1a, β -1b, γ -1b 등)을 포함하는 면역억제제를 포함할 수 있다.

[0194] e. 성분 및 입체복합체 예시

[0195] 하나의 특징에 있어서, 성분 (I)이 다음 특징을 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다; X^1 은 약 2,000 Da 내지 약 4,000 Da의 분자량, 약 15 내지 약 60의 L-젖산 단위 또는 D-젖산 단위의 수를 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이고, L^1 은 이황화기를 포함하고, 및 Z^1 은 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1))이다. 또한 이러한 특징에 있어서, 성분은 중합체 입체화학, 링커기, 및 항암제를 추가로 명시하기 위해 L-s-s-DM1 및/또는 D-s-s-DM1로 약칭될 수 있다.

[0196] 다른 특징에 있어서, 성분 (I)이 구조 III을 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다.



[0197]

[0198] (III)

[0199] 여기서 n^1 은 45 내지 90이고;

[0200] m^1 은 15 내지 60이며;

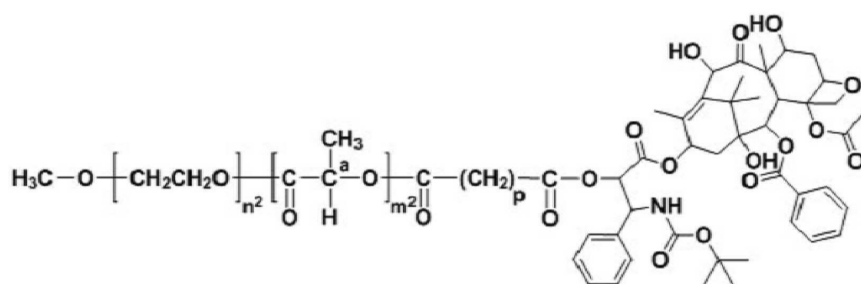
[0201] o 는 1 내지 4이고;

[0202] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0203] 추가적인 특징에 있어서, 화학식 (III)에서 o 는 2이다.

[0204] 다른 특징에 있어서, 성분 (II)가 다음 특징을 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다: X^2 는 약 2,000 Da 내지 약 4,000 Da의 분자량, 약 15 내지 약 60의 L-젖산 단위 또는 D-젖산 단위의 수를 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜이고, L^2 는 에스테르, 히드라존, 또는 이황화기를 포함하고, 및 Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)이다. 이 특징들 중 임의의 것에서, 도세탁셀은 DTX로 축약될 수 있다(예를 들어, L-s-s-DTX는 PLLA, 이황화 결합, 및 도세탁셀을 갖는 입체복합체 성분을 지칭할 것이다).

[0205] 다른 특징에 있어서, 성분 (II)는 구조 (IV)를 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다.



[0206]

[0207] (IV)

[0208] 여기서 n^2 는 45 내지 90이고;

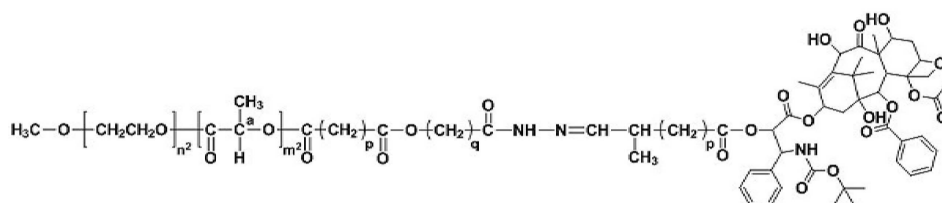
[0209] m^2 는 15 내지 60이며;

[0210] p 는 0 내지 7 이고;

[0211] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0212] 하나의 특징에 있어서, 화학식 (IV) 에서 p 는 2이다.

[0213] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (II)가 구조 (V)을 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다.



[0214]

[0215] (V)

[0216] 여기서 n^2 는 45 내지 90이고;

[0217] m^2 는 15 내지 60이며;

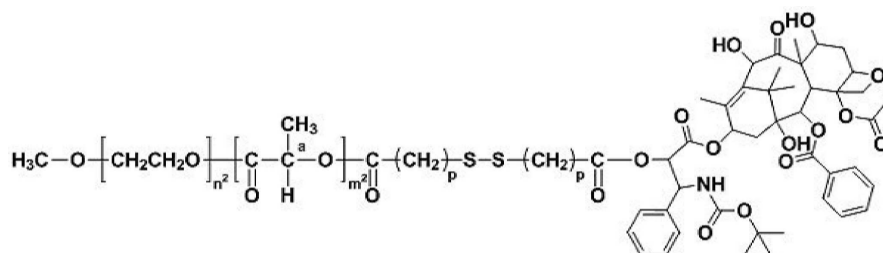
[0218] 각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7이고;

[0219] q 는 1 내지 7이고;

[0220] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0221] 추가적인 특징에 있어서, 각각의 p 는 2이고, q 는 3이다.

[0222] 또 다른 특징에 있어서, 성분 (II)가 구조 (VI)를 갖는 입체복합체가 본 명세서에 개시된다.



[0223]

[0224] (VI)

- [0225] 여기서 n^2 는 45 내지 90이고;
- [0226] m^2 는 15 내지 60이며;
- [0227] 각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7이고;
- [0228] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.
- [0229] 다른 특징에 있어서, 구조 (VI)에서 각각의 p 는 2이다.
- [0230] **f. 약학 조성물(Pharmaceutical Compositions)**
- [0231] 본 명세서에 설명된 입체복합체는 약학 조성물을 생성하도록 적어도 하나의 약학상 허용되는 담체와 결합할 수 있다. 상기 약학 조성물은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 상기 약학 조성물은 입체복합체를 약학상 허용되는 담체와 혼합하여 제조된다.
- [0232] 약학상 허용되는 담체는 당업자에게 공지되어 있다. 이들은 일반적으로 생리적 pH에서 멸균수, 식염수, 및 완충 용액과 같은 용액을 포함하여 인간 및/또는 기타 포유류에 투여하기 위한 표준 담체가 될 것이다.
- [0233] 약학상 운반을 위한 분자는 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 입체복합체에 추가하여 담체, 증점제, 희석제, 완충제, 보존제, 표면 활성제 등을 포함할 수 있다. 약학 조성물은 또한 항균제, 항염증제, 마취제 등과 같은 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0234] 상기 약학 조성물은 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부, 및 치료될 부위에 따라 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 비경구, 경구, 피하, 병소 내, 복막 내, 정맥 내 또는 근육 내로 이루어질 수 있다.
- [0235] 투여용 제제에는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 또는 에멀전을 포함한다. 비수성 담체의 예시로는 식염수 및 완충 매질을 포함하는 알코올성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 개시된 조성물 및 방법의 부수적 사용에 필요한 경우, 비경구 운반체는 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로스(Ringer's dextrose), 텍스트로스 및 염화나트륨, 젖산화된 링거 (lactated Ringer's) 또는 고정 오일을 포함한다. 개시된 조성물 및 방법의 부수적 사용을 위해 필요한 경우, 정맥 운반체는 유체 및 영양 보충제, 전해질 보충제(예를 들어 링거 텍스트로스에 기초한 것들) 등을 포함한다. 보존제 및 기타 첨가제는 또한 예를 들어, 항균제, 항산화제, 킬레이트제, 불활성 가스 등으로 존재할 수 있다.
- [0236] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 설명된 입체복합체 및 약학상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0237] **입체복합체의 제조 및 특징**
- [0238] 상기 특징 중 어느 하나에서, 혼합 가능한 유기용매에 용해된 PLLA- 및 PDLA- 공액 고분자 및 항암제 및/또는 조영제 용액을 교반으로 혼합될 수 있고 본 명세서에 개시된 입체복합체를 제조하도록 상기 용매를 완충액으로 대체될 수 있다. 전구체 성분과 마찬가지로, 일부 특징에 있어서, 입체복합체의 입자 크기는 동적 광 산란을 사용하여 특징될 수 있다. 추가적인 특징에 있어서, 결정성 항암제, 제조된 전구 약물, 및 입체복합체의 용융 온도는, 예를 들어 시차 주사 열량 측정과 같은 기법을 사용하여 특정될 수 있다. 입체복합체를 생성하기 위한 비제한적인 방법이 실시예에 제공된다.
- [0239] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서의 입체복합체는 나노입자이다. 추가적인 특징에 있어서, 입체복합체는 50 내지 500 nm, 또는 100 내지 400 nm, 또는 100 내지 200 nm의 평균 직경을 갖는다. 또 다른 특징에 있어서, 상기 나노입자의 직경은 동적 광산란법(dynamic light scattering, DLS), 투과 전자 현미경(transmission electron microscopy, TEM), 주사 전자 현미경(scanning electron microscopy, SEM), 원자력 현미경(atomic force microscopy, AFM), 광자 상관 분광법(photon correlation spectroscopy, PCS), X선 회절(x-ray diffraction, XRD), 또는 기타 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0240] **입체복합체의 적용**
- [0241] 본 명세서에 개시된 입체복합체는 단일 운반 장치(single delivery device)를 사용하여 하나, 바람직하게는 둘 이상의 항암제를 대상체에게 운반하는데 효과적이다. 절단성 링커의 선택은 각각의 항암제를 특정 속도(예를 들어, 즉시 방출, 지연 방출, 제어 방출)로 운반하기 위해 입체복합체의 각각의 성분에 대해 가변적일 수 있다. 치료할 암의 유형에 따라, 항암제 및 절단성 링커의 선택은 암 치료를 위한 입체복합체의 효율성을 극대화하도

록 미세 조정될 수 있다. 아래에서 설명되는 바와 같이, 입체복합체는 두 가지 항암제의 안전한 운반을 허용하는 동시에 약제의 병용 투여와 관련된 원치 않는 부작용을 최소화한다. 더욱이, 입체복합체는 약제가 서로 시너지적으로 영향을 미치도록 항암제의 운반을 허용한다.

- [0242] 하나의 특징에 있어서, 입체복합체가 나노입자인 경우, "향상된 투과성 및 유지력(EPR)(enhanced permeability and retention(EPR)) 효과"를 사용하여 종양 표적화를 개선되었다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 상기 "향상된 투과성 및 유지력 효과"는 건강한 조직에서보다 종양 조직에 더 많이 축적되는 나노 입자의 경향을 지칭한다. 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는, 이들의 평균 입자 크기로 인해, 임의의 특정 세포 표적화의 부재 또는 추가로, 암 세포 내 또는 근처에서 축적되는 경향이 있다.
- [0243] 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 가수 분해에 대한 저항성이 증가한다. 이론에 구속되지 않기를 바라면서, 입체복합체의 친수성 특성으로 인해, 친수성 링커는 나노입자 표면에 혈청 단백질의 흡수를 방지할 수 있는 두껍고 다이내믹한 수화층을 나노입자 주위에 형성할 수 있다. 또한, 입체복합체의 친수성 링커는 단핵 식세포 시스템(MPS)(mononuclear phagocytic system(MPS))에 의한 옹소닌화 및 제거를 감소시켜 혈액 순환 시간을 연장할 수 있다.
- [0244] 다른 특징에 있어서, 대상체의 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되되, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 입체복합체를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 추가적인 특징에 있어서, 상기 암은 췌장암(pancreatic cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 난소암(ovary cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 결장암(colon cancer), 위선암(gastric adenocarcinoma), 두부암(head cancer), 경부암(neck cancer), 뇌암(brain cancer), 구강암(oral cancer), 인두암(pharynx cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 식도암(esophagus cancer), 담낭암(gall bladder cancer), 간암(liver cancer), 직장암(rectum cancer), 신장암(kidney cancer), 자궁암(uterine cancer), 방광암(bladder cancer), 고환암(testis cancer), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma), 흑색종(melanoma), 백혈병(leukemia), 또는 비특정 고형 종양(nonspecified solid tumors)일 수 있다.
- [0245] 대안적인 특징에 있어서, 대상체의 종양 크기를 감소시키는 방법(상기 방법은 본 명세서에 개시된 입체복합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법)이 본 명세서에 제공된다. 하나의 특징에 있어서, 입체복합체는 대조군(즉, 입체복합체로 치료하지 않음)과 비교할 때 기존 종양의 중량 또는 부피를 10%에서 100%로 감소시킬 수 있다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 기존 종양의 중량 또는 부피를 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 100 %까지 감소시킬 수 있으며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 30 % 내지 70 %, 50 % 내지 90 % 등)의 하한 또는 상한 끝점이 될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 입체복합체는 종양이 더 이상 존재하지 않고 재발하지 않도록 종양을 제거할 수 있다(즉, 관해(remission)). 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 기존 종양의 성장을 방지할 수 있다(즉, 억제(suppression)).
- [0246] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체는, 단독으로 또는 약학 조성물을 형성하기 위해 약학상 허용가능한 담체 또는 부형제와 조합되어, 정맥 내 주사를 통해 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 입체복합체는 적어도 주 1회, 적어도 주 2회, 또는 적어도 주 3회 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 2주, 3주, 4주, 6주, 또는 8주마다 투여될 수 있다.
- [0247] 다른 특징에 있어서, 상이한 집단(different populations)의 입체복합체가 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 비율의 항암제(예, 2:1의 $Z^1:Z^2$)와 함께 성분 (I) 및 (II)로 구성된 입체복합체의 첫 번째 집단을 제조 및 투여한 다음, 두 번째 집단(예, 1:1의 $Z^1:Z^2$)이 이후에 투여될 수 있다. 대안적으로, 상기 두 번째 집단은 상이한 항암제 조합($Z^1:Z^5$ 또는 $Z^2:Z^5$)을 가진 성분을 포함할 수 있다.
- [0248] 하나의 특징에 있어서, 항암제 Z^1 대 Z^2 의 몰비는 10:1 내지 1:10, 또는 약 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 또는 1:10이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예, 5:1 내지 1:5)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.
- [0249] 추가적인 특징에 있어서, 성분 (I)의 Z^1 은 메르탄신(mertansine)이고 성분 (I)의 Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)이다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체는 약 4:1 내지 약 1:10의 메르탄신 대 도세탁셀의 몰비를 갖거나, 또는 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 또는 1:10의 비율을 가지며, 여기서 모든 값은

소정 범위(예, 5:1 내지 1:5)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 하나의 특징에 있어서, 메르탄신 대 도세탁셀의 몰비는 약 1:6 내지 약 1:10이다.

[0250] 다른 특징에 있어서, 입체복합체가 항암제로서 메르탄신 및 도세탁셀을 포함하는 경우, 제제의 몰비 각각은 치료할 암에 따라 가변적일 수 있다. 아래는 다양한 유형의 암(괄호 안의 세포주; 위에 정의된 성분 (III), (IV), 및 (V))을 치료하기 위한 입체복합체를 생성하기 위해 본원에 기재된 성분의 몰비를 제공하는 표이다.

