



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0113980
(43) 공개일자 2022년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/64 (2017.01) A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/78 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)
A61K 31/12 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7022530

(22) 출원일자(국제) 2020년12월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년06월30일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2020/051686

(87) 국제공개번호 WO 2021/108929

국제공개일자 2021년06월10일

(30) 우선권주장

62/945,111 2019년12월06일 미국(US)

(71) 출원인

쎬리테크놀로지스 인코포레이티드

캐나다, 에이치3에이 1티8 퀘벡, 몬트리올, 필 스트리트 2015, 피프스 플로어

(72) 발명자

마르쉴레, 크리스티안

177 채스퍼 에이브 몽 로얄, 퀘벡 H3P 1K1 캐나다

데를, 미셸

504 몽로즈, 비콘스필드, 퀘벡 H9W 5W7 캐나다

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인(유한)아이시스

전체 청구항 수 : 총 138 항

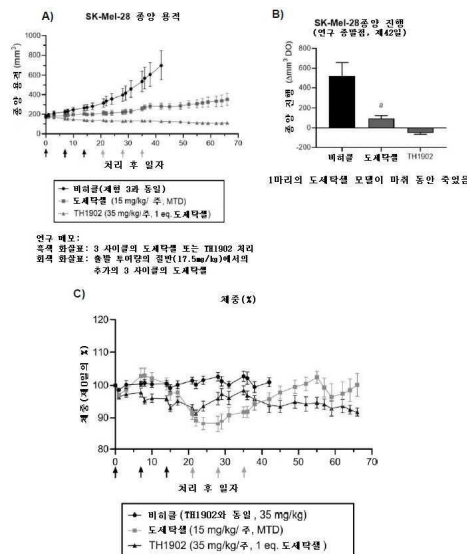
(54) 발명의 명칭 소틸린 결합 접합체 화합물, 조성물 및 암을 치료하기 위한 이들의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 가용화제 및 펩타이드 화합물 및/또는 접합체 화합물을 포함하는 조성물, 공정, 방법 및 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한 이들의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 접합체 화합물은 A-(B)_n의 화학식을 포함할 수 있으며, 여기서 A는 펩타이드 화합물이고; B는 적어도 하나의 치료제이고, 펩타이드 화합물은 하기 화학식의

(뒷면에 계속)

대표도 - 도27



화합물을 포함할 수 있다: $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1) $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2) $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3) $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4) $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5) $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6) $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7) $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8) $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9) $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10) $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11) $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12) $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13), 식 중, X_1 내지 X_{21} 및 n 은 다양한 상이한 값을 가질 수 있고, 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/337 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/47 (2013.01)
C07K 14/70571 (2013.01)
C07K 14/78 (2013.01)

라로크, 알랭

2911로드, 기-호프만 세인트 로렌트, 퀘벡 H4R 2R1
 캐나다

(72) 발명자

퀴리, 장 크리스토프

2로드, 리프레시니, 퀘벡 J6A 6C9 캐나다

명세서

청구범위

청구항 1

가용화제(solubilizing agent) 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물을 포함하는 조성물로서, 상기 접합체 화합물은 $A-(B)_n$ 의 화학식을 갖되,

식 중,

n 은 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 보호기에 의해 선택적으로 보호되는 펩타이드 화합물이고; 그리고

B는 적어도 하나의 치료제이되, B는, 선택적으로 상기 펩타이드 화합물의 유리 아민에서, 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 상기 펩타이드 화합물의 유리 -SH에서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 유리 카복실에서 A에 연결되고,

상기 펩타이드 화합물은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖고:

$X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)

$(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)

$YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)

$YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)

$IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)

$IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)

$IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)

$GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)

$GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)

$GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)

$YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)

$YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)

$YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)

식 중,

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고,

그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결되고,

선택적으로 상기 펩타이드 화합물은 환식이다.

청구항 2

가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물로서, 상기 접합체 화합물은 화학식 A-(B)_n을 갖되,

식 중,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 보호기에 의해 선택적으로 보호되는 펩타이드 화합물이고; 그리고

B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서 A에 연결되고,

상기 펩타이드 화합물은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖고:

X₁X₂X₃X₄X₅GVX₆AKAGVX₇NX₈FKSESY (I) (서열번호 1)

(X₉)_nGVX₁₀AKAGVX₁₁NX₁₂FKSESY (II) (서열번호 2)

YKX₁₃LRRX₁₄APRWDX₁₅PLRDPALRX₁₆X₁₇L (III) (서열번호 3)

YKX₁₈LRR(X₁₉)_nPLRDPALRX₂₀X₂₁L (IV) (서열번호 4)

IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM (V) (서열번호 5)

IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY (VI) (서열번호 6)

IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK (VII) (서열번호 7)

GVQAKAGVINMFKSESY (VIII) (서열번호 8)

GVRKAGVRNMFKSESY (IX) (서열번호 9)

GVRKAGVRN(N1e)FKSESY (X) (서열번호 10)

YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (XI) (서열번호 11)

YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (XII) (서열번호 12)

YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (XIII) (서열번호 13)

식 중,

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅, X₁₈ 및 X₁₉는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X₁₆, X₁₇, X₂₀ 및 X₂₁은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X₉가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X₉는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X₁₉가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X₉는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고,

그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결되고,

선택적으로 상기 펩타이드 화합물은 환식이다.

청구항 3

가용화제 및 펩타이드 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물로서, 상기 펩타이드 화합물은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖되:

$X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)

$(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)

$YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)

$YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)

$IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)

$IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)

$IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)

$GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)

$GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)

$GVRKAGVRN(NIe)FKSESY$ (X) (서열번호 10)

$YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)

$YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)

$YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)

식 중,

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;

X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고,

그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결되고,

선택적으로 상기 펩타이드 화합물은 환식이다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (I)로 표시되고 서열번호 1의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (II)로 표시되고 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (III)으로 표시되고 서열번호 3의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (IV)로 표시되고 서열번호 4의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (V)로 표시되고 서열번호 5의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (VI)으로 표시되고 서열번호 6의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (VII)로 표시되고 서열번호 7의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (VIII)로 표시되고 서열번호 8의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (IX)로 표시되고 서열번호 9의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (X)으로 표시되고 서열번호 10의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (XI)로 표시되고 서열번호 11의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (XII)로 표시되고 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (XIII)으로 표시되고 서열번호 13의 아미노산 서열로 이루어진, 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 90% 서열 동일성을 갖는, 조성

물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 아세틸 또는 석신일인 적어도 하나의 보호기를 포함하는, 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 적어도 하나의 표지제를 포함하는, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 하기 화학식 (XXXVIII), 화학식 (XXXIX), 화학식 (XL), 화학식 (XLI) 또는 화학식 (XLII)으로 표시되는, 조성물:

아세틸-GVRAKAGVRNMFKSESY (XXXVIII) (서열번호 14)

아세틸-GVRAKAGVRN(Nle)FKSESY (XXXIX) (서열번호 15)

아세틸-YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (XL) (서열번호 16)

아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (XLI) (서열번호 17)

아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (XLII) (서열번호 18).

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은, 석신일기가 N-말단 단부에 부착된 서열번호 6을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XXXVI)으로 표시되는, 조성물:

석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY (XXXVI).

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은, 바이오틴 분자가 C-말단 단부에서 연결되는 서열번호 7의 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XXXVII)로 표시되는, 조성물:

IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK(바이오틴) (XXXVII).

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 화합물은 소틸린 수용체(Sortilin receptor)를 표적화하는, 조성물.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, B는 링커, 선택적으로 절단성 링커 또는 비절단성 링커를 통해서 A에 연결되는, 조성물.

청구항 25

제1항, 제2항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제는 식물화학물질제(phytochemical agent) 또는 항암제인, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 식물화학물질제는 커큐민인, 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 항암제는 도세탁셀, 독소루비신, 카바지탁셀, 메이탄시노이드, 아우리스타틴, 칼리키아

마이신(calicheamicin), 아마톡신, 아마니틴, 또는 알독소루비신인, 조성물.

청구항 28

제1항, 제2항 및 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은, 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XIV) 및 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 11을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XV)의 화합물로부터 선택되는, 조성물:

GVRAK(커큐민)AGVRN(N1e)FK(커큐민)SESY - 화학식 (XIV); 및

YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XV).

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 화학식 (XIV)로 표시되는, 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 화학식 (XV)로 표시되는, 조성물.

청구항 31

제1항, 제2항 및 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은, 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 화학식 (XVI) 및 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 16을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 화학식 (XVII)의 화합물로부터 선택되는, 조성물:

아세틸-GVRAK(커큐민)AGVRN(N1e)FK(커큐민)SESY - 화학식 (XVI); 및

아세틸-YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XVII).

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 화학식 (XVI)로 표시되는, 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 화학식 (XVII)로 표시되는, 조성물.

청구항 34

제25항에 있어서, 상기 항암제는 도세탁셀인, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 화학식 (XIX)로 표시되는, 조성물:

GVRAK(도세탁셀)AGVRN(N1e)FK(도세탁셀)SESY - 화학식 (XIX).

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XXIII)으로 표시되는 조성물:

아세틸-GVRAK(도세탁셀)AGVRN(N1e)FK(도세탁셀)SESY - 화학식 (XXIII).

청구항 37

제25항에 있어서, 상기 항암제는 독소루비신인, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XXVI)으로 표시되는, 조성물:

GVRAK(독소루비신)AGVRN(N1e)FK(독소루비신)SESY - 화학식 (XXVI).

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 독소루비신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는 하기 화학식 (XXVIII)으로 표시되는, 조성물:

아세틸-GVRAK(독소루비신)AGVRN(N1e)FK(독소루비신)SESY - 화학식 (XXVIII).

청구항 40

제25항에 있어서, 상기 항암제는 카바지탁셀인, 조성물.

청구항 41

제25항에 있어서, 상기 항암제는 알독소루비신인, 조성물.

청구항 42

제1항, 제2항 및 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는, 링크를 통해서, 상기 펩타이드 화합물의 상기 라이신 잔기의 상기 유리 아민에서 A에 연결되는, 조성물.

청구항 43

제1항, 제2항 및 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는, 링크를 통해서, 상기 펩타이드 화합물의 상기 N-말단 위치에서 A에 연결되는, 조성물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 링커는 석신산 및 다이메틸 글루타르산으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 접합체 화합물은,

시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 23을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하거나, 또는

시스테인 잔기가 상기 펩타이드 화합물의 C-말단에 부가되고, 상기 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는, 하기 화학식 (LI)로 표시되는, 조성물:

GVRAKAGVRN(N1e)FKSESYC(알독소루비신) - 화학식 (LI).

청구항 46

제41항에 있어서, 상기 접합체 화합물은,

시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 24를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하거나, 또는

시스테인 잔기가 상기 펩타이드 화합물의 C-말단에 부가되고, 상기 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하는, 하기 화학식 (LII)로 표시되는, 조성물:

아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESYC(알독소루비신) - 화학식 (LII).

청구항 47

제1항, 제2항 및 제24항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 소틸린 수용체를 표적화하는, 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 폴리소르베이트(Tween), 폴리에틸렌 글리콜(15)-하이드록시스테아레이트(Solutol), 다이메틸 설펍사이드(DMSO), 수용성 유기 용매(폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, 다이메틸아세트아마이드 및 다이메틸설펍사이드), 비이온성 계면활성제(Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, d- α -토코페롤 폴리 에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, Solutol HS 15, 소르비탄 모노올레에이트, 폴록사머 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767, 및 PEG 300, 400 또는 1750의 모노- 및 다이-지방산 에스터), 수-불용성 지질(피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 낙화생유, 박하유, 홍화유, 참깨유, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, and 코코넛 오일 및 야자종자유의 중간쇄 트라이글리세라이드), 유기 지질/반고체(밀랍, d- α -토코페롤, 올레산, 중간쇄 모노- 및 다이글리세라이드), 사이클로텍스트린(α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 및 설펍부틸에터- β -사이클로텍스트린), 인지질(수소화 대두 포스파티딜콜린, 다이스테아로일포스파티딜글리세롤, L- α -다이미리스토일포스파티딜콜린, L- α -다이미리스토일포스파티딜글리세롤)로부터 선택되는, 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60 또는 폴리소르베이트 80인, 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 아세테이트 완충제, 보레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 글리신 완충제, HEPES 완충제, 포스페이트 완충제, Tris 완충제, AES, 암모니아, AMP, AMPD, AMPSO, BES, 바이카보네이트 바이신(Bi카보네이트 Bicine), 비스-트리스 비스-트리스-프로판 붕산, 카코딜레이트, CAPS, CAPSO 카보네이트, CHES, 시트레이트, DIPS0, 폼에이트, 글리신 글리실글리신 HEPES, HEPPS, EPPS HEPPSO 이미다졸 말레이트, 말레이트, MES, MOPS, MOPSO 포스페이트, PIPES, POPSO, 포스페이트, 피리딘 석시네이트, TAPS, TAPSO, 타우린, TEA, TES, 트라이신(Tricine), Tris 및 이들의 혼합물로부터 선택된 완충제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 텍스트로스 용액(예컨대, D5W), 젯산나트륨 용액(젯산 링거 용액) 식염수, 물, 에탄올, 아세트산, 폼산, 수산화나트륨 및 이들의 혼합물을 더 포함하는, 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 3 내지 약 5의 pH를 갖는 수용액인, 조성물.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 3.5 내지 약 4.5의 pH를 갖는 수용액인, 조성물.

청구항 54

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 3.75 내지 약 4.25의 pH를 갖는 수용액인, 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 3.8 내지 약 4.1의 pH를 갖는 수용액인, 조성물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 상기 조성물의 총 용적당 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 57

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 상기 조성물의 총 용적당 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 58

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제는 상기 조성물의 총 용적당 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 59

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.5% 내지 약 2.5%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.8% 내지 약 1.2%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 63

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.9% 내지 약 1.1%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 총 용적당 약 1 중량% 내지 약 10 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함하는, 조성물.

청구항 65

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 총 용적당 약 2 중량% 내지 약 8 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함하는, 조성물.

청구항 66

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 총 용적당 약 3 중량% 내지 약 7 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함하는, 조성물.

청구항 67

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 총 용적당 약 4 중량% 내지 약 6 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함하는, 조성물.

청구항 68

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리소르베이트, 텍스트로스 용액, 폼산, 수산화나트륨 및 선택적으로 물 또는 희석액을 포함하는, 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 상기 조성물의 총 용적당 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재

하는, 조성물.

청구항 70

제68항 또는 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트로스 용액은 약 2% 내지 약 8%의 농도를 갖고 상기 조성물의 총 용적당 약 2 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폼산은 상기 조성물의 총 용적당 약 0.02 용적% 내지 약 0.06 용적%의 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수산화나트륨은 약 0.05N 내지 약 1.5N의 농도를 갖는 용액 상태이고 그리고 상기 조성물이 약 4 내지 약 4.6의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 73

제68항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80이고 상기 조성물의 총 용적당 약 10 중량%의 양으로 존재하고, 상기 텍스트로스 용액은 약 5%의 농도를 갖고 상기 조성물의 총 용적당 약 5 중량%의 양으로 존재하고, 상기 폼산은 상기 조성물의 총 용적당 약 0.04 용적%의 양으로 존재하고, 상기 수산화나트륨은 약 0.1N 내지 약 1N의 농도를 갖는 용액 상태이고 그리고 상기 조성물이 약 4.1 내지 약 4.5의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재하는, 조성물.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 동일 화합물 단독보다 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 또는 적어도 6배 더 많은 반감기를 갖는, 조성물.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합체 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염의 형태인, 조성물.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 아세테이트 또는 폼에이트인, 조성물.

청구항 77

i) 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물 또는 ii) 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법으로서, 상기 접합체 화합물은 화학식 A-(B)_n을 갖되,

식 중,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 상기 펩타이드 화합물이고; 그리고

B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서 A에 연결되고,

상기 방법은, 상기 반감기를 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 또는 적어도 6배 증가시키기 위하여, 상기 펩타이드 화합물 또는 상기 접합체 화합물을 가용화제와 혼합하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법으로서, 상기 펩타이드는 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖되, 상기 방법은 상기 펩타이드 화합물을 적어도 하나의 분자에 접합시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

제77항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 치료제인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 적어도 하나의 치료제는 항암제인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 항암제는 도세탁셀인, 방법.

청구항 82

제77항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 소분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 진단제, 조영제 또는 방사성 핵종제, 단클론성 항체와 같은 거대 분자, 치료제, 조영제, 유전자, siRNA가 로딩된 나노입자, 리포솜, 나노튜브, 그래핀 입자를 포함하는 약물 전달 시스템으로부터 선택되는, 방법.

청구항 83

제77항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접합된 펩타이드는 동일한 펩타이드 미접합된 펩타이드와 비교해서 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 적어도 6배, 적어도 8배, 적어도 10배, 적어도 12배, 적어도 15배 또는 적어도 20배만큼 증가된 반감기를 갖는, 방법.

청구항 84

소틸린을 발현하는 세포를 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제77항 내지 제83항 중 어느 한 항의 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 소틸린을 발현하는 세포는 암 세포, 선택적으로 난소 암 세포, 자궁내막암 세포, 유방암 세포(예컨대, 삼중-음성 유방암 세포, 선택적으로 HCC1599, HCC1937, HCC1143, MDA-MB468, HCC38, HCC70, HCC1806, HCC1187, DU4475, BT-549, Hs578T, MDA-MB231, MDA-MB436, MDA-MB157, MDA-MB453, BT-20, 또는 HCC1395 세포), 전립선 암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 췌장 암 세포, 피부 암 세포, 뇌 (신경교종) 암 세포, 요로상피 암 세포, 카르시노이드 암 세포, 신장 암 세포, 고환 암 세포, 뇌하수체 암 세포 및 혈액 암 세포, 예컨대, 골수 암 세포, 미만성 거대 B 세포 림프종 암 세포, 골수종 암 세포 또는 만성 B 세포 백혈병 암 세포인, 조성물 또는 방법.

청구항 86

종양의 재성장을 최소화, 저감 또는 감소시키기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 1 내지 약 100 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 2 내지 약 40 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 10 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 90

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 25 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 91

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 10 내지 약 20 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 92

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 10 내지 약 75 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 93

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 35 내지 약 50 mg/kg/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 94

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 3 내지 약 300 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 95

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 6 내지 약 240 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 96

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 15 내지 약 30 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 97

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 15 내지 약 75 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 98

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 30 내지 약 60 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 99

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 30 내지 약 225 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 100

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 105 내지 약 150 mg/kg/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 101

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 300 mg/mm²/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 102

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 210 mg/mm²/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 103

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 75 내지 약 150 mg/mm²/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 104

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 10 내지 약 300 mg/ml/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 105

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 30 내지 약 150 mg/ml/주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 106

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 10 내지 약 1000 mg/ml/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 107

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 15 내지 약 500 mg/ml/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 108

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 100-250 내지 약 YY mg/ml/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 109

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 10 내지 약 500 mg/ml/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 110

제86항에 있어서, 상기 조성물은 약 50 내지 약 450 mg/ml/3주의 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 111

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 112

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 20일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 113

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 30일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 114

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 40일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 115

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 50일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 116

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 25일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 117

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 20일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 118

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 15일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지하는, 방법.

청구항 119

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 120

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 20일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 121

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 30일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 122

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 40일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 123

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 50일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 124

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 25일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 125

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 20일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 126

제86항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 15일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적인, 방법.

청구항 127

암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 128

제86항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 방법.

청구항 129

제86항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 동물인, 방법.

청구항 130

제86항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 131

소틸린 수용체를 표적화하기 위한, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 132

암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 133

소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 134

암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 135

소틸린 발현과 연루된 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 136

암을 치료하고/하거나 소틸린 수용체를 치료하는데 사용하기 위한 여기에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화합물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물.

청구항 137

암을 치료하고/하거나 소틸린 수용체를 치료하는데 사용하기 위한 여기에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 화합물로 코팅된 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물.

청구항 138

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물을 제조하는 방법으로서,

가용화제를 포함하는 희석제 용액을 준비하는 단계;

상기 희석제 용액에 접합체 화합물을 목적하는 농도를 얻기에 충분한 양으로 첨가하는 단계;

상기 용액을 가열하여 상기 접합체 화합물을 가용화시키는 단계;

상기 용액을 냉각시키는 단계;

상기 용액의 pH를 pH 약 4 내지 약 4.6으로 조절하는 단계;

선택적으로 희석액을 상기 조성물의 최종 용적으로 첨가하는 단계

를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/945,111호로부터의 우선권의 이익을 주장한다. 이 기초출원은 그의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용은 펩타이드 화합물, 펩타이드 접합체, 펩타이드 조성물 및 관련된 방법 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 최근 세계보건기구 보고서에 따르면, 2012년에 820만명의 환자가 암으로 사망했다(1). 따라서, 암은 개발도상국과 선진국 모두에서 지속적으로 증가하는 건강 문제이다. 또한, 연간 암 사례의 수가 향후 이십년 이내에 증가할 것으로 추정되었다(1). 암에 대한 공동의 일반적인 치료는 수술, 내분비 요법, 화학요법 및 방사선요법이다(2). 그러나, 최근의 희망은 암 세포의 특정 분자 결합에 대한 "표적화된 치료제"의 생성에 있으며, 이는 부정확한 화학요법제보다 더 효과적이고 덜 독성인 요법을 약속한다(3).
- [0006] 현재, 항암제가 고전적 제형을 통해 투여될 때, 치료제의 대략 95%가 건강한 조직 내의 세포에 의해 흡수되는 반면, 대략 2 내지 5%만이 효과적으로 종양에 도달하는 것으로 추정된다(4). 따라서, 임의의 장래 성공적인 개인화된 치료 접근법의 도전은 부분적으로 암세포 구획에 항암 약물의 능동 수송을 통해 표적화 요법의 선택성을 증가시키는 것이다(5 내지 6).
- [0007] 리간드 내재화 및 세포 수송에서의 역할을 감안할 때, 소틸린(sortilin)은 세포의 자체 서클 시스템 중 하나로 간주될 수 있다(11). 최근의 연구는, 소틸린이 세포내섭취 및 수용체 수송 둘 다에서 이중 역할을 지녀 세포 표면에서부터 특정 세포하 구획부로 리간드를 분류하고 뉴로펩타이드 뉴로텐신(NT), proNGF 및 proBDNF와 같은 프로-뉴로트로핀을 수송하는 것을 가능하게 하는 것으로 입증되었다(8, 11 내지 16). 소틸린 발현은 유방, 전립선, 결장, 췌장, 피부 및 뇌하수체를 비롯한 여러 인간 암에서 상승된다(17 내지 20). 소틸린은 또한 건강한 난소 조직과 비교해서 난소암에서 과발현되는 것으로 보고되었다(21, 22).

발명의 내용

- [0008] 따라서, 제1 양상은 가용화제(solubilizing agent) 및 펩타이드 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 펩타이드 화합물은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI) 및 화학식 (XII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖고:
- [0009] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0010] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0011] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0012] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0013] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0014] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0015] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0016] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0017] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0018] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0019] $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0020] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0021] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0022] 식 중,
- [0023] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0024] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;
- [0025] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

- [0026] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0027] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0028] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결되고,
- [0029] 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다.
- [0030] 또 다른 양상은 가용화제 및 펩타이드 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 펩타이드 화합물은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI) 및 화학식 (XII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는다:
- [0031] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0032] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0033] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0034] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0035] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0036] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0037] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0038] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0039] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0040] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0041] $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0042] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0043] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0044] 식 중,
- [0045] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0046] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;
- [0047] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0048] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0049] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0050] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결되고,
- [0051] 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다.
- [0052] 일 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하는 펩타이드 화합물 또는 이의 유도체 및 가용화제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0053] 일 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 펩타이드 화합물 또는 이의 유도체 및 가용화제를 포함하는 조성물이 제공된다.

- [0054] 추가의 양상에서, 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 개시되되, 상기 접합체 화합물은 화학식 A-(B)_n을 갖고,
- [0055] 식 중,
- [0056] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0057] A는 본 개시내용에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이되, 상기 펩타이드는 보호기에 의해 선택적으로 보호되고; 그리고
- [0058] B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 A에 연결된다.
- [0059] 추가의 양상에서, 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이 본 명세서에서 개시되되, 상기 접합체 화합물은 화학식 A-(B)_n을 갖고,
- [0060] 식 중,
- [0061] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0062] A는 본 개시내용에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이되, 상기 펩타이드 화합물은 보호기에 의해 선택적으로 보호되고; 그리고
- [0063] B는 적어도 하나의 치료제이되, B는, 선택적으로 상기 펩타이드 화합물의 유리 아민에서, 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 상기 펩타이드 화합물의 유리 -SH에서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 유리 카복실에서 A에 연결된다.
- [0064] 본 명세서에 개시된 추가의 양상은 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 접합체 화합물은 화학식 A-(B)_n을 갖고,
- [0065] 식 중,
- [0066] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0067] A는 본 개시내용에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이되, 상기 펩타이드는 보호기에 의해 선택적으로 보호되고; 그리고
- [0068] B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서 A에 연결된다.
- [0069] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 접합체 화합물은 하기 화학식 (XXIII)으로 표시된다:
- [0070] 아세틸-GVRAK(도세탁셀)AGVRN(N1e)FK(도세탁셀)SESY - 화학식 (XXIII)
- [0071] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0072] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 접합체 화합물은 하기 화학식 (XXVIII)으로 표시된다:
- [0073] 아세틸-GVRAK(독소루비신)AGVRN(N1e)FK(독소루비신)SESY - 화학식 (XXVIII)
- [0074] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 독소루비신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0075] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 접합체 화합물은 하기 화학식 (LII)로 표시된다:
- [0076] 아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESYC(알독소루비신) - 화학식 (LII)
- [0077] 이것은 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 24을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하거나, 또는
- [0078] 이것은 시스테인 잔기가 상기 펩타이드 화합물의 C-말단에 부가되고, 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비

신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.