표 3

암	성분 III, IV, 및 V의 몰비
위 (SGC-7901)	III:IV 1:1 내지 1:14
위 (SGC-7901)	III: V 4:1 내지 1:14
폐 (NCI-H460)	III: V 1:6 내지 1:14
유방 (MCF-7)	III: IV 4:1 내지 1:1 및 1:8 내지 1:14
유방 (MCF-7)	III: V 1:4 내지 1:6
폐 (A549)	III: IV 1:4 내지 1:12
췌장 (MIAPaCa-2)	III: IV 4:1 내지 1:14

[0252] 하나의 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 DM1의 투여량은 단일 투여 당 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg체중 이거나, 또는 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 또는 약 5mg/kg이며, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 4.5 mg/kg 등)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 도세탁셀의 투여량은 단일 투여 당 약 12 mg/kg 내지 약 50 mg/kg체중 이거나, 또는 약 12, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50mg/kg이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 약 15mg/kg 내지 약 40mg/kg, 약 25 내지 약 35mg/kg 등)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0253] 하나의 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 DM1의 단일 단위 투여량은 약 0.5 mg/m² 내지 약 15 mg/m²이고, 여기서 단위 mg/m²은 키 및 체중에 대해 계산된 신체 표면적이다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 DM1의 단일 단위 투여량은 약 0.5 mg/m², 1 mg/m², 1.5 mg/m², 2 mg/m², 2.5 mg/m², 3 mg/m², 3.5 mg/m², 4 mg/m², 4.5 mg/m², 5 mg/m², 5.5 mg/m², 6 mg/m², 6.5 mg/m², 7 mg/m², 7.5 mg/m², 8 mg/m², 8.5 mg/m², 9 mg/m², 9.5 mg/m², 10 mg/m², 10.5 mg/m², 11 mg/m², 11.5 mg/m², 12 mg/m², 12.5 mg/m², 13 mg/m², 13.5 mg/m², 14 mg/m², 14.5 mg/m², 15 mg/m²이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 약 1 mg/m² 내지 약 6 mg/m², 약 3 mg/m² 내지 약 5 mg/m² 등)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있다.

[0254] 하나의 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 도세탁셀의 단일 단위 투여량은 약 3 mg/m² 내지 약 135 mg/m²이고, 여기서 단위 mg/m²은 키 및 체중에 대해 계산된 신체 표면적이다. 다른 특징에 있어서, 입체복합체로 대상체에게 투여되는 도세탁셀의 단일 단위 투여량은 약 3 mg/m², 5 mg/m², 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m², 50 mg/m², 55 mg/m², 60 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 85 mg/m², 90 mg/m², 95 mg/m², 100 mg/m², 105 mg/m², 110 mg/m², 115 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 130 mg/m², 135 mg/m²이고, 여기서 모든 값은 소정 범위(예: 약 5 mg/m² 내지 약 70 mg/m², 약 20 mg/m² 내지 약 60 mg/m² 등)의 하한 및 상한 끝점이 될 수 있습니다.

[0255] 하나의 특징에 있어서, 본 명세서에 개시된 입체복합체를 사용한 화학치료는 종양 또는 영향을 받는 기관 또는 조직의 전부 또는 일부의 외과적 절제(surgical excision), 방사선 요법(radiotherapy), 고강도 집속초음파(high intensity focused ultrasound), 자기온열(magnetic hyperthermia), 광열 치료(photothermal therapy), 면역 치료(immunotherapy), 또는 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 기타 치료 기법과 조합하여 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0256] 특징

- [0257] 예시적인 특징의 하기 목록은 본 명세서에 제공된 개시 내용을 지지하고 이를 뒷받침한다.
- [0258] **특징 1:** 다음 성분을 포함하는 입체복합체
- [0259] $X^1-Y^1-L^1-Z^1$ (I)
- [0260] $X^2-Y^2-L^2-Z^2$ (II)
- [0261] 여기서,
- [0262] X^1 및 X^2 는 각각 친수성기이고;
- [0263] Y^1 및 Y^2 는 각각 PDLA 또는 PLLA이며;
- [0264] L^1 및 L^2 는 각각 절단성 링커(cleavable linker)이고;
- [0265] Z^1 는 항암제이며,
- [0266] Z^2 는 항암제 또는 조영제-이고, Z^2 가 항암제일 때 Z^1 및 Z^2 는 상이한 항암제이며; (1) Y^1 이 PDLA일 때 Y^2 는 PLLA 이고, 및 Y^1 이 PLLA일 때 Y^2 는 PDLA이며, (2) 입체복합체의 D-젯산 단위의 총 개수와 입체복합체의 L-젯산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9임.
- [0267] **특징 2:** 특징 1에 있어서, X^1 및 X^2 는 상이한 친수성기인, 입체복합체.
- [0268] **특징 3:** 특징 1에 있어서, X^1 및 X^2 는 동일한 친수성기인, 입체복합체.
- [0269] **특징 4:** 특징 1에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)인, 입체복합체.
- [0270] **특징 5:** 특징 1에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜인, 입체복합체.
- [0271] **특징 6:** 특징 1에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜인, 입체복합체.
- [0272] **특징 7:** 특징 1 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 는 각각 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)인, 입체복합체.
- [0273] **특징 8:** 특징 1 내지 특징 7 중 어느 하나에 있어서, PDLA 및 PLLA는 700 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는, 입체복합체.
- [0274] **특징 9:** 특징 1 내지 특징 8 중 어느 하나에 있어서, L^1 및 L^2 는 상이한 링커인, 입체복합체.
- [0275] **특징 10:** 특징 1 내지 특징 8 중 어느 하나에 있어서, L^1 및 L^2 는 동일한 링커인, 입체복합체.
- [0276] **특징 11:** 특징 1 내지 특징 8 중 어느 하나에 있어서, L^1 및 L^2 는 독립적으로 이황화기(disulfide group), 에스테르기(ester group), 히드라존기(hydrazone group), 아세탈기(acetal group), 이민기(imine group), β -사이오프로피오네이트기(β -thiopropionate group), 또는 아마이드기(amide group)를 포함하는, 입체복합체.
- [0277] **특징 12:** 특징 1 내지 특징 11 중 어느 하나에 있어서, Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 파클리탁셀(paclitaxel), 독소루비신(doxorubicin), 젬시타빈(gemcitabine), 시스플라틴(cisplatin), 메토틱세이트(methotrexate), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 베틀린산(betulinic acid), 암포테리신 B(amphotericin B), 디아제팜(diazepam), 니스타틴(nystatin), 프로포폴(propofol), 테스토스테론(testosterone), 에스트로겐(estrogen), 프레드니손(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 2,3 메르캅토프로판올 (2,3 mercaptopropanol), 프로게스테론(progesterone), 도세탁셀(docetaxel), 마이탄시노이드(maytansinoid), PD-1 억제제(PD-1 inhibitor), PD-L1 억제제(PD-L1 inhibitor), 단백질 키나아제 억제제(protein kinase inhibitor), P-당단백질 억제제(P-glycoprotein inhibitor), 자가포식 억제제(autophagy inhibitor), PARP 억제제(PARP inhibitor), 아로마타제

억제제(aromatase inhibitor), 단일 클론 항체(monoclonal antibody), 광감제(photosensitizer), 방사선 증감제(radiosensitizer), 인터루킨(interleukin), 항안드로겐(antiandrogen) 또는 이들의 임의의 조합인, 입체복합체.

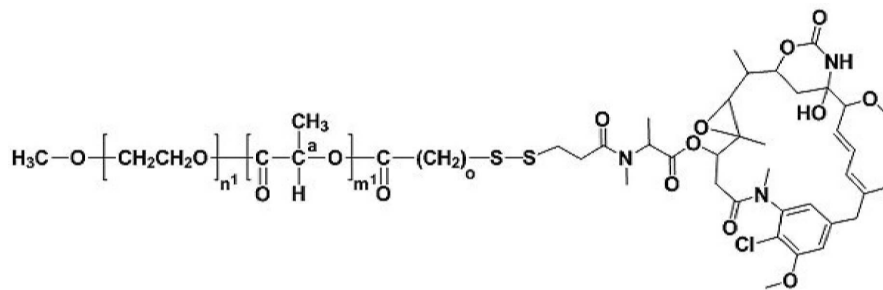
특징 13: 특징 12에 있어서, 상기 마이탄시노이드(maytansinoid)는 안사미토신(ansamitocin), 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1)) 또는 라브탄신(ravtansine)인, 입체복합체.

특징 14: 특징 1 내지 특징 13 중 어느 하나에 있어서, Z^1 대 Z^2 의 몰비는 10:1 내지 1:10 인, 입체복합체.

특징 15: 특징 1 내지 특징 14 중 어느 하나에 있어서, Z^1 은 메르탄신(mertansine)이고, Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)인, 입체복합체.

특징 16: 특징 1 내지 특징 15 중 어느 하나에 있어서, 성분 (I)에 대하여, X^1 은 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, L-젯산 단위 또는 D-젯산 단위의 수가 15 내지 60이며, L^1 은 이황화기를 포함하고, Z^1 은 메르탄신(DM1)(mertansine(DM1))인, 입체복합체.

특징 17: 특징 16에 있어서, 성분 (I)은 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(III)

여기서,

n^1 은 45 내지 90이고;

m^1 은 15 내지 60이며;

o 는 1 내지 4이고;

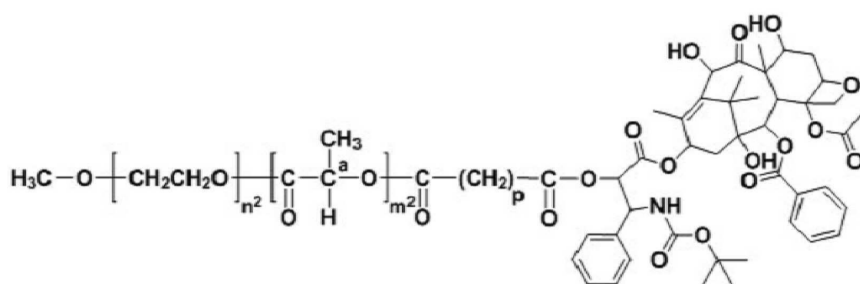
C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

특징 18: 특징 17에 있어서, o 는 2인 입체복합체.

특징 19: 특징 16 내지 특징 18 중 어느 하나에 있어서, 성분 (II)에 대하여, X^2 는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, L-젯산 단위 또는 D-젯산 단위는 15 내지 60이며, L^2 는 에스테르(ester), 히드라존(hydrazone) 또는 이황화기(disulfide group)을 포함하고, Z^2 는 도세탁셀(docetaxel)인, 입체복합체.

특징 20: 특징 19에 있어서, 메르탄신(mertansine) 대 도세탁셀(docetaxel)의 몰비는 4:1 내지 1:10인, 입체복합체.

[0293] **특징 21:** 특징 19에 있어서, 성분 (II)는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



[0294]

[0295] (IV)

[0296] 여기서,

[0297] n^2 는 45 내지 90이고;

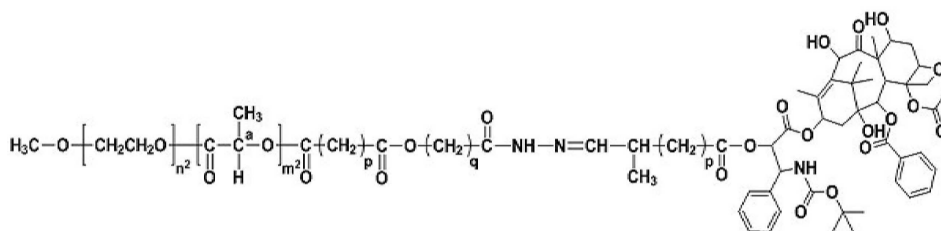
[0298] m^2 는 15 내지 60이며;

[0299] p 는 0 내지 7이고;

[0300] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0301] **특징 22:** 특징 21에 있어서, p 는 2인 입체복합체.

[0302] **특징 23:** 특징 19에 있어서, 성분 (II)는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



[0303]

[0304] (V)

[0305] 여기서,

[0306] n^2 는 45 내지 90이고;

[0307] m^2 는 15 내지 60이며;

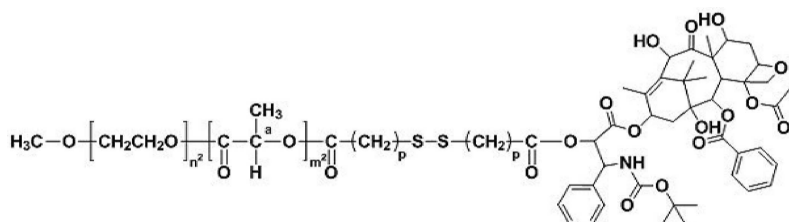
[0308] 각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7 이고;

[0309] q 는 1 내지 7이며;

[0310] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0311] **특징 24:** 특징 23에 있어서, 각각의 p 는 2이고, q 는 3인 입체복합체.

[0312] **특징 25:** 특징 19에 있어서, 성분 (II)는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



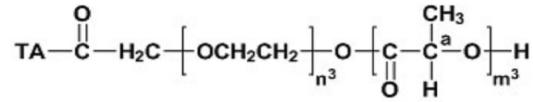
[0313]

- [0314] (VI)
- [0315] 여기서,
- [0316] n^2 는 45 내지 90이고;
- [0317] m^2 는 15 내지 60이며;
- [0318] 각각의 p는 독립적으로 0 내지 7이고;
- [0319] C^a에서 입체화학은 R 또는 S임.
- [0320] **특징 26:** 특징 25에 있어서, 각각의 p는 2인 입체복합체.
- [0321] **특징 27:** 특징 1 내지 특징 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 성분 (VII)를 더 포함하는, 입체복합체:
- [0322] X^3-Y^3 (VII)
- [0323] 여기서,
- [0324] X^3 은 친수성기이고;
- [0325] Y^3 은 PDLA 또는 PLLA임.
- [0326] **특징 28:** 특징 27에 있어서, X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)인, 입체복합체.
- [0327] **특징 29:** 특징 27에 있어서, X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)인, 입체복합체.
- [0328] **특징 30:** 특징 27에 있어서, X^3 은 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)인, 입체복합체.
- [0329] **특징 31:** 특징 27에 있어서, X^3 은 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(monomethoxy polyethylene glycol)이고, PDLA 또는 PLLA에 존재하는 L-젯산 단위 또는 D-젯산 단위의 수는 15 내지 60인, 입체복합체.
- [0330] **특징 32:** 특징 1 내지 특징 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 성분 (VIII)을 더 포함하는 입체복합체:
- [0331] $TA-X^4-Y^4$ (VIII)
- [0332] 여기서,
- [0333] X^4 는 친수성기이고;
- [0334] Y^4 는 PDLA 또는 PLLA이며;
- [0335] TA는 표적그룹(targeting group)임.
- [0336] **특징 33:** 특징 32에 있어서, X^4 는 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol)이고, X^4 의 분자량은 X^1 및 X^2 의 분자량보다 큰, 입체복합체.
- [0337] **특징 34:** 특징 32에 있어서, X^4 는 1,000 Da 내지 5,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)이고, X^4 의 분자량은 X^1 및 X^2 의 분자량보다 큰, 입체복합체.
- [0338] **특징 35:** 특징 32에 있어서, X^4 는 2,000 Da 내지 4,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene

glycol)이고, PDLA 또는 PLLA에 존재하는 L-젖산 단위 또는 D-젖산 단위는 15 내지 60인, 입체복합체.

특징 36: 특징 32에 있어서, TA는 리간드인 입체복합체.

특징 37: 특징 32에 있어서, 성분 (VIII)는 다음 구조를 갖는 입체복합체:



(XV)

여기서,

n^3 은 45 내지 90이고;

m^3 은 15 내지 60이며;

C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

특징 38: 특징 32에 있어서, TA는 비치환 또는 치환된 당인, 입체복합체.

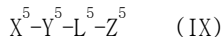
특징 39: 특징 38에 있어서, 상기 당은 라이보스(ribose), 갈락토스(galactose), 만노스(mannose), 프럭토스(fructose), 푸쿨로스(fuculose), 글루코사민(glucosamine) 또는 푸코이단(fucoidan)인, 입체복합체.