- [0079] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 가용화제 및 접합체 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물 또는 전구약물을 포함하는 조성물이되, 상기 접합체 화합물은 하기 화학식 (XVI) 및 화학식 (XVII)의 화합물들로부터 선택된다:
- [0080] 아세틸-GVRAK(커큐민)AGVRN(Nle)FK(커큐민)SESY - 화학식 (XVI)
- [0081] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함함; 및
- [0082] 아세틸-YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XVII)
- [0083] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 16을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0084] 또 다른 양상에서, i) 펩타이드 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물(상기 펩타이드는 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 가짐) 또는 ii) A-(B)_n의 화학식을 갖는 접합체 화합물의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법이 제공되되,
- [0085] 식 중,
- [0086] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0087] A는 상기 펩타이드 화합물이고; 그리고
- [0088] B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서 A에 연결되고,
- [0089] 상기 방법은 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 또는 적어도 6배만큼 반감기를 증가시키기 위하여 펩타이드 화합물 또는 접합체 화합물을 가용화제와 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0090] 또 다른 양상에서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법이 제공되되, 상기 펩타이드는 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖고, 상기 방법은 펩타이드 화합물을 적어도 하나의 분자와 접합하는 단계를 포함한다.
- [0091] 또 다른 양상에서, 암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0092] 일 양상에서, 암을 치료하기 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0093] 일 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하기 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0094] 일 양상에서, 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0095] 일 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0096] 일 양상에서, 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0097] 일 양상에서, 소틸린 수용체를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0098] 일 양상에서, 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0099] 일 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의,

본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.

- [0100] 또 다른 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물의 용도가 제공된다.
- [0101] 추가의 양상에서, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자가 제공된다.
- [0102] 추가의 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 조성물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0103] 본 개시내용의 추가의 특징 및 이점은 첨부된 반응식 및 도면에서 예로서 예시된 바와 같은 특정 실시형태의 이하의 설명으로부터 더욱 쉽게 명백해질 것이다:
- 도 1은 인간 유방암(침윤성 관상 암종 및 림프절 전이 암종)에서의 소틸린의 고발현을 나타내는 조직 면역화학 마이크로어레이이다.
- 도 2는 침윤성 관상 암종, 림프절 전이 암종, TNBC 대 정상 조직에서의 소틸린 발현 수준을 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 3은 고 대 저 소틸린 발현을 가진 TNBC 환자에서의 생존율을 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 고 대 저 소틸린 발현을 가진 림프절 전이를 갖는 TNBC에서의 생존율을 나타내는 그래프이다.
- 도 5는 소틸린이 상이한 인간 TNBC 암 세포주에서 고도로 발현되는 것을 나타내는 웨스턴 블롯이다.
- 도 6은 소틸린 siRNA에 대한 펩타이드 TH19P01의 흡수의 저해를 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 7은 도세탁셀 대 TH1902 처리된 또는 치료된 세포에서 MDA-MB-231 세포의 세포자멸사를 농도 및 시간의 함수로서 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 8은 소틸린 리간드 TH19P01, 뉴로텐신 및 프로그래놀린(progranulin)에 의한 TH1902 처리된 MDA-MB-231 세포의 세포자멸사의 역전을 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 9는 도세탁셀 또는 TH1902 대 대조군으로 처리된 MDA-MB-231 세포에서의 α -튜불린의 면역염색을 나타내는 일련의 이미지이다.
- 도 10은 세포 이동이 TH1902에 의해 소틸린 의존적 방식으로 저해되는 것을 나타내는 그래프이다.
- 도 11은 호중구 계수치를 도세탁셀 또는 TH1902에 의한 치료 횟수의 함수로서 나타낸 막대 그래프이다.
- 도 12는 TH1902로 i.v. 주사된 마우스의 혈장 중 TH1902 및 방출된 도세탁셀의 농도를 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 13은 비히클, 높은 도세탁셀 투여량 또는 TH1902(등가의 도세탁셀 투여량에서)으로 처리된 마우스에서의 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 14는 비히클, 낮은 도세탁셀 투여량 또는 TH1902(등가의 도세탁셀 투여량에서)으로 처리된 마우스에서의 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 15는 제형화된 경우 대 DMSO에 용해된 경우의 DoceKA(즉, TH1902 접합체)의 안정성을 나타내는 그래프이다.
- 도 16은 비히클, 도세탁셀 또는 다양한 TH1902 제형으로 처리된 마우스에서의 MDA-MB-231 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 17은 비히클, 도세탁셀 또는 TH1902(제형 2)로 처리된 마우스에서의 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 18은 비히클, 도세탁셀 또는 TH1902(제형 2)로 처리된 마우스의 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.
- 도 19는 비히클 또는 다양한 TH1902 제형으로 처리된 마우스에서의 MDA-MB231 종양 용적을 시간의 함수로서 나

타내는 그래프이다.

도 20은 비히클 또는 다양한 TH1902 제형(17.5 mg/kg/주에)으로 처리된 마우스에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이다.

도 21은 R&D 안정성 시험실 배치(R&D Stability lab batch)의 TH1902 API의 용해 동안(실시에 5A) 가열 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 22는 내부 절차에 의한 TH1902 API의 용해 동안(실시에 5B) 가열 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 23은 내부 절차에 의한 용해 후(실시에 5B) 10 mg/ml의 TH1902의 스톡 용액의 대표적인 UPLC 분석이다.

도 24는 비히클, 저 및 고 도세탁셀 투여량 또는 저 및 고 투여량의 TH1902로 처리된 마우스의 자궁내막암 이종 이식 모델(AN3-CA)의 결과를 나타낸다: A)는 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, B)는 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이고, C)는 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.

도 25는 비히클, 도세탁셀 또는 TH1902로 처리된 마우스의 결장직장암 이종이식 모델(HT-29)의 결과를 나타낸다: A)는 저 투여량에서 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, B)는 고 투여량에서 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, C)는 저 투여량에서 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, D)는 고 투여량에서 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, E)는 저 투여량에서 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이고, F)는 고 투여량에서 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이다.

도 26은 비히클, 저 및 고 도세탁셀 투여량 또는 저 및 고 투여량의 TH1902로 처리된 마우스의 췌장암 이종이식 모델(PANC-1)의 결과를 나타낸다: A) 및 B)는 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, C)는 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이다.

도 27은 비히클, 저 및 고 도세탁셀 투여량 또는 저 및 고 투여량의 TH1902로 처리된 마우스의 흑색종 암 이종 이식 모델(SK-Mel-28)의 결과를 나타낸다: A)는 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, B)는 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이고, C)는 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.

도 28은 비히클, 고 도세탁셀 투여량 또는 고 투여량의 TH1902로 처리된 마우스의 동계 흑색종 종양 모델(B16F10)의 결과를 나타낸다: A)는 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, B)는 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이고, C)는 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, D)는 연구 종말점에서의 생체의 종양을 나타내는 이미지이다.

도 29는 3회의 등가 증가 투여량에서의 비히클, 도세탁셀 또는 TH1902로 처리된 마우스의 동계 흑색종 종양 모델(B16F10)의 투여량-반응 결과를 나타낸다: A)는 종양 용적을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이고, B)는 연구 종말점에서의 종양 진행을 나타내는 막대 그래프이고, C)는 마우스 체중을 시간의 함수로서 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0104]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "펩타이드 화합물"은, 예를 들어, 박테리아 단백질로부터 또는 다체내성 암세포를 포함하는 암세포에서 발현되는 수용체를 표적으로 하는 수용체의 리간드로부터 유래된 펩타이드를 의미한다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 세포 침투에 관여하는 박테리아 단백질로부터 또는 소틸린 리간드, 예를 들어, 프로그래놀린 및 뉴로텐신으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드화합물은 환식일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 (예를 들어, 공유 결합, 원자 또는 링커를 통해) 적어도 하나의 치료제(예컨대, 항암제 또는 식물화학물질(phytochemical))에 연결되어, 예를 들어, 암 또는 공격적인 암의 치료를 위해 사용될 수 있는 접합체 화합물을 형성할 수 있다. 소정의 다른 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 리포솜의 표면에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 적어도 하나의 치료제(예컨대, 항암제 또는 식물화학물질, 또는 유전자 또는 siRNA)가 로딩될 수 있는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자를 코팅하는데 사용될 수 있다.

[0105]

용어 "KBP 패밀리 1 펩타이드 화합물"은 박테리아 세포 침투성 단백질로부터 유래된 펩타이드 화합물을 지칭한다. 예를 들어, KBP 패밀리 1 펩타이드 화합물은 IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM(서열번호 5)의 아미노산 서열을 갖는 단백질로부터 유래될 수 있다. KBP 패밀리 1 펩타이드 화합물의 비제한적인 예는 하기에 나타낸다:

아미노산 서열

KBP-101	IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM - 화학식 (V)(서열번호 5 로 표시됨)
KBP-102	석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY - 화학식 (XXXVI)(석신일기가 N-말단 단부에 부착된 서열번호 6 을 포함함)
KBP-103	IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK(바이오틴) - 화학식 (XXXVII)(바이오틴 분자가 C-말단 단부에서 이에 연결된 서열번호 7 을 포함함)
KBP-104	GVQAKAGVINMFKSESY - 화학식 (VIII)(서열번호 8 로 표시됨)
KBP-105	아세틸-GVRAKAGVRNMFKSESY - 화학식 (XXXVIII)(서열번호 14 로 표시됨)
KBP-106	아세틸-GVRAKAGVRN(Nle)FKSESY - 화학식 (XXXIX)(서열번호 15 로 표시됨)

[0106]

[0107] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-101은 IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM(서열번호 5)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-102는 석신일기가 N-말단 단부에 부착된 서열번호 6의 펩타이드 서열을 포함하는 석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY의 아미노산 서열로 표시된다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-103은 바이오틴 분자가 C-말단 단부에 연결된 서열번호 7의 펩타이드 서열을 포함하는 IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK(바이오틴)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-104는 GVQAKAGVINMFKSESY(서열번호 8)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-105는 아세틸-GVRAKAGVRNMFKSESY (서열번호 14)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-106은 아세틸-GVRAKAGVRN(Nle)FKSESY(서열번호 15)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "TH19P01" 또는 "TH19P01 펩타이드"는 서열번호 15의 서열로 표시되는 펩타이드 화합물 KBP-106과 동의어이다.

[0114] 용어 "KBP 패밀리 2 펩타이드 화합물"은 소틸린 리간드, 프로그래놀린 및 뉴로텐신으로부터 유래된 펩타이드를 지칭한다. 예를 들어, 펩타이드는 인간, 래트 또는 마우스 프로그래놀린으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, KBP 패밀리 2 펩타이드 화합물은, 예를 들어, 아미노산 서열 KCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL(서열번호 19)을 갖는, 인간 프로그래놀린으로부터, 예를 들어, 아미노산 서열 KCLRKKTPRWDILLRDPAPRPLL(서열번호 20)을 갖는, 래트 프로그래놀린으로부터, 예를 들어, 아미노산 서열 KCLRKKIPRWDMLRDPVPRPLL(서열번호 21)을 갖는, 마우스 프로그래놀린으로부터, 또는 예를 들어, 아미노산 서열 XLYENKPRRPYIL(서열번호 22)을 갖는, 뉴로텐신으로부터 유래될 수 있다. KBP 패밀리 2 펩타이드 화합물의 비제한적인 예는 이하에 나타난다:

아미노산 서열

KBP-201	아세틸-YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XXXX)(서열번호 16 으로 표시됨)
KBP-202	아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL - 화학식 (XXXXI)(서열번호 17 로 표시됨)
KBP-203	아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL - 화학식 (XXXXII)(서열번호 18 로 표시됨)

[0115]

[0116] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-201은 아세틸-YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL(서열번호 16)의 아미노산 서열로 표시된다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-202는 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL(서열번호 17)의 아미노산 서열로 표시된다.

- [0118] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 펩타이드 화합물 KBP-203은 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL(서열번호 18)의 아미노산 서열로 표시된다.
- [0119] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "소틸린" 또는 "소틸린 수용체"는, 수용체의 액포 단백질 분류 10 단백질(Vacuolar Protein Sorting 10 protein: Vps10) 패밀리에 속하는, SORT1 유전자에 의해 암호화된, 뉴런 유형 -1 막 당단백질을 지칭한다. 소틸린(본 명세서에 참조에 의해 인용되는, 뉴로텐신 수용체 3; 수탁번호 NP_002950로도 알려짐)은 중추 및 말초 신경계에서 풍부하게 발현되고, 다른 유형의 조직에서도 발현된다. 예를 들어, 소틸린의 발현은, 예를 들어, 난소암, 유방암, 결장암 및 전립선암을 비롯한 많은 암에서 상향 조절된다. 암호화된 프레프로단백질은 푸린에 의해 단백질분해 처리되어, 100 내지 110 kDa의 분자량을 갖는 성숙 수용체를 생성시킨다. 소틸린-과발현 세포로부터 상청 배지에서 미리 검출된, 그의 커다란 내강 도메인(즉, 세포의 도메인 또는 엑토도메인)에 대응하는 소틸린(95 kDa)의 절단된 가용성 형태가 기재된 바 있다(48). 본 명세서에서 언급된 소틸린의 아미노산 잔기는 전장 형태(즉, 수탁번호 NP_002950)의 위치에 대응한다. 소틸린의 세포의 도메인은 전장 형태의 아미노산 잔기 78 내지 755에 있다. 본 명세서에 기재된 펩타이드 화합물 및 접합체 화합물은 소틸린에 대한 높은 결합 친화도를 가질 수 있고, 따라서 소틸린을 발현 또는 과발현하는 암 세포를 특이적으로 표적화할 수 있다.
- [0120] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "화합물"은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XIX), (XXIII), (XXVI), (XXVIII), (LI), (LII)의 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물 및/또는 전구약물, 이들 후자의 화합물의 이성질체, 또는 이들 후자의 화합물의 라세미 혼합물, 및/또는 본 개시내용에서 앞서 나타난 바와 같은 그러한 화합물(들)로 제조된 조성물을 지칭한다. 표현 "화합물"은 또한 본 명세서에 개시된 다양한 화합물의 혼합물을 지칭한다.
- [0121] 본 개시내용의 화합물은 전구약물을 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 생체내에서 개념적으로 유도되는 화합물로 용이하게 전환 가능한 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 본 개시내용의 화합물의 전구약물은 이용 가능한 하이드록시 또는 아미노기로 형성된 통상적인 에스테릴 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물에서 이용 가능한 OH 또는 질소는 염기의 존재 하에, 그리고 선택적으로, 불활성 용매(예컨대, 피리딘 중 산 클로라이드)에서 활성화된 산을 사용하여 아실화될 수 있다. 전구약물로서 사용되던 몇몇 통상적인 에스테르는 페닐 에스테르, 지방족 (C_8 - C_{24}) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카바메이트 및 아미노산 에스테르이다. 소정의 경우에, 본 개시내용의 화합물의 전구약물은 화합물 내의 하이드록시기 중 하나 이상이 생체내에서 하이드록시기로 전환될 수 있는 기로 은폐된 것들이다. 적합한 전구약물의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는, 예를 들어, 문헌 ["Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0122] 본 개시내용의 화합물은, 방사성표지된 형태, 예를 들어, 구조 ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{15}N , 또는 방사성 할로젠, 예컨대, ^{125}I 내에 혼입에 의해 표지된 화합물을 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 방사성 표지된 화합물은 당업계에 공지된 표준 방법을 이용해서 제조될 수 있다.
- [0123] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "유사체"는 본 개시내용의 펩타이드 또는 항원과 실질적으로 동일한 방식으로 실질적으로 동일한 기능을 수행하는 본 개시내용의 아미노산의 부분, 연장, 치환, 변이체, 변형 또는 그의 화학적 등가물 및 유도체를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 펩타이드 및 항원의 유사체는, 제한 없이, 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 본 개시내용의 펩타이드 및 항원의 유사체는 또한 본 개시내용의 펩타이드 및 항원에 대한 부가 및 결실을 포함한다.
- [0124] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "보존적 아미노산 치환"은, 펩타이드 또는 항원의 원하는 특성을 제거하지 않으면서 하나의 아미노산 잔기가 다른 아미노산 잔기로 대체되는 것이다.
- [0125] 화합물을 언급할 때, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 표현 "이의 유도체"는, 유사한 반응도 부류를 갖고 동일한 원하는 결과를 얻기 위해 화합물에 대한 대체물로 사용될 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다.
- [0126] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "암"은 1차(혹은 원발성) 및 2차 암을 의미하고, 비전이성 암 및/또는 전이성 암을 포함한다. 암에 대한 언급은 암 조직 또는 세포에 대한 언급을 포함한다. 예를 들어, 암은 난소암, 뇌암, 유방암(예컨대, 삼중 음성 유방암), 흑색종, 결장직장암, 교모세포종, 간암, 폐암, 전립선암, 자궁경부암, 두부암, 위암, 신장암, 자궁내막암, 고환암, 요로상피암, 급성 림프모구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구 백혈병, 호지킨 림프종, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 연조직암, 골육종, 갑상선암, 이행

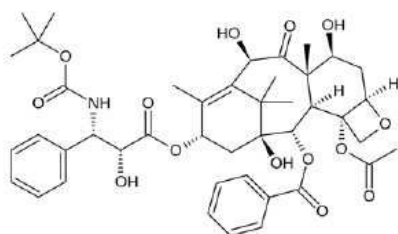
세포 방광암, 빌름스 종양, 신경교종, 췌장 암 또는 비장암이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "암"은 또한 소틸린의 발현과 연루된 임의의 암을 포함한다.

[0127] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "공격적인 암"은 빠르게 분열하고 성장하는 암세포를 갖는 암을 지칭한다. 공격적인 암은 침습성 또는 전이성일 수 있거나 침습성 또는 전이성이고 림프절 및/또는 기타 신체 기관으로 퍼질 가능성이 더 높다. 공격적인 암에 대한 언급은 공격적인 암 조직 또는 세포에 대한 언급을 포함한다. 공격적인 암은 본 명세서에 기재된 암 유형 중 임의의 것일 수 있다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 표현 "치료제"는 대상체에서, 암 조직에서 또는 세포에서 (예컨대, 임상 증상 또는 암 세포의 양에 의해 결정되는 바와 같이) 대조군과 비교하여 암을 저해, 억제 또는 감소시킴으로써 치료 효과를 생성할 수 있는 제제를 의미한다. 치료제의 예는 예를 들어 항암제 및 식물화학물질을 포함한다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "항암제"는 세포에 독성을 유발할 수 있는 제제를 의미한다. 예를 들어, 주목나무(Pacific yew tree *Taxus brevifolia*)의 껍질에서 유래된 타산은 항암제로서 사용될 수 있다. 타산은 예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀 및 카바지탁셀(cabazitaxel)을 포함한다. 기타 항암제는 예를 들어 DNA를 삽입함으로써 작용하는 안트라사이클린 화합물을 포함한다. 예를 들어, 안트라사이클린은 독소루비신 및 알독소루비신(aldoxorubicin)을 포함한다.

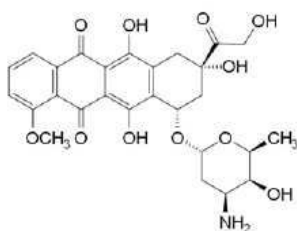
[0130] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "도세탁셀" 또는 "doce"는 하기 구조를 갖는 항암제:



[0131]

[0132] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 도세탁셀은 측쇄의 2번 위치에 있는 탄소 원자에 부착된 산소 원자를 통해서 본 개시내용의 펩타이드 화합물에 접합될 수 있다. 도세탁셀은 펩타이드 화합물에 직접 또는 링커를 통해서 연결될 수 있다.

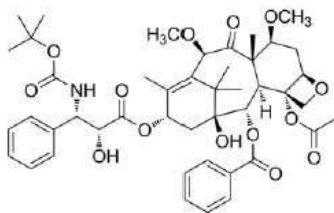
[0133] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "독소루비신", "dox" 또는 "doxo"는 하기 구조를 갖는 항암제:



[0134]

[0135] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 독소루비신은 14번 위치에 있는 탄소 원자에 부착된 산소 원자를 통해서 본 개시내용의 펩타이드 화합물에 접합될 수 있다. 독소루비신은 펩타이드 화합물에 직접 또는 링커를 통해서 연결될 수 있다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "카바지탁셀" 또는 "cab"는 하기 구조를 갖는 항암제:

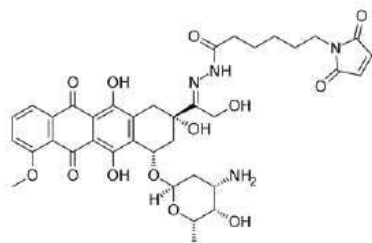


[0137]

[0138] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 카바지탁셀은 측쇄의 2번 위치에 있는 탄소 원자에 부착된 산소 원자를 통해서 본 개시내용의 펩타이드

화합물에 접합될 수 있다. 카바지탁셀은 펩타이드 화합물에 직접 또는 링커를 통해서 연결될 수 있다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "알독소루비신" 또는 "알도"는 하기 구조를 갖는 항암제:

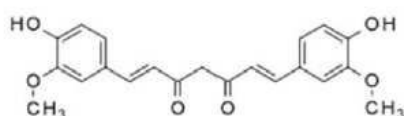


[0140]

[0141] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 알독소루비신은 측쇄의 13번 위치의 탄소에 부착된 (6-말레이미도카프로일) 하이드라존을 통해서 본 개시내용의 펩타이드 화합물에 접합될 수 있다. 알독소루비신은 펩타이드 화합물에 직접 또는 링커를 통해서 연결될 수 있다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "식물화학물질"은 식물에서 자연적으로 존재하고 암을 치료하는데 사용될 수 있는 화학적 화합물을 의미한다. 식물화학물질의 예는 예를 들어 커큐민을 포함한다. 커큐민(다이페룰로일메탄)은 항-염증과 연관된 항신료 강황(울금(*Curcuma longa*))에 존재하는 황색 안료이다. 항-염증 특성을 가진 다른 식물화학물질은, 예를 들어, 오메가-3, 흰버드나무껍질, 녹차, 카테킨, 피크노제놀(pycnogenol), 보스웰리아 세라타(보스웰리아 세라타 수지), 레스베라트롤, 운카리아 토멘토사(*Uncaria tomentosa*), 캡사이신, 안토시아닌/안토시아닌, 플라바노이드, 올리브유 화합물, 클로로겐산 및 설포파라판(sulfopharaphane)을 포함한다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "커큐민" 또는 "cur"는 하기 구조를 갖는 식물화학물질:



[0144]

[0145] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 커큐민은 페놀기의 산소 원자를 통해서 본 개시내용의 펩타이드 화합물에 접합될 수 있다. 커큐민은 펩타이드 화합물에 직접 또는 링커를 통해서 연결될 수 있다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 표현 "접합체 화합물", "펩타이드-약물 접합체" 또는 "펩타이드 접합체"는 적어도 하나의 치료제에, 선택적으로 링커를 통해서 연결된 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물을 포함하는 화합물을 지칭한다. 접합체 화합물은, 예를 들어, 이에 연결된 치료제의 1, 2, 3 또는 4개의 분자를 포함할 수 있다. 치료제의 이들 1 내지 4개의 분자는 동일 또는 상이할 수 있고, 즉, 최대 4가지 상이한 치료제가 펩타이드 화합물에 연결될 수 있었다. 치료제(들)는 적어도 하나의 공유 결합, 적어도 하나의 원자 또는 적어도 하나의 링커를 통해서 펩타이드 화합물에 연결된다. 접합체 화합물은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 접합체 화합물의 예는, 제한 없이, 하기에 나타난 접합체 화합물을 포함한다:

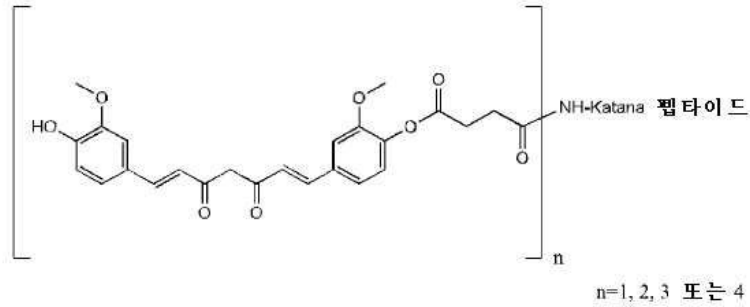
KBC-106 (2:1)	아세틸-GVRAK(커큐민)AGVRN(Nie)FK(커큐민)SESY – 화학식 (XVI) 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함함
KBC-201 (2:1)	아세틸-YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL – 화학식 (XVII) 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 16을 갖는 펩타이드 화합물을 포함함

[0147]

[0148] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "접합하는"은, 예를 들어, 위에서 정의된 바와 같은 접합체의 제조를 지칭한다. 이러한 행위는 펩타이드 화합물을, 적어도 하나의 치료제와 함께, 선택적으로 링커를 통해서 연결하는 것을 포함한다.

[0149] 예를 들어, 다음은 본 명세서에 개시된 몇몇 펩타이드-접합체 화합물의 일반적인 화학식이다.