특징 40: 특징 32에 있어서, TA는 글루코스 또는 치환된 글루코스인, 입체복합체.

특징 41: 특징 40에 있어서, TA는 알킬 치환된 글루코스(alkyl substituted glucose)인, 입체복합체.

특징 42: 특징 40에 있어서, TA는 메틸- α -글루코스 또는 메틸- β -글루코스인, 입체복합체.

특징 43: 특징 1 내지 특징 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 화학식 IX의 하나 이상의 성분을 더 포함하는 입체복합체:



여기서,

X^5 는 친수성기이고;

Y^5 는 PDLA 또는 PLLA이며;

L^5 는 절단성 링커이고;

Z^5 는 항암제이며, Z^5 는 Z^1 및 Z^2 와 상이함.

특징 44: 특징 1 내지 특징 44 중 어느 하나에 있어서, Z^2 는 조영제이고, 상기 조영제는 방사성 의약품(radiopharmaceutical), 방사선 조영제(radiocontrast agent), 광학 조영제(optical imaging agent) 또는 이들의 전구체(precursor), 양자점(quantum dot), 또는 이들의 조합을 포함하는, 입체복합체.

특징 45: 특징 44에 있어서, 상기 방사성 의약품은 ^{11}C -L-메틸-메티오닌(^{11}C -L-methyl-methionine), ^{18}F -플루오로 데옥시글루코스(^{18}F -fluorodeoxyglucose), ^{18}F -불화 나트륨(^{18}F -sodium fluoride), ^{18}F 플루오로콜린(^{18}F fluorochoilne), ^{18}F 데스메톡시폴리프라이드(^{18}F desmethoxyfallypride), ^{67}Ga -Ga $^{3+}$, ^{68}Ga -dotatoc, ^{68}Ga -PSMA, ^{111}In -디에틸렌트리아민펜타아세트산(^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid), ^{111}In -백혈구(^{111}In -lekuocytes), ^{111}In -혈소판(^{111}In -platelets), ^{111}In -페네프레오타이드(^{111}In -penetreotide), ^{111}In -옥트레오타이드(^{111}In -octreotide), ^{123}I -요오드(^{123}I -iodide), ^{123}I -o-아이오도히퍼레이트(^{123}I -o-iodohippurate), ^{123}I -m-아이오도

벤질구아니딘(^{123}I -m-iodobenzylguanidine), ^{123}I -FP-CIT, ^{125}I -피브리노젠(^{125}I -fibrinogen), ^{131}I -요오드(^{131}I -iodide), ^{131}I -메타-아이오도벤질구아니딘(^{131}I -m-iodobenzylguanidine), ^1Kr -가스(^{81}Kr -gas), ^{81}Kr -수용액(^{81}Kr -aqueous solution), ^{13}N -암모니아(^{13}N -ammonia), ^{15}O -물(^{15}O -water), ^{75}Se -셀레노콜레스테롤(^{75}Se -selenorcholesterol), ^{75}Se -셀레노-25-호모-타우로-콜레이트(^{75}Se -seleno-25-homo-tauro-cholate), ^{120}Tl - Tl^+ , ^{133}Xe -가스(^{133}Xe -gas), 등장성 염화나트륨 용액의 ^{133}Xe (^{133}Xe in isotonic sodium chloride solution), ^{99}Tc -퍼텍너테이트(^{99}Tc -pertechnetate), ^{99}Tc -거대 응집체 또는 미소구체를 포함하는 인간 알부민(^{99}Tc -human albumin including macroaggregates or microspheres), ^{99}Tc 포스포네이트 및/또는 인산염(^{99}Tc phosphonates and/or phosphates), ^{99}Tc -디틸렌트리아민펜타아세트산(^{99}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid), ^{99}Tc -디머캡토신산(^{99}Tc -dimercaptosuccinic acid), ^{99}Tc -콜로이드(^{99}Tc -colloid), ^{99}Tc -간(肝) 임미노디아아세트산(^{99}Tc -hepatic iminodiacetic acid), ^{99}Tc 전체 적혈구(^{99}Tc whole red blood cells), ^{99}Tc -메르캅토아세틸트리글리신(^{99}Tc -mercaptoacetyl triglycine), 백혈구 라벨의 시험지를 포함한 ^{99}Tc 시험지(^{99}Tc exametazime including exametazime labeled leucocytes), ^{99}Tc 세스타-메톡시 이소부틸 이소니트릴(^{99}Tc sesta-methoxy isobutyl isonitrile), ^{99}Tc IMMU-MN3 무린 Fab' -SH항 과립구 단일클론 항체 단편(^{99}Tc IMMU-MN3 murine Fab' -SH antigranulocyte monoclonal antibody fragments), ^{99}Tc -테크네슘 가스(^{99}Tc -technegas), ^{99}Tc 인간 면역 글로불린(^{99}Tc human immunoglobulin), ^{99}Tc -테트로포스민(^{99}Tc -tetrafosmin), ^{99}Tc -에틸 시스테인 다이머(^{99}Tc -ethyl cysteinate dimer), 또는 다른 방사성 의약품을 포함하는, 입체복합체.

[0361] **특징 46:** 특징 44에 있어서, 상기 방사선 조영제는 디아트리조에이트(diatrizoate), 메트리조에이트(metrizoate), 이오타라메이트(iothalamate), 이옥사글레이트(ioxaglate), 이오파미돌(iopamidol), 이오헥솔(iohexol), 이옥실란(ioxilan), 이오프로마이드(iopromide), 이오딕사놀(iodixanol), 이오베르솔(ioversol), 임의의 요오드화 조영제(another iodinated contrast agent), 황산바륨(barium sulfate), 가도테레이트(gadoterate), 가도디아마이드(gadodiamide), 가도베네이트(gadobenate), 가돌리늄-디에틸렌트리아민펜타아세트산(gadopentetate), 가도테리돌(gadoteridol), 가도포스베셋(gadofosveset), 가도벨세타마이드(gadoversetamide), 가도세테이트(gadoxetate), 가도부트롤(gadobutrol) 또는 임의의 가돌리늄 킬레이트제(another gadolinium chelating agent)를 포함하는, 입체복합체.

[0362] **특징 47:** 특징 44에 있어서, 상기 광학 조영제 또는 이들의 전구체는 메틸렌 블루(methylene blue), 인디고 카민(indigo carmine), 임의의 불특정 원료(another nonspecific dye), 플루오로세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate), 인도시아닌 그린(indocyanine green), 로사민(rosamine), BODIPY(보론-디피로메텐) 유도체(BODIPY (boron-dipyrromethane) derivatives), 찰콘(chalcone), 잔톤(xanthone), 옥사졸 옐로우(oxazole yellow), 티아졸 오렌지(thiazole orange), 플루오로세인(fluorescein), 루시페린(luciferin), 텍사스 레드(Texas red), 스쿠아레인(squaraine), 포르피린(porphyrine), 프탈로시아닌(phthalocyanine), Cy3, Cy5, Cy5.5, 또는 Cy7를 포함하는 폴리메타인 시아닌 염료(polymethine cyanine dye including Cy3, Cy5, Cy5.5, or Cy7), 알렉사 플루오르(Alexa fluor), 5-아미놀레불릭산(5-aminolevulinic acid), 금속 킬레이트제(metal chelating agent), 또는 임의의 광학 조영제(another optical imaging agent)를 포함하는, 입체복합체.

[0363] **특징 48:** 특징 1 내지 특징 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 보조제를 더 포함하는 입체복합체.

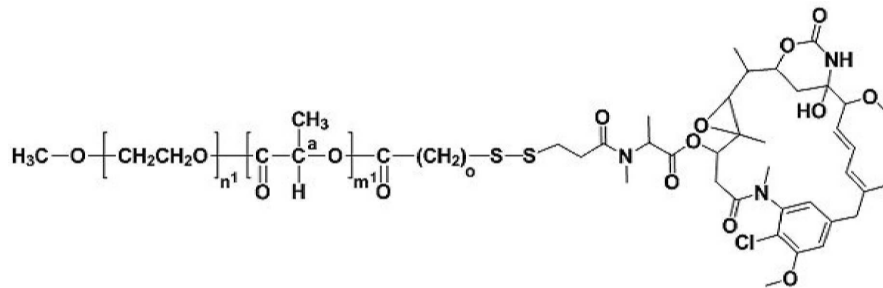
[0364] **특징 49:** 특징 48에 있어서, 상기 보조제는 기질-파열제(stroma-rupturing agent), 항섬유증제(anti-fibrosis agent), 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor), 면역억제제(immune-suppressing agent), 에스트로젠 차단제(estrogen blocker), 고나도트로핀 방출 호르몬 작용제(gonadotropin-releasing hormone agonist), 에스트로젠 조절제(estrogen modulator), 프로게스틴 치료제(progestin therapeutic), LHRH 작용제(LHRH agonist), 안드로젠 감소제(androgen-reducing agent), 항안드로젠(anti-androgen), 면역 억제제(immune-suppressing agent) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 입체복합체.

[0365] **특징 50:** 특징 48에 있어서, 상기 보조제는 기질-파열제를 포함하고, 상기 기질-파열제는 로사탄(losartan), 아질사르탄(azilsartan), 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이베사르탄(irbesartan), 올메사

르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 루테올린(luteolin), 퀘르세틴(quercetin), 제니스타인(genistein), 카테킨(catechin), 시아니딘(cyaniding), 나린제린(naringenin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 페튜니딘(petunidin), 페오니딘(peonidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 갈로카테킨(gallocatechin), 카테킨-3-갈레이트(catechin-3-gallate), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로카테킨(epigallocatechin), 다이드제인(daidzein), 글리세테인(glycetein), 에쿠올(equol), 캄페롤(kaempferol), 미리세틴(myricetin), 에리오딕티올(eriodictyol), 헤스페리틴(hesperitin), 택시폴린(taxifolin), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 입체복합체.

[0366] **특징 51:** 특징 48에 있어서, 상기 보조제는 항섬유증제를 포함하고, 상기 항섬유증제는 피르페니돈(pirfenidone), 미모신(mimosine), 시클로피록스(ciclopirox), 디오돈(diodone), 베메그리드(bemegride), 디페리프론(deferiprone), 에타너셉트(etanercept), 보센탄(bosentan), 실테나필(sildenafil), 닌테다닙(nintedanib), 콜히친(colchicine), 또는 이들의 조합을 포함하는, 입체복합체.

[0367] **특징 52:** 특징 1에 있어서, 성분 I은 다음 구조:



[0368]

[0369] (III)

[0370] 를 가지되, 여기서,

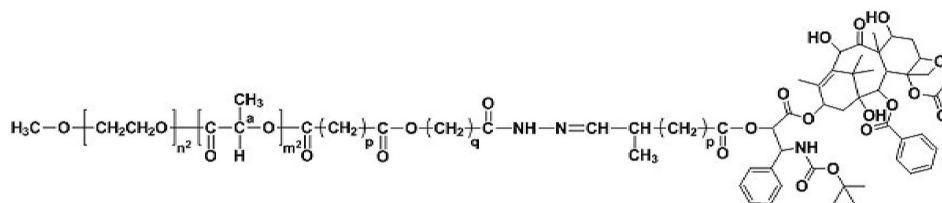
[0371] n^1 은 45 내지 90이고;

[0372] m^1 은 15 내지 60이며;

[0373] o 는 1 내지 4이고;

[0374] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0375] 성분 II는 다음 구조:



[0376]

[0377] (V)

[0378] 를 가지되, 여기서,

[0379] n^2 는 45 내지 90이고;

[0380] m^2 는 15 내지 60이며;

[0381] 각각의 p 는 독립적으로 0 내지 7이고;

[0382] q 는 1 내지 7이며;

[0383] C^a 에서 입체화학은 R 또는 S이고.

[0384] 여기서 상기 입체복합체의 D-젓산 단위의 총 개수와 상기 입체복합체의 L-젓산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인, 입체복합체.

[0385] **특징 53:** 특징 52에 있어서, o는 2이고; 각각의 p는 2이며; q는 3인, 입체복합체.

[0386] **특징 54:** 특징 1 내지 특징 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 50nm 내지 200nm의 평균 지름을 갖는, 입체복합체.

[0387] **특징 55:** 약학 조성물로서, 특징 1 내지 특징 54 중 어느 하나의 입체복합체 및 약학상 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

[0388] **특징 56:** 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에 특징 1 내지 특징 54 중 어느 하나의 입체복합체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

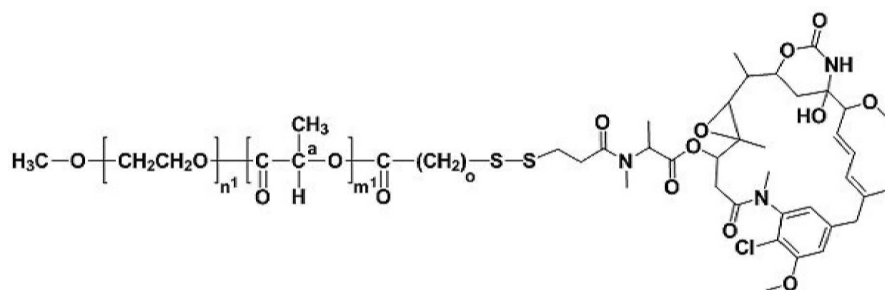
[0389] **특징 57:** 특징 50에 있어서, 상기 암은 췌장암(pancreatic cancer), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 소세포 폐암(small cell lung cancer), 난소 암(ovary cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian cancer), 전립선암(prostate cancer), 결장암(colon cancer), 위선암(gastric adenocarcinoma), 두부암(head cancer), 경부암(neck cancer), 뇌암(brain cancer), 구강암(oral cancer), 인두암(pharynx cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 식도암(esophagus cancer), 담낭암(gall bladder cancer), 간암(liver cancer), 직장암(rectum cancer), 신장암(kidney cancer), 자궁암(uterine cancer), 방광암(bladder cancer), 고환암(testis cancer), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma), 흑색종(melanoma), 백혈병(leukemia), 또는 불특정 고형 종양인, 방법.

[0390] **특징 58:** 대상체에서 종양을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체에 특징 1 내지 특징 54 중 어느 하나의 입체복합체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0391] **특징 59:** 특징 56 내지 특징 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 입체복합체는 정맥 주사를 통해 상기 대상체에 투여되는, 방법.

[0392] **특징 60:** 특징 56 내지 특징 59 중 어느 하나에 있어서,

[0393] 성분 I은 다음 구조:



[0394] (III)

[0395] 여기서,

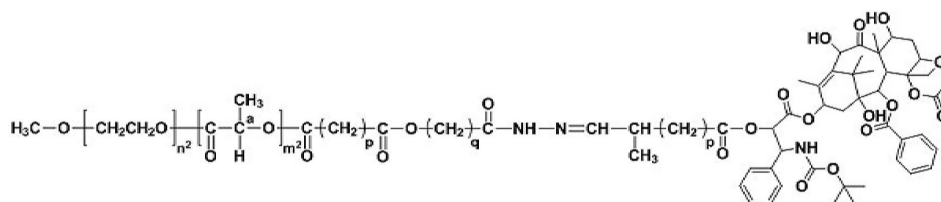
[0396] n¹은 45 내지 90이고;

[0397] m¹은 15 내지 60이며;

[0398] o는 1 내지 4이고;

[0399] C^a에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0401] 성분 II는 다음 구조:



[0402]

[0403] (V)

[0404] 를 가지며, 여기서,

[0405] n^2 는 45 내지 90이고;

[0406] m^2 는 15 내지 60이며;

[0407] 각각의 p는 독립적으로 0 내지 7이고;

[0408] q는 1 내지 7이고;

[0409] C^a에서 입체화학은 R 또는 S임.