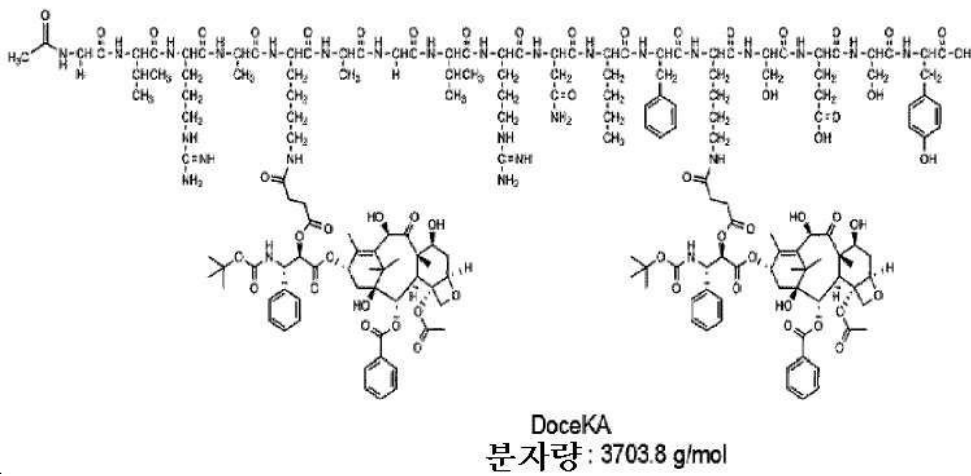
[0150] 커큐민-펩타이드 접합체 화합물:



[0151]

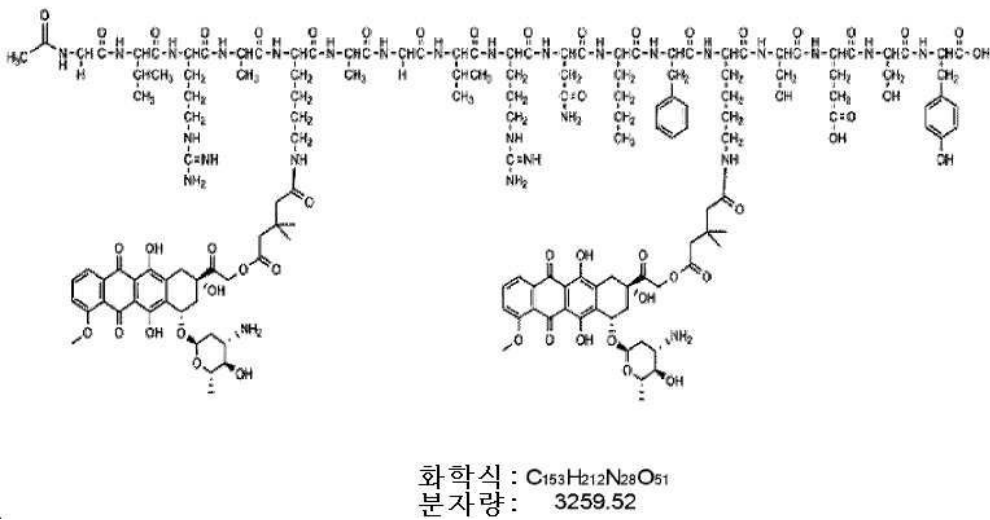
[0152] 예를 들어, 다음은 본 명세서에 개시된 몇몇 접합체 화합물의 화학 구조이다.

[0153] 도세탁셀-펩타이드 접합체(DoceKA)(TH1902):



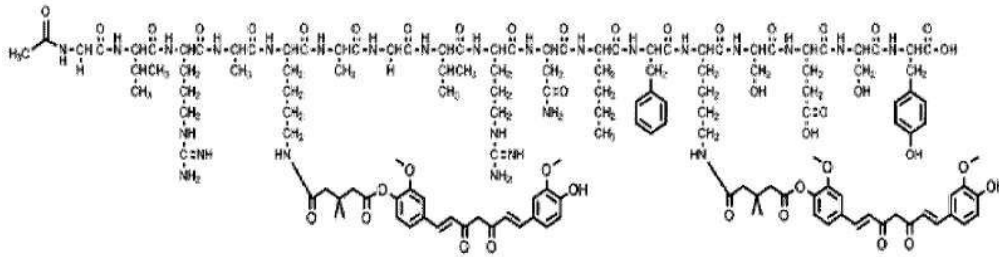
[0154]

[0155] 독소루비신-펩타이드 접합체(DoxKA):



[0156]

[0157] KBC-106:

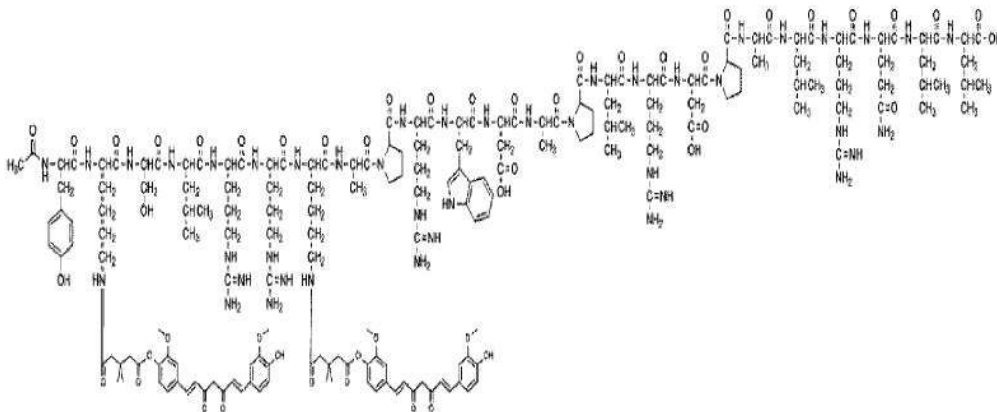


화학식: $C_{141}H_{194}N_{26}O_{41}$
분자량: 2909.24

[0158]

[0159] 커큐민-펩타이드 접합체:

[0160] KBC-201:



화학식: $C_{190}H_{277}N_{43}O_{49}$
분자량: 3947.56

[0161]

[0162] KBP-106-Cys-알도루비신:



화학식: $C_{125}H_{186}N_{32}O_{38}S$
분자량: 2777.11

[0163]

[0164] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "링커"는 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물을 적어도 하나의 치료제에 연결하는 화학 구조를 의미한다. 링커는 펩타이드 화합물 상에서 상이한 작용기에서 펩타이드 화합물에 연결될 수 있다. 예를 들어, 링커는 1차 아민(아민($-NH_2$)): 이 기는 각 폴리펩타이드 사슬의 N-말단(알파-아민이라

불림)에 그리고 라이신(Lys, K) 잔기의 측쇄(엡실론-아민이라 불림)에 존재함)에서 펩타이드 화합물에 연결될 수 있다. 예를 들어, 링커는 카복실(-COOH)에서 펩타이드 화합물에 연결될 수 있다: 이 기는 각 폴리펩타이드 사슬의 C-말단에 그리고 아스파르트산(Asp, D) 및 글루탐산(Glu, E)의 측쇄에 존재한다. 예를 들어, 링커는 설피드릴(-SH)에서 펩타이드 화합물에 연결될 수 있다: 이 기는 시스테인(Cys, C)의 측쇄에 존재한다. 흔히, 단백질의 2차 또는 3차 구조의 일부로서, 시스테인이 다이설피드 결합(-S-S-)을 통해서 측쇄들 사이에서 함께 연결된다. 이들은 대부분의 유형의 반응기에 의한 가교에 이용 가능하게 되도록 하기 위하여 섉 피드릴로 환원되어야 한다. 예를 들어, 링커는 카보닐(-CHO)에서 펩타이드 화합물에 연결될 수 있다: 케톤 또는 알데하이드기는 메타과요오드산나트륨으로 다당류 번역 후 변형(글리코실화)을 산화시켜 당단백질에 생성될 수 있다. 예를 들어, 링커는 절단성 링커일 수 있다. 예를 들어, 링커는 비절단성 링커일 수 있다.

[0165] 하기 표는 표준 화학 접합을 위한 주된 링커의 몇몇의 반응도 부류 및 화학기를 요약한다:

반응도 부류	화학기
카복실-대-아민 반응기	카보다이미드(예컨대, EDC)
아민-반응기	NHS 에스터 이미도에스터 <i>헵타플루오로페닐 에스터</i> <i>하이드록시메틸 포스포</i>
설피드릴-반응기	말레이미드 할로아세틸 (브로모- 또는 아이오도-) 피리딘다이설피드 <i>티오설피네이트</i> <i>비닐설피드</i>
알데하이드-반응기 즉, 산화당(카보닐)	하이드라자이드 알콕시아민
광반응기	다이아지린 아릴 아자이드

[0166]

[0167] 예를 들어, 동종이작용성 및 이종이작용성 가교제(crosslinker)가 사용될 수 있다. 예를 들어, 다이석신이미딜 수베레이트(DSS)는, 짧은 스페이서 아암의 어느 한쪽 단부에서 동일한 아민-반응성 NHS-에스터기를 갖는 동종이작용성 가교제이다. 예를 들어, 섉포석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(섉포-SMCC)는 사이클로헥산 스페이서 아암의 일단부에 아민-반응성 섉포-NHS-에스터기를 그리고 그의 반대쪽 단부에 섉피드릴 반응성 말레이미드기를 갖는 이종이작용성 가교제이다. 이것은 순차적인 2-단계 접합 절차를 가능하게 한다. 상업적으로 입수 가능한 동종이작용성 가교제 중에는 다음과 같은 것들이 있다: BSOCES(비스(2-[석신이미도옥시카보닐옥시]에틸) 섉폰; DPDPB(1,4-다이-(3'-[2피리딘다이티오]-프로피온아미도) 부탄; DSS(다이석신이미딜 수베레이트); DST(다이석신이미딜 타트레이트); 섉포 DST(섉포다이석신이미딜 타트레이트); DSP(다이티오비스(석신이미딜 프로피오네이트); DTSSP(3,3'-다이티오비스(섉포석신이미딜 프로피오네이트); EGS(에틸렌 글리콜 비스(석신이미딜 석시네이트)); 및 염기D(비스(β -[4-아지도살리실아미도]-에틸)다이섉피드 요오드화 가능(iodinatable)).

[0168] 펩타이드 화합물은 다양한 링커, 예컨대, 섉피드릴기, 아미노기(아민), 또는 임의의 적절한 반응기를 통해서 접합될 수 있다. 링커는 공유 결합일 수 있다. 링커기는 가용성 아암, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 탄소 원자를 포함할 수 있다.

[0169] 예시적인 링커는, 제한 없이, 피리딘다이섉피드, 티오섉포네이트, 비닐섉포네이트, 아이소사이아네이트, 이미도에스터, 다이아진, 하이드라진, 티올, 카복실산, 멀티-펩타이드 링커 및 아세틸렌을 포함한다. 대안적으로 사용될 수 있는 기타 링커는 BS³[비스(섉포석신이미딜)수베레이트](접근가능한 1차 아민을 표적으로 하는 동종이작용성 N-하이드록시석신이미드 에스터임), NHS/EDC(N-하이드록시석신이미드 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(NHS/EDC는 1차 아민기와 카복실기의 접합을 허용함), 섉포-EMCS([N- ϵ -말레이미도카프로산]하이드라자이드(섉포-EMCS는 섉피드릴 및 아미노기에 대해 반응성인 이종이작용성 반응기임), 하이드라자이드(대부분의 단백질은 노출된 탄수화물을 함유하고 하이드라자이드는 카복실기를 1차 아민에 연결하기 위한 위한 시약임)를 포함한다.

[0170] 공유 결합을 형성하기 위하여, 하이드록실 모이어티가 펩타이드 화합물을 변형시키는데 요구되는 수준에서 생리학적으로 허용 가능한 광범위한 활성 카복실기(예컨대, 에스터)를 화학 반응기로서 사용할 수 있다. 특정 제제는, 예를 들어, N-하이드록시석신이미드(NHS), N-하이드록시-섉포석신이미드(섉포-NHS), 말레이미드-벤조일-석

신이미드(MBS), 감마-말레이미도-부틸옥시 석신이미드 에스터(GMBS), 말레이미도 프로피온산(MPA), 말레이미도 헥산산(MHA) 및 말레이미도 운데칸산(MUA)을 포함한다.

[0171] 1차 아민은 NHS 에스터의 주요 표적이고; NHS 에스터는 1차 아민과 반응하여 공유 아마이드 결합을 형성한다. 단백질의 N-말단에 존재하는 접근 가능한 α-아민기와 라이신의 ε-아민은 NHS 에스터와 반응한다. 따라서, 본 명세서에 개시된 접합된 화합물은 펩타이드 화합물의 N-말단 아미노에 또는 라이신의 ε-아민에 접합된 NHS 에스터를 갖는 링커를 포함할 수 있다. NHS 에스터가 1차 아민과 반응하여 N-하이드록시석신이미드를 방출할 때 아마이드 결합이 형성된다. 석신이미드 함유 반응기는 더욱 간단하게 석신이미딜기로 지칭될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 화합물 상의 작용기는 티올기일 것이고, 화학적 반응기는 말레이미도-함유 기, 예컨대, 감마-말레이미드-부틸아마이드(GMBA 또는 MPA)일 것이다. 이러한 말레이미드-함유 기는 본 명세서에서 말레이미도기로 지칭될 수 있다.

[0172] 아민-대-아민 링커는 NHS 에스터, 이미도에스터, 및 기타를 포함하고, 그 예는 하기에 열거된다.

예시적인 NHS 에스터:
DSG(다이석신이미딜 글루타레이트)
DSS(다이석신이미딜 수베레이트)
BS ³ (비스[설포석신이미딜] 수베레이트)
TSAT(<i>트리스</i> -석신이미딜 아미노트라이아세테이트)
BS(PEG) _n (여기서 n은 1-20(예컨대, BS(PEG) ₅ 및 BS(PEG) ₁₀)임)과 같은 폴리에틸렌 글리콜 스페이서를 포함하는 비스-석신이미드 에스터-활성화 화합물의 변종
DSP(다이티오비스[석신이미딜 프로피오네이트])
DTSSP(3,3'-다이티오비스[설포석신이미딜프로피오네이트])
DST(다이석신이미딜 타타레이트)
BSOCOES(비스[2-(석신이미도옥시 카보닐옥시)에틸]설포)
EGS(에틸렌 글리콜 비스[석신이미딜석시네이트])
설포-EGS (에틸렌 글리콜 비스[설포석신이미딜석시네이트])
예시적인 이미도에스터:
DMA(다이메틸 아디피미데이트·2 HCl)
DMP(다이메틸 피멜리미데이트·2 HCl)
DMS(다이메틸 수베리미데이트·2 HCl)
DTBP(다이메틸 3,3'-다이티오비스프로피온이미데이트·2 HCl)
다른 예시적인 아민-대-아민 링커:
DFDNB(1,5-다이플루오로-2,4-다이나이트로벤젠)
THPP(β-트리스(하이드록시메틸) 포스포노) 프로피온산 (베타인))

[0173]

[0174] 링커는 또한 설피드릴-대-설피드릴 링커, 예컨대, 하기에 열거된 말레이미드 및 피리딜다이티올일 수 있다.

예시적인 말레이미드:	다른 설피드릴 링커:
BMOE(비스-말레이미도에탄)	HBVS(1,6-헥산-비스-비닐설포)
BMB(1,4-비스말레이미도부탄)	
BMH(비스말레이미도헥산)	
TMEA(<i>트리스</i> [2-말레이미도에틸]아민)	
BM(PEG) ₂ 1,8-비스-말레이미도다이에틸렌글리콜)	
BM(PEG) _n (여기서 n은 1 내지 20(예컨대, 2 또는 3)임)	
BMDB(1,4 비스말레이미드-2,3-다이하이드록시부탄)	
DTME (다이티오-비스말레이미도에탄)	
예시적인 피리딜다이티올:	
DPDPB(1,4-다이-[3'-(2'-피리딜다이티오)-프로피온아미도]부탄)	

[0175]

[0176] 링커는 NHS 에스터/말레이미드 화합물을 포함하는 아민-대-설피드릴 링커일 수 있다. 이들 화합물의 예는 하기에 제공된다.

아민-대-설피드릴 링커:
AMAS (N-(α -말레이미도아세톡시)석신이미드 에스터)
BMPs (N-(β -말레이미도프로필옥시)석신이미드 에스터)
GMBS (N-(γ -말레이미도부틸옥시)석신이미드 에스터)
설피-GMBS (N-(γ -말레이미도부틸옥시)설피포석신이미드 에스터)
MBS (m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터)
설피-MBS (m-말레이미도벤조일-N-하이드록시설피포석신이미드 에스터)
SMCC (석신이미드 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트)
설피-SMCC (설피포석신이미드 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트)
EMCS ([N- ϵ -말레이미도카프로일옥시]석신이미드 에스터)
설피-EMCS ([N- ϵ -말레이미도카프로일옥시]설피포석신이미드 에스터)
SMPB (석신이미드 4-[p-말레이미도페닐]부티레이트)
설피-SMPB (설피포석신이미드 4-[p-말레이미도페닐]부티레이트)
SMPH (석신이미드 6-[β -말레이미도프로피온아미도]헥사노에이트)
LC-SMCC (석신이미드 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복시-[6-아미도카프로에이트])
설피-KMUS (N-[κ -말레이미도운데카노일옥시]설피포석신이미드 에스터)
SM(PEG) _n (석신이미드-[N-말레이미도프로피온아미도-폴리에틸렌글리콜]에스터)(여기서 n은 1 내지 30(예컨대, 2, 4, 6, 8, 12 또는 24)임)
SPDP (N-석신이미드 3-(2-피리딜다이티오)-프로피오네이트)
LC-SPDP (석신이미드 6-(3-[2-피리딜다이티오]-프로피온아미도)헥사노에이트)
설피-LC-SPDP (설피포석신이미드 6-(3'-[2-피리딜다이티오]-프로피온아미도)헥사노에이트)
SMPT (4-석신이미드 옥시카보닐- α -페틸- α -[2-피리딜다이티오]톨루엔)
설피-LC-SMPT (4-설피포석신이미드 6-[α -페틸- α -(2-피리딜다이티오)톨루아미도]헥사노에이트)
SIA(N-석신이미드 아이오도아세테이트)
SBAP(석신이미드 3-[브로모아세트아미도]프로피오네이트)
SIAB(N-석신이미드 4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트)
설피-SIAB(N-설피포석신이미드 4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트)

[0177]

[0178]

링커는 아미노기 및 비선택적 실체와 반응할 수 있다. 이러한 링커는 NHS 에스터/아릴 아자이드 및 NHS 에스터/다이아지린 링커를 포함하고, 그 예는 하기에 열거된다.

NHS 에스터/아릴 아자이드 링커:
NHS-ASA(N-하이드록시석신이미드 4-아지도살리실산)
ANB-NOS(N-5-아지도-2-나이트로벤조일옥시석신이미드)
설피-HSAB(N-하이드록시설피포석신이미드 4-아지도벤조에이트)
설피-NHS-LC-ASA(설피포석신이미드 4-아지도살리실아미도)헥사노에이트)
SANPAH(N-석신이미드 6-(4'-아지도-2'-나이트로페닐아미노)헥사노에이트)
설피-SANPAH(N-설피포석신이미드 6-(4'-아지도-2'-나이트로페닐아미노)헥사노에이트)
설피-SFAD (설피포석신이미드 (퍼플루오로아지도벤즈아미도)-에틸-1,3'-다이티오프로피오네이트)
설피-SAND (설피포석신이미드 2-(m-아지도-o-나이트로벤즈아미도)-에틸-1,3'-프로피오네이트)
설피-SAED (설피포석신이미드 2-[7-아미노-4-메틸쿠마린-3-아세트아미도]에틸-1,3'-다이티오프로피오네이트)
NHS 에스터/다이아지린 링커:
SDA (석신이미드 4,4'-아지펜타노에이트)
LC-SDA (석신이미드 6-(4,4'-아지펜탄아미도)헥사노에이트)
SDAD (석신이미드 2-([4,4'-아지펜탄아미도]에틸)-1,3'-다이티오프로피오네이트)
설피-SDA (설피포석신이미드 4,4'-아지펜타노에이트)
설피-LC-SDA (설피포석신이미드 6-(4,4'-아지펜탄아미도)헥사노에이트)
설피-SDAD (설피포석신이미드 2-([4,4'-아지펜탄아미도]에틸)-1,3'-다이티오프로피오네이트)

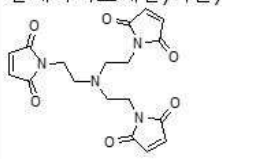
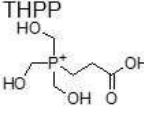
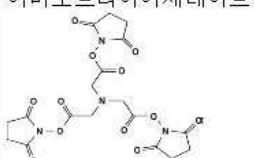
[0179]

[0180]

예시적인 아민-대-카복실 링커는 카보다이이미드 화합물(예컨대, DCC(N,N-다이사이클로헥실카보다이이미드) 및 EDC(1-에틸-3-[3-다이메틸아미노프로필]카보다이이미드))를 포함한다. 예시적인 설피드릴-대-비선택적 링커는

피리딜다이티올/아릴 아자이드 화합물(예컨대, APDP(*N*-[4-(*p*-아지도살리실아미도)부틸]-3'-(2'-피리딜다이티오)프로피온아마이드))을 포함한다. 예시적인 설피드릴-대-탄수화물 링커는 말레이미드/하이드라자이드 화합물(예컨대, BMPH(*N*-[β-말레이미도프로피온산]하이드라자이드), EMCH(*N*-ε-말레이미도카프로산]하이드라자이드), MPBH(4-(4-*N*-말레이미도페닐)부티르산 하이드라자이드), 및 KMH(*N*-[κ-말레이미도운데칸산]하이드라자이드)) 및 피리딜다이티올/하이드라자이드 화합물(예컨대, PDPH(3-(2-피리딜다이티오)프로피오닐 하이드라자이드))을 포함한다. 예시적인 탄수화물-대-비선택적 링커는 하이드라자이드/아릴 아자이드 화합물(예컨대, ABH(*p*-아지도벤조일 하이드라자이드))을 포함한다. 예시적인 하이드록실-대-설피드릴 링커는 아이소사이아네이트/말레이미드 화합물(예컨대, (*N*-[*p*-말레이미도페닐]아이소사이아네이트))을 포함한다. 예시적인 아민-대-DNA 링커는 NHS 에스터/소랄렌 화합물(예컨대, SPB(석신이미딜-[4-(소랄렌-8-일옥시)]-부티레이트))을 포함한다.

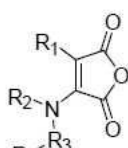
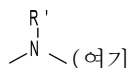
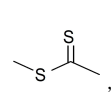
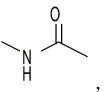
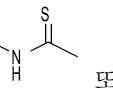
[0181] 접합체 펩타이드 화합물에서 다양한 복잡성의 분기점을 생성하기 위하여, 링커는 3 내지 7가지의 실체를 연결할 수 있다.

예시적인 삼작용성 링커:		
TMEA; 트리스-(2-말레이미도에틸)아민 	THPP 	LC-TSAT (트리스-석신이미딜 (6-아미노카프로일)아미노트라이아세테이트), 트리스-석신이미딜-1,3,5-벤젠트라이카복실레이트
		MDSI (말레이미도-3,5-다이석신이미딜 아이소프탈레이트)
TSAT; 트리스-석신이미딜 아미노트라이아세테이트 		SDMB (석신이미딜-3,5-다이말레이미도페닐 벤조에이트
		Mal-4 (테트라키스-(3-말레이미도프로필)펜타에리트리톨, NHS-4 (테트라키스-(N-석신이미딜카복시프로필)펜타에리트리톨))

[0182]

[0183] TMEA 및 TSAT는 설피드릴기를 가진 말레이미드기를 통해 도달한다. THPP의 하이드록실기 및 카복시기는 1차 또는 2차 아민과 반응할 수 있다. 기타 유용한 링커는 화학식 $Y=C=N-Q-A-C(O)-Z$ (여기서 Q는 동중방향족 또는 이중방향족 고리계이고; A는 단일 결합 또는 비치환 또는 치환된 2가 C_{1-30} 브리징 기이고, Y는 O 또는 S이고; Z는 Cl, Br, I, N_3 , N-석신이미딜옥시, 이미다졸릴, 1-벤조트라이아졸릴옥시임), OAr(여기서 Ar은 전자-결핍 활성화 아릴기임), 또는 $OC(O)R$ (여기서 R은 $-A-Q-N=C=Y$ 또는 C_{4-20} 3차-알킬임)(미국 특허 제4,680,338호 참조)과 일치한다.

[0184]

기타 유용한 링커는 화학식  을 가지며, 여기서 R_1 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{6-12} 아릴 또는 아르알킬이거나 또는 이들은 2가 유기 $-O-$, $-S-$ 또는  (여기서 R' 은 C_{1-6} 알킬, 연결 모이어티임)과 커플링되고; R_2 는 H, C_{1-12} 알킬, C_{6-12} 아릴 또는 C_{6-12} 아르알킬이고, R_3 은 , , , , , ,  또는 인접한 질소의 고립 전자쌍을 비편재화할 수 있는 또 다른 화학 구조이고, R_4 는 R_3 을 펩타이드 화합물에 또는 제제에 연결할 수 있는 펜던트 반응기이다(예를 들어 미국 특허 제5,306,809호 참조).

[0185] 링커는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 포함할 수 있고, 적어도 또는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20, 25,

30, 40 또는 50개의 아미노산 잔기의 펩타이드일 수 있다. 링커가 단일 아미노산 잔기인 경우, 이는 임의의 천연 또는 비천연-유래 아미노산(예컨대, Gly 또는 Cys)일 수 있다. 링커가 짧은 펩타이드인 경우, 이는 글리신-풍부 펩타이드(유연한 경향이 있음), 예컨대, 서열 $[Gly-Gly-Gly-Gly-Ser]_n$ (여기서 n 은 1 내지 6의 정수(양 끝 값 포함)을 갖는 펩타이드(미국 특허 제7,271,149호 참조) 또는 세린-풍부 펩타이드 링커(미국 특허 제 5,525,491호 참조)일 수 있다. 세린 풍부 펩타이드 링커는 화학식 $[X-X-X-Gly]_y$ 를 갖는 것(여기서 X 중 최대 2개는 Thr이고, 나머지 X 는 Ser이고, y 는 1 내지 5의 정수(양 끝 값 포함)임)(예컨대, Ser-Ser-Ser-Ser-Gly, 여기서 y 는 1 초과임)을 포함한다. 기타 링커는 강성 링커(예컨대, PAPAP 및 (PT) $_n$ P, 여기서 n 은 2, 3, 4, 5, 6 또는 7임) 및 α -나선형 링커(예컨대, A(EAAAK) $_n$ A, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5임)를 포함한다.

[0186] 링커는 (예컨대, 폴리펩타이드에 대한 아마이드 결합 및 치료제에 대한 에스터 결합을 갖는) 지방족 링커일 수 있다. 지방족 링커가 사용되는 경우, 이는 길이(예컨대, C_1 - C_{20}) 및 포함하는 화학적 모이어티(예컨대, 아미노기 또는 카바메이트)와 관련하여 다양할 수 있다.