[0410] 여기서 상기 입체복합체의 D-젯산 단위의 총 개수와 상기 입체복합체의 L-젯산 단위의 총 개수의 비율은 0.9:1.1 내지 1.1:0.9인, 방법.

[0411] **특징 61:** 특징 60에 있어서, o는 2이고; 각각의 p는 2이며; q는 3인, 방법.

[0412] **실시예**

[0413] 하기 실시예는 본 명세서에 기재 및 청구된 화학물, 조성물, 및 방법이 어떻게 제조되고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 및 순전히 예시적인 것으로 의도되는 것이며 발명자가 자신의 발명으로 간주하는 범위를 제한하려는 것이 아니다. 숫자(예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 있었지만, 일부 오류 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부(parts)는 중량부이고, 온도는 °C 또는 주변 온도이고, 및 압력은 대기압 또는 그에 가깝다. 상기 설명된 프로세스에서 얻은 제품 순도 및 수율을 최적화하기 위해 반응 조건(예: 성분 농도, 원하는 용매, 용매 혼합물, 온도, 압력, 및 기타 반응 범위 및 조건)의 다양한 변형 및 조합이 사용될 수 있다. 이러한 프로세스 조건을 최적화하도록 합리적이고 반복적인 실험만이 필요할 것이다.

[0414] **실시예 1: 고분자 접합 약물의 합성**

[0415] *mPEG-PD/LLA의 합성*

[0416] mPEG-PD/LLA 공중합체는 mPEG-OH를 개시제로 하는 개환 중합(ring-opening polymerization)에 의해 합성되었다. 간략하게, 화염 건조 및 질소 퍼지 플라스크에, 증류된 mPEG (Mn=2000) 및 재결정된 D/L-락타이드를 N₂ 스트림 하에 첨가했다. 주석 옥토에이트(stannous octoate) (톨루엔 내) 및 톨루엔을 순차적으로 플라스크에 첨가한 후, 밀봉된 플라스크를 120 °C에서 24시간 동안 유지했다. 합성된 고분자는 빙냉된(ice-cooled) 디에틸에테르에 침전시켜 회수했다. 생성된 침전물을 여과하고 상온에서 진공 하에 건조시켰으며, 수율은 90 %로 계산되었다.

[0417] *DM1-SS-COOH의 합성*

[0418] 메르탄신(DM1)(Mertansine(DM1)) 및 3-(피리딘-2-일다이설파닐)프로판산(3-(pyridin-2-ylidisulfanyl)propanoic acid)을 N,N-디메틸아세트아미드(DM1, 3-(피리딘-2-일다이설파닐)프로판산(DM1, 3-(pyridin-2-ylidisulfanyl)propanoic acid) 화학양론적 몰비: 1:2)에 용해시킨 다음, 아세트산(10 μL/mL의 반응 용액)에 첨가했다. 질소 분위기 하에서 35 °C에서 24시간 동안 교반시킨 후, 상기 반응 용액을 상온으로 냉각한 후에 탈이온수로 투석했다. 동결 건조 후, 생성된 생성물을 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였으며, 수율은 88%로 계산되었다.

[0419] *mPEG-PDLA-SS-DM1의 합성*

[0420] mPEG-PDLA 공중합체, DM1-SS-COOH, DCC, 및 DMAP를 건식 디클로로메탄에 용해시키고 아이스배스(ice bath)에 냉각시켰다(mPEG-PDLA: DM1-SS-COOH: DCC: DMAP의 화학양론적 몰비: 1: 1: 2: 2). 반응은 질소 분위기 하에서 48시간 동안 0°C에서 교반시킨 다음, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. DM1 접합된 mPEG-PDLA를 차가운 디에틸 에테르에서 침전시켜 회수하고 진공 하에 건조시켰다. 유리 DM1-SS-COOH를 제거하기 위해 THF를 이동상으로 하는 겔크로마토그래피(GPC)(gel permeation chromatography(GPC))를 사용하였으며, 수율은 64%로 계산되었다. 상기 합성에 대한 개략도는 도 4에 도시되어 있다. 도 5는 정제된 생성물의 ¹H NMR을 도시하고 있다.

[0421] *DTX-LEV의 합성*

[0422] 도세탁셀(DTX)(Docetaxel(DTX))은 각각의 에스테르 유도체를 얻기 위해 LEV로 DTX의 2'-하이드록실에서 에스테르화되었다. 간략하게, EDC·HCl 및 LEV를 4°C에서 30분 동안 교반시키면서 테클로로메탄에 용해시켰다. 그런 다음 DTX 및 DMAP의 디클로로메탄 용액을 반응에 첨가했다 (DTX: EDC·HCl: DMAP: LEV의 화학양론적 몰비: 1: 2: 2: 2). 반응은 밤새 질소 대기 하에서 4°C로 계속 교반시켰다. 0.05 N HCl로 2회 및 포화 NaCl로 1회 세척한 후, 77% 수율의 생성물을 얻기 위해 유기상(organic phase)을 무수 Na₂SO₄으로 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 합성에 대한 개략도는 도 6에 도시되어 있다.

[0423] *DTX-hydrazone-OH의 합성*

[0424] 히드라존 포함된 DTX 유도체는 DTX-LEV 및 4-하이드록시부탄하이드라이즈(4-hydroxybutanehydrazide)의 반응에 의해 달성되었다. 간략하게, DTX-LEV 및 4-하이드록시부탄하이드라이즈는 45°C에서 교반시키면서 무수 메탄올에 용해시켰다(DTX-LEV 및 4-하이드록시부탄하이드라이즈의 화학양론적 몰비: 1:10). 반응은 아세트산(10 μL/mL 반응용액)을 첨가한 후 2시간 동안 진행되었다. 그리고 나서 상기 반응 용액을 상온으로 냉각하고, 아세트산 및 미반응 4-하이드록시부탄하이드라이즈를 제거하기 위해 포화 NaHCO₃로 세척한 후, 아세트 아세테이트로 추출하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 조생성물(crude product)을 얻기 위해 감압 하에서 농축시켰고, 72%의 수율로 CH₂Cl₂: MeOH(90:10)를 이동상으로 사용하여 실리카겔겔크로마토그래피로 정제했다. 합성에 대한 개략도는 도 6에 도시되어 있다.

[0425] *mPEG-PLLA-COOH의 합성*

[0426] 숙신산 무수물, DMAP 및 mPEG-PLLA를 디클로로메탄에 용해시킨 다음 TEA를 첨가했다 (mPEG-PLLA: succinic anhydride: DMAP: TEA의 화학양론적 몰비: 1: 2: 2: 2). 상온에서 24시간 동안 수행한 후, DMAP 및 미반응 숙신산 무수물을 제거하기 위해 상기 반응 용액을 0.1M HCl 및 Di-water로 각각 2 회 세척하였고, 그 다음 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에서 농축시켰다. 차가운 디에틸에테르에 침전시킴으로써, 생성된 mPEG-PLLA-COOH가 78%의 수율로 회수되었다. 합성에 대한 개략도는 도 6에 도시되어 있다.

[0427] *mPEG-PLLA-hydrazone-DTX의 합성*

[0428] 증류된 mPEG-PLLA-COOH, DTX-hydrazone-OH, DCC 및 DMAP를 디클로로메탄에 용해시키고 아이스배스로 냉각시켰다(mPEG-PLLA-COOH: DTX-hydrazone-OH: DCC: DMAP의 화학양론적 몰비: 1: 1.2: 2: 2). 반응은 질소 분위기 하에서 48시간 동안 0°C에서 교반시킨 다음, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. DTX 접합된 mPEG-PLLA를 차가운 디에틸 에테르에서 침전시켜 회수하고 진공 하에 건조시켰다. 최종 생성물은 THF를 이동상으로 하는 분취용(preparative) 겔 투과 크로마토그래피로 정제했다. 수율은 60%로 계산되었다. 합성에 대한 개략도는 도 6에 도시되어 있다. 도 7은 정제된 생성물의 ¹H NMR을 도시하고 있다.

[0429] *mPEG-PLLA-ester-DTX의 합성*

[0430] 증류된 mPEG-PLLA-COOH (이전에 설명 됨), DTX, DCC 및 DMAP를 건식 디클로로메탄에 용해시키고 아이스배스로 냉각시켰다(mPEG-PLLA-COOH: DTX: DCC: DMAP의 화학양론적 몰비: 1: 2: 2). 반응은 질소 분위기 하에서 48시간 동안 0°C에서 교반시킨 다음, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. DTX 접합된 mPEG-PLLA를 차가운 디에틸 에테르에서 침전시켜 회수하고 진공 하에 건조시켰다. 유리 DTX를 제거하기 위해 THF를 이동상으로 하는 GPC를 사용했다. 수율은 42%로 계산되었다. 도 8은 정제된 생성물의 ¹H NMR을 도시하고 있다.

[0431] *DTX-SS-Pyridine의 합성*

- [0432] DTX은 각각의 에스테르 유도체를 얻기 위해 3-(피리딘-2-일다이설파닐) 프로판 산(3-(pyridin-2-ylidisulfanyl)propanoic acid)로 DTX의 2'-하이드록실에서 에스테르화되었다. 간략하게, DTX, 3-(피리딘-2-일다이설파닐) 프로판 산, CMPI 및 DMAP를 무수 CH_2Cl_2 에 용해시켰다(DTX: 3-(pyridin-2-ylidisulfanyl)propanoic acid: CMPI: DMAP의 화학양론적 몰비: 1: 1: 1.2: 2.4). 상기 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 반응 용액을 감압 하에서 농축시켜 조생성물(crude product)을 얻었고, CH_2Cl_2 : 아세틸 아세테이트 (50:50)을 이동상으로 하여 실리카겔컬럼크로마토그래피로 정제하여 80%의 수율을 얻었다. 합성에 대한 개략도는 도 9에 도시되어 있다.
- [0433] *DTX-SS-COOH의 합성*
- [0434] DTX-SS-Pyridine 및 3-메르캅토프로판산(3-mercaptopropanoic acid)을 N, N-디메틸아세트아마이드(N, N-dimethylacetamide) (DTX-SS-Pyridine, 3-mercaptopropanoic acid의 화학양론적 몰비: 1: 1.1)에 용해한 후, 아세트산 (10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 반응 용액)을 첨가했다. 질소 분위기 하에서 35℃에서 24시간 동안 교반시킨 후, 상기 반응 용액을 상온으로 냉각시키고 탈이온수로 투석했다. 동결 건조 후, 생성된 생성물을 얻고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. 수율은 약 75%로 추정되었다. 합성에 대한 개략도는 도 9에 도시되어 있다.
- [0435] *mPEG-PLLA-SS-DTX의 합성*
- [0436] 증류된 mPEG-PLLA 공중합체, DTX-SS-COOH, DCC 및 DMAP를 건식 디클로로 메탄에 용해시키고 아이스베스로 냉각시켰다(mPEG-PLLA: DTX-SS-COOH: DCC: DMAP 화학양론적 몰비: 1: 1.2: 2.4: 2.4). 반응은 질소 분위기 하에서 0℃ 내기 상온에서 48시간동안 교반시킨 다음, 감압 하에서 여과 및 농축시켰다. 생성된 mPEG-PLLA-SS-DTX 접합체를 차가운 디에틸에테르에 침전시켜 진공 하에 건조시켰다. 유리 DTX-SS-COOH를 제거하기 위해, THC를 이동상으로 하는 GPC를 사용했다. 합성에 대한 개략도는 도 9에 도시되어 있다.
- [0437] *HOOC-PEG-PDLA의 합성*
- [0438] HOOC-PEG-PDLA 공중합체는 개시제로 COOH-PEG-OH를 사용하여 개환 중합으로 합성되었다. 간략하게, 화염 건조 및 질소 퍼지 플라스크에, 증류된 HOOC-PEG ($M_n = 3500$) 및 재결정된 D-락타이드를 N_2 스트림하에 첨가했다. 주석 옥토에이트(톨루엔 내) 및 톨루엔을 순차적으로 플라스크에 첨가한 후, 밀봉된 플라스크를 120℃에서 24시간 동안 유지했다. 합성된 중합체는 빙냉된(ice-cooled) 디에틸에테르에 침전시켜 회수했다. 생성된 침전물을 여과하고 88%의 수율로 진공 하에 상온에서 건조시켰다.
- [0439] *cRGD-amide-PEG-PDLA의 합성*
- [0440] HOOC-PEG-PDLA를 DMF에 용해시키고 상온에서 교반시키면서 1 시간 동안 HBTU로 활성화 한 다음, cRGD 및 DIEA의 DMF 용액을 첨가했다(HOOC-PEG-PLLA: cRGD: HBTU: DIEA의 화학양론적 몰비: 1: 1.1: 3: 3). 질소 분위기 하에서 상온에서 24시간 동안 유지한 후, 반응물을 여과하고 빙냉된(ice-cooled) 디에틸에테르에 침전시켜 회수했다. 생성된 침전물을 DMF에 재용해시키고 물로 투석했다. 동결 건조 후, 생성된 cRGD-amide-PEG-PDLA를 75%의 수율로 얻었다. 도 10은 정제된 생성물의 ^1H NMR을 도시하고 있다.
- [0441] *Maleimide-PEG-PDLA의 합성*
- [0442] 말레이미드-PEG-PDLA 공중합체(Maleimide-PEG-PDLA copolymer)는 개시제로 말레이미드-PEG-OH를 사용한 개환 중합으로 합성되었다. 간략하게, 화염 건조 및 질소 퍼지 플라스크에, 증류된 말레이미드-PEG ($M_n=3500$) 및 재결정된 D-락타이드를 N_2 스트림하에 첨가했다. 주석 옥토에이트(톨루엔 내) 및 톨루엔을 순차적으로 플라스크에 첨가한 후, 밀봉된 플라스크를 120℃에서 24시간 동안 유지시켰다. 상기 합성된 중합체는 빙냉된(ice-cooled) 디에틸에테르에 침전시켜 회수했다. 생성된 침전물을 여과하고 진공 하에 상온에서 건조시켰다. 수율은 67%로 계산되었다.
- [0443] *cRGD-S-PEG-PDLA의 합성*
- [0444] 말레이미드-PEG-PDLA(Maleimide-PEG-PDLA) 및 cRGDfc를 DMF에 용해시켰다(Maleimide-PEG-PDLA: cRGDfc의 화학양론적 몰비: 1: 1.2). 상기 반응 혼합물을 질소 대기하에서 상온에서 밤새 교반시켰다. 최종 혼합물을 탈 이온수로 투석했다. 동결 건조 후, 생성된 cRGD-말레이미드-PEG-PDLA를 얻었다.
- [0445] *Folate- NH_2 의 합성*

- [0446] 염산을 DMSO에 용해시킨 다음 NHS 및 DCC를 첨가했다. 암흑에서 질소 분위기 하에 50℃에서 6시간 동안 활성화한 후, 에탄-1,2-디아민(ethane-1,2-diamine)과 피리딘(pyridine)의 DMSO 용액을 반응 혼합물에 첨가했다(Folate: ethane-1,2-diamine: NHS: DCC: pyridine의 화학양론적 몰비: 1: 2: 2: 2: 1). 그 후 반응을 상온에서 24시간 동안 진행시켰다. 혼합물을 여과하여 ACN에 침전시키고, 원심분리(4000 rpm, 5 분)하기 전에 4℃에서 밤새 두었다. 고체를 에탄올로 2회 세척 및 진공 하에 건조시킨 후, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다. 수율은 58%로 추정되었다.
- [0447] *Folate-amide-PEG-PL/DLA의 합성*
- [0448] 증류된 HOOC-PEG-PL/DLA (이전에 설명됨), NHS 및 EDC·HCl을 DMSO에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 상온에서 밤새 교반시켰다. 그 후, 염산-NH₂의 DMSO 용액을 혼합물에 첨가한 후 상온에서 24시간 동안 어둡게 유지했다(HOOC-PEG-PL/DLA: 염산-NH₂: NHS: EDC·HCl: pyridine의 화학양론적 몰비: 1: 2: 1.5: 1.5). 최종 혼합물을 DMSO 및 물로 순차적으로 투석했다. 동결 건조 후, 생성된 염산-아미드-PEG-PL/DLA(Folate-amide-PEG-PL/DLA)를 53%의 수율로 얻었다. 도 11은 정제된 생성물의 ¹H NMR을 도시하고 있다.
- [0449] *Glu-PEG-PDLA의 합성*
- [0450] HOOC-PEG-PDLA, 메틸 α-D-글루코피라노사이드(methyl α-D-glucopyranoside) 및 리파아제 435(lipase 435)를 아세토니트릴(acetonitrile)에 현탁시켰다. 혼합물을 50℃ 이하에서 5일 동안 균질화시켰다. 효소를 여과한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시킨 후, di-water로 세척했다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 완전 건조시킨 후 농축시켰다. 생성된 Glu-PEG-PDLA 접합체를 80%의 수율로 차가운 디에틸에테르에서 침전시켜 회수했다. 도 12는 정제된 생성물의 ¹H NMR을 도시하고 있다.
- [0451] **실시예 2: 입체복합체 제조**
- [0452] *D-DM1 제형 제조*
- [0453] mPEG-PDLA-SS-DM1은 0.5mL DMF 및 0.5mL DMSO에 20mg/mL의 농도로 용해되었다. 상기 용액을 Di-PBS에 적가(dropwise)했다. 상온에서 1시간 교반시킨 후, 상기 혼합물을 투석막(컷오프 3.5K)으로 옮겨 2일 동안 PBS로 투석하여 용매를 제거했다. 450nm 필터로 여과한 후, D-DM1 제형의 크기는 동적 광산란법(영국, 말번에 소재한 Malvern Instruments의 Zetasizer)에 의해 특징되었다. DM1의 농도는 DTT의 도움으로 HPLC로 테스트되었다. 간략하게, 100 μL D-DM1 용액을 분말로 동결 건조했다. 그 후, 상기 파우더를 용해시키기 위해 40mM DTT를 함유하는 1mL DMF 용액을 사용하였고 30분 동안 초음파 처리했다. DM1의 함량은 아세토니트릴 및 물(v/v, 60/40)의 혼합물을 이동상으로 사용하여 254nm에서 UV 검출이 가능한 RP-HPLC 시스템을 사용하여 평가되었다. DM1의 표준 곡선은 $Y = 14.51448X - 15.43867$ (Y = 피크 면적; X = DM1농도; $r^2 = 0.99709$; 1-50ug/ml)로 주어졌다.
- [0454] *L-DTX 제형 제조*
- [0455] mPEG-PLLA-Hydrazone-DTX은 30 mg/mL의 최종 농도로 1mL DMSO에 용해되었다. 상기 DMSO 용액을 Di-PBS에 적가(dropwise)했다. 상온에서 1시간 교반시킨 후, 상기 혼합물을 투석막(컷오프 3.5K)으로 옮겨 2일 동안 PBS로 투석하여 용매를 제거했다. 450nm 필터로 여과한 후, L-DTX 제형의 크기는 동적 광산란법(영국, 말번에 소재한 Malvern Instruments의 Zetasizer)에 의해 특징되었다. DTX의 농도는 알칼리 분해 후 HPLC로 테스트되었다. 간략하게, L-DTX 샘플 용액(80 μL), 6M NaOH(200 μL) 및 물(220 μL)이 15mL 원심분리 튜브에 순서대로 첨가되었다. 상기 혼합물은 60℃의 수조에서 밤새 배양되었다. 다음으로, 6M 포름산(250 μL)을 첨가하고 용액의 부피를 물을 사용하여 3mL로 조정했다. 알칼리성 용액에서 DTX가 분해되어 생성된 벤조산이 함유된 용액을 HPLC에 사용했다. 이동상은 90:10 비율의 암모늄 아세테이트(20mM) 및 메탄올이었다. 컬럼 유출물은 230nm에서 검출되었다. 검량선을 작성하기 위해 메탄올에 용해된 벤조산 표준 물질을 사용했다. DTX: 벤조산의 질량 변환 비율은 6.62:1이다. 벤조산의 검량선은 $Y = 5.8601X - 3.9858$ (Y = 피크 면적, X = DTX 농도; $r^2 = 0.99871$; 6.62-132.4 μg/mL)이다.
- [0456] *복합체 제형 제조*
- [0457] mPEG-PLLA-hydrazone-DTX를 17mmol의 농도로 2mL THF에 용해시켰다. mPEG-PDLA가 있거나 없는 mPEG-PDLA-S-SS-DM1을 mPEG-PDLA-SS-DM1의 경우 2.3mmol 및 mPEG-PDLA의 경우 13.5mmol의 농도로 각각 2mL DMF에 용해시켰다. THF 용액 및 DMF 용액을 혼합한 후, 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후

- [0458] Di-PBS에 적가(dropwise)했다. THF를 최대한 증발시키기 위해 흡 후드(fume hood)에서 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 투석막(컷오프 3.5K)으로 옮겨 2일 동안 PBS로 투석하여 용매를 제거하였다. 450nm 필터로 여과한 후, 복합체의 크기는 동적 광산란법 (영국, 말번에 소재한 Malvern Instruments의 Zetasizer)에 의해 특징되었다. 복합체에서 DM1 및 DTX의 농도에 사용된 방법은 전구 약물 제형에 사용된 방법과 동일했다. 글루코스를 함유하는 복합체 용액으로부터 동결 건조된 분말의 재구성은 어떠한 동결보호제(lyoprotectant)의 도움없이 성공적으로 이루어졌으며, 복합체 제형에서 DTX 및 DM1의 농도는 각각 6.63mmol 및 0.95mmol이다.
- [0459] 두 번째 절차에서, mPEG-PLLA-hydrazone-DTX를 17mmol의 농도로 2mL THF에 용해시켰다. mPEG-PDLA가 있거나 없는 mPEG-PDLA-S-S-DM1을 mPEG-PDLA-DM1의 경우 2.3mmol 및 mPEG-PDLA의 경우 10.5mmol의 농도로 각각 2mL 아세트니트릴에 용해시켰다. THF 용액 및 아세트니트릴 용액을 혼합한 후, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반시킨 다음 Di-PBS에 적가(dropwise)하였다. 상온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 유기 용매를 진공 하에서 회전 증발시켰다. 동결 건조 및 재구성 후, 복합체 내 DTX 및 DM1의 농도는 각각 7.79mmol 및 1.08mmol이다.
- [0460] 글루코스를 함유하는 복합체 제형 제조
- [0461] mPEG-PLLA-hydrazone-DTX를 17mmol의 농도로 2mL THF에 용해시켰다. mPEG-PDLA-S-S-DM1 및 Glu-PEG-PDLA를 mPEG-PDLA-DM1의 경우 2.3mmol 및 Glu-PEG-PDLA의 경우 25mmol의 농도로 각각 2mL DMF에 용해시켰다. THF 용액 및 DMF 용액을 혼합한 후, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반시킨 다음 Di-PBS에 적가(dropwise)했다. 용매를 최대한 제거하기 위해 상온에서 1시간 동안 교반 및 진공 하에서 회전 증발시킨 후, 상기 혼합물을 투석막(컷오프 3.5K)으로 옮겨 2일 동안 PBS로 투석하여 잔류 유기 용매를 제거했다. 450nm 필터로 여과한 후, 복합체의 크기는 동적 광산란법 (영국, 말번에 소재한 Malvern Instruments의 Zetasizer)에 의해 특징되었다. 글루코스를 함유하는 복합체 용액으로부터 동결 건조된 분말의 재구성은 어떠한 동결보호제(lyoprotectant)의 도움없이 성공적으로 이루어졌으며, 복합체 제형에서 DTX 및 DM1의 농도는 각각 5.37mmol 및 0.745mmol이다.
- [0462] 실시예 3: 생체 내 방출 테스트
- [0463] poly-DTX의 방출은 인산염 완충 식염수(pH 7.4 및 5.5, 0.2%w/v 폴리솔베이트 80 함유)에서 투석에 의해 수행되었다. 간략하게, PBS를 사용하여
- [0464] 3mg/mL로 조정된 도세탁셀의 농도를 갖는 1mL poly-DTX 제형을 밀봉된 투석 백(분자량 컷오프(MWCO) = 3.5k Da)에 넣었다. 10mL 방출 배지(medium)에 즉시 담근 후, 상기 샘플을 37°C에서 배양했다. 예정된 시간 간격(4, 8, 24, 48h)에, 1mL의 외부 방출 배지를 꺼내 동일한 부피의 새로운 배지로 보충했다.
- [0465] DTX의 누적 방출은 HPLC로 벤조산(DTX의 안정한 최종 분해 산물의 하나)의 함량을 정량화하여 간접적으로 측정했다. 간략하게, 방출 배지에서 꺼낸 용액을 동결 건조하고, 6M NaOH (0.25mL)에 용해시키고 60°C 수조에서 밤새 배양했다. 마지막으로, 6M 포름산 (0.25mL)을 첨가하고 HPLC 검출을 위해 0.45 μ m PTFE 필터를 통해 혼합물을 여과했다. 이동상은 90:10 비율의 암모늄 아세테이트 (20mM) 및 메탄올로 구성되어있다. 컬럼 유출물은 230nm에서 검출되었다. 검량선을 작성하기 위해 메탄올에 용해된 벤조산 표준 물질을 사용했다. DTX: 벤조산의 질량 변환 비율은 6.62: 1이다. 벤조산의 검량선은 6.62 - 132.4 μ g/mL의 범위의 농도에 대해 방정식 $Y=4.92334X-3.53882$ (Y = 피크 면적, X = DTX 농도; $r^2=0.99976$)을 갖도록 계산되었다.
- [0466] poly-DTX의 방출은 10mM 글루타치온(GSH)이 있거나 없는 인산염 완충 식염수(pH 7.4, 0.2%w/v 폴리솔베이트 80 함유)에서 투석에 의해 수행되었다. 간략하게, PBS를 사용하여 0.5mg/mL로 조정된 DM1의 농도를 갖는 1mL poly-DM1 제형을 밀봉된 투석 백(분자량 컷오프(MWCO) = 3.5k Da)에 넣었다. 10mL 방출 배지(medium)에 즉시 담근 후, 상기 샘플을 37°C에서 배양했다. 예정된 시간 간격(4, 8, 24, 48h)에, 1mL의 외부 방출 배지를 꺼내 동일한 부피의 새로운 배지로 보충했다. 방출된 모든 샘플은 동결 건조되었고 방출된 DM1의 양은 앞서 설명한 바와 같이 HPLC 측정법을 사용하여 결정되었다.
- [0467] 실시예 4: DM1 및 DTX의 조합지수(Combination Index of DM1 and DTX)
- [0468] 조합지수는 유리 DM1 및 DTX의 상이한 비율의 상이한 세포주에서 유리 DM1 및 DTX에 대하여 계산되었다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "조합지수" 또는 "CI"는 약물 병용의 정량적 결정을 의미한다. 결과는 시너지작용(조건 $CI < 1$), 부가효과(조건 $CI = 1$), 및 길항작용(조건 $CI > 1$)으로 분류된다. 실험은 인간 선암세포 기저상피세포(A549)(Human adenocarcinomic alveolar basal epithelial cells(A549)), 비소세포 폐암세포(NCI-H460)(non-small cell lung cancer cells(NCI-H460)), 췌장암 세포(MiA PaCa-2)(pancreatic cancer cells(MiA PaCa-2)), 위암 세포(SGC-7901)(gastric cancer cells(SGC-7901)), 및 간암세포(Hep3B2.1-7)(liver cancer

cells(Hep3B2.1-7))에서 수행되었다. 이들 다섯 세포주에 대한 조합지수 결과는 가로축은 상이한 약물 비율 및 세로축은 조합 지수인 도 13에 도시되어 있다.

[0469] **실시예 5: 입자 크기를 결정하기 위한 동적 광산란법**

[0470] 입체복합체 및 개별 성분 분자의 입자 크기는 동적 광산란법을 사용하여 결정되었다. 도 14A는 전구 약물 mPEG-PDLA-SS-DM1 및 mPEG-PLLA-hydrazone-DTX의 입자 크기를 도시하고 있다. 도 14B는 투석(왼쪽 패널) 및 동결 건조 및 재구성 후(오른쪽 패널)에 의해 생성된 복합체 형성의 입자 크기를 도시하고 있다. 상기 복합체의 크기는 약 80nm이다. 도 14C는 회전 증발(왼쪽 패널) 및 동결 건조 및 재구성 후(오른쪽 패널)에 의해 생성된 복합체 형성의 입자 크기를 도시하고 있다. 상기 복합체의 크기는 약 50nm이다.

[0471] **실시예 6: 용융 온도를 결정하기 위한 시차주사 열량계**

[0472] 전구 약물, 전구체 분자 및 입체복합체의 용융 온도는 시차주사 열량계(DSC)(differential scanning calorimetry(DSC))를 사용하여 결정되었다. DSC 결과는 도 15A-15B에 도시되어 있다. 도 15A는 유리 DM1 분말(청색 선), mPEG-PDLA 동결 건조 분말(검정색 선), 및 mPEG-PDLA-DM1 전구 약물(적색 선)의 DSC 프로파일을 도시하고 있다. DM1의 용융 온도는 177°C인 반면, PDLA의 용융 온도는 약 120°C이었다. 도 15B는 전구 약물 mPEG-PLLA-DTX(검은색 선), mPEG-PDLA-DM1(적색 선) 및 상기 둘 사이에 형성된 입체복합체(청색 선)에 대한 용융 온도 프로파일을 도시하고 있다. 입체복합체의 186°C의 새로운 용융 온도가 DSC 프로파일에 나타나있고, 이는 입체복합체화 동안 PDLA 및 PLLA 간의 강력한 상호작용을 도시하고 있다.

[0473] **실시예 7: 시간 경과에 따른 DTX 및 DM1의 방출**

[0474] 시간 경과에 따른 입체복합체로부터의 DTX의 방출은 pH 7.4(사각형) 및 5.5(원)에서 측정되었다; 결과는 도 16A에 제시되어 있다. pH 민감성 히드라존 링커와 DTX의 접합은 중성에 가까운 pH 7.4보다 pH 5.5에서 DTX의 더 빠른 방출을 제공한다.