[0187] 적합한 아미노산 링커의 예는 석신산, Lys, Glu 및 Asp, 또는 다이펩타이드, 예컨대, Gly-Lys이다. 링커가 석신산인 경우, 이의 하나의 카복실기는 아미노산 잔기의 아미노기와 아마이드 결합을 형성할 수 있고, 이의 다른 카복실기는, 예를 들어, 펩타이드 또는 치환체의 아미노기와 아마이드 결합을 형성할 수 있다. 링커가 Lys, Glu 또는 Asp인 경우, 이의 카복실기는 아미노산 잔기의 아미노기와 아마이드 결합을 형성할 수 있고, 이의 아미노기는, 예를 들어, 치환체의 카복실기와 아마이드 결합을 형성할 수 있다. Lys가 링커로서 사용되는 경우, 추가의 링커는 치환체와 Lys의 ϵ -아미노기 사이에 삽입될 수 있다. 추가의 링커는 석신산일 수 있는데, 이는 Lys의 ϵ -아미노기와 그리고 치환체에 존재하는 아미노기와 아마이드 결합을 형성할 수 있다. 일 실시형태에서, 추가의 링커는 Glu 또는 Asp(예컨대, 이는 Lys의 ϵ -아미노기와 아마이드 결합을 그리고 치환체에 존재하는 카복실기와 또 다른 아마이드 결합을 형성함)이며, 즉, 치환체는 N^ϵ -아실화된 라이신 잔기이다.

[0188] 링커는 또한 분지형 폴리펩타이드일 수 있다. 예시적인 분지형 펩타이드 링커는 참조에 의해 본 명세서에 인용되는, 미국 특허 제6,759,509호에 기재되어 있다.

[0189] 링커는 절단성 연결(예컨대, 티오에스터 연결) 또는 비절단성 연결(예컨대, 말레이미드 연결)을 제공할 수 있다. 예를 들어, 세포독성 단백질은, 폴리펩타이드 내의 라이신 잔기에 그리고 폴리펩타이드의 아미노-말단에 존재하는 변형된 유리 아민과 반응하는 링커에 결합될 수 있다. 따라서, 본 접합체 화합물에서 유용한 링커는 폴리펩타이드 또는 치료제 모이어티가 접합되는 변형된 폴리펩타이드 상의 1차 아민과 반응성인 기를 포함할 수 있다. 더욱 구체적으로, 링커는 모노플루오로 사이클로옥탄(MFCO), 바이사이클로[6.1.0]노닌(BCN), N-석신이미딜-S-아세틸티오아세테이트(SATA), N-석신이미딜-S-아세틸티오포피오네이트(SATP), 말레이미드 및 다이벤조사이클로옥틴 에스터(DBCO 에스터)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 주어진 링커 내에서, 유용한 사이클로옥틴은, OCT, ALO, MOFO, DIFO, DIBO, BARAC, DIBAC 및 DIMAC를 포함한다.

[0190] 링커는, 예를 들어, 짧은 아암(short arm)(2개 미만의 탄소 사슬), 중간-크기 아암(2 내지 5개의 탄소 사슬), 또는 긴 아암(3 내지 6개의 탄소 사슬)과 같은 가요성 아암을 포함할 수 있다.

[0191] 클릭 화학(click chemistry)이 또한 펩타이드 상에 접합을 위하여 사용될 수 있다(DBCO, TCO, 테트라진, 아자이드 및 알킨 링커). 이들 링커의 패밀리는 아민, 카복실 및 설피드릴기에 대해 반응성일 수 있다. 또한, 이들 링커는 또한 바이오틴일화, 페길화, 형광 영상화 염료로 변형, 또는 올리고뉴클레오타이드 서열 상에 혼입을 위하여 포스포라미다이트화될 수 있다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "중간체"는 링커와 반응함으로써 치료제의 중간체 또는 활성화된 형태를 형성하는 치료제를 지칭한다. 중간체는 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물과 반응함으로써 본 명세서에 개시된 접합체 화합물을 형성할 수 있고, 이것은 암 또는 공격적인 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0193] "아미노산"이라는 표현은 당업자에게 공지된 일반적인 천연(유전적으로 암호화된) 또는 합성 아미노산 및 이의 공통 유도체를 지칭한다. 아미노산에 적용될 때, "표준" 또는 "단백질 생성"은 자연 구성에서 유전적으로 암호화된 20개의 아미노산을 지칭한다. 유사하게, 아미노산에 적용될 때, "비-표준", "비천연" 또는 "비정상적"은 문헌[Hunt, S. in *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett, G.C., ed., Chapman and Hall: New York, 1985]에 기재된 것들과 같이, 비천연, 희귀 또는 합성 아미노산의 광범위한 선택을 지칭한다. 비-표준 아미노산의 몇몇 예는 비-알파 아미노산, D-아미노산을 포함한다.

- [0194] 아미노산에 대해 사용되는 약어 및 펩타이드의 지칭은 문헌[J. Biol. Chem. 1972, 247, 977-983]에서의 IUPAC-IUB 생화학적 명명법 위원회의 규칙에 따른다. 이 문헌은 업데이트되었다: Biochem. J., 1984, 219, 345-373; Eur. J. Biochem., 1984, 138, 9-37; 1985, 152, 1; Int. J. Pept. Prot. Res., 1984, 24, following p 84; J. Biol. Chem., 1985, 260, 14-42; Pure Appl. Chem. 1984, 56, 595-624; Amino Acids and Peptides, 1985, 16, 387-410; 및 *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2nd edition, Portland Press, 1992, pp 39-67. 이 규칙에 대한 확장은 문헌[JCBN/NC-IUB Newsletter 1985, 1986, 1989]에 개시되었고; 문헌 [*Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2nd edition, Portland Press, 1992, pp 68-69]을 참조한다.
- [0195] 용어 "길항제"는 단백질, 수용체, 효소, 상호작용 등의 내인성 리간드의 효과의 적어도 일부를 저감시키는 화합물을 지칭한다.
- [0196] 용어 "저해제"는 단백질, 수용체, 효소, 상호작용, 등의 정상적인 활성을 저감시키는 화합물을 지칭한다.
- [0197] 용어 "라이브러리"는, 예를 들어, 약물 발견 목적을 위하여 사용될 수 있는 화합물의 집합을 지칭한다. 예를 들어, 라이브러리 화합물은 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물, 또는 펩타이드-접합체일 수 있다.
- [0198] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "혼합물"은, 2종 이상의 펩타이드-화합물을 포함하는 조성물을 의미한다. 일 실시형태에서, 혼합물은 2종 이상의 별개의 펩타이드-화합물의 혼합물이다. 추가의 실시형태에서, 펩타이드-화합물이 "혼합물"로 지칭될 때, 이는 이것이 염, 용매화물, 전구약물 또는 적용 가능한 경우, 펩타이드-화합물의 임의의 비의 입체이성질체와 같은 2 이상의 "형태"의 펩타이드-화합물을 포함할 수 있음을 의미한다. 당업자라면 혼합물 중의 펩타이드-화합물이 형태의 혼합물로 존재할 수도 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 펩타이드-화합물은 펩타이드-화합물의 염의 수화물로서 또는 펩타이드-화합물의 전구약물의 염의 수화물로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서의 펩타이드-화합물의 모든 형태는 본 출원의 범위 내이다.
- [0199] 용어 "조절제"는 생물학적 또는 화학적 과정 또는 기전에 영향을 주는 펩타이드-화합물을 지칭한다. 예를 들어, 조절제는 생물학적 또는 화학적 과정 또는 기전을 증가, 용이화, 상향 조절, 활성화, 저해, 감소, 차단, 방지, 지연, 둔감화, 비활성화, 하향 조절 등 할 수 있다. 따라서, 조절제는 "작용제" 또는 "길항제"일 수 있다. 조절제에 의해 영향받는 예시적인 생물학적 과정 또는 기전은 효소 결합, 수용체 결합 및 호르몬 방출 또는 분비를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 조절제에 의해 영향받는 예시적인 화학적 과정 또는 기전은 촉매작용 및 가수분해를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0200] 용어 "펩타이드"는 아마이드 결합을 사용하여 함께 공유 결합된 적어도 2개의 아미노산을 포함하는 화학적 화합물을 지칭한다.
- [0201] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여될 경우, 유도체가 점차적으로 활성 형태로 전환되어 더 양호한 치료 반응 및/또는 저감된 독성 수준을 생성하는 공지된 화합물 또는 조성물의 활성 형태의 유도체를 지칭한다. 일반적으로, 전구약물은 개념적으로 유도되는 화합물로 생체내에서 용이하게 전환 가능한 본 명세서에 개시된 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 전구약물은, 제한 없이, 아실 에스터, 카보네이트, 포스페이트 및 우레탄을 포함한다. 이들 기는 예시적이고 배타적이지 않으며, 당업자라면 다른 공지된 종류의 전구약물을 제조할 수 있다. 전구약물은 예를 들어 이용 가능한 하이드록시, 티올, 아미노 또는 카복실기로 형성될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중 이용 가능한 OH 및/또는 NH₂는 염기의 존재 하에 그리고 선택적으로 불활성 용매 중 활성화된 산(예컨대, 피리딘 중 산 클로라이드)을 이용해서 아실화될 수 있다. 전구약물로서 이용된 몇몇 통상의 에스터는 페닐 에스터, 지방족 (C₁-C₂₄) 에스터, 아실옥시메틸 에스터, 카바메이트 및 아미노산 에스터이다. 소정의 경우에, 본 개시내용의 화합물의 전구약물은 화합물 내의 하이드록시기 및/또는 아미노기가 생체내에서 하이드록시 및/또는 아미노기로 전환될 수 있는 기로서 은폐된 것들이다. 적합한 전구약물의 선택 및 제조를 위한 통상의 절차는, 예를 들어, 문헌["Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- [0202] "보호기"란 표현은 분자 상의 잠재적 반응성 작용기, 예컨대, 아민, 하이드록실 또는 카복실이 분자 내의 다른 곳에서 화학 변화가 일어나는 동안 화학 반응을 겪는 것을 방지하는데 사용될 수 있는 임의의 화학적 화합물을 지칭한다. 다수의 이러한 보호기는 당업자에게 공지되어 있고, 그 예는 문헌[*Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. Wuts, eds., John Wiley & Sons, New York, 4th edition, 2006, 1082 pp, ISBN 9780471697541]에서 찾을 수 있다. 아미노 보호기의 예는 프탈이미도, 트라이클로로아세틸, 벤질옥시카보

닐, tert 부톡시카보닐 및 아다만탄일-옥시카보닐을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 아미노 보호기는 아미노기에 결합될 때 카바메이트를 형성하는 아미노 보호기로서 정의되는 카바메이트 아미노 보호기이다. 다른 실시형태에서, 아미노 카바메이트 보호기는 알릴옥시카보닐(Alloc), 벤질옥시카보닐(Cbz), 9 플루오렌일메톡시카보닐(Fmoc), tert-부톡시카보닐(Boc) 및 α, α-다이메틸-3,5 다이메톡시벤질옥시카보닐(Ddz)이다. 새로운 질소 보호기의 최근의 논의에 대해서는 하기 문헌을 참조한다: Tetrahedron 2000, 56, 2339-2358. 하이드록실 보호기의 예는, 아세틸, tert-부틸다이메틸실릴(TBDMS), 트라이틸(Trt), tert-부틸 및 테트라하이드로피라닐(THP)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 카복실 보호기의 예는 메틸 에스터, tert-부틸 에스터, 벤질 에스터, 트라이메틸실릴에틸 에스터 및 2,2,2-트라이클로로에틸 에스터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0203]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "서열 동일성"이란 표현은 두 폴리펩타이드 서열 또는 두 핵산 서열 간의 서열 동일성의 백분율을 지칭한다. 두 핵산 서열의 두 아미노산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위하여, 서열은 최적 비교 목적을 위하여 정렬된다(예컨대, 간극은 제2 아미노산 또는 핵산 서열과의 최적 정렬을 위하여 제1 아미노산 또는 핵산 서열의 서열 내에 도입될 수 있다). 이어서 대응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에서의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열 내 위치가 제2 서열 내 대응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에서 동일하다. 두 서열 간의 퍼센트 동일성은 그 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, % 동일성 = 동일한 중첩 위치의 수 / 위치의 총 수 × 100%). 일 실시형태에서, 두 서열은 동일한 길이이다. 두 서열 간의 퍼센트 동일성의 결정은 또한 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 시퀀스의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적인 예는 참고 문헌 53에서와 같이 변형된 참고 문헌 52의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 참고문헌 49의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 통합된다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은, 본 출원의 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 얻기 위하여, 예컨대, 점수=100, 단어 길이=12에 대해서 설정된 NBLAST 뉴클레오타이드 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은, 본 개시내용의 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위하여, 예컨대, 점수=50, 단어 길이=3에 대해서 설정된 XBLAST 프로그램 파라미터로 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬(gapped alignment)을 얻기 위하여, Gapped BLAST를 참고문헌 47에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. 대안적으로, PSI-BLAST는 분자들 간의 동떨어진 관계를 검출하는 반복 검색을 수행하는데 사용될 수 있다(동일 문헌에서). BLAST, Gapped BLAST, 및 PSI-Blast 프로그램을 사용할 경우, 각각의 프로그램의(예컨대, XBLAST 및 NBLAST의) 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다(예컨대, NCBI 웹사이트 참조). 서열의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 바람직한 비제한적인 예는 문헌[Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된다. 아미노산 서열을 비교하기 위하여 ALIGN 프로그램을 사용할 경우, PAM120 가중치 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티, 및 4의 갭 패널티가 사용될 수 있다. 두 서열 간의 퍼센트 동일성은, 갭을 허용하거나 허용하지 않고, 위에서 기재된 것들과 유사한 기술을 이용해서 결정될 수 있다. 퍼센트 동일성을 계산함에 있어서, 전형적으로 정확히 일치하는 것만 계수된다.

[0204]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "로 본질적으로 이루어진"이란 표현은, 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재뿐만 아니라 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 기본적인 새로운 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 특정하도록 의도된다.

[0205]

"고상 화학"이란 표현은 반응의 하나의 성분이 중합체 물질(아래에 정의된 바와 같은 고체 지지체)에 공유 결합되어 있는 화학 반응의 수행을 지칭한다. 고상에서 화학을 수행하기 위한 반응 방법은 펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드 화학의 전통적인 분야 밖에서 더욱 널리 알려져 있고 확립되어 있었다(*Solid-Phase Synthesis: A Practical Guide*, F. Albericio, ed., CRC Press, 2000, 848 pp, ISBN: 978-0824703592; *Organic Synthesis on Solid Phase*, 2nd edition, Florencio Zaragoza Dörwald, Wiley-VCH, 2002, 530 pp, ISBN: 3-527-30603-X; *Solid-Phase 유기 Synthesis: Concepts, Strategies, and Applications*, P. H. Toy, Y. Lam, eds., Wiley, 2012, 568 pp, ISBN: 978-0470599143).

[0206]

용어 "고체 지지체", "고상" 또는 "수지"는 고상 화학을 수행하는데 사용되는 기계적 및 화학적으로 안정적인 중합체 매트릭스를 지칭한다. 이것은 "수지," "P-" 또는 다음의 기호:  로 표시된다.

[0207]

적절한 중합체 물질의 예는, 폴리스타이렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜(ChemMatrix®(Matrix Innovation, Quebec, Quebec, Canada; J. Comb. Chem. 2006, 8, 213-220)를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는 PEG), 폴

리스타이렌에 그래프트되거나 공유 결합된 폴리에틸렌 글리콜(PEG-폴리스타이렌이라고도 칭함, TentaGel™, Rapp, W.; Zhang, L.; Bayer, E. In Innovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis. Peptides, Polypeptides and Oligonucleotides; Epton, R., ed.; SPCC Ltd.: Birmingham, UK; p 205), 폴리아크릴레이트(CLEAR™), 폴리아크릴아마이드, 폴리우레탄, PEGA[폴리에틸렌글리콜 폴리(N,N 다이메틸-아크릴아마이드) 공중합체, 문헌[Tetrahedron Lett. 1992, 33, 3077-3080]], 셀룰로스 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 물질은 선택적으로 구조, 예를 들어, 다이비닐벤젠(DVB, 통상 0.1 내지 5%, 바람직하게는 0.5 내지 2%)으로 가교결합된 폴리스타이렌을 기계적으로 안정화시키는 가교결합된 결합을 형성하기 위하여 추가의 화학제제를 함유할 수 있다. 이 고체 지지체는, 추가의 유도체화 또는 반응을 위하여, 비제한적인 예로서, 아미노메틸 폴리스타이렌, 하이드록시메틸 폴리스타이렌, 벤즈하이드릴아민 폴리스타이렌(BHA), 메틸벤즈하이드릴아민(MBHA) 폴리스타이렌, 및 유리 화학 작용기, 가장 전형적으로, NH_2 또는 -OH 를 함유하는 기타 중합체 백본을 포함할 수 있다. 이 용어는 또한 폴리에틸렌아민 및 가교결합 분자로부터 제조된 것들과 같은 이들 작용기의 높은 비율("로딩")을 가진 "Ultraresins"를 포함하는 것을 의미한다(J. Comb. Chem. 2004, 6, 340-349). 합성의 결론으로서, 수지는 전형적으로 폐기되지만, 이는 재활용될 수 있는 것이 제시되었다(Tetrahedron Lett. 1975, 16, 3055).

- [0208] 일반적으로, 수지로서 사용되는 물질은 불용성 중합체이지만, 소정의 중합체는 용매에 의존하는 차등 용해도를 갖고, 또한 고상 화학에 이용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 화학 반응이 수행될 수 있는 많은 유기 용매에 가용성이지만, 다이에틸 에터와 같은 다른 것에는 불용성이므로 이러한 방식으로 사용될 수 있다. 그러므로, 반응은 용액에서 균질하게 수행될 수 있고, 이어서 중합체 상의 생성물은 다이에틸 에터의 첨가를 통해서 석출되고 고체로서 처리되었다. 이것은 "액상" 화학으로 지칭되었다.
- [0209] "약제학적으로 허용 가능한"이란 표현은 동물 또는 인간과 같은 대상체의 치료와 양립 가능성을 의미한다.
- [0210] "약제학적으로 허용 가능한 염"이란 표현은 동물 또는 인간과 같은 대상체의 치료에 적합하거나 양립 가능한 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다.
- [0211] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"이란 표현은 본 개시내용의 임의의 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염, 또는 이의 중간체의 임의의 것을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기산은 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산뿐만 아니라, 오쏘인산모노수소나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 금속염을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기산은 모노-, 다이- 및 트라이카복실산, 예컨대, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 폼산, 아세트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산뿐만 아니라, 설펡산, 예컨대, p-톨루엔설펡산 및 메탄설펡산을 포함한다. 모노 또는 다이-산 염이 형성될 수 있고, 이러한 염은 수화된, 용매화된 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 화합물의 산 부가염은 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더욱 가용성이고, 일반적으로 이들의 유리 염기 형태와 비교해서 더 높은 용점을 입증한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 기타 비-약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 옥살레이트가, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물의 단리에, 실험실 사용을 위하여, 또는 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염으로의 후속의 전환을 위하여 사용될 수 있다.
- [0212] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"이란 표현은 본 개시내용의 임의의 산 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염, 또는 이의 중간체의 임의의 것을 의미한다. 염기 부가염을 형성할 수 있는 본 개시내용의 산성 화합물은, 예를 들어, CO_2H 가 작용기인 경우를 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 나그네슘 또는 바륨 수산화물을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기 염기는 지방족, 지환식 또는 방향족 유기 아민, 예컨대, 메틸아민, 트라이메틸아민 및 피콜린 또는 암모니아를 포함한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 기타 비-약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 또는 접합체 화합물의 단리에, 실험실 사용을 위하여, 또는 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염으로의 후속의 전환을 위하여 사용될 수 있다.
- [0213] 목적하는 화합물 염의 형성은 표준 기술을 사용하여 달성된다. 예를 들어, 중성 화합물은 적합한 용매 중에서 산 또는 염기로 처리되고, 형성된 염은 여과, 추출 또는 임의의 기타 적합한 방법에 의해 단리된다.
- [0214] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "용매화물"은, 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 혼입된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 적합한 용매는 투여된 투여량에서 생리학적으로 허용된다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물 등이다. 물이 용매인 경우, 분자는 "수화물"이라 지칭된다. 용매화물의 형성은

화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 적절한 용매 중에서 화합물을 용해시키고, 냉각에 의해 또는 반응매를 사용해서 용매화물을 단리시킴으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 주위 조건 하에 건조되거나 또는 공비된다.

[0215] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상체"는 마우스, 래트, 개 및 인간과 같은 포유동물을 포함하는 동물계의 모든 구성원을 포함한다.

[0216] 용어 "적합한" 및 "적절한"은 특정 그룹 또는 조건의 선택이 수행될 특정 합성 조작 및 분자의 정체성에 따라 좌우될 것이지만, 선택은 당업계에서 훈련된 사람의 기술 이내에 충분히 있을 것임을 의미한다. 본 명세서에 기재된 모든 공정 단계는 표시된 제품을 제공하기에 적합한 조건 하에서 수행되어야 한다. 당업자라면, 예를 들어, 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 반응 압력, 반응물 비 및 반응이 무수 또는 비활성 분위기 하에 수행되어야 하는지의 여부를 포함하는 모든 반응 조건이 목적하는 생성물의 수율을 최적화하기 위하여 다양할 수 있고 그렇게 하는 것이 이들의 기술 이내인 것이 이해될 것이다.

[0217] 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 "치료적 유효량", "유효량" 또는 "충분량"이란 표현은, 포유동물, 예를 들어, 인간을 포함하는 대상체에게 투여되는 경우, 임상 결과를 포함하여 유익한 또는 목적하는 결과를 내기에 충분한 양이고, 그와 같이, "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 적용되는 맥락에 따라 좌우된다. 예를 들어, 암을 치료하는 맥락에서, 이는 화합물, 펩타이드 화합물-접합체 또는 조성물의 투여 없이 얻어진 반응과 비교해서 암의 이러한 치료를 달성하기에 충분한 화합물, 펩타이드 화합물-접합체 또는 조성물의 양이다. 유효량에 대응할 본 개시내용의 주어진 화합물, 펩타이드 화합물-접합체 또는 조성물의 양은, 주어진 약물, 펩타이드 화합물-접합체, 약제학적 제형, 투여 경로, 질환 또는 장애의 유형, 치료 중인 대상체 또는 숙주의 정체성 등과 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고, 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 개시내용의 화합물, 펩타이드 화합물-접합체 또는 조성물의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대조군과 비교해서 대상체에서 (예컨대, 임상 증상 또는 암성 세포의 양에 의해 결정되는 바와 같이) 암을 저해, 억제 또는 저감시키는 양이다.

[0218] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 당업계에서 이해되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는, 종양 진행 감소, 종양 크기 감소, 종양 성장률 감소, 종양 침습 및 전이 가능성 감소, 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 개선, 질환 정도의 축소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태, 질환의 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 검출 가능한 검출 가능하지 않든 관해(부분적이든 또는 전체적이든)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. "치료" 또는 "치료하는"은 또한 치료를 받지 않는다면, 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다.

[0219] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "내약성" 또는 "내성이 있는"은, 치료제가 치료제로 치료된 대상체에 의해 견디거나 수용될 수 있는 정도를 의미한다. 예를 들어, 내약성은 (i) 체중 감소의 유지 또는 부재, (ii) 견디내는 치료 지속 기간 및 (iii) 예를 들어 호중구감소증과 같은 부작용의 감소 또는 부재와 같은 상이한 파라미터를 측정함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 치료제를 사용하여 치료하는 동안 체중 감소가 관찰되지 않을 때 이러한 치료제가 대상체에 의해 내성이 있다는 것은 잘 확립되어 있다. 예를 들어, (적어도 하나의 치료제를 포함하는) 본 개시내용의 접합체는, 접합체가 단독으로 취해진 치료제보다 수용체에 더 선택적이기 때문에 주어진 치료제의 내약성을 증가시킬 수 있다. 비접합된 독소는 지나치게 독성이어서, 대상체에서 단독으로 투여되거나 사용되지 않을 수도 있다. 따라서, 매우 강력한 독소는 내약성을 증가시키기 위하여 약물 접합체에 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료제는 메이탄시노이드, 아우리스타틴, 칼리키아마이신(calicheamicin), 아마톡신 및 아마니틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 독소이다.

[0220] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여된" 또는 "투여하는"은 시험관내(세포 배양액)에서 또는 체내에서(예컨대, 대상체에서) 세포에 치료적 유효량의 본 출원의 화합물, 펩타이드 화합물-접합체, 또는 조성물의 투여를 의미한다.

[0221] 본 개시내용의 범위를 이해함에 있어서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "포함하는" 및 이의 파생어는 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 특정하지만, 다른 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하지 않는 제한이 없는 용어인 것으로 의도된다. 이상의 내용은 또한 용어 "포함하는", "갖는" 및 이들의 파생어와 같은 유사한 의미를 갖는 단어에 적용된다. 마지막으로, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "실질적으로", "약" 및 "대략"과 같은 정도의 용어는 최종 결과가 상당히 변화되지 않도록 변형된 용어의 합리적인 편차량을 의미한다. 이들 정도의 용어는, 편차가 수정된 단어의 의미를 부정하지

않는다면 수정된 용어의 적어도 $\pm 5\%$ 의 편차를 포함하는 것으로 간주되어야 한다.