[0475] 시간 경과에 따른 입체복합체로부터 DM1의 방출은, 글루타치온(GSH)(glutathione(GSH))이 있거나 없는, pH 7.4에서 측정되었다; 결과는 도 16B에 제시되어 있다. DM1은 GSH(사각형)가 있는 경우 분리된 전구 약물에서 가장 빠르게 방출되고 입체복합체(원)에서 더 느리게 방출된다. 글루타치온이 없는 경우, DM1은 분리된 전구 약물 또는 복합체(누적 방출 0%에서 삼각형 및 역삼각형)에서 본질적으로 방출되지 않는다. 따라서, DM1과 산화환원에 민감한 이황화 링커의 접합은 GSH 없이 DM1의 조기방출을 막는다.

[0476] **실시예 8: 종양이 없는 쥐에서 제형의 내성**

[0477] 건강쥐 한 마리(각각의 치료군에 대해 n=5)는 전구 약물을 함유하는 DM1 4mg/kg, 전구 약물 및 mPEG-PLLA을 함유하는 DM1 4mg/kg, 또는 주사 당 4mg/kg DM1 및 27mg/kg DTX의 입체복합체가 꼬리 정맥을 통해 28일 실험의 1, 8, 15, 및 22일째에 주사되었고, 및 체중은 치료의 내성을 결정하기 위해 모니터링되었다. 체중은 평균적으로 전구 약물을 함유하는 DM1으로 약간 증가하였지만, 두 마리의 쥐는 8 내지 14일째(사각형)에 꼬리 부종 및 궤양을 나타냈다. 전구 약물 및 PLLA 치료군의 쥐 한 마리는 4일째에 사망하였고 이 군의 치료는 중단되었다(원). 체중은 입체복합체 치료로 평균적으로 약간 감소했지만, 5%의 변화 이하를 유지했다. 입체복합체 치료군(삼각형)에서는 꼬리 부종이나 궤양이 관찰되지 않았다. 결과는 도 17A에 제시되어 있다. 건강한 쥐 한 마리(각각의 치료군에 대해 n=5)는 복합체로 각각 총 3회 주사에 대해 주당 3.6mg/kg DM1의 1회 주사, 총 2회 주사에 대해 2주당 5mg/kg DM1의 1회 주사, 및 단 1회 7mg/kg DM1을 주사했다. 도 17B에 도시된 바와 같이, 21일째 실험에서 모든 치료군에서 명백한 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0478] **실시예 9: 치료 및 대조군의 종양 크기**

[0479] 종양 모델을 확립하기 위해 인간 위암 세포 현탁액 (BGC-823)을 쥐의 등에 피하주사했다. 종양 부피가 60mm³에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 입체복합체를 패널 (a)의 화살표로 표시된 날에 꼬리 정맥을 통해 주사했다(즉, 주사 당 4mg/kg DM1 및 36mg/kg DTX의 투여량으로 1, 8 및 15일). 도 18A는 대조군(사각형) 및 치료군(원)에 대한 종양 크기 측정을 도시하고 있다. 치료군 또는 대조군에서 유의한 체중 감소가 관찰되지 않았다(도 18B). 입체복합체 치료군(도 18D)에서 달성된 종양 중량의 더 큰 총 감소와 함께, 복합체군에 대해 상당한 종양 감소가 달성되었다(절제된 종양은 도 18C에 도시됨).

[0480] **실시예 10: 췌장 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0481] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 MiA PaCa-2 췌장 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기

위해 MiA PaCa-2 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 140mm^3 에 도달하였을 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 약 40일 실험의 1일 또는 14일째에 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 24일 후, 치료된 쥐 한 마리는 종양이 없어졌고, 총 세 마리의 쥐는 38일 후에 종양이 없어졌다. 종양 퇴행 후, 실험 기간 동안 재발은 관찰되지 않았다. 종양 크기 변화는 도 19A에 제시되어 있고, 도 19B는 29일째의 대조군(상단 열) 및 치료군(하단 열)의 쥐 사진을 도시하고 있다.

[0482] 실시예 11: 췌장 종양 모델에서 항종양 효능 비교

[0483] 입체복합체 및 전구 약물을 함유하는 DM1에 대한 항종양 효능 및 독성은 피하 MiaPaCa-2 췌장 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 MiaPaCa-2 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 140mm^3 에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 치료물질을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 전구 약물을 함유하는 DM1 (D-DM1)의 4회 주사 및 입체복합체의 2회 주사 후, 거의 동일한 항종양 효과가 관찰되었다. 그러나, D-DM1 치료물질은 쥐의 사망 및 명백한 체중 감소를 유발하였고, 이 치료군은 인도적인 이유로 4차 주사 후 종료되었다. 반대로, 입체복합체 치료군은 전체 기간 동안 체중 증가를 나타냈고, 이는 상기 치료물질의 일반적인 안정성을 의미한다. 결과는 도 20A-20B에 도시되어 있다. 도 20A는 대조군(사각형), D-DM1 전구약물 그룹(원), 및 입체복합체 치료군(사각형)에 대한 종양 부피를 도시하고 있다. 도 20B는 대조군(사각형), D-DM1 전구약물 그룹(원), 및 입체복합체 치료군(사각형)에 대한 체중을 도시하고 있다.

[0484] 실시예 12: 간 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성

[0485] 입체복합체에 대한 항종양 효능 및 독성은 Hep 3B2.1-7 간 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 Hep 3B2.1-7 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130mm^3 에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 치료물질을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 이 모델에서는, 종양 크기가 증가함에 따라 대조군의 체중이 감소했다. 입체복합체 치료군의 체중은 전체 실험기간 동안 정상을 유지했다. 치료 후, 입체복합체 치료군의 쥐 한 마리는 종양이 없어졌고 입체복합체 치료군(n=5)의 평균 종양 중량은 대조군(n=3)의 평균 종양 중량의 4.5%에 불과하였고, 쥐 두 마리는 실험 종료 직전에 매우 큰 종양의 형성으로 인해 사망했다.

[0486] 결과는 도 21A-21D에 도시되어 있다. 도 21A는 대조군 및 입체복합체 치료군에 대한 종양 부피를 나타내고, 화살표는 주사당 4mg/kg DM1 및 28mg/kg DTX의 투여량의 치료군에 대한 주사 날짜를 가리킨다. 도 21B는 대조군(사각형) 및 입체복합체 치료군(원)에 대한 체중을 도시하고 있다. 도 21C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 21D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0487] 실시예 13: 결장 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성

[0488] 입체복합체에 대한 항종양 효능 및 독성은 피하 HT-29 결장 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 22A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 더 낮은 최종 종양 부피(화살표는 주사 당 4mg/kg DM1 및 32mg/kg DTX의 투여량으로 주사한 날짜를 가리킴)를 나타냈다는 것을 보여준다. 도 22B는 대조군과 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 22C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 22D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0489] 실시예 14: 비인두 종양 모델에서 항종양 효능 비교

[0490] 입체복합체 및 전구 약물을 함유하는 DM1에 대한 항종양 효능 및 독성은 상기 치료물질이 정맥 주사를 통해 운반도리 때 CNE 비인두 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 100mm^3 에 도달하면 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 23은 종양 부피가 4회 주사에 대해 주당 4mg/kg DM1의 1회 주사 후 D-DM1 전구 약물 치료 군에서 크게 증가한 반면, 복합체로 치료된 쥐에서는 4회 주사에 대해 주당 4mg/kg DM1 및 26mg/kg DTX의 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 도시하고 있다.

[0491] 실시예 15: 소세포 폐종양 모델에서 항종양 효능 및 독성

[0492] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 NCI-H526 소세포 폐 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하

기 위해 NCI-H526 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 100mm^3 에 도달하면 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 매주 1회 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 3회 주사에 대해 주당 3.8mg/kg DM1 및 32mg/kg DTX의 1회 주사 후, 쥐 한 마리는 18일째에 종양이 없어졌고, 모든 쥐는 32일째부터 종양이 전혀 없었다. 도 24A는 대조군(사각형) 대비 복합체(원)로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 24B는 실험 18일째에 대조군 쥐(사진의 상단 행) 및 치료된 쥐(사진의 하단 행)를 도시하고 있다.

[0493] **실시예 16: 비소세포 폐종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0494] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 NCI-H1975 비소세포 폐 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 NCI-H1975 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 25A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(검은색 선)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(적색 선)로 치료된 쥐에서는 5mg/kg DM1 및 33mg/kg DTX로 단 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 25B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 25C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 치료군의 쥐 한 마리는 실험 종료 직전에 종양이 없어졌다. 도 25D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0495] **실시예 17: 삼중 음성 유방 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0496] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 MDA-MB-231 삼중 음성 유방 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100mm^3 일 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=6$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 26A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)으로 치료된 쥐에서는 2.5mg/kg DM1 및 18mg/kg DTX로 단 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 26B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 26C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 쥐 한마리는 23일째부터 실험 종료시까지 종양이 없었다. 도 26D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0497] **실시예 18: 유방 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0498] 큰 종양에서 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 MX-1 유방 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 530mm^3 에 도달할 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 6mg/kg DM1 및 42mg/kg DTX로 단 1회 주사 후, 도 27A에 도시된 바와 같이, 종양 크기는 다음 20일 동안 지속적으로 감소하여 큰 종양에서도 복합체의 효능을 입증했다. 이 치료에 대한 체중 감소는 관찰되지 않았다(도 27B).

[0499] **실시예 19: 유방 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0500] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 MCF-7 유방 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100mm^3 에 도달하였을 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 28A는 2회의 주사(각각의 주사 당 5mg/kg DM1 및 30mg/kg DTX로 주사한 주사 날짜를 가리키는 화살표로 표시됨) 후 미치료(untreated) 그룹(검은색 선) 및 복합체(적색 선)로 치료된 그룹에 대한 종양 부피 변화를 도시하고 있다. 도 28B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 28C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내며, 특히 쥐 한 마리는 25일째부터 종양이 없어졌고, 쥐 세 마리는 실험 종료 시 종양이 전혀 없었다. 도 28D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0501] **실시예 20: 방광 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0502] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 RT112 방광 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100mm^3 에 도달하였을 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=5$)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 29A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐는 3회 주사에 대해 주당 3.6mg/kg DM1 및 30mg/kg DTX의 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 29B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다.

도 29C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 29D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0503] **실시예 21: 식도 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0504] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 T.T 식도 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 110mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 30A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체로 치료된 쥐에서는 3회 주사에 대해 주당 4mg/kg DM1 및 40mg/kg DTX의 1회 주사 후 종양이 빠르게 축소되었음을 도시하고 있다. 도 30B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 30C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 쥐 한 마리는 27일째부터 종양이 없었다. 도 30D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0505] **실시예 22: 교 모세포종 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0506] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 U251 교 모세포종 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 150mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 31A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사에 대해 주당 3mg/kg DM1 및 30mg/kg DTX의 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 31B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 31C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 31D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0507] **실시예 23: 신장 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0508] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 Caki-1 신장 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 170mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 32A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사에 대해 주당 3.2mg/kg DM1 및 32mg/kg DTX의 1회 주사 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 32B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 32C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 32D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0509] **실시예 24: 비소세포 폐 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0510] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 NCI-H522 비소세포 폐 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 33A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2회 주사에 대해 주당 5mg/kg DM1 및 50mg/kg DTX의 1회 주사 후 종양 부피가 급격히 감소했음을 보여주고 있다. 도 33B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 33C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 나타내고, 특히 쥐 세 마리는 실험 종료시 종양이 없었다. 도 33D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0511] **실시예 25: 비소세포 폐 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0512] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 NCI-H226 비소세포 폐 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 120mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=4)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 34A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 2주당 1회 4mg/kg DM1 및 32mg/kg DTX로 2회 주사 한 후 더 낮은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 34B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 34C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 34D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0513] **실시예 26: 난소 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0514] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 ovc4-3 난소 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위

해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 150mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 35A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 6mg/kg DM1 및 39mg/kg DTX로 단 1 회 주사한 후 작은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 35B는 대조군 및 치료군의 체중 변화를 도시하고 있다. 도 35C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 35D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0515] **실시예 27: 전립선 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0516] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 PC-3 전립선 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 130mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 도 36A는 종양 부피가 미치료(untreated) 쥐(사각형)에서 훨씬 더 많이 증가한 반면, 복합체(원)로 치료된 쥐에서는 3회 주사에 대해 주당 3.8mg/kg DM1 및 38mg/kg DTX의 1회 주사 후 작은 최종 종양 부피를 나타냈다는 것을 보여주고 있다. 도 36B는 대조군의 쥐 체중이 감소한 반면, 치료군의 체중은 정상을 유지함을 도시하고 있다. 도 36C는 대조군(상단 열) 및 입체복합체 치료군(하단 열)에 대한 절제된 종양을 도시하고 있다. 도 36D는 대조군(좌측) 및 입체복합체 치료군(우측)의 종양 중량 비교를 도시하고 있다.

[0517] **실시예 28: 림프종 종양 모델에서 항종양 효능 및 독성**

[0518] 복합체의 생체 내 항종양 효능은 피하 라지 림프종 종양 모델에서 평가되었다. 상기 종양 모델을 확립하기 위해 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130mm³에 도달하면, 종양 보유 쥐 그룹(n=4)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 5mg/kg DM1 및 40mg/kg DTX로 단 1회 주사한 후, 쥐 세 마리는 15일째에 종양이 없어졌으며, 모든 쥐는 22일째부터 종양이 없었다. 도 37A는 대조군(사각형) 대비 복합체(원)으로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 37B는 실험 25일째 대조군 쥐(상단 열) 및 치료된 쥐(하단 열)의 사진을 도시하고 있다.

[0519] **실시예 29: 복합체의 단일 주사 후 혈액 매개 변수 및 임상 화학 테스트**

[0520] 쥐(그룹 당 4 마리)에 복합체로 5mg/kg DM1 및 32.5mg/kg DTX의 투여량으로 단일 정맥 주사했고, 3, 7 및 14 일에 사망했다. 혈액 샘플을 수집하고 다음의 일반적인 매개변수에 대해 분석했다: 백혈구 수(WBC)(white blood cell count(WBC)); 적혈구 수(RBC)(red blood cell count(RBC)); 헤모글로빈 농도(HGB)(hemoglobin concentration(HGB)) 및 혈소판 수(PLT)(platelet count (PLT)). 0 일로 표시된 대조군(주사하지 않음)과 비교하였을 때, RBC 및 HGB는 모든 시도에서 통계적 차이를 보이지 않았다. 3일째에는 심지어 더 낮은 WBC 및 PLT가 관찰되었으며, 도 38에서 도시된 바와 같이, 7일째에 모두 회복되었고 14일째에 정상으로 유지되었다.

[0521] 도 39는 복합체로 단일 정맥 주사 후 누드 쥐(nude mice)의 임상 화학을 보여주고 있다. 쥐(그룹 당 4마리)에 복합체로 5mg/kg DM1 및 32.5mg/kg DTX의 투여량으로 단일 정맥 주사했고, 3, 7 및 14 일에 사망했다. 혈액 샘플을 수집하고 다음의 일반적인 매개변수에 대해 분석했다: 알라닌 아미노트랜스퍼레이스(ALT)(alanine aminotransferase(ALT)); 아스파테이트 아미노트랜스퍼레이스(AST)(aspartate aminotransferase(AST)); 알칼리 포스파타제(ALP)(alkaline phosphatase(ALP)), 크레아티닌(CREA)(creatinine(CREA)) 및 요소(UREA)(urea(UREA)). 0 일로 표시된 대조군(주사하지 않음)과 비교하였을 때, ALT 및 AST는 주사 후 상승하였으나, 14일째에 회복되었다. UREA 및 CREA 에는 명백한 차이가 없으므로, 이는 신독성(nephrotoxicity)이 전혀 없음을 의미한다.