- [0222] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 내용이 달리 명확하게 기술하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"을 함유하는 조성물은 2종 이상의 화합물의 혼합물을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 달리 명확하게 기술하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 그의 의미로 사용되는 것도 유의해야 한다.
- [0223] "추가" 또는 "제2" 성분을 포함하는 조성물에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 제2 성분은 다른 성분 또는 제1 성분과는 화학적으로 상이하다. "제3" 성분은 다른 제1 및 제2 성분과는 상이하고, 추가로 열거된 또는 "추가" 성분도 마찬가지로 상이하다.
- [0224] 특정 부분에 기재된 정의 및 실시형태는, 이들이 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 적합한 본 명세서에 기재된 다른 실시형태에 적용 가능한 것으로 의도된다.
- [0225] 본 명세서에서 종말점에 의한 수치 범위의 인용은 그 범위 내에 포함된 모든 수 및 분수를 포함한다(예컨대, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.90, 4 및 5를 포함한다). 이의 모든 수 및 분수는 용어 "약"으로 수식될 것으로 추정된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0226] 1차 및 2차 종양에 대한 새로운 요법을 위하여 치료제를 암 세포로 수송하는 것을 허용하는 플랫폼은 이미 개발되었다. 이 접근법은 박테리아 단백질로부터 또는 암 세포에서 발현되는 수용체(예컨대, 소틸린/신데칸(syndecan))의 리간드로부터 유래되는 펩타이드 화합물을 이용한다.
- [0227] 본 명세서에서는 가용화제 및 펩타이드 화합물을 포함하는 조성물뿐만 아니라, 암을 치료하는데 사용하기 위한, 펩타이드 화합물에 연결된 적어도 하나의 치료제를 포함하는 접합체 화합물 및 가용화제를 포함하는 조성물이 개시되어 있다.
- [0228] 따라서, 제1 양상은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 화합물이다:
- [0229] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0230] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0231] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0232] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0233] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0234] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0235] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0236] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0237] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0238] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0239] $YKSLRRKAPRWDAPLRPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0240] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0241] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0242] 식 중,
- [0243] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0244] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 는 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;

- [0245] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0246] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0247] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고,
- [0248] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결된다.
- [0249] 또 다른 양상은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 또는 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 화합물 및 가용화제를 포함하는 조성물이다:
- [0250] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0251] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0252] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0253] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0254] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0255] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0256] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0257] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0258] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0259] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0260] $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0261] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0262] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0263] 식 중,
- [0264] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0265] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;
- [0266] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0267] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0268] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0269] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결된다.
- [0270] 또 다른 양상은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 화합물 및 가용화제를 포함하는 조성물이다:

- [0271] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0272] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0273] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0274] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0275] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0276] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0277] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0278] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0279] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0280] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0281] $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0282] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0283] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0284] 식 중,
- [0285] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0286] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;
- [0287] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0288] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0289] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0290] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결된다.
- [0291] 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 소틸린 수용체를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 것이다.
- [0292] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 하기를 포함하는 펩타이드 화합물이다:
- [0293] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0294] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0295] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0296] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0297] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0298] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0299] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0300] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0301] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)

- [0302] GVRKAGVRN(N1e)FKSESY (X) (서열번호 10)
- [0303] YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (XI) (서열번호 11)
- [0304] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (XII) (서열번호 12) 또는
- [0305] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (XIII) (서열번호 13).
- [0306] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 본질적으로 하기로 이루어진 펩타이드 화합물이다:
- [0307] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0308] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0309] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0310] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0311] IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM (V) (서열번호 5)
- [0312] IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY (VI) (서열번호 6)
- [0313] IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK (VII) (서열번호 7)
- [0314] GVQAKAGVINMFKSESY (VIII) (서열번호 8)
- [0315] GVRKAGVRNMFKSESY (IX) (서열번호 9)
- [0316] GVRKAGVRN(N1e)FKSESY (X) (서열번호 10)
- [0317] YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (XI) (서열번호 11)
- [0318] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (XII) (서열번호 12) 또는
- [0319] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (XIII) (서열번호 13).
- [0320] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 하기로 이루어진 펩타이드 화합물이다:
- [0321] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0322] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0323] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0324] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0325] IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM (V) (서열번호 5)
- [0326] IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY (VI) (서열번호 6)
- [0327] IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK (VII) (서열번호 7)
- [0328] GVQAKAGVINMFKSESY (VIII) (서열번호 8)
- [0329] GVRKAGVRNMFKSESY (IX) (서열번호 9)
- [0330] GVRKAGVRN(N1e)FKSESY (X) (서열번호 10)
- [0331] YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (XI) (서열번호 11)
- [0332] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (XII) (서열번호 12) 또는
- [0333] YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (XIII) (서열번호 13).
- [0334] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 하기 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물을 포함한다:

- [0335] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (I) (서열번호 1)
- [0336] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (II) (서열번호 2)
- [0337] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (III) (서열번호 3)
- [0338] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (IV) (서열번호 4)
- [0339] $IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM$ (V) (서열번호 5)
- [0340] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY$ (VI) (서열번호 6)
- [0341] $IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK$ (VII) (서열번호 7)
- [0342] $GVQAKAGVINMFKSESY$ (VIII) (서열번호 8)
- [0343] $GVRKAGVRNMFKSESY$ (IX) (서열번호 9)
- [0344] $GVRKAGVRN(N1e)FKSESY$ (X) (서열번호 10)
- [0345] $YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL$ (XI) (서열번호 11)
- [0346] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL$ (XII) (서열번호 12)
- [0347] $YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL$ (XIII) (서열번호 13)
- [0348] 식 중,
- [0349] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}, X_{18}$ 및 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0350] X_{16}, X_{17}, X_{20} 및 X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택되고;
- [0351] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0352] X_9 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_9 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0353] X_{19} 가 1회 초과로 존재할 경우, 각각의 상기 X_{19} 는 독립적으로 임의의 아미노산으로부터 선택되고;
- [0354] 그리고 적어도 하나의 보호기 및/또는 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드 화합물에 선택적으로 연결된다.
- [0355] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 펩타이드 화합물들로부터 선택된 펩타이드 화합물과 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0356] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 화학식 (I) 또는 서열번호 1로 표시되는 펩타이드 화합물과 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는다.
- [0357] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 화학식 (II) 또는 서열번호 2로 표시되는 펩타이드 화합물과 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도

펩타이드 화합물은 서열번호 9의 아미노산 서열로 표시된다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 서열번호 10의 아미노산 서열로 표시된다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 서열번호 11의 아미노산 서열로 표시된다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 서열번호 12의 아미노산 서열로 표시된다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 서열번호 13의 아미노산 서열로 표시된다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 서열번호 23의 아미노산 서열로 표시된다.

- [0373] 일 실시형태에서, 적어도 하나의 보호기는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드에 연결된다.
- [0374] 일 실시형태에서, 석신일기는 펩타이드 화합물에 연결된다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은, 서열번호 6에 대응하고 N-말단 단부에서 부착된 석신일기를 갖는, 석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY의 서열을 갖는다.
- [0375] 일 실시형태에서, 아세틸기는 펩타이드 화합물에 연결된다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 (서열번호 14)의 서열을 갖는다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 아세틸-GVRAKAGVRN(Nle)FKSESY(서열번호 15)의 서열을 갖는다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 아세틸-YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL(서열번호 16)의 서열을 갖는다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL(서열번호 17)의 서열을 갖는다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL(서열번호 18)의 서열을 갖는다.
- [0376] 일 실시형태에서, 적어도 하나의 표지제는 N- 및/또는 C-말단 단부에서 상기 펩타이드에 연결된다.
- [0377] 당업자라면 통상적으로 이용되는 표지제가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 표지제는 비타민이다. 예를 들어, 표지제는 바이오틴이다. 예를 들어, 표지제는 형광 프로브로서 그리고/또는 조영제로서 사용된다.
- [0378] 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 바이오틴일화된다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은, 서열번호 7에 대응하고 C-말단 단부에서 부착된 바이오틴 분자를 갖는, IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK(바이오틴)의 서열을 갖는다.
- [0379] 예를 들어, 펩타이드 화합물은, 화학식 (XXXVI)으로 표시되되:
- [0380] 석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY (XXXVI)
- [0381] 이것은 석신일기가 N-말단 단부에 부착된 서열번호 6을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0382] 일 실시형태에서, X_{16} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택된다.
- [0383] 예를 들어, X_{16} 은 Q이다. 예를 들어, X_{16} 은 P이다. 예를 들어, X_{16} 은 Y이다. 예를 들어, X_{16} 은 I이다.
- [0384] 일 실시형태에서, X_{17} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택된다.
- [0385] 예를 들어, X_{17} 은 Q이다. 예를 들어, X_{17} 은 P이다. 예를 들어, X_{17} 은 Y이다. 예를 들어, X_{17} 은 I이다.
- [0386] 일 실시형태에서, X_{20} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택된다.
- [0387] 예를 들어, X_{20} 은 Q이다. 예를 들어, X_{20} 은 P이다. 예를 들어, X_{20} 은 Y이다. 예를 들어, X_{20} 은 I이다.
- [0388] 일 실시형태에서, X_{21} 은 독립적으로 Q, P, Y, I 및 L로부터 선택된다.
- [0389] 예를 들어, X_{21} 은 Q이다. 예를 들어, X_{21} 은 P이다. 예를 들어, X_{21} 은 Y이다. 예를 들어, X_{21} 은 I이다.
- [0390] 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 하기로부터 선택된다:
- [0391] $X_1X_2X_3X_4X_5GVX_6AKAGVX_7NX_8FKSESY$ (서열번호 1);
- [0392] $(X_9)_nGVX_{10}AKAGVX_{11}NX_{12}FKSESY$ (서열번호 2);
- [0393] $YKX_{13}LRRX_{14}APRWDX_{15}PLRDPALRX_{16}X_{17}L$ (서열번호 3);
- [0394] $YKX_{18}LRR(X_{19})_nPLRDPALRX_{20}X_{21}L$ (서열번호 4);
- [0395] IKLSGGVQAKAGVINMDKSESM (서열번호 5);
- [0396] 석신일-IKLSGGVQAKAGVINMFKSESY(이것은 석신일기가 N-말단 단부에서 이에 부착되는 서열번호 6을 포함함);
- [0397] IKLSGGVQAKAGVINMFKSESYK(바이오틴)(이것은 바이오틴 C-말단 단부에서 이에 부착되는 서열번호 7을 포함함);

- [0398] GVQAKAGVINMFKSESY (서열번호 8);
- [0399] 아세틸-GVRAKAGVRNMFKSESY (서열번호 14);
- [0400] 아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESY (서열번호 15);
- [0401] 아세틸-YKSLRRKAPRWDAPLRDPALRQLL (서열번호 16);
- [0402] 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRQLL (서열번호 17);
- [0403] 아세틸-YKSLRRKAPRWDAYLRDPALRPLL (서열번호 18);
- [0404] GVRAKAGVRN(N1e)FKSESY (서열번호 23); 및
- [0405] 아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESY (서열번호 24).
- [0406] 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 펩타이드 말단 단부에서 우선적인 결합 부위를 얻기 위하여 또는 증가시키기 위하여 1개 이상의 아미노산 잔기의 부가에 의해 C- 및/또는 N-말단에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 아미노산은 시스테인일 수 있다. 예를 들어, 아미노산은 라이신일 수 있다. 예를 들어, 아미노산은 펩타이드의 C-말단에 부가된 시스테인일 수 있다. 일 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 C-말단에서 시스테인의 부가에 의해 변형된다. 구체적인 실시형태에서, 펩타이드 화합물은, C-말단에서 시스테인의 부가에 의해 변경된, 서열번호 15에 대응하는 아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESY의 서열을 갖는다.
- [0407] 본 명세서에 기재된 펩타이드 화합물은 소분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 진단제, imaging 또는 방사성 핵종제, 단클론성 항체와 같은 거대 분자, 치료제, 예컨대, 식물화학물질에, 또는 치료제, 조영제, 유전자, siRNA가 로딩된 나노입자, 리포솜, 나노튜브, 그래핀 입자를 포함하는 약물 전달 시스템에 연결, 결합, 혼합 또는 접합될 수 있다. 얻어지는 접합체 화합물은 예를 들어 암을 치료하기 위하여 단일- 또는 병용 요법으로서 사용될 수 있다.
- [0408] 따라서, 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 화학식 A-(B)_n을 갖는 접합체 화합물이며,
- [0409] 식 중,
- [0410] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0411] A는 본 명세서에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이며, 여기서 상기 펩타이드는 보호기에 의해 선택적으로 보호되고; 그리고
- [0412] B는 적어도 하나의 치료제이며, B는 A에 연결되고,
- [0413] 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다.
- [0414] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 A-(B)_n의 화학식을 갖는 접합체 화합물이며,
- [0415] 식 중,
- [0416] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0417] A는 본 개시내용에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이며, 상기 펩타이드 화합물은 보호기에 의해 선택적으로 보호되고; 그리고
- [0418] B는 적어도 하나의 치료제이며, B는, 선택적으로 상기 펩타이드 화합물의 유리 아민에서, 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 상기 펩타이드 화합물의 유리 -SH에서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 유리 카복실에서 A에 연결되고,
- [0419] 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다.
- [0420] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 접합체 펩타이드는 소틸린 수용체를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 접합체 펩타이드는 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 것이다.
- [0421] 본 명세서에 개시된 또 다른 양상은 암 또는 공격적인 암을 치료하는데 사용하기 위한, A-(B)_n의 화학식을 갖는 접합체 화합물이며,

- [0422] 식 중,
- [0423] n은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0424] A는 본 개시내용에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물이고; 그리고
- [0425] B는 적어도 하나의 치료제이되, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서, A에 연결되고,
- [0426] 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다.
- [0427] 실시형태에서, B는 링커, 선택적으로 절단성 링커를 통해서 A에 연결된다.
- [0428] 예를 들어, 적어도 하나의 치료제는 커큐민, 오메가-3, 흰버드나무껍질, 녹차, 카테킨, 피크노제놀, 보스웰리아 세라타 수지, 레스베라트롤, 운카리아 토멘토사, 캅사이신, 안토시아닌/안토시아니딘, 플라바노이드, 올리브유 화합물, 클로로겐산 및 설포파라판으로부터 선택된 식물화학물질이다.
- [0429] 실시형태에서, 치료제는 식물화학물질 또는 항암제이다.
- [0430] 실시형태에서, 식물화학물질은 커큐민이다.
- [0431] 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기로부터 선택된다:
- [0432] GVRAK(커큐민)AGVRN(N1e)FK(커큐민)SESY - 화학식 (XIV)
- [0433] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하고;
- [0434] YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XV)
- [0435] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 11을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0436] 예를 들어, 접합체 화합물은 화학식 (XIV)으로 표시된다.
- [0437] 예를 들어, 접합체 화합물은 화학식 (XV)로 표시된다.
- [0438] 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기로부터 선택된다:
- [0439] 아세틸-GVRAK(커큐민)AGVRN(N1e)FK(커큐민)SESY - 화학식 (XVI)
- [0440] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함함, 및
- [0441] 아세틸-YK(커큐민)SLRRK(커큐민)APRWDAPLRDPALRQLL - 화학식 (XVII)
- [0442] 이것은 각각의 라이신 잔기가 이에 연결된 커큐민 분자를 갖는 서열번호 16을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0443] 예를 들어, 접합체 화합물은 화학식 (XVI)으로 표시된다.
- [0444] 예를 들어, 접합체 화합물은 화학식 (XVII)로 표시된다.
- [0445] 실시형태에서, 치료제는 항암제이다.
- [0446] 실시형태에서, 항암제는 도세탁셀이다.
- [0447] 실시형태에서, 접합체 화합물은 화학식 (XIX)로 표시된다:
- [0448] GVRAK(도세탁셀)AGVRN(N1e)FK(도세탁셀)SESY - 화학식 (XIX)
- [0449] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0450] 또 다른 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기 화학식 (XXIII)으로 표시된다:
- [0451] 아세틸-GVRAK(도세탁셀)AGVRN(N1e)FK(도세탁셀)SESY - 화학식 (XXIII)
- [0452] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.

- [0453] 실시형태에서, 항암제는 독소루비신이다.
- [0454] 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기 화학식 (XXVI)으로 표시된다:
- [0455] GVRAK(독소루비신)AGVRN(N1e)FK(독소루비신)SESY - 화학식 (XXVI)
- [0456] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 도세탁셀 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0457] 또 다른 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기 화학식 (XXVIII)으로 표시된다:
- [0458] 아세틸-GVRAK(독소루비신)AGVRN(N1e)FK(독소루비신)SESY - 화학식 (XXVIII)
- [0459] 이것은 각 라이신 잔기가 이에 연결된 독소루비신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0460] 실시형태에서, 항암제는 카바지탁셀이다.
- [0461] 실시형태에서, 항암제는 알독소루비신이다.
- [0462] 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기 화학식 (LI)로 표시된다:
- [0463] GVRAKAGVRN(N1e)FKSESYC(알독소루비신) - 화학식 (LI)
- [0464] 이것은 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 23을 갖는 펩타이드 화합물을 포함하거나, 또는
- [0465] 이것은 시스테인 잔기가 상기 펩타이드 화합물의 C-말단에 부가되고, 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 10을 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0466] 실시형태에서, 접합체 화합물은 하기 화학식 (LII)로 표시된다:
- [0467] 아세틸-GVRAKAGVRN(N1e)FKSESYC(알독소루비신) - 화학식 (LII)
- [0468] 이것은 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 24를 갖는 펩타이드 화합물을 포함하거나, 또는
- [0469] 이것은 시스테인 잔기가 상기 펩타이드 화합물의 C-말단에 부가되고, 시스테인 잔기가 이에 연결된 알독소루비신 분자를 갖는 서열번호 15를 갖는 펩타이드 화합물을 포함한다.
- [0470] 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제인 B는, 펩타이드 화합물인 A에, 링커를 통해서, 상기 펩타이드 화합물의 상기 라이신 잔기의 상기 유리 아민에서 연결된다.
- [0471] 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제인 B는, 펩타이드 화합물인 A에, 링커를 통해서, 상기 펩타이드 화합물의 상기 N-말단 위치에서 연결된다.
- [0472] 실시형태에서, 링커는 석신산 및 다이메틸 글루타르산 링커로부터 선택된다.
- [0473] 예를 들어, 링커는 절단성 링커이다. 예를 들어, 링커는 비절단성 링커이다.
- [0474] 예를 들어, 접합체 화합물은 적어도 하나의 치료제를 펩타이드 화합물에 연결된 절단성 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 치료제는 에스터 결합 상에 에스터라제의 작용에 의해 펩타이드 화합물로부터 방출될 수 있다.
- [0475] 예를 들어, 치료제는, 펩타이드 결합과 같은 결합을 형성함으로써, 라이신 또는 아미노-말단에서 펩타이드 상에서 이용 가능한 유리 아민 상의 펩타이드 화합물에 접합될 수 있다.
- [0476] B는 링커, 선택적으로 절단성 링커 또는 비절단성 링커를 통해서 A'에 연결된다. 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제는 항암제이다. 실시형태에서, 항암제는 도세탁셀, 독소루비신, 카바지탁셀, 알독소루비신, 메이탄시노이드, 아우리스타틴, 칼리키아마이신, 아마톡신, 아마니틴 및 올리고펩티도미메틱(예컨대, 튜블리신(tubulysin))이다. 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제는 식물화학물질, 선택적으로 커큐민이다. 실시형태에서, 항암제는 도세탁셀이다. 실시형태에서, 항암제는 독소루비신이다. 실시형태에서, 항암제는 카바지탁셀이다. 실시형태에서, 항암제는 알독소루비신이다.
- [0477] 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 1개 분자의 치료제를 포함한다. 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 적어도 1개 분자의 치료제를 포함한다. 실시형태에서, 접합체 화합물은

펩타이드 화합물에 연결된 최대 8개 분자의 치료제를 포함한다.

- [0478] 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 2개 분자의 치료제를 포함한다. 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 3개 분자의 치료제를 포함한다. 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 4개 분자의 치료제를 포함한다. 실시형태에서, 접합체 화합물은 펩타이드 화합물에 연결된 1 내지 8개 분자의 치료제를 포함한다.
- [0479] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 소틸린 수용체를 표적화한다. 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 것이다.
- [0480] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한 것이다.
- [0481] 예를 들어, 소틸린을 발현하는 세포는 면역 세포, 선택적으로 대식세포, CD4+, CD8+, B220+, 골수-유래 세포 호염기구, 호산구 및 세포독성 T 림프구, 자연 살해(NK) 세포, T 헬퍼 유형 1(Th1) 세포이다.
- [0482] 예를 들어, 소틸린을 발현하는 세포는 암 세포, 선택적으로 난소 암 세포, 자궁내막암 세포, 유방암 세포(예컨대, 삼중 음성 유방암 세포, 선택적으로 HCC1599, HCC1937, HCC1143, MDA-MB468, HCC38, HCC70, HCC1806, HCC1187, DU4475, BT-549, Hs578T, MDA-MB231, MDA-MB436, MDA-MB157, MDA-MB453, BT-20 또는 HCC1395 세포), 전립선 암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 췌장 암 세포, 피부 암 세포, 뇌 (신경교종) 암 세포, 요로상피암 세포, 카르시노이드 암 세포, 신장 암 세포, 고환 암 세포, 뇌하수체 암 세포 및 혈액 암 세포, 예컨대, 골수 암 세포, 미만성 거대 B 세포 림프종 암 세포, 골수종 암 세포 또는 만성 B 세포 백혈병 암 세포이다.
- [0483] 예를 들어, 소틸린을 발현하는 세포는 암 세포, 선택적으로 난소 암 세포, 자궁내막암 세포, 유방암 세포(예컨대, 삼중 음성 유방암 세포), 전립선 암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 췌장 암 세포, 피부 암 세포, 뇌 (신경교종) 암 세포, 요로상피암 세포, 카르시노이드 암 세포, 신장 암 세포, 고환 암 세포, 뇌하수체 암 세포 및 혈액 암 세포, 예컨대, 골수 암 세포, 미만성 거대 B 세포 림프종 암 세포, 골수종 암 세포 또는 만성 B 세포 백혈병 암 세포이다.
- [0484] 예를 들어, 삼중 음성 유방암 세포는 HCC1599, HCC1937, HCC1143, MDA-MB468, HCC38, HCC70, HCC1806, HCC1187, DU4475, BT-549, Hs578T, MDA-MB231, MDA-MB436, MDA-MB157, MDA-MB453, BT-20 또는 HCC1395 세포이다.
- [0485] 본 명세서에 개시된 접합체 화합물은 또한 다제내성 세포로부터 다른 치료제를 펌핑해내는 P-당단백질 막 수송체 펌프와 같은 유출 펌프의 기질이 아니므로 세포에 치료제를 수용하는데 사용될 수 있다.
- [0486] 일 양상에서, 펩타이드 화합물을 얻는 방법이 제공되, 해당 방법은 i) 결합체 펩타이드의 라이브러리를 제공하는 단계; 및 ii) 표적을 사용하여 친화도 선택에 의해서 라이브러리로부터 소틸린-결합 펩타이드를 선택하는 단계를 포함하고;
- [0487] 여기서 표적은 고체 지지체 상에 고정되고;
- [0488] 표적은 서열번호 25 내지 50 중 어느 하나에 표시된 바와 같은 아미노산 서열, 이의 유사체 또는 이의 단편으로 구성되고; 그리고
- [0489] 표적은 소틸린-결합 펩타이드와 상호작용한다.
- [0490] 추가의 양상에서, 본 명세서에 개시된 접합체 화합물을 준비하는 공정이 제공되, 해당 방법은,
- [0491] 링커를 상기 치료제와 함께 반응시켜 중간체를 얻는 단계;
- [0492] 선택적으로 상기 중간체를 정제하는 단계;
- [0493] 상기 중간체를 펩타이드 화합물과 함께 반응시켜 상기 접합체 화합물을 얻는 단계; 및
- [0494] 선택적으로 상기 접합체 화합물을 정제하는 단계
- [0495] 를 포함하되; 치료제는 라이신 잔기 또는 N-말단의 유리 아민에서 펩타이드 화합물에 연결되고; 그리고 펩타이드 화합물은 이에 연결된 1, 2, 3 또는 4개의 치료제 분자를 포함한다.
- [0496] 예를 들어, 펩타이드 화합물은 이에 연결된 1개 치료제 분자를 포함한다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 이에 연결된 2개 치료제 분자를 포함한다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 이에 연결된 3개 치료제 분자를 포함한다. 예를 들어, 펩타이드 화합물은 이에 연결된 4개 치료제 분자를 포함한다.