[0522] **실시예 30: 복합체 주사 후 장기의 조직학적 분석**

[0523] 종양 모델을 확립하기 위해 CNE (비인두) 종양 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사하였고 종양이 약 100mm³일 때, 종양 보유 쥐 그룹(n=5)에 조성물을 꼬리 정맥을 통해 4주 연속 매주 D-DM1 군에 대해 4mg/kg DM1 및 복합체군에 대해 26mg/kg DTX를 각각의 주사했다. 심장, 신장, 비장, 폐 및 간을 채취한 후, 관찰을 위해 절편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색했다. 대조군 및 D-DM1 치료군과 비교하여 복합체 치료는 도 40 및 41에서 도시된 바와 같이 장기에 어떠한 손상도 유발하지 않았다.

[0524] **실시예 31: 글루코스 복합체에 대한 림프종 종양 모델의 항종양 효능 및 독성**

[0525] 포도당을 포함하는 복합체의 생체 내 항종양 효능은 정맥 주사를 통해 피하 라지 림프종 종양 모델에서 평가되

었다. 상기 종양 모델을 확립하기 세포 현탁액을 쥐의 등에 피하 주사했다. 종양 부피가 약 130mm^3 에 도달하였을 때, 종양 보유 쥐 그룹($n=4$)에 복합체를 꼬리 정맥을 통해 주사했다. 5mg/kg DM1 및 40mg/kg DTX로 단 1회 주사 후, 쥐 세 마리는 15일째에 종양이 없어졌고, 모든 쥐는 18일째부터 종양이 전혀 없었다. 도 42A는 대조군(검은색 선) 대비 복합체(적색 선)로 치료된 그룹에 대한 종양 크기 변화를 도시하고 있다. 도 42B는 실험 25일째에 대조군 쥐(상단 열) 및 글루코스를 함유하는 복합체로 치료된 쥐(하단 열)의 사진을 도시하고 있다.

[0526] **실시예 32: 환자 연구**

[0527] *입체복합체 제조 및 관리*

[0528] mPEG-PLLA-hydrazone-DTX는 2mL THF에 용해되었고, mPEG-PDLA가 있는 mPEG-PDLA-S-S-DM1은 2mL 아세토니트릴(acetonitrile)에 용해되었다. 상기 두 용액은 서로 혼합되고, 상기 혼합물은 상온에서 4시간 동안 교반된 다음 Di-PBS에 적가(dropwise)했다. 상온에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 상기 유기 용매를 진공 하에서 회정 증발시켰다. 증발 후, 입체복합체를 동결 건조하였고, 분말을 물로 재구성하였고 살균을 위해 200 nm 필터로 여과했다. DM1의 중량비율은 약 0.8%이고 DTX의 중량비율은 약 6%로, DM1 대비 DTX의 중량 비율은 7 내지 9 임을 의미한다.

[0529] 입체복합체의 수용액은 정맥 주사를 위해 식염수(500mL)와 혼합되었다. 입체복합체는 약 1 시간 동안 환자 각각에게 정맥 내로 투여되었다. 입체복합체는 첫 번째 치료 후 약 2주마다 투여되었다. 아래의 환자 각각에게 투여되는 DM1 및 DTX의 양은 가변적이다. DM1의 총량을 측정하였으며, 단위 mg/m^2 는 신장과 체중으로 계산된 신체 표면적이다. 아래에서 언급된 바와 같이, 4 mg/m^2 DM1이 환자 1에게 투여되었다. 따라서, 환자의 신체 표면적(BSA)(body surface area(BSA))이 1.2 m^2 인 경우, 투여된 DM1은 4.8mg 이다. 위에서 제공된 바와 같이, 입체복합체의 DM1의 중량 백분율은 입체복합체의 약 0.8 중량%이며, 이는 대상체에게 투여되는 입체복합체의 총 중량이 약 $600\text{mg}(4.8/0.8)$ 임을 의미한다.

[0530] *환자 1*

[0531] 첫 번째 환자는 편평세포폐암을 앓고 있는 71세 남성이다. PET-CT 연구, AJCC 암 단계에서, 상기 폐암은 우측 하엽에 과대사성 용골하절(subcarinal node)이 있는 3기로 분류되었다. PET-CT 연구에 기반한 4회의 치료(치료 당 4mg DM1/m^2) 후, 도 43에 나타난 것처럼 용골하 림프절의 강도가 크게 감소했다. 환자는 올바른 전엽 절제술(total lobectomy)을 받았다. 제거된 38개의 인접 림프절은 병리 보고서에서 종양의 증거가 없는 정상이었으며, 암은 병리학적으로 1기로 분류되었다. 수술 후, 더 이상 치료를 하지 않았고, PET-CT 스캔을 기반으로 한 4개월 추적 관찰 후 환자는 정상이었다.

[0532] *환자 2*

[0533] 두 번째 환자는 췌장암을 앓고 있는 70세 남성이다. 연구 시작 당시, MR 영상(축 및 관상 계획)으로 확인된 췌장 두부 질량의 크기는 $3.68\text{cm} \times 3.77\text{cm} \times 4.26\text{cm}$ 이었으며, 생검 결과 췌장 선암이 발견되었다. 입체복합체(4mg DM1/m^2)로 치료한 후, 대조 CT(축 계획)로 확인된 췌장 덩어리(mass)의 크기는 $3.19\text{cm} \times 3.27\text{cm}$ 이었으며, 단면적이 25% 감소했다. 입체복합체(치료 당 4mg DM1/m^2)로 5회 치료 후, 환자는 Whipple 절차를 거쳤다. 수술 검체는 $2\text{cm} \times 1.5\text{cm}$ 의 췌장 두부 종양을 보였으며, 이는 초기 MR 영상에 비해 단면적이 약 80% 감소했음을 의미한다.

[0534] *환자 3*

[0535] 세 번째 환자는 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG)(diffuse intrinsic pontine glioma(DIPG))가 있는 6세 소년이다. 처음에 소년은 총 투여량 54회(Gy)에서 과분할 방사선 치료법(hyperfractionated radiation therapy)으로 하루 30회의 치료를 받았다. 그 후 MR에 의해 연수막 전이(leptomeningeal metastasis)가 발견되었고, 등급 4의 미만성 내인성 뇌교 신경교종이 입체정위 생검으로 확인되었다. 입체복합체로 치료하기 전, 척추의 시상 MR은 L1에서 S1까지 대부분의 척추관을 차지하는 다수의 크고 불규칙한 모양의 덩어리를 보였고, CSF 공간은 최소한으로 보였다. 입체복합체(치료 당 10mg DM1/m^2)로 5회 치료 후, MR은 L1에서 S1 사이의 척추관에서 현저하게 감소된 종양 질량을 나타냈으며, 이는 이 영역에서 종양 부피의 약 93%의 감소이다. L4 및 L5 뒤에 남아있는 작은 덩어리만 기록되었으며, 여기서 CSF 공간 및 꼬리말 신경섬유(cauda equina nerve fibers)를 쉽게 식별할

수 있다(도 44).

[0536] 환자 4

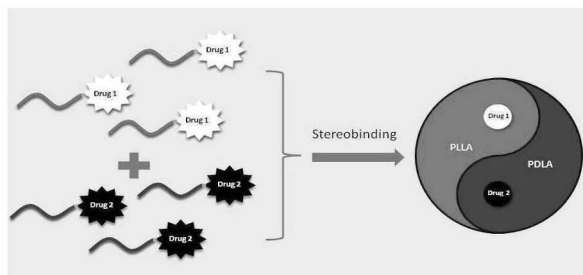
[0537] 네 번째 환자는 비소세포성 폐암을 앓고 있는 70세 남성이다. 연구 시작 당시, PET/CT로 확인된 종양의 크기는 3.3cm x 2.9cm이었다. 첫 번째 치료 직후, 종양의 크기는 PET/CT에 확인된 바에 따라 3.5cm x 2.8cm로 증가했다. 입체복합체(치료 당 12mg DM1/m²)로 2회 치료한 후, PET/CT 테스트를 통해 종양의 긴 지름이 도 45에서와 같이 15일 만에 3.5cm에서 2.2cm로 감소했음을 확인했다. 종격(mediastinal), 폐문(hilar) 및 복부 대동맥(abdominal aorta) 림프절의 흡수가 정상으로 돌아왔다(도 46). 주목할만한 것은, 치료 전, 종양이 두정 흉막(parietal pleural)을 침입한 것으로 밝혀졌다; 그러나, 치료 후, 종양 크기가 줄어들었고, 상기 종양과 두정 흉막이 완전히 분리된 것으로 나타났다(도 47).

[0538] 이 공개문헌에 걸쳐, 다양한 공개문헌이 참조된다. 본 명세서에서 방법, 조성물, 및 화합물을 보다 완전하게 설명하기 위해 이들 공개문헌의 개시 내용이 본 출원에 참조로 포함된다.

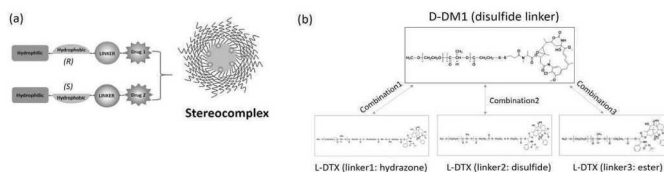
[0539] 본 명세서에 설명된 물질, 방법, 및 물품에 대한 다양한 수정 및 변형이 이루어질 수 있다. 본 명세서에 개시된 물질, 방법, 및 물품의 다른 특징은 본 명세서에 개시된 물질, 방법, 및 물품의 명세서 및 실행을 고려하면 명백해질 것이다. 명세서 및 실시예는 예시적인 것으로 간주되도록 의도된다.