- [0497] 예를 들어, 링커는 석신산이다. 예를 들어, 링커는 다이메틸 글루타르산 링커이다.
- [0498] 실시형태에서, 펩타이드 화합물은 상기 중간체와 반응 전에 상기 N-말단에 보호된다.
- [0499] 예를 들어, Fmoc와 같은 보호기는 링커와 혼입 전에 치료제 상의 유리 아민에 보호기로서 부가될 수 있다. 접합체 화합물은, 이의 합성 후에, 보호기로부터의 탈보호를 겪을 수 있다. 예를 들어, 보호제 Fmoc를 포함하는 접합체 화합물은 피페리딘을 사용하여 탈보호될 수 있다. 당업자라면 다른 공지된 화학 시약이 접합체 화합물의 탈보호를 위하여 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.
- [0500] 예를 들어, 펩타이드 화합물인 치료제의 N-말단은 이의 아세틸화에 의해 캐핑됨으로써, N-말단에서 비가역적 보호기를 제공할 수 있다.
- [0501] 실시형태에서, 중간체는 상기 펩타이드 화합물과 반응 전에 활성화된다.
- [0502] 예를 들어, 중간체는 상기 화합물을 선택적으로 N,N,N',N'-테트라메틸-0-(벤조트리아아졸-1-일)우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), (2-(1H-벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(HBTU), 및 (1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트)(HATU)로부터 선택된 커플링제와 반응시키기 전에 활성화된다.
- [0503] 예를 들어, 링커에 연결된 치료제를 포함하는 중간체는, 펩타이드 화합물과 접합 전에, 펩타이드 커플링 시약인 TBTU로 활성화될 수 있다.
- [0504] 일 실시형태에서, 접합체 화합물은 이의 합성 후에 정제된다.
- [0505] 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물은 융합 단백질의 맥락에서 유용하다. 예를 들어, 융합 단백질은, 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물, 예를 들어, 펩타이드 화합물을 하나 이상의 단백질, 또는 이의 부분, 예컨대, 기능성 도메인에 융합시킴으로써 조작될 수 있다. 융합 단백질은 예를 들어 재조합 DNA 기술에 의해 조작되고, 박테리아 또는 포유동물 단백질 발현 시스템과 같은 단백질 발현 시스템을 사용해서 발현될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 링커는 단백질 사이에 부가된다. 다른 실시형태에서, 융합 단백질은 단백질을 연결하는 링커를 포함하지 않는다.
- [0506] 통상 사용되는 단백질 발현 시스템은 박테리아, 효모, 바칼로바이러스/곤충, 식물 및 포유동물 세포 및 더욱 최근에는 사상성 진균, 예컨대, 마이셀리오프토라 써모필레(*Myceliophthora thermophila*)로부터 유래된 것들을 포함한다.
- [0507] 본 명세서에 개시된 양상은 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 펩타이드 화합물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0508] 본 명세서에 개시된 양상은 소틸린 수용체를 표적으로 하는 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 펩타이드 화합물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0509] 본 명세서에 개시된 양상은 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 펩타이드 화합물을 포함하는 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0510] 또 다른 양상은 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물로 코팅된 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0511] 또 다른 양상 소틸린 수용체를 표적화하는 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물로 코팅된 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0512] 또 다른 양상은 소틸린 수용체를 표적화하는데 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물로 코팅된 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이다.
- [0513] 또 다른 양상은 적어도 하나의 치료제, 유전자 또는 siRNA가 로딩된 리포솜, 그래핀, 나노튜브 또는 나노입자 및 가용화제를 포함하는 조성물이고; 리포솜 또는 나노입자는 암을 치료하는데 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 적어도 하나의 화합물로 코팅된다.
- [0514] 리포솜, 나노튜브, 그래핀 또는 나노입자의 상이한 실시형태가 당업자에 의해 상정될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 또는 나노입자는 리포솜 또는 나노입자의 표면 상에 코팅된 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물 및 리포솜 또는 나노입자 내에 치료제, 예를 들어, 항암제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 또는 나노입자는 리

리포솜 또는 나노입자의 표면 상에 코팅된 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물 및 리포솜 또는 나노입자 내에 치료제, 예를 들어, 항암제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 또는 나노입자는 리포솜 또는 나노입자의 표면 상에 코팅된 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 펩타이드 화합물 및 리포솜 또는 나노입자 내에 치료제, 예를 들어, 항암제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 또는 나노입자는 리포솜 또는 나노입자의 표면 상에 코팅된 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 접합체 화합물 및 리포솜 또는 나노입자 내에 치료제, 예를 들어, 항암제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 리포솜 또는 나노입자는 리포솜 또는 나노입자의 표면 상에 코팅된 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 화합물 및 리포솜 또는 나노입자 내에 치료제, 예를 들어, 항암제를 포함할 수 있다. 또한, 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 다른 화합물에 회합, 결합 또는 연결되어 다량체, 예컨대, 이량체, 삼량체 또는 사량체뿐만 아니라 분지형 펩타이드를 형성할 수 있고, 선택적으로 펩타이드 화합물은 환식이다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 공유 결합, 원자 또는 링커를 통해서, 예를 들어, 함께 연결될 수 있다. 예를 들어, 다량체는 하나 초과 화합물을 포함한다. 펩타이드 화합물의 다량체(예컨대, 이량체, 삼량체) 형태를 제조하기 위한 방법은, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용되는 미국 특허 제9,161,988호에 기재되어 있다.

[0515] 본 개시내용의 다른 양상은 일반적으로 치료적 유효량의 개시된 적어도 하나의 조성물 또는 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계 및/또는 소틸린을 발현하는 세포를 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 조성물 또는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 포함한다. 다른 양상은 암을 치료하기 위한, 뿐만 아니라 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 조성물, 펩타이드 화합물, 접합체 화합물의 용도를 포함한다.

[0516] 일부 양상에서, 가용화제는 조성물의 총 용적당 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 가용화제는 조성물의 총 용적당 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 가용화제는 조성물의 총 용적당 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 가용화제는 조성물의 총 용적당 약 10 중량%의 양으로 존재한다.

[0517] 일부 양상에서, 접합체 화합물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 접합체 화합물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.5% 내지 약 2.5%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 접합체 화합물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.5% 내지 약 1.5%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 접합체 화합물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.8% 내지 약 1.2%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 접합체 화합물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w %로 약 0.9% 내지 약 1.1%의 양으로 존재한다.

[0518] 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 1 중량% 내지 약 10 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함한다. 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 2 중량% 내지 약 8 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함한다. 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 3 중량% 내지 약 7 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함한다. 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 4 중량% 내지 약 6 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함한다. 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 5 중량%로 존재하는 주사에 적합한 용액을 더 포함한다.

[0519] 일부 양상에서, 가용화제는 폴리소르베이트(Tween™), 폴리에틸렌 글리콜(15)-하이드록시스테아레이트(Solutol™), 다이메틸 설펍사이드(DMSO), 수용성 유기 용매(폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, 다이메틸아세트아마이드 및 다이메틸설펍사이드), 비이온성 계면활성제(Cremophor™ EL, Cremophor™ RH 40, Cremophor™ RH 60, d- α -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, Solutol™ HS 15, 소르비탄 모노올레레이트, 폴록사머 407, Labrafil™ M-1944CS, Labrafil™ M-2125CS, Labrasol™, Gellucire™ 44/14, Softigen™ 767, 및 PEG 300, 400 또는 1750의 모노- 및 다이-지방산 에스터), 수-불용성 지질(피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 낙화생유, 박하유, 홍화유, 참깨유, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 및 코코넛 오일 및 야자 종자의 중간쇄 트라이글리세라이드), 유기 지질/반고체(밀랍, d- α -토코페롤, 올레산, 중간쇄 모노- 및 다이글리세라이드), 사이클로덱스트린(α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 및 설포부틸에터- β -사이클로덱스트린), 인지질(수소화 대두 포스파티딜콜린, 다이스테아로일포스파티딜글리세롤, L- α -다이미리스토일포스파티딜콜린, L- α -다이미리스토일포스파티딜글리세롤)로부터 선택된다.

[0520] 일부 양상에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60 또는 폴리소르베이트 80이다.

- [0521] 일부 양상에서, 본 출원의 조성물은 아세트이트 완충제, 보레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 글리신 완충제, HEPES 완충제, 포스페이트 완충제, Tris 완충제, AES, 암모니아, AMP, AMPD, AMPSO, BES, 바이카보네이트 바이신, 비스-트리스 비스-트리스-프로판 붕산, 카코딜레이트, CAPS, CAPSO 카보네이트, CHES, 시트레이트, DIPSO, 폼에이트, 글리신 글리실글리신 HEPES, HEPPS, EPPS HEPPSO 이미다졸 말레이트, 말레에이트, MES, MOPS, MOPSO 포스페이트, PIPES, POPSO, 포스페이트, 피리딘 석시네이트, TAPS, TAPSO, 타우린, TEA, TES, 트라이신, Tris 및 이들의 혼합물로부터 선택된 완충제를 더 포함한다.
- [0522] 일부 양상에서, 본 출원의 조성물은 텍스트로스 용액(예컨대, D5W), 젖산나트륨 용액(젖산 링거 용액) 식염수, 물, 에탄올, 아세트산, 폼산, 수산화나트륨 및 이들의 혼합물을 더 포함한다.
- [0523] 일부 양상에서, 조성물은 약 3 내지 약 5의 pH를 갖는 수용액이다. 일부 양상에서, 조성물은 약 3.5 내지 약 4.5의 pH를 갖는 수용액이다. 일부 양상에서, 조성물은 약 3.75 내지 약 4.25의 pH를 갖는 수용액이다. 일부 양상에서, 조성물은 약 3.8 내지 약 4.1의 pH를 갖는 수용액이다.
- [0524] 일부 양상에서, 조성물은 폴리소르베이트, 텍스트로스 용액, 폼산, 수산화나트륨 및 선택적으로 물을 포함한다.
- [0525] 일부 양상에서, 폴리소르베이트는 조성물의 총 용적당 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 폴리소르베이트는 조성물의 총 용적당 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 폴리소르베이트는 조성물의 총 용적당 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 폴리소르베이트는 조성물의 총 용적당 약 10 중량%의 양으로 존재한다.
- [0526] 일부 양상에서, 텍스트로스 용액은 약 2% 내지 약 8%의 농도를 갖고 조성물의 총 용적당 약 2 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 존재한다. 다른 양상에서, 텍스트로스 용액은 약 4% 내지 약 6%의 농도를 갖고 조성물의 총 용적당 약 4 중량% 내지 약 6 중량%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 텍스트로스 용액은 약 5%의 농도를 갖고 조성물의 총 용적당 약 5 중량%의 양으로 존재한다.
- [0527] 일부 양상에서, 폼산은 조성물의 총 용적당 약 0.02 용적% 내지 약 0.06 용적%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 폼산은 조성물의 총 용적당 약 0.03 용적% 내지 약 0.05 용적%의 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 폼산은 조성물의 총 용적당 약 0.04 용적%의 양으로 존재한다.
- [0528] 일부 양상에서, 수산화나트륨은 약 0.05N 내지 약 1.5N의 농도를 갖는 용액 상태이고 조성물이 약 4 내지 약 4.6의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 수산화나트륨은 약 0.1N 내지 약 1N의 농도를 갖는 용액 상태이다. 일부 양상에서, 수산화나트륨은 약 0.1N의 농도를 갖는 용액 상태이다. 일부 양상에서, 수산화나트륨은 약 1N의 농도를 갖는 용액 상태이다. 일부 양상에서, 수산화나트륨 용액은 조성물이 약 4.1 내지 약 4.5의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재한다. 일부 양상에서, 수산화나트륨 용액은 조성물이 약 4.3의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재한다.
- [0529] 일부 양상에서, 조성물은 조성물의 총 용적당 약 10 중량%의 양으로 존재하는 폴리소르베이트 80, 약 5%의 농도이고 조성물의 총 용적당 약 5 중량%의 양으로 존재하는 텍스트로스 용액, 조성물의 총 용적당 약 0.04 용적%의 양으로 존재하는 폼산, 약 0.1N 내지 약 1N의 농도를 갖는 용액 상태이고 조성물이 약 4.1 내지 약 4.5의 pH를 갖도록 하는 양으로 존재하는 수산화나트륨, 및 선택적으로 물 또는 희석제를 포함한다.
- [0530] 일 양상에서, 암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 조성물 또는 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0531] 또 다른 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포를 갖는 대상체에서 암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 상기 암성 조직 또는 세포를 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 조성물 또는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0532] 또 다른 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포를 갖는 대상체에서 암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 상기 암성 조직 또는 세포를 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 조성물 또는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0533] 또 다른 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포를 갖는 대상체에서 암 또는 공격적인 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 상기 암성 조직 또는 세포를 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 조성물 또는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0534] 또 다른 양상에서, 종양의 재성장을 최소화, 저감 또는 감소시키기 위한 방법이 제공되되, 해당 방법은 이를 필

으로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0535] 일부 양상에서, 조성물은 약 1 내지 약 100 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 일부 양상에서, 조성물은 약 2 내지 약 40 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 5 내지 약 10 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 5 내지 약 25 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 20 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 75 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 35 내지 약 50 mg/kg/주의 투여량으로 투여된다.
- [0536] 일부 양상에서, 조성물은 약 3 내지 약 300 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 6 내지 약 240 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 15 내지 약 30 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 15 내지 약 75 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 30 내지 약 60 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 30 내지 약 225 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 105 내지 약 150 mg/kg/3주의 투여량으로 투여된다.
- [0537] 일부 양상에서, 투여량은 조성물 내 활성 성분으로 환산해서 정하였다. 예를 들어, 도세탁셀의 접합체 화합물 (TH1902)을 포함하는 예시적인 제형의 경우, 접합체 화합물의 총 중량의 약 44%가 1분자의 도세탁셀에 상당한다. 즉, 중량으로 1eq.의 도세탁셀은 접합체 TH1902의 중량의 약 2.33배에 대응할 것이며, 즉, 1g의 도세탁셀 = 약 2.33g의 TH1902.
- [0538] 일부 양상에서, 조성물은 약 3 내지 약 300 mg/ml/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 5 내지 약 210 mg/ml/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 75 내지 약 150 mg/ml/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 300 mg/ml/주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 30 내지 약 150 mg/ml/주의 투여량으로 투여된다.
- [0539] 일부 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 1000 mg/ml/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 15 내지 약 500 mg/ml/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 250 mg/ml/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 10 내지 약 500 mg/ml/3주의 투여량으로 투여된다. 다른 양상에서, 조성물은 약 50 내지 약 450 mg/ml/3주의 투여량으로 투여된다.
- [0540] 일부 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 일부 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 20일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 30일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 40일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다.
- [0541] 일부 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 50일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 25일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 20일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 15일의 기간 동안 종양 성장 또는 진행을 방지한다.
- [0542] 일부 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 20일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 30일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 40일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다.
- [0543] 일부 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 50일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 25일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 20일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다. 다른 양상에서, 상기 조성물은 치료후 약 10 내지 약 15일의 기간 동안 종양 크기를 저감시키는데 효과적이다.
- [0544] 일부 양상에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 양상에서, 대상체는 동물이다. 일부 양상에서, 대상체는 인간이다.
- [0545] 또 다른 양상에서, 하기 단계들을 포함하는, 치료제의 안정성 및/또는 생체이용률을 증가시키는 방법이 제공된다:
- [0546] 본 명세서에 개시된 조성물 또는 접합체 화합물을 얻는 단계로서, 상기 조성물 또는 접합체 화합물은 상기 치료

제를 포함하는, 상기 조성물 또는 접합체 화합물을 얻는 단계, 및

[0547] 치료적 유효량의 상기 조성물 또는 접합체 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계.

[0548] 또 다른 양상에서, 하기 단계들을 포함하는, 치료제의 안정성 및/또는 생체이용률을 증가시키는 방법이 제공된다:

[0549] 상기 치료제를 본 명세서에 정의된 바와 같은 펩타이드 화합물과 접합시켜 접합체 화합물을 얻는 단계, 및

[0550] 치료적 유효량의 상기 접합체 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계.

[0551] 또 다른 양상에서, i) 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 화합물 또는 ii) $A-(B)_n$ 의 화학식을 갖는 접합체 화합물의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법이 제공되며,

[0552] 식 중,

[0553] n 은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0554] A는 상기 펩타이드 화합물이고; 그리고

[0555] B는 적어도 하나의 치료제이며, B는 상기 펩타이드 화합물의 라이신 잔기의 유리 아민에서, 선택적으로 링커를 통해서, 또는 상기 펩타이드 화합물의 N-말단 위치에서, 선택적으로 링커를 통해서 A에 연결되고,

[0556] 상기 방법은 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 또는 적어도 6배만큼 증가시키기 위하여 펩타이드 화합물 또는 접합체 화합물을 가용화제와 혼합하는 단계를 포함한다.

[0557] 또 다른 양상에서, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (V), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII) 및 화학식 (XIII)의 화합물들로부터 선택된 화합물과 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 펩타이드의 반감기 및/또는 안정성을 증가시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 펩타이드 화합물을 적어도 하나의 분자와 접합시키는 단계를 포함한다.

[0558] 예를 들어, 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 치료제이다. 예를 들어, 적어도 하나의 치료제는 항암제이다. 예를 들어, 항암제는 도세탁셀이다.

[0559] 예를 들어, 적어도 하나의 분자는 소분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 진단제, 조영제 또는 방사성 핵종제, 단클론성 항체와 같은 거대 분자, 치료제, 조영제, 유전자, siRNA가 로딩된 나노입자, 리포솜, 나노튜브, 그래핀 입자를 포함하는 약물 전달 시스템으로부터 선택된다.

[0560] 예를 들어, 접합된 펩타이드는 동일한 펩타이드 미접합된 펩타이드와 비교해서 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 3배, 적어도 3.5배, 적어도 4배, 적어도 4.5배, 적어도 5배, 적어도 5.5배, 적어도 6배, 적어도 8배, 적어도 10배, 적어도 12배, 적어도 15배 또는 적어도 20배만큼 증가된 반감기를 갖는다.

[0561] 본 명세서에 개시된 접합체 화합물은 또한 미접합 치료제와 비교해서 더 큰 내약성을 제공할 수 있다. 예를 들어, WO 2017/088058로서 공개되고 발명의 명칭이 "PEPTIDE COMPOUNDS AND CONJUGATE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF CANCER THROUGH RECEPTOR-MEDIATED CHEMOTHERAPY"이고 2016년 11월 24일자로 출원된 국제 출원(이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)에 있어서, 펩타이드-약물 접합체가 특정 수용체 표적화로 인해 등가의 투여량에서 미접합 치료제에 비해서 내약성이 더 양호한 것으로 제시되었다. 특히, 생체내 연구는 접합체 화합물에 의한 치료가 시험된 마우스의 체중에 거의 영향을 미치지 않아 접합체 화합물의 내약성을 입증하는 것을 나타내었다.

[0562] 예를 들어, 하기 단계들을 포함하는, 치료제의 내약성을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다:

[0563] 치료제를 본 명세서에 개시된 펩타이드 화합물과 접합시켜 접합체 화합물을 얻는 단계, 및

[0564] 치료적 유효량의 접합체 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계.

[0565] 예를 들어, 하기 단계들을 포함하는, 치료제의 내약성을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다:

[0566] 본 명세서에 개시된 접합체 화합물을 얻는 단계로서, 접합체 화합물은 치료제를 포함하는, 상기 접합체 화합물

을 얻는 단계, 및

- [0567] 치료적 유효량의 접합체 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계.
- [0568] 예를 들어, 치료제의 내약성을 증가시키기 위한, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0569] 또 다른 양상에서, 암을 치료하기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0570] 또 다른 양상에서, 소틸린 수용체를 표적화하기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0571] 또 다른 양상에서, 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0572] 또 다른 양상에서, 소틸린 발현과 연루된 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0573] 또 다른 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0574] 또 다른 양상에서, CD133 양성 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료를 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0575] 또 다른 양상에서, 적어도 하나의 치료제의 안정성 및/또는 생체이용률을 증가시키기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0576] 또 다른 양상에서, 적어도 하나의 펩타이드 화합물의 안정성 및/또는 생체이용률을 증가시키기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0577] 또 다른 양상에서, 종양의 재성장을 최소화, 저감 또는 감소시키기 위한, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0578] 또 다른 양상에서, 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0579] 또 다른 양상에서, 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0580] 또 다른 양상에서, 소틸린 발현과 연루된 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0581] 또 다른 양상에서, 소틸린을 발현하는 암성 조직 또는 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0582] 또 다른 양상에서, CD133 양성 세포에서 암 또는 공격적인 암의 치료용 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0583] 또 다른 양상에서, 종양의 재성장을 최소화, 저감 또는 감소시키기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.
- [0584] 예를 들어, 접합체 화합물에 포함되고 그리고/또는 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용되는 적어도 하나의 치료용 화합물은 항암제이다. 예를 들어, 항암제는 도세탁셀, 카바지탁셀, 알독소루비신, 메이탄시노이드, 아우리스타틴, 칼리키아마이신, 아마톡신, 아마니틴 및 독소루비신으로부터 선택된다.
- [0585] 예를 들어, 접합체 화합물에 포함되고 그리고/또는 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용되는 적어도 하나의 치료용 화합물은 식물화학물질이다. 예를 들어, 식물화학물질은 커큐민이다.
- [0586] 예를 들어, 식물화학물질은 커큐민, 오메가-3, 흰버드나무껍질, 녹차, 카테킨, 피크노제놀, 보스웰리아 세라타수지, 레스베라트롤, 운카리아 토멘토사, 캅사이신, 안토시아닌/안토시아니딘, 플라바노이드, 올리브유 화합물, 클로로겐산 및 셀로파라판으로부터 선택된다.
- [0587] 또 다른 양상에서, 치료제, 예컨대, 세포독성제, 독소 및 항암 펩타이드; 면역조절제, 예컨대, 항-PD1 및 항-PDL1; 항암 전달 시스템, 항신생혈관계; 및/또는 방사선요법과 조합하여, 암을 치료하기 위한, 본 명세서에 개

시된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.

[0588] 추가의 양상에서, 치료제, 예컨대, 세포독성제, 독소 및 항암 펩타이드; 면역조절제, 예컨대, 항-PD1 및 항-PDL1; 항암 전달 시스템, 항신생혈관계; 및/또는 방사선요법과 조합하여, 소틸린 수용체를 표적화하기 위한, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.

[0589] 본 출원의 조성물을 제조하는 방법이 추가로 제공되며, 해당 방법은, 가용화제를 포함하는 희석제 용액을 준비하는 단계; 희석제 용액에 접합체 화합물을 목적하는 농도를 얻기에 충분한 양으로 첨가하는 단계; 용액을 가열하여 접합체 화합물을 가용화시키는 단계; 용액을 냉각시키는 단계; 용액의 pH를 pH 약 4 내지 약 4.6으로 조절하는 단계; 선택적으로 희석액을 조성물의 최종 용적으로 첨가하는 단계를 포함한다.

[0590] 본 개시내용의 추가의 실시형태가 이제 하기 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 이러한 실시예는 본 개시내용의 실시형태를 예시하기 위한 것이며 본 개시내용의 범위를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0591] 실시예

[0592] 실시예 1: 소틸린-양성 삼중-음성 유방암에 대한 도세탁셀-펩타이드 접합체를 사용한 수용체-매개 요법

[0593] 도입

[0594] 타산은 미세소관 해중합을 방지하고, 따라서 세포 분열을 저해하는 광범위하게 이용되는 부류의 화학요법 분자이다. 타산의 예는 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함한다. 이들 타산은 유방암을 포함하는 다양한 암을 치료하는데 사용된다.

[0595] 소틸린은 다수의 조직의 세포 표면에서 그리고 세포내 막 위치에서 발견되는 분자이다. 이것은 여러 펩타이드 분자에 대한 수용체로서 기능하고 막 소포의 세포내 수송을 표적화하는 데 있어서 잘 이해되지 않는 역할을 한다. 소틸린은 유방암, 난소암, 자궁내막암, 폐암, 흑색종, 결장직장암 및 췌장암을 포함하는 많은 형태의 암에서 과발현된다. 소틸린은 침습적 유관 유방암의 79%에서 그리고 삼중 음성 유방암(TNBC)의 59%에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. TNBC는 전세계적으로 유방암의 15 내지 20%를 차지하고, 유방암의 가장 치명적인 하위 그룹으로 남아 있다. BC는 다른 유방암보다 더 공격적이고 치료하기 어려운 것으로 간주된다. TNBC로 치료받은 여성 중, 42%는 진단 후 최대 3년이 지나면서 빠른 재발을 가질 것이다. 현재, TNBC 치료에 대해 승인된 표적 치료제는 없고; 따라서 수술, 안트라사이클린-, 타산-기반 화학요법 및 방사선 요법이 TNBC 환자의 주요 치료 옵션이다.

[0596] TH19P01 펩타이드가 개발되었으며 소틸린의 세포외 면에 특이적으로 결합하고, 단백질에 의해 내재화되어, 펩타이드에 결합된 세포 모이어티로 운반하는 것을 가능하게 한다. 조사된 하나의 분자는 펩타이드에 연결된 두 분자의 도세탁셀 에스터를 함유하는 TH1902이고, 이는 누드 마우스에서 세포 배양액으로 그리고 인간 이종이식편으로 시험된 경우 화학요법제로서의 상당한 가능성을 보여주었다.

[0597] 인간 유방암에서의 높은 소틸린 발현

[0598] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 인간 유방암(침윤성 관상 암종, 림프절 전이 암종 및 삼중-음성 유방암)에서 소틸린의 고발현은 면역조직화학 염색을 사용하여 제시된다. 최고 발현 수준은 림프절 전이에서 검출되었다. 도 3에 나타난 바와 같이, 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선은 높은 소틸린 유전자 발현이 진행된 병기 3 또는 4에서 TNBC 환자(n=161개 사례)에 대해서 불량한 예후와 연관되는 것을 나타낸다. 도 4에 나타난 바와 같이, 림프절 전이를 가진 TNBC 환자(n= 72개 사례)의 카플란-마이어 분석은 환자 생존에 대한 높은 소틸린 유전자 발현의 급격한 효과를 나타낸다. 도 5는 소틸린이 상이한 인간 TNBC 암 세포주에서 고도로 발현되는 것을 나타내는 웨스턴 블롯이다.

[0599] 소틸린-매개 화학요법 내재화, 증식, 이동 및 세포자멸사

[0600] TH19P01 펩타이드 및 TH1902 접합체 화합물의 시험관내 시험을 수행하였다. 도 6에 나타난 바와 같이, 펩타이드 TH19P01의 흡수는 소틸린 siRNA에 의해 저해된다. TH1902는 MDA-MB-231 유방암 세포에서 강력한 항-증식 활성을 갖고, IC₅₀ 값은 도세탁셀의 경우 0.56±0.19nM에 비해서 0.19±0.09nM인 것으로 나타났다. 또한, TH1902에 의해 유도된 MDA-MB-231 세포의 세포자멸사는 도세탁셀보다 더 강한 것으로 밝혀졌고(도 7), 소틸린 리간드 TH19P01, 뉴로텐신 및 프로그래놀린에 의해 역전된 것으로 밝혀졌다(도 8). TH1902는 또한 α-튜불린의 면역염색에 의해 나타난 바와 같이 MDA-MB-231 미세소관 중합을 변경시키는 것으로 밝혀졌다(도 9). 세포 이동은 또한 TH1902에 의해 소틸린-의존적 방식으로 저해되는 것으로 밝혀졌다(도 10).

- [0601] 생체내 안전성 검증: TH1902 처리된 마우스에서의 호중구감소증의 평가
- [0602] 탁산의 사용과 연관된 보다 일반적인 종양학적 응급상황 중 하나는 열성 호중구감소증($5 \times 10^8 / \ell$ 미만의 세포수로 정의되고 악화될 것으로 예상됨)이다.
- [0603] 15마리의 어린 성체, 암컷, 동종접합 무홍선 마우스($Cr1:CD1-Foxn1^{nu}$, 4 내지 6주령)는 도세탁셀 또는 TH1902 (도세탁셀의 등가 투여량(15 mg/kg/주)에서)의 6회 연속 처리, 즉, 치료를 받았다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 도세탁셀의 투여는 도세탁셀의 최초 투여 후 단지 4일에 호중구 수준의 침예한 하락을 유도하였다. 이 수준은 도세탁셀의 투여가 계속됨에 따라서 계속 감소되었다. 도세탁셀 시험 물품의 투여에 이은 감소된 호중구수는 제 1 및 제2 번째 주사 둘 다 후에 통계학적으로 유의하였지만, 임의의 측정된 시간(최대 6 주기; 총 투여량 195 mg/kg)에 TH1902 시험 물품의 투여를 받은 마우스의 경우 호중구수의 명백한 변화도 없었고 비히클 단독을 받은 동물에서 유의한 변화도 없었다(데이터 미제시). 이들 결과는 TH1902가 도세탁셀 치료에서 통상 관찰되던 부작용인 호중구감소증을 예방하거나 저감시키는데 유용할 수 있음을 나타내었다. 또한, TH1902-처리된 마우스에서 체중 감소는 관찰되지 않았다(데이터 미제시).
- [0604] 또한, TH1902 및 도세탁셀 마우스 혈장 수준은 TH1902-처리된 마우스에서 평가되었다. 도 12에 나타낸 바와 같이, TH1902의 높은 혈장 농도가 IV 볼루스 주사(50 mg/kg) 후에 측정되었다. TH1902로부터 방출된 도세탁셀의 매우 낮은 농도가 마우스 혈장에서 관찰된 반면, 유리 약물로서 투여된 경우 도세탁셀 농도의 약 15 내지 20%가 측정될 수 있다.
- [0605] 시험관내 효능 검증: MDA-MB-231 s.c. 이종이식편에서의 TNBC 종양 성장의 강력한 저해
- [0606] MDA-MB-231 s.c. 이종이식편이 이식된 제1 군의 마우스는 고 투여량의 도세탁셀(15mg/kg), TH1902(등가의 도세탁셀 투여량에서) 또는 비히클을 제공받았다(도 13 참조). MDA-MB-231 s.c. 이종이식편이 또한 이식된 제2 군의 마우스는 저 투여량의 도세탁셀(3.75 mg/kg, 1/4 MTD), TH1902(등가의 도세탁셀 투여량에서) 또는 비히클(도 14 참조)을 제공받았다. 제1 군(고 투여량)에서, TH1902는 종양 성장 저해의 관점에서 더 양호하고 지속적인 효능을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 제2 군(저 투여량)에서는, 도세탁셀과 비교해서 더 낮은 투여량으로 투여된 경우 TH1902에 의해 효능의 유의한 개선이 관찰되었다. 또한, 도세탁셀 단독에 비해서 TH1902에 대해서 더 높은 누적 주사 투여량(최대 2배)이 관찰되었다.
- [0607] 결론
- [0608] TH1902는 도세탁셀 단독(등가의 투여량에서)에 비해서 개선된 내약성(더 낮은 독성) 및 개선된 효능(TNBC 종양 성장의 더 강력한 저해)을 입증하였다. 소틸린을 발현하는 다른 유방암 유형은 잠재적으로 TH1902로부터의 이점을 얻을 수 있다.
- [0609] 실시예 2: 마우스 혈장에서의 제형화된 TH1902의 증가된 시험관내 안정성
- [0610] 마우스 혈장에서 제형화된 TH1902의 안정성을 연구하기 위하여 추가의 시험을 수행하였다. TH1902는 DM0에 가용화되거나 또는 가용화제로 제형화되었다(제형: 다음의 V/V 비율 5/6/2.5/0.75/0.005/69/16.75의 DMSO/SolutolTM HS15/TweenTM -80/EtOH/Sol. Ac. Ac./D5W/물). TH1902는 표시된 시간 동안 37℃에서 마우스 혈장에서 인큐베이션되었다. 폼산(0.125%)과 함께 4용적의 ACN(87%)의 첨가에 이어서 원심분리(10,000 rpm×5분)에 의해 혈장 단백질을 석출시켰다. 상청액을 UPLC/MS에 주입하였다. TH1902에 대응하는 피크 면적을 계산하고, 시간 0과 비교하였다. 결과는 도 15에 나타낸 바와 같이 시간의 함수로서 안정성(%) 향으로서 표현되었다. 알 수 있는 바와 같이, DMSO에 용해된 TH1902는 5시간의 반감기를 가진 한편, 가용화제로 제형화된 TH1902는 30시간의 반감기를 가졌다.
- [0611] 실시예 3: TH1902의 개선된 제형
- [0612] 실시예 3A: 8.75 mg/kg/주 TH1902를 포함하는 제형
- [0613] 도입
- [0614] 모든 약제의 개발에서의 중요한 인자는 투여 제품의 제형이다. 이것은 용해도, 안정성, pH 또는 약물의 생체이용률 및 활성에 영향을 미칠 수도 있는 다른 특성에 영향을 줄 수 있는 시험 물품과 함께 존재하는 화학 물질의 양상부를 나타낸다.

[0615]

목적

[0616]

목적은 최적 제형을 식별하기 위하여 누드 마우스에서 성장한 피하 인간 종양 모델 MDA-MB-231/Luc(구성적으로 루시페라제를 발현하는 삼중-음성 유방암) 이종이식편에 대해 상이한 제형에서 TH1902(8.75 mg/kg/주)를 주입할 때 종양 성장 저해를 비교하기 위한 것이었다.

[0617]

방법

[0618]

화합물 특성규명

[0619]

TH1902 및 도세탁셀(Wonda Science Inc. 제품)을 사용하였다. 도세탁셀(808 g/mol의 분자량을 가짐)은 EtOH/TweenTM-80/D5W(1:1:78)로 제형화하였다. 구체적으로, 2.5mg의 도세탁셀을 40 μ l 에탄올에 용해시키고, 이어서 40 μ l TweenTM-80을 첨가하고 나서, 3120 μ l의 D5W.TH1902(3704 g/mol의 분자량을 가짐)를 첨가하여, 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이 제형화하였다. 두 치료제 모두 6주에 걸쳐 주 단위로 정맥내 투여되었다. 치료제 투여량은 TH1902의 경우 8.75 mg/kg(1.35 mg/ml의 농도), 도세탁셀의 경우 3.75 mg/kg(0.625 mg/ml의 농도)이었다.

[0620]

TH1902를 포함하는 8개의 상이한 제형이 시험되었다. 제형 7 및 8(하기에 기재됨)의 경우, TH1902를 HPLC 칼럼 상에 로딩한 다음, 0.25M 아세트산암모늄으로 행구고, 2% 아세트산으로 행구고, 50% 아세토나이트릴, 2% 아세트산으로 용리시켰다. 용출물(아세테이트 반대 이온을 갖는 TH1902)을 제형 7 및 8에 사용할 때까지 동결 건조시켰다. 다양한 TH1902 제형이 하기 표 1 및 표 2에 상세히 기재되어 있다.

표 1

TH1902 제형 성분

제형	용액(%는 v/v 를 나타냄)	TH1902 반대이온
제형 1	5% DMSO, 6% Solutol TM , 2.5% Tween TM 80, 0.75% EtOH, 0.5% 아세트산, 69% D5W.	폼에이트
제형 2	5% Tween TM 80, 80% D5W	폼에이트
제형 3	10% Solutol TM , 25% D5W pH 2.95, 50% D5W	폼에이트
제형 4	10% Solutol TM , 75% 락토스/링거의 pH 6.2	폼에이트
제형 5	10% Solutol TM , 75% 식염수	폼에이트
제형 6	10% Solutol TM , 7.5 mM 아세테이트 완충액, 3.75 mM D-만니톨	폼에이트
제형 7	10% Solutol TM , 25% D5W pH 2.95, 50% D5W	아세테이트
제형 8	5% Tween TM 80 (100% w/v), 80% D5W	아세테이트

[0621]

표 2

제형에 대한 대표적인 예

제형	양 TH1902 (mg)	부형제	방법	최종 pH
비히클	-	200 μ l Solutol™ 500 μ l D5W pH 4.4 300 μ l 증류 H ₂ O 1 ml D5W	200 μ l Solutol™, pH 4.4 로 산성화된 500 μ l D5W, 300 μ l 증류수 및 1 ml D5W(10/25/15/50)를 첨가.	
제형 1	3.28	121 μ l DMSO 146 μ l Solutol™ 243 243 μ l 25% Tween 80 18 μ l EtOH 12 μ l 1 % 아세트산 462 μ l D5W 213 μ l 증류 H ₂ O 1.215 ml D5W	1.5 mg/ml 스푼 용액 3.28mg 의 TH1902 를 칭량하고, 121 μ l의 DMSO 에 용해시키고, add 146 μ l 의 Solutol™에 용해시키고, 243 μ l의 25% Tween™ 80, 18 μ l의 EtOH, 12 μ l의 1% 아세트산, 462 μ l의 D5W, 213 μ l의 물 및 1215 μ l의 D5W 를 첨가.	4.08
제형 2	3.2	119 μ l Tween™ 80 711 μ l D5W pH 2.95 356 μ l 증류 H ₂ O 1.185 ml D5W	1.5 mg/ml 스푼 용액 3.2mg 의 TH1902 를 칭량하고, 119 μ l의 Tween™ 80 에 용해시키고, 711 μ l의 D5W pH 2.95, 356 μ l의 물 및 1185 μ l의 D5W 를 첨가.	3.90
제형 3	3.28	237 μ l Solutol™ 593 μ l D5W H 2.95 356 μ l 증류 H ₂ O 1.185 ml D5W	1.5 mg/ml 스푼 용액 3.28mg 의 TH1902 를 칭량하고, 237 μ l의 Solutol™에 용해시키고, 593 μ l의 D5W pH 2.95, 356 μ l의 물 및 1185 μ l의 D5W 를 첨가.	4.40
제형 4	3.04	225 μ l Solutol™ 563 μ l 락토스/링거 용액 pH 6.2 338 μ l 증류 H ₂ O 1.126 ml 락토스/링거 용액 pH 6.2	1.5 mg/ml 스푼 용액 3.04mg 의 TH1902 를 칭량하고, 225 μ l의 Solutol™에 용해시키고, 563 μ l의 락토스/링거의 pH 6.2, 338 μ l의 물 및 1126 μ l의 락토스/링거의 pH 6.2 를 첨가.	4.98
제형 5	2.72	201 μ l Solutol™ 504 μ l 식염수 H 2.7 302 μ l 증류 H ₂ O 1.007 ml D5W 식염수	1.5 mg/ml 스푼 용액 2.72mg 의 TH1902 를 칭량하고, 201 μ l의 Solutol™에 용해시키고, add 504 μ l의 식염수 pH 2.7, 302 μ l의 물 및 1007 μ l의 식염수를 첨가.	4.29

[0622]

제형 6	2.96	219 μ l Solutol™ 10 mM D-만니톨을 함유한 548 μ l 10 mM 아세테이트 완충액 pH 3.8 329 μ l 증류 H ₂ O 10 mM D-만니톨을 함유한 1.096 ml 10 mM 아세테이트 완충액 pH 3.8	1.5 mg/ml 스푼 용액 2.96mg 의 TH1902 를 칭량하고, 219 μ l의 Solutol™에 용해시키고, 5 mM D-만니톨을 함유하는 548 μ l의 10 mM 아세테이트 완충액 pH3.8, 329 μ l의 물 및 5 mM D-만니톨을 함유하는 1096 μ l의 10 mM 아세테이트 완충액 pH 3.8 을 첨가.	4.29
제형 7	2.64 (아세테이트 반대-이온)	196 μ l Solutol™ 489 μ l D5W pH 2.95f 293 μ l 증류 H ₂ O 978 μ l D5W	1.5 mg/ml 스푼 용액 2.64mg 의 TH1902-아세테이트를 칭량하고, 196 μ l의 Solutol™에 용해시키고, 2.95, 293 μ l의 물로 산성화된 489 μ l의 D5W 및 978 μ l의 D5W 를 첨가.	4.53
제형 8	3.04	113 μ l Tween™ 80 678 μ l D5W pH 2.95 338 μ l 증류 H ₂ O 1.126 ml D5W	1.5 mg/ml 스푼 용액 3.04mg 의 TH1902-아세테이트를 칭량하고, 113 μ l의 Tween™ 80 에 용해시키고, 676 μ l의 D5W pH 2.95, 338 μ l의 물 및 1126 μ l의 D5W 를 첨가.	3.90

[0623]

[0624] **종양 세포 준비**

[0625] 사용된 세포는 MDA-MB-231/Luc 상피 유방 선암종 세포(Cell Biolabs Inc. #AKR-231)였다. 이들은 삼중-음성 유방암(TNBC)으로부터 유래되고, 이들은 반딧불이 루시페라제를 안정적으로 발현한다. MDA-MB-231/Luc 세포주는 가습된 대기(5% CO₂, 95% O₂)에서 37°C에서 부착성 단층으로서 성장하였다. 배양 배지는 1X 비펄수 아미노산 (NEAA) 100X 용액(Hyclone™, #30238.01) 및 10% 소태아혈청(FBS)(Hyclone™, #SH30396.03)이 보충된 DMEM 배지(Wisent, #319-005-CL)였다. 실험적 사용을 위하여, 트립신(Wisent, #325-042-CL)에 의한 5 내지 10분 처리에 의해 배양 플라스크로부터 세포를 분리한 다음, 10배 희석시키고, 완전한 배양 배지의 첨가에 의해 중화시켰다. 세포수 및 세포 생존력은 BioRad TC20™ 자동 세포 계수기로 평가하였다. 마우스의 피하 이식을 위하여, 150μl 중 5×10⁶ 개 세포(3.33×10⁷ 세포/ml)를 주입하기 위해 MDA-MB-231/Luc 종양 세포를 적절한 용적의 HBSS(Sigma #H6648)에 재현탁시켰다.

[0626] **동물**

[0627] Charles River Canada Inc.(퀘벡주 생-몽스땡)로부터 얻어진 60마리의 젊은 성체, 암컷, 동종접합 누드 마우스(Cr1:CD1-Foxn1^{nu})를 이 연구에서 사용하였다. 건강한 마우스를 정상 수의학적 검사에 기초하여 선택하였다. 비슷한 일령(28 내지 42일) 및 체중의 마우스를 이 연구를 위하여 유지하였다.

[0628] 마우스에게 위에서 기재된 바와 같이 MDA-MB-231/Luc 세포를 피하 이식하였다. 종양 성장을 모니터링하고, 종양 용적이 40 내지 140mm³에 도달한 때에 또는 상당한 증가 2 내지 3일 후에 추가의 치료를 위하여 마우스를 비히클 군, 도세탁셀군 또는 8개의 TH1902 제형 군 중 하나(군당 6마리의 마우스)에 무작위 배정하였다. 실험적 절차

[0629] 마우스를 먼저 아이소플루란과 산소로 마취시켰다. 연구 동안 전자 캘리퍼스로 2차원 측정을 수행하고, 다음 식을 사용하여 종양 용적을 계산하였다: 종양 용적(mm³) = 0.52*a*b², 여기서 0.52는 타원체의 용적을 계산하기 위한 상수($\pi/6$)이고, "a"는 가장 긴 직경이고 "b"는 가장 짧은 직경이다[3].

[0630] 종양 용적이 40 내지 140mm³에 도달한 때에 또는 상당한 증가 2 내지 3일 후에 치료를 시작하였다. 모든 치료는 4개의 치료를 포함하는 24일 동안 계속하였다; 제형 2 및 8을 투여받은 동물은 제38일까지 TH1902에 대한 노출을 연장시키기 위하여 2회 더 치료를 계속하였다.

[0631] 모든 마우스는 외모와 행동의 변화를 매일 관찰하였고, 적절한 경우 이벤트를 기록하였다. 체중은 주당 3회 측정하였고; 이것은 10mg의 정밀도로 기록되었다.

[0632] 비히클군의 모든 동물은 종양의 어느 것이라도 1000mm³의 크기에 도달하면 희생시켰다. 도세탁셀 및 35 mg/kg TH1902 군(비교를 허용하기 위하여 도세탁셀의 동물)은 이들이 희생된 제69일까지 장기간 치료 및 관찰을 위하여 유지시켰다.

[0633] 데이터는 시험 제형 및 도세탁셀 대 비히클로 처리된 동물을 사용한 일원 ANOVA에 이은 Dunnett 시험에 의해, 또는 (종양 용적에 대한 또는 동물 생물발광에 대한 성장 곡선을 비교하기 위하여) Gompertz 성장 곡선에 대한 비선형 회귀 적합화를 통하여 분석되었다. 분석은 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. p<0.05에 대해 통계적 유의성을 가정하였다.

[0634] **결과 및 논의**

[0635] **종양 용적**

[0636] 모든 종양은 캘리퍼스로 주 3회 측정하였다. 이것은 24일 동안 총 12회의 측정에 대해 계속되었다. 그 후, 종양 용적의 가장 큰 감소를 나타낸 제형 2 및 8로 처리된 동물을 제외하고 동물을 안락사시켰다. 이들 동물은 더욱 2주 동안 유지하고 모니터링하였다. 측정된 종양 용적은 도 16에서 볼 수 있다. 알 수 있는 바와 같이, 표시된 흑색 원과 백색 원은 각각 최대허용용량(maximum tolerated dose: MTD)의 1/4에서 비히클 및 유리 도세탁셀로 처리된 동물을 나타내고; 도세탁셀 처리된 마우스는 비히클 단독으로 처리된 대조군 동물에서보다 약간 더 빠르게 성장하는 것으로 보이는 종양 부하를 갖는다. 8개의 제형 중에서, 제형 3은 종양 저해에 효과가 없는 것으로 보인다. 대조적으로, 제형 2 및 8은 종양 성장의 강한 저해를 나타낸다. 나머지 5가지 제형은 중간 수준의 종양 저해를 나타내며 비슷하다. 가장 강한 효과를 보이는 제형 2 및 8은 Tween-80 및 텍스트로스를 함유하는 약산성 용액을 포함하고; 제형 2는 폼에이트 반대이온과 함께 TH1902를 함유하는 한편 제형 8은 아세테이트 반대이온과 함께 TH1902를 함유한다. 제형 2 및 8로 처리된 동물은 또 다른 2주 동안 모니터링되었는데, 이 기간 동안 제형

8로 처리된 종양은 느린 종양 성장을 보인 반면 제형 2로 관찰된 종양 정체는 변하지 않은 채로 유지되었다. 제형 2 및 8은 비히클-처리된 종양과 비교하여 통계적으로 유의한 종양 성장 저해를 나타내었으며, 제형 8로 처리된 마우스에 대해 제24일에 거의 정체가 관찰되었고($p=0.04$), 제형 2로 처리한 후의 종양 용적의 약간의 감소가 관찰되었다($p=0.01$).

[0637] 제형 2에서 회석된 TH1902(8.75 mg/kg/주)에 의해 유도된 종양 용적 성장의 강력한 저해는 도 17에서 재현되어 있고, 제형 2로 처리된 마우스의 체중은 도 18에 도시되어 있다. 알 수 있는 바와 같이, 제형 2로 마우스를 처리하는 것은 체중에 영향을 미치지 않았다. 유사하게, 시험된 다른 제형에서 체중에 대한 영향은 보이지 않았다(데이터 미제시).

[0638] 실시예 3B: 17.5 mg/kg/주 TH1902를 포함하는 제형

[0639] 추가의 제형을 하기 표에 기재된 바와 같이 시험하였다. 각종 제형에서 TH1902의 농도(Conc.)를 제형에서의 TH1902의 용해도의 척도로서 평가하였다.

표 3

추가 TH1902 제형

제형	비율 (V/V 또는 W/V)	농도 (mg/mL)
D5W/Tween™ 80	80/20	10
DMSO/Solutol™ HS15/Tween™ 80/EtOH/Sol. Ac. Ac./D5W/물	5/6/2.5/0.75/0.005/69/16.75	4-8
D5W/Tween™ 80/물	80/5/15	3-6
D5W/Solutol™ HS15/물	75/10/15	3-6
링거 젖산용액/Solutol™ HS15/물	75/10/15	3-6
식염수/Solutol™ HS15/물	75/10/15	3-6
5% D-만니톨/Solutol™ HS15/물이 함유된 아세테이트 Bf 10mM	75/10/15	3-6
D5W/Cremophor™ EL/EtOH	85/10/5	3-6
식염수/Solutol™ HS15	70/30	3-6
D5W/Cremophor™ ELP/EtOH	85/10/5	1-2
D5W/Labraflo™	80/20	-
베타-사이클로덱스트린/물	10/90	-
메틸-베타-사이클로덱스트린/물	10/90	3-6
2 하이드록시프로필-감마-사이클로덱스트린/물	10/90	-
2 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린/물	10/90	3-6
알파-사이클로덱스트린/물	10/90	-
설포부틸에터-베타-사이클로덱스트린/물	10/90	-

"-"는 접합체 화합물 TH1902가 특정 제형에서 가용성이 아니었음을 나타낸다.

[0640]

[0641] 3 mg/mL 이상의 용해도를 나타내는 바람직한 제형이 이중이식편 종양 용적 시험에 적용되었다. 더욱 구체적으로, 실시예 3A에 기재된 제형 1 내지 7을, 실시예 3A에 기재된 방법에 따라서 17.5 mg/kg/주의 TH1902 투여량으로 시험하였다.

[0642] 도 19에서 알 수 있는 바와 같이, 6회 처리 후, 모든 제형 1 내지 7은 대조군에 비해서 종양 용적을 저해하는 것으로 밝혀졌다. 도 20은 다양한 TH1902 제형의 종양 진행을 나타낸다. 이들 결과로부터, 본 출원의 제형이 종양의 재성장을 최소화, 저감 또는 감소시키는데 유용하다는 것을 알 수 있다.

[0643] 하기 표 4는, 다양한 제형에 기초한, 실시예 3A 및 3B의 연구 결과를 요약하고 있다.

표 4

저투여량 및 고투여량 TH1902 의 연구 결과

제형	TH1902 의 17.5 mg/kg/주			TH1902 의 8.75 mg/kg/주	
	$\Delta T/\Delta C$ (%) (종말점, 제 29 일에)	종양 퇴행 (종말점, 제 29 일에)	완전 관해 (제 64 일에)	$\Delta T/\Delta C$ (%) (종말점, 제 24 일에)	종양 퇴행 (종말점, 제 24 일에)
1	-91%	8/8 (100%)	3/8 (38%)	29%	3/6 (50%)
2	-90%	8/8 (100%)	3/8 (38%)	-5%	4/6 (66%)
3	-86%	6/6 (100%)	3/6 (50%)	87%	0/6 (0%)
4	-81%	7/7 (100%)	1/7 (15%)	38%	2/6 (33%)
5	-83%	8/8 (100%)	2/8 (25%)	39%	1/6 (17%)
6	-88%	6/6 (100%)	1/6 (17%)	43%	2/6 (33%)
7	-81%	8/8 (100%)	2/8 (25%)	31%	2/6 (33%)
8	NA	NA	NA	9%	2/6 (33%)
도세탁셀	NA	NA	NA	143%	0/6 (0%)

[0644]

[0645]

실시예 4: 임상 세팅에서의 제형

[0646]

이전의 연구 결과로부터 임상 세팅을 외삽함으로써, 200mg의 접합체 화합물(예컨대, TH1902)이 D5W(pH 3) 중 20 mL Tween™ 80(10%)에 용해된 제안된 제형이 제공된다. 이 혼합물을 가열(10분, 60℃)하고 나서, D5W 주입백(pH 5)으로 옮긴다. 접합체 펩타이드의 농도는 약 0.5 내지 2 mg/mL이고 Tween™의 농도는 약 0.5 내지 2%이다.

[0647]

실시예 5A: TH1902에 대한 제형 조성물 - 주사제 농축액

[0648]

표 5는 10 mg/mL의 TH1902의 주사제 농축액 조성물의 성분 및 농도를 나타낸다.

표 5

TH1902 주사제 농축액 10 mg/mL의 조성

성분	농도	%w/w (밀도값 1.028 g/mL 기준)
TH1902 API	10 mg/mL	0.973
폴리소르베이트 80	10% w/v	9.73
덱스트로스	5% w/v	4.86
폼산	0.04 % v/v	0.047
1N NaOH	최종 pH 4.3 ± 0.2 로 조정	최종 pH 4.3 ± 0.2 로 조정
주사용수	충분량	충분량

제형의 밀도는 25℃에서 1.029 g/mL이다(PPS 노트북 참조: LNB-20-028 p045).
폼산의 밀도 =1.22 g/mL. 폼산 99%의 밀도 =1.213 g/mL.

[0649]

[0650]

API의 용해

[0651]

승인된 프로토콜 CSR0210-001.00을 실행하여 TH1902 주사액 10mg/mL의 1.5-리터 규모 확장 배치를 성공적으로 준비하였다. 이 프로토콜에 특정된 배합 방법은 FRD의 여러 소규모 실험실 배치에 대해 이전에 개발된 절차를 기반으로 하였다. 이 절차는 API의 완전한 용해를 달성하고 제형의 부적절한 겔화 또는 응집을 피하기 위해 이 온도 범위를 초과하지 않도록 40 내지 45℃ 사이에서 배합 혼합물을 조심스럽게 가열하는 것에 의존했다. 의약품 품질 속성의 시험 결과를 기반으로 하여, 배합 절차가 재현 가능하다고 결론지었다.

[0652]

도 21은 실시예 5A에 따른 R&D 안정성 실험실 배치의 TH1902 API의 용해 동안의 가열 프로파일을 나타낸다.

[0653]

TH1902 10 mg/mL 주사제 농축액 의약품의 제형 개발에 대한 초기 활동은 TH1902 API를 효과적으로 용해시킬 수

있는 용액의 최적화에 중점을 두었다. 부형제 스크리닝, 추가의 부형제량(0 내지 5%의 텍스트로스) 및 산 선택(HCl, 시트르산, 폼산)에 대해 수행된 연구 성과에 기초하여, 폴리소르베이트-80(10% w/v), 텍스트로스(5% w/v) 및 폼산(0.04 % v/v)의 수성 혼합물로서 용액을 확정하였다. 제형 활동의 다음 단계는 최종 위약에서 10 mg/ml 농도로 TH1902의 효과적인 용해를 위한 배합 절차를 개발하는데 중점을 두었다. 이 배합 절차는 API 로트의 여러 로트를 사용하여 다수의 소규모 실험실 배취에서 시연되었다. 제형의 pH값도 이들 연구에서 최적화되었다. TH1902 10 mg/ml의 최종 목표 pH값은 4.3 ± 0.2 로 설정되었다. 또한, 배합 절차는 설정된 목표 pH 값에서 2.5 l 및 1.0 l (R&D 안정성 실험실 배취) 크기의 두 규모 확대 배취에 대해 재현 가능한 것으로 밝혀졌다.