도면

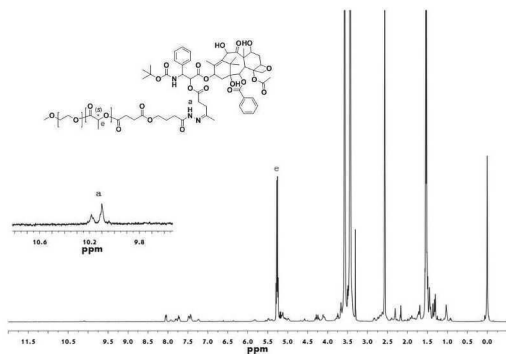
도면1



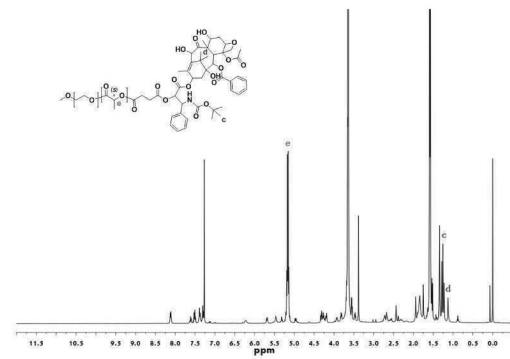
도면2



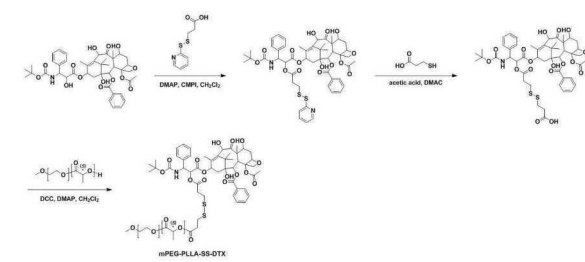
도면7



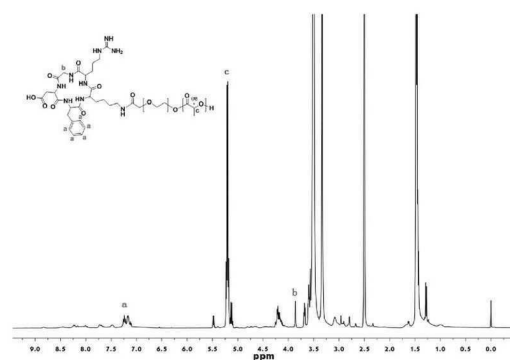
도면8



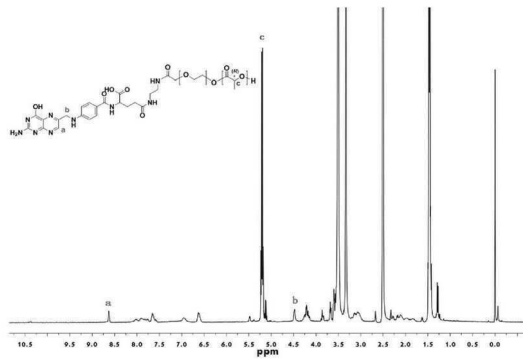
도면9



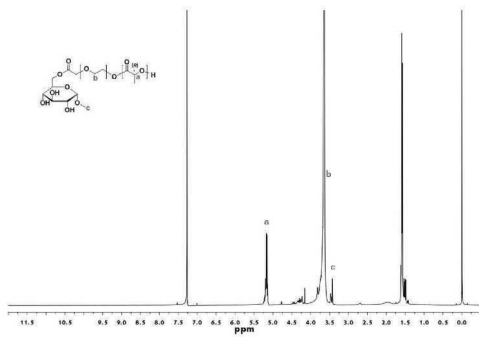
도면10



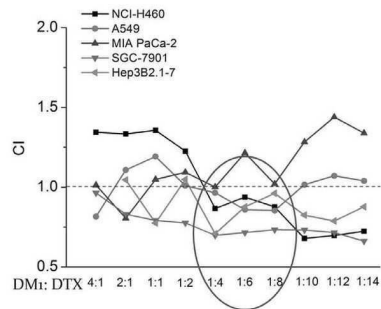
도면11



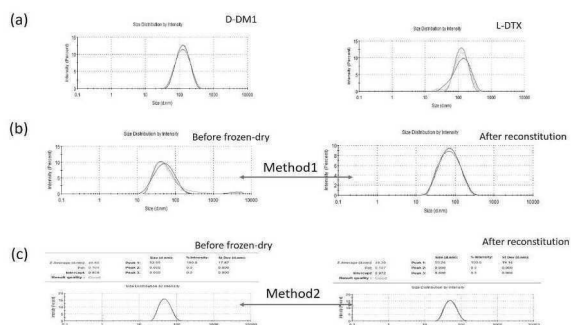
도면12



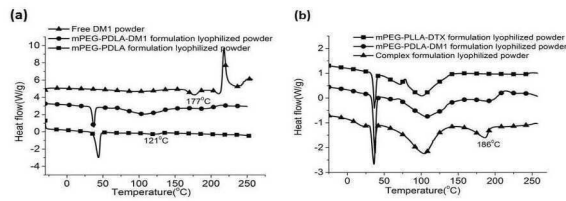
도면13



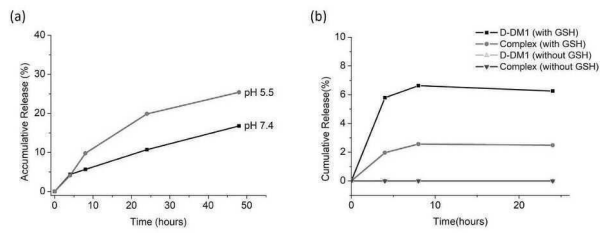
도면14



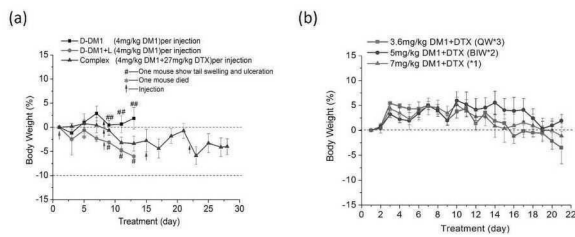
도면15



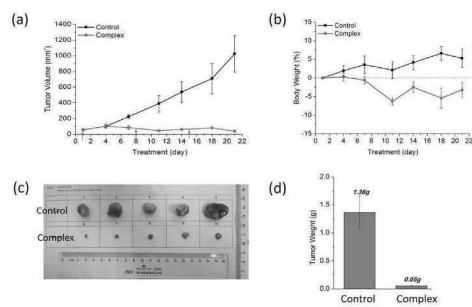
도면16



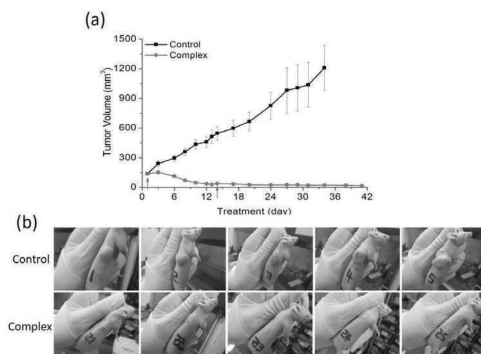
도면17



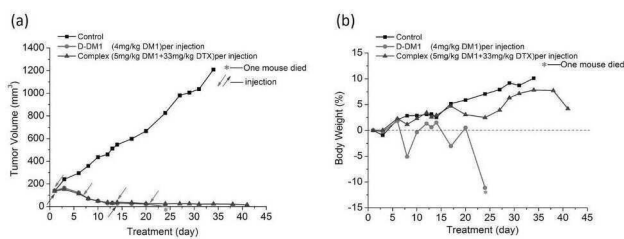
도면18



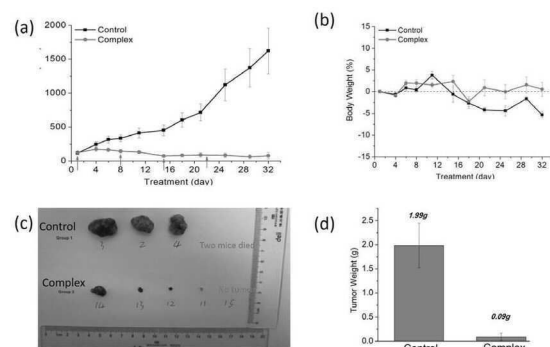
도면19



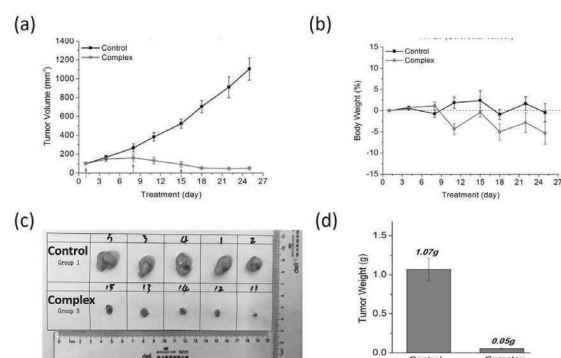
도면20



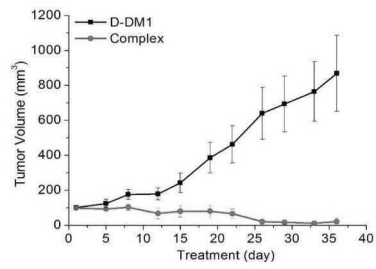
도면21



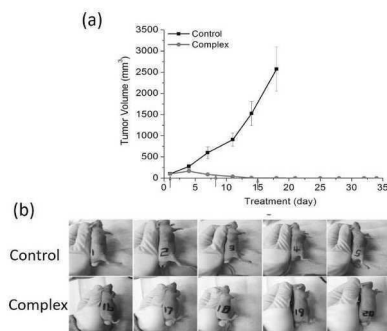
도면22



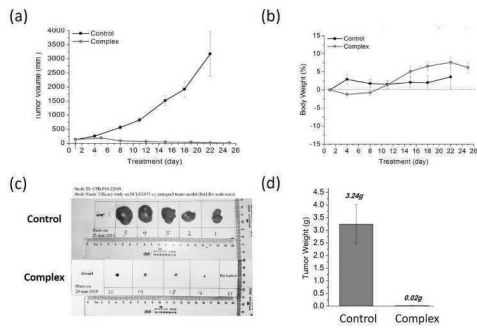
도면23



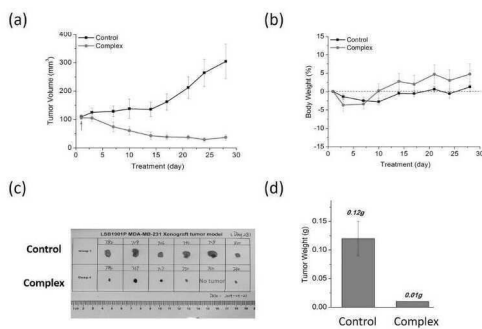
도면24



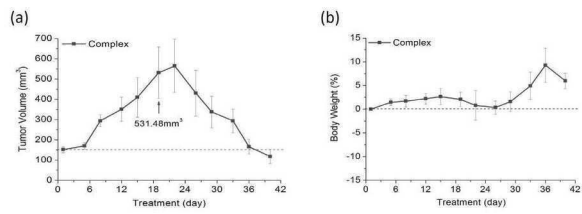
도면25



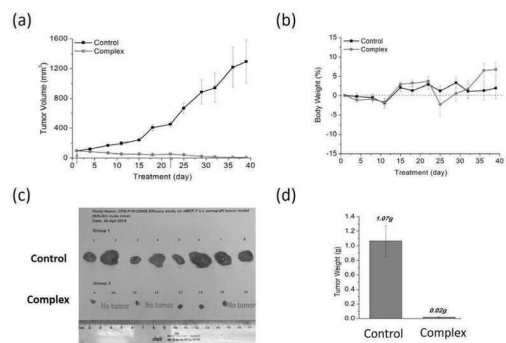
도면26



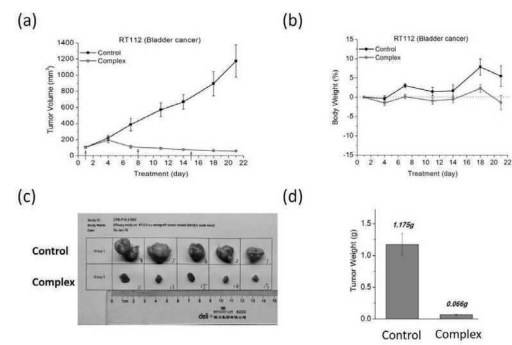
도면27



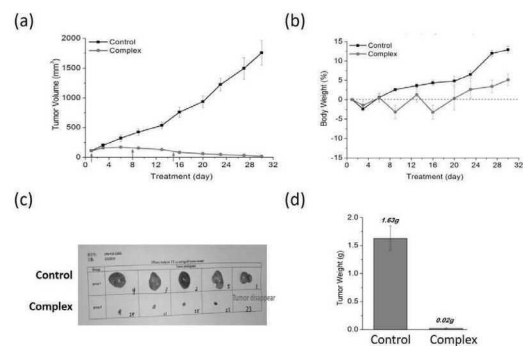
도면28



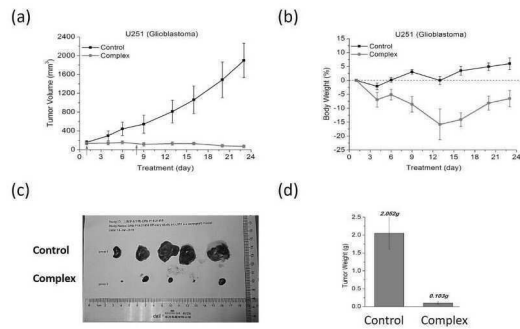
도면29



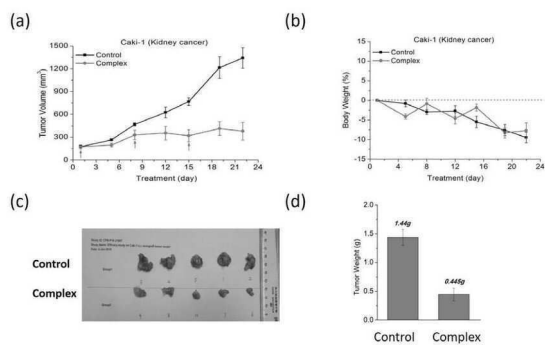
도면30



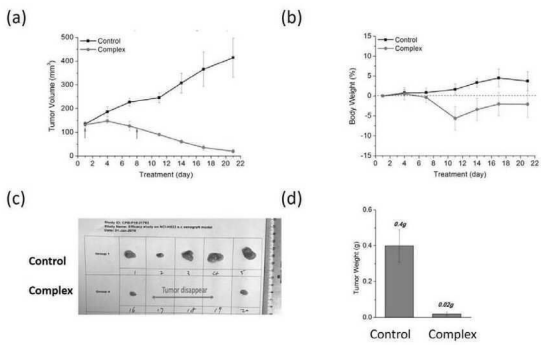
도면31



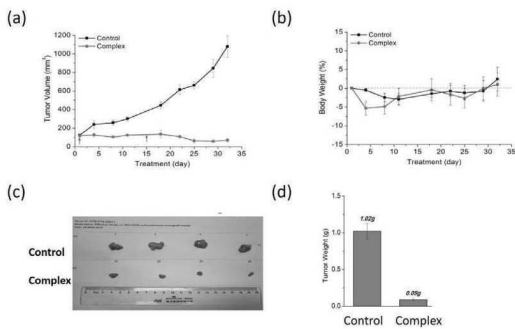
도면32



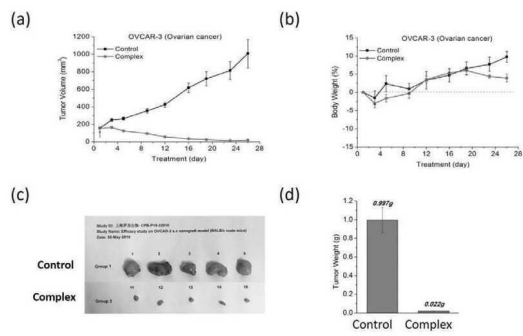
도면33



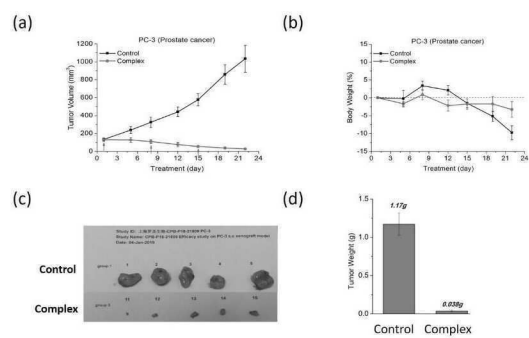
도면34



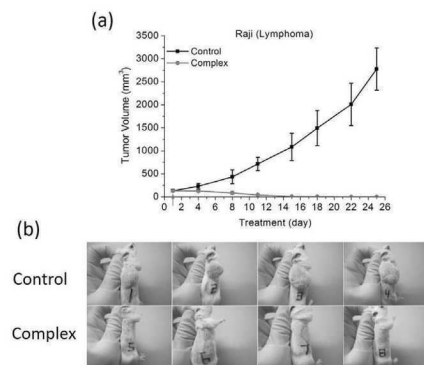
도면35



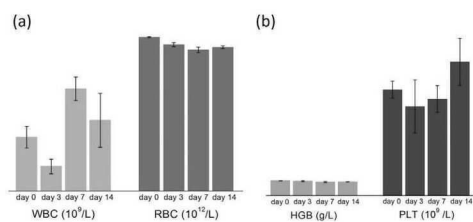
도면36



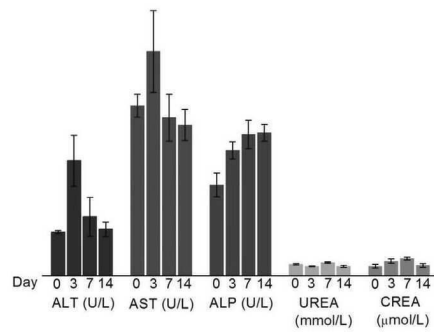
도면37



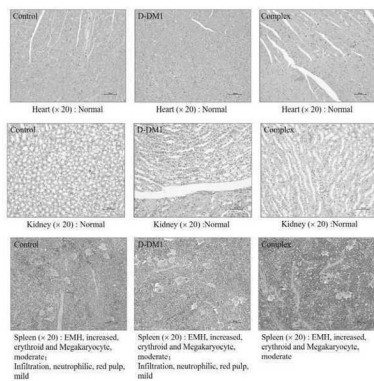
도면38



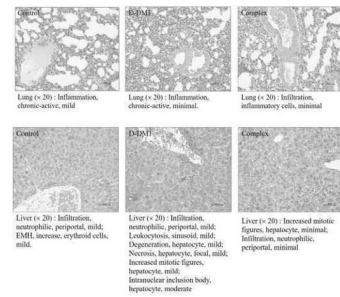
도면39



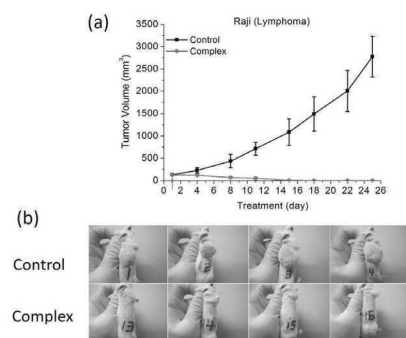
도면40



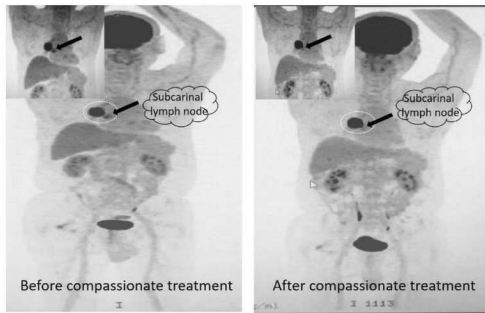
도면41



도면42



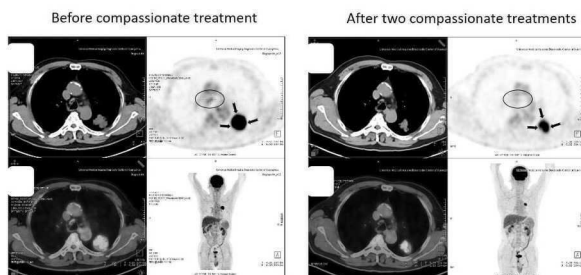
도면43



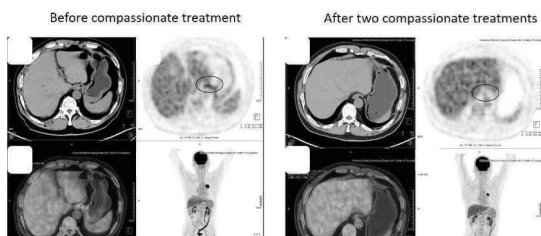
도면44



도면45



도면46



도면47