[0654] 실시예 5B: TH1902용 제형 조성물 - 주사제 농축액

[0655] 10 mg/ml의 TH1902의 주사제 농축액의 대안적인 조성이 제공된다. 표 6은 성분 및 농도는 나타낸다.

표 6

TH1902 주사제 농축액 10 mg/ml의 조성

성분	농도
TH1902 API	10 mg/ml
폴리소르베이트 80	10% w/v
주사용 5% 텍스트로스 용액, pH5 (D5W)	5% w/v
폼산	0.04 % v/v
0.1N NaOH	최종 pH 4.3 ± 0.2 로 조절
희석제(D5W, 폴리소르베이트 80 10%, 폼산 0.04%, pH3)	충분량

[0657] API의 용해

[0658] 간략하게는, 제형화된 TH1902의 스톱 용액은 10 mg/ml 동결된 액체 용액의 평균 분취량(하기 참조)으로서 제조하였다. 동물 투여 당일, 동결된 분취량을 실온에서 30분 해동시키고 나서, 평균 5% 텍스트로스 주사액, USP(D5W)로 주사용의 목적하는 농도(즉, 전형적으로 5.4 또는 1.35 mg/ml)로 희석시켰다.

[0659] 도 22는, 실시예 5B에 따른, 내부 절차로 TH1902 API의 용해 동안 가열 프로파일을 나타낸다.

[0660] TH1902 동결된 스톱 용액은 다음과 같이 제조하였다:

- [0661] 1. 가용화 전날 TH1902 희석제 용액(희석액)을 제조한다. 희석액: D5W USP(w/v) 중 10% Tween™ 80, 0.04%의 폼산(v/v), 대략 pH 2.9. TH1902가 용해될 때까지(다음날) 용액을 실온에서 놔둔다.
- [0662] 2. 스크루 캡이 있는 14ml 유리제 바이알에 60mg의 TH1902 API를 칭량한다. 분석 인증서에 따라 TH1902 순도를 반영하도록 TH1902 분동을 조정한다.
- [0663] 3. TH1902 10 mg/ml 스톱 용액을 준비하는데 필요한 90%의 희석제 용액을 첨가한다.
- [0664] 4. 병의 내용물을 소용돌이시켜서 불투명한 혼합물을 형성시키고, 교반 막대를 배치한다.
- [0665] 5. 가열 장치(유리제 수조 및 온도계가 있는 바이알을 고정하기 위한 장착대 및 디지털 가열판 상의 교반 막대)에 병을 배치한다. 병의 내용물을 혼합하기 시작한다.
- [0666] 6. 혼합물이 투명해질 때까지 30분마다 수조의 온도를 5℃의 증분으로 점진적으로 증가시킨다(약 165 내지 180 분의 시간 기간에 걸쳐서 45℃까지 온도 상승). 수조 온도를 매 15분마다 기록한다.
- [0667] 7. 실온에서 30분 동안 부드럽게 소용돌이시키면서 둔다(냉각). pH를 측정한다. 묽은 NaOH(0.1N 이하)를 사용하여 pH를 4.3 ± 0.2 로 조절한다.
- [0668] 8. 제형을 눈금이 매겨진 유리 실린더로 옮기고 희석제 용액으로 최종 계산된 용적이 되게 한다.
- [0669] 9. 14ml 유리제 바이알로 도로 옮기고 실온에서 5분 동안 서서히 혼합한다. pH를 측정한다. pH는 4.3 ± 0.2 이어야 한다.
- [0670] 10. 필터는 PES 0.22µm 멤브레인으로 새로운 멸균된 14ml 유리제 바이알에 멸균한다. pH를 다시 확인한다. 정량

화 및 순도 평가를 위해 TH1902 표준 곡선에 대해서 UPLC 분석을 수행한다.

[0671] 11. TH1902 스톱 용액의 분취량을 -80°C 에서 동결시킨다(4ml 유리제 바이알 내 분취량당 0.5ml).

[0672] 내부 절차에 따라 용해 후 10mg/ml에서의 TH1902의 스톱 용액의 대표적인 UPLC 분석이 도 23에 도시되어 있다.

[0673] 유리하게는, 실시예 5A 내지 B의 제형이 주사가 가능한 제품의 더 나은 외관을 제공하는 것으로 나타났다. 중요하게는, 가열 프로파일은 이들 제형을 얻기 위하여 더 적은 가열이 필요로 되는 것을 나타낸다. 이와 같이, 제형의 더 큰 안정성 및 이를 얻기 위한 방법의 더 양호한 재현성을 기대할 수 있다.

[0674] TH1902 API 용해 방법으로 얻어진 생체내 결과(내부 절차) - 실시예 5B

[0675] 자궁내막암 이종이식 모델(AN3-CA) 생체내 결과

[0676] 면역결핍 마우스에서 이종이식 모델을 사용하여 생체내 TH1902의 화학요법 활성을 평가하기 위하여 3개의 인간 소틸린-양성 부인과암 세포주(난소: ES-2 및 SKOV-3/Luc, 자궁내막: AN3-CA)를 사용하였다. 인간 AN3-CA 자궁내막 이종이식편 종양 모델(도 24)에서는, 도세탁셀과 달리, 3.75 mg/kg TH1902(도세탁셀을 함유하는 동일한 양의 농도)는 종양 성장을 저해하였다. 도세탁셀 15 mg/kg/주의 등가의 투여량에서, 도세탁셀과 TH1902 투여는 둘 다 종양 성장을 완전히 저지시켰다. TH1902 제형은 AN3-CA 종양 용적의 강력한 퇴행을 유도함으로써 도세탁셀보다 더 효과적인 것으로 보인다. 실제로, 최고 투여량의 TH1902로 처리된 5/6 마우스는 종양 퇴행을 연장시킨 반면, 느린 종양 재발은 마지막 처리 후 30일 후에 단 한 마리의 마우스에서 관찰되었다. 도세탁셀, TH1902 또는 비히클이 투여된 마우스의 체중을 이환율의 총 지표로서 모니터링하였다. 도 24가 입증하는 바와 같이, AN3-CA 종양을 보유하는 마우스는 시험 물품 중 어느 하나가 투여된 동물을 제외하고 약간의 체중 증가를 나타냈다. 반면에, 도세탁셀에 대한 MTD에서는, 동물 체중이 사전 설정된 20% 체중 감소 종말점 한계 내로 유지되었지만 도세탁셀과 연관된 체중 감소의 증거가 더 많았다. 등가량의 도세탁셀을 함유하는 TH1902를 투여한 동물은 실험 내내 상당히 일정한 체중을 유지했다.

[0677] 자궁내막 AN3-CA 이종이식편 종양 모델에 대한 TH1902 또는 도세탁셀의 효과는 도 24에 도시되어 있다. 도 24A의 목적을 위해, AN3-CA 이종이식편을 보유하는 마우스에 비히클 또는 도세탁셀(3.75 mg/kg/주, 15 mg/kg/주) 또는 등가의 TH1902 투여량(8.75 mg/kg/주 및 35 mg/kg/주)으로 반복해서 정맥내 주사하였다(화살표는 주사일을 나타낸다). 2주기 후, 도세탁셀과 TH1902 최고 투여량은 둘 다 회색 화살표로 나타낸 바와 같이 절반(각각 7.5 mg/kg/주 및 17.5mg/kg/주)으로 저감되었다. 도 24B에서, 제14일에 종양 진행에 대한 TH1902 및 도세탁셀의 효과는 제0일에서의 초기 종양 용적을 제14일에 측정된 종양 용적에서 빼서 제시된다. 도 24C에 대해, 마우스 체중은 연구 동안 모니터링되었고, 모든 연구 동안 허용 가능한 범위 내 및 -20% 종말점 한계 내였다. 표시된 모든 데이터 기호는 평균±평균의 표준 오차(SEM)를 의미한다.

[0678] 결장직장암 이종이식 모델(HT-29) 생체내 결과

[0679] HT29 결장직장 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 저- 및 고-투여량의 도세탁셀 또는 TH1902로 처리하였다(도 25). 동등한 최고 투여량에서, TH1902 제형은 HT29 종양 성장의 강력한 저해를 초래하였다. 따라서, 현재 제형에서의 TH1902는 연장된 HT29 종양 진행을 유도함으로써 도세탁셀보다 더 효과적인 것으로 보인다.

[0680] 도 25는 결장직장 HT29 이종이식편 종양 모델에 대한 TH1902 또는 도세탁셀의 효과를 나타낸다. HT29 종양 이종이식편을 보유하는 마우스에 비히클 또는 저 투여량(도 25A) 또는 고 투여량의 도세탁셀 또는 TH1902를 함유하는 비히클을 정맥내로 반복적으로 주사하였다(화살표는 주사일을 나타낸다). 도세탁셀 또는 TH1902의 동등한 저 투여량(도 C) 또는 고 투여량(도 D)으로 처리된 마우스의 체중은 연구 동안 모니터링되었으며, 모든 연구 동안 허용 가능한 범위 내 및 -20% 종말점 한계 내에 있었다. 표시된 모든 데이터 기호는 평균±평균의 표준 오차(SEM)를 의미한다.

[0681] 췌장암 이종이식 모델(PANC-1) 생체내 결과

[0682] 소틸린-발현 췌장암 세포주(PANC-1)를 면역손상된 누드 마우스에서 피하 종양 이종이식편으로서 생체내에서 성장시켰다. 이어서, 이들 동물을 사용하여 2가지 상이한 투여량에서 비히클, 도세탁셀 및 펩타이드-약물 접합체 TH1902의 화학요법 활성을 평가하였다. 5개 그룹의 마우스 모두에서 종양의 성장을 21일 동안 추적하고; 이 시간 동안 비히클 단독으로 처리된 동물에서 종양의 꾸준한 성장이 있었고, 3.75 mg/kg 도세탁셀로 처리된 마우스의 종양은 비히클로 처리된 것과 크기가 매우 유사한 것으로 나타났다(도 6A). 종양 성장 감소는 저 투여량 TH1902(8.75 mg/kg) 및 고 투여량 도세탁셀(15mg/kg, MTD)에 대한 노출과 관련이 있다. 고 투여량 TH1902(35

mg/kg)에 노출되면 실제로 종양 크기가 퇴화되었다.

- [0683] 저 투여량의 시험 물품을 투여받은 두 그룹은 저용량 치료의 장기적 결과를 조사하기 위해 또 다른 1 내지 4주 동안 매주 시험 물품 투여 및 종양 부피 측정을 계속 받았다(도 6B). 종양 크기로 인해 동물을 안락사시켜야 할 때까지 종양 성장은 계속되었지만, TH1902의 저 투여량 투여가 종양 성장을 저해시켰음은 명백하다.
- [0684] 이들 종양의 성장 곡선은 도세탁셀과 TH1902 둘 다의 저 투여량 투여가 고 투여량을 갖는 것보다 종양 용적에 미치는 영향이 더 적다는 것을 나타낸다. 또한, TH1902는 종양 성장을 정지시키는 데 도세탁셀보다 더 효과적인 것으로 보이며 고 투여량 투여 시 실제로 종양 퇴행을 일으켰다.
- [0685] 제21일에서의 종양 용적은 5개 그룹의 마우스에 대해 일원 ANOVA에 이어 Dunnett의 다중 비교 시험에 의해 비교되었는데, 비히클-처리된 마우스의 종양 크기에 대해 4개의 시험군 각각의 종양 크기를 비교했다. 도 6C에서 입증되는 바와 같이, PANC-1 종양을 보유하는 마우스에서의 종양 크기는 비히클 또는 저 투여량 도세탁셀을 투여받았는지의 여부를 구별할 수 없었다. 반면에 저 투여량 TH1902 또는 고 투여량의 도세탁셀 또는 TH1902를 투여받은 마우스의 종양 크기는 종양 크기의 유의한 감소를 보였고, 고 투여량 TH1902의 경우에 심지어 관해를 보였다. 이들 데이터는 TH1902가 이러한 체장 이종이식 종양의 치료에서 도세탁셀보다 우수함을 확인시켜 준다.
- [0686] 도 26은 체장 종양 이종이식 모델에 대한 TH1902 및 도세탁셀의 효과를 나타낸다. 체장 피하 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 TH1902, 도세탁셀 또는 비히클로 처리하였다. 모든 5개 군으로부터의 PANC-1 종양 용적 측정을 3주 동안 기록하고 도 26A에 나타내었다. 흑색 화살표는 시험 물품 투여 날짜를 나타낸다. 도 26B에서, 동일한 데이터가 이 패널에 표시되지만 낮은 투여량의 도세탁셀 및 TH1902를 투여한 마우스에 대한 확장된 결과를 포함한다. 표시된 모든 데이터 기호는 패널 A 및 B의 모든 군에 대한 평균±SEM, n=6을 나타낸다. 흑색 화살표는 모든 5개 군에 대한 시험 물품 투여 일수를 나타내고; 회색 화살표는 동물의 2개의 저 투여량 군에만 투여함을 나타낸다. 이어서, 도 26C의 경우, 제21일에서의 종양 진행을 각각의 처리군 간에 비교하였다. 표시된 막대는 평균값±SEM을 나타낸다. 4개의 별표는 $p < 0.0001$ 을 나타낸다.
- [0687] *흑색종 암 이종이식 모델(SK-Mel-28) 및 동계 흑색종 모델(B16-F10) 생체내 결과*
- [0688] TH1902가 15 mg/kg/주에서의 비접합 도세탁셀과 비교하여 35 mg/kg/주로 투여되었을 때 세포의 성장을 방해하는지의 여부를 모니터링하기 위하여 2개의 소틸린-발현 흑색종 암 세포주(SK-MEL-28 및 B16-F10)를 사용하였다. 이것은 유리 도세탁셀에 대한 최대허용용량(MTD)이고, TH1902 제형은 이 펩타이드 약물 접합체 내에 등가량의 도세탁셀을 함유한다. 도세탁셀과 TH1902는 둘 다 SK-MEL-28 이종이식편에서 종양 성장을 저해했으며, TH1902는 더 강한 저해를 나타낸 것은 명백하다(도 27A). 이 차이는 대조군이 제42일에 종양 용적 종말점에 도달했을 때 정량화되었다. 도세탁셀과 대조적으로, 대조군 동물과 TH1902 제형으로 처리된 동물 사이에서 종양 용적의 유의한 퇴행이 관찰되었다(도 27B). 비히클, 도세탁셀 및 TH1902로 처리된 마우스의 체중은 -20% 종말점 한계 내로 유지되었다(도 27C).
- [0689] 도 27은 흑색종 SK-MEL-28 이종이식편 종양 모델에 대한 TH1902 또는 도세탁셀의 효과를 나타낸다. 도 27A의 경우, SK-MEL-28 이종이식편을 보유하는 마우스에게 비히클을 또는 도세탁셀(15 mg/kg/주) 또는 TH1902(35 mg/kg/주) 등가물을 함유하는 비히클을 반복적으로 정맥내 주사하였다(화살표는 주사일을 나타낸다). 도 27B에서, 제42일에서의 종양 진행에 대한 TH1902 및 도세탁셀의 효과는 제0일에서의 초기 종양 용적을 제42일에 측정된 종양 용적에서 빼서 제시된다. 도 27C의 경우, 비히클 및 등가의 투여량의 도세탁셀 또는 TH1902로 처리된 마우스의 체중은 연구 기간 동안 모니터링되었으며, 모든 연구 기간 동안 허용 가능한 범위 내 및 -20% 종말점 한도 내에 있었다. 표시된 모든 데이터 기호는 평균±평균의 표준 오차(SEM)를 의미한다.
- [0690] 동계 B16-F10 흑색종 종양 모델의 경우, 정상 면역적격 마우스에게 무린 B16-F10 암세포를 피하 이식했다. 동계 마우스 모델은 주어진 면역 적격 마우스 군주와 동일한 유전적 배경으로부터의 종양 조직으로 구성된다. 동계 마우스 모델은 기능적 면역 체계가 있는 상태에서 암 요법이 수행되는 방식을 연구하기 위한 효과적인 접근 방식을 제공한다. 제1 연구(도 28)에서, B16-F10 암세포가 이식된 마우스를 매주 비히클과 도세탁셀 또는 TH1902를 등가의 투여량으로 처리했다. 도 28A의 결과는 이 모델이 매우 공격적이며 종양이 매우 빠르게 성장한다는 것을 나타낸다. 이 매우 공격적인 흑색종 동계 종양 모델에서, 비접합 도세탁셀과 비교할 때 TH1902 제형에 대한 더 양호한 효능이 명확하게 관찰되었다. 제14일째의 연구 종말점에서(도 28B), 마우스 체중에 영향을 미치지 않는 도세탁셀과 대조적으로 TH1902로 처리된 마우스에서 종양 퇴행이 측정되었다(도 28C). 또한, 종양을 제14일째에 수집하고 정렬하고 촬영하였다(도 28D). 사진은 비히클 또는 도세탁셀로 처리된 종양과 비교할 때 TH1902 제형으로 처리된 종양 크기의 큰 차이를 명확하게 입증한다. TH1902 제형으로 처리된 모든 종양은 다른

두 군(비히클 및 도세탁셀)의 종양보다 훨씬 작았다.

[0691] 도 28은 동계 B16-F10 이종이식 종양 모델에 대한 TH1902 또는 도세탁셀의 효과를 나타낸다. 도 28A의 경우, B16-F10 이종이식편을 보유하는 면역적격 마우스에 비히클을 또는 등가량의 도세탁셀(15 mg/kg/주) 또는 TH1902(35 mg/kg/주)를 함유하는 비히클을 정맥내로 반복적으로 주사하였다(화살표는 주사일을 나타낸다). 도 28B에서, 제14일째 종양 진행에 대한 TH1902 및 도세탁셀의 효과는 제0일의 초기 종양 용적을 비히클 군의 종양이 종말점 한계에 도달한 제14일에 측정된 종양 용적에서 빼서 제시된다. 도 24C의 경우, 비히클 및 등가의 투여량의 도세탁셀 또는 TH1902로 처리된 마우스의 체중이 연구 동안 모니터링되었고 모든 연구 동안 허용 가능한 범위 내 및 -20% 종말점 한계 내였다. 도 28D의 경우, 종양을 제14일에 수집하고, 치료에 따라 정렬하고 촬영하였다. 표시된 모든 데이터 기호는 평균±평균의 표준 오차(SEM)를 의미한다.

[0692] 투여량-반응은 다음에 동계 B16-F10 흑색종 종양 모델을 사용한 제2 연구에서 수행되었다(도 29). B16-F10 종양을 보유하는 면역 적격 마우스에게 3개의 상이한 등가의 투여량의 도세탁셀과 TH1902를 IV 일시 주사로 투여했다. 이어서, 마우스를 5, 7.5 및 10 mg/kg/격주 도세탁셀 및 등가의 TH1902(11.5, 17.25 및 23 mg/kg/격주)로 처리했다. 결과는 TH1902가 비접합 도세탁셀과 비교할 때 모든 투여량에서 훨씬 더 강력한 종양 성장 저해를 유도했음을 명확하게 입증한다. TH1902의 최고 투여량(23mg/kg/격주)에서 명확하고 오래 지속되는 퇴행이 관찰되었다. 등가의 투여량의 도세탁셀(10 mg/kg/격주)은 종양 성장에 미미한 영향을 미친다.

[0693] 도 29는 동계 B16-F10 이종이식편 종양 모델에 대한 TH1902 또는 도세탁셀 투여량-반응 연구를 나타낸다. 도 29A의 경우, B16-F10 종양 이종이식편을 보유하는 면역적격 마우스에는 비히클로 또는 등가의 증가 투여량의 TH1902 및 도세탁셀로 정맥내 반복해서 주사하였다(점선은 주사일을 나타낸다). 마우스를 5, 7.5 및 10 mg/kg의 도세탁셀 및 등가의 TH1902 투여량(11.5, 17.25 및 23 mg/kg)으로 주 2회 처리하였다. 도 29B에서, 제12일째 종양 진행에 대한 TH1902 및 도세탁셀의 효과는 제0일에서의 초기 종양 용적을 비히클군의 종양이 종말점 한계에 도달한 경우 제12일에 측정된 종양 용적으로 차감함으로써 제시된다. 도세탁셀과 대조적으로, 종양 퇴행은 TH1902 제형에 대해서 명확하게 관찰되었다. 도 29C의 경우, 비히클 및 등가의 투여량의 도세탁셀 또는 TH1902로 처리된 마우스의 체중은 연구 동안 모니터링되었고, 모든 연구 동안 허용 가능한 범위 내 그리고 -20% 종말점 한계 이내였다.

[0694] 본 개시내용의 실시형태는, 적용 가능한 경우, 실시형태의 모든 조합이 이루어질 수 있는 것을 입증하기 위하여 본 개시내용에서 이러한 방식으로 제공된다. 따라서, 이들 실시형태는 임의의 선행하는 청구항(앞서 제시된 실시형태를 커버함)에 의존하는 모든 실시형태에 대한 종속항을 만드는 것과 동등한 방식으로 설명에 제시됨으로써, 이들이 모든 가능한 방식으로 함께 조합될 수 있는 것을 입증한다. 예를 들어, 적용 가능한 경우, 실시형태와 본 명세서의 단락에 제시된 다양한 양상 사이의 모든 가능한 조합은 이로써 본 개시내용에 의해 커버된다.

[0695] 참고문헌

1. World Cancer Report, 2014.
2. Urruticoechea A, Alemany R, Balart J, Villanueva A, Viñals F, Capellá G. Recent advances in cancer therapy: an overview. *Curr Pharm Des* 2010; 16:3-10.
3. Fisher R, Puzsai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Brit J Cancer* 2013; 108:479-485.
4. Zhao P, Astruc D. Docetaxel nanotechnology in anticancer therapy. *Chem Med Chem* 2012; 7:952-72.
5. Ophir E, Bobisse S, Coukos G, Harari A, Kandalaft LE. Personalized approaches to active immunotherapy in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865:72-82.
6. Sapiezynski J, Taratula O, Rodriguez-Rodriguez L, Minko T. Precision targeted therapy of ovarian cancer. *J Cont Rel* 2016; 243:250-268.
7. Wilson CM, Naves T, Saada S, Pinet S, Vincent F, Lalloué F, Jauberteau MO. The implications of sortilin/vps10p domain receptors in neurological and human diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13:1354-65.
8. Vincent JP, Mazella J, Kitabgi P. Neurotensin and neurotensin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:302-309.
9. Carlo AS, Nykjaer A, Willnow TE. Sorting receptor sortilin-a culprit in cardiovascular and neurological diseases. *J Mol Med* 2014; 92:905-11.
10. Schmidt V, Willnow TE. Protein sorting gone wrong-VPS10P domain receptors in cardiovascular and metabolic diseases. *Atheroscler* 2016; 245:194-9.
11. Wilson CM, Naves T, Al Akhrass H, Vincent F, Melloni B, Bonnaud F, Lalloué F, Jauberteau MO. A new role under sortilin's belt in cancer. *Com Integr Biol* 2016; 9:e1130192.
12. Al-Shawi R, Hafner A, Chun S, Raza S, Crutcher K, Thrasivoulou C, Simons P, Cowen T. ProNGF, sortilin, and age-related neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1119:208-15.
13. Lewin GR, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci* 2014; 39:363-74.
14. Mazella J, Vincent JP. Internalization and recycling properties of neurotensin receptors. *Peptides* 2006; 27:2488-92.
15. Vaegter CB, Jansen P, Fjorback AW, Glerup S, Skeldal S, Kjolby M, Richner M, Erdmann B, Nyengaard JR, Tessarollo L, *et al.* Sortilin associates with Trk receptors to enhance anterograde transport and neurotrophin signaling. *Nat Neurosci* 2011; 14:54-61.
16. Akil H, Perraud A, Melin C, Jauberteau MO, Mathonnet M. Fine-tuning roles of endogenous brain-derived neurotrophic factor, TrkB and sortilin in colorectal cancer cell survival. *PloS One* 2011; 6:e25097.
17. Dal Farra C, Sarret P, Navarro V, Botto JM, Mazella J, Vincent JP. Involvement of the neurotensin receptor subtype NTR3 in the growth effect of neurotensin on cancer cell lines. *Int J Cancer* 2001; 92:503-9.
18. Truzzi F, Marconi A, Lotti R, Dallaglio K, French LE, Hempstead BL, Pincelli C. Neurotrophins and their receptors stimulate melanoma cell proliferation and migration. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2031-40.
19. Giorgi RR, Chile T, Bello AR, Reyes R, Fortes MA, Machado MC, Cescato VA, Musolino NR, Bronstein MD, Giannella-Neto D, *et al.* Expression of neurotensin and its receptors in pituitary adenomas. *J Neuroendocrinol* 2008; 20:1052-7.

[0696]

20. Xiong J, Zhou L, Yang M, Lim Y, Zhu YH, Fu DL, Li ZW, Zhong JH, Xiao ZC, Zhou XF. ProBDNF and its receptors are upregulated in glioma and inhibit the growth of glioma cells in vitro. *Neuro Oncol* 2013; 15:990-1007.
21. Hemmati S, Zarnani AH, Mahmoudi AR, Sadeghi MR, Soltanghoraee H, Akhondi MM, Tarahomi M, Jeddi-Tehrani M, Rabbani H. Ectopic Expression of Sortilin 1 (NTR-3) in Patients with Ovarian Carcinoma. *Avicenna J Med Biotechnol* 2009; 1:125-31.
22. Ghaemimanesh F, Ahmadian G, Talebi S, Zarnani AH, Behmanesh M, Hemmati S, Hadavi R, Jeddi-Tehrani M, Farzi M, Akhondi MM, Rabbani H. The effect of sortilin silencing on ovarian carcinoma cells. *Avicenna J Med Biotechnol* 2014; 6:169-77.
23. Hosseini A, Ghorbani A. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J Phytomed.* 2015; 5:84-97.
24. Cao Z, Bao M, Miele L, Sarkar FH, Wang Z, Zhou Q. Tumour vasculogenic mimicry is associated with poor prognosis of human cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013 49:3914-23.
25. Kirschmann DA, Seftor EA, Hardy KM, Seftor RE, Hendrix MJ. Molecular pathways: vasculogenic mimicry in tumor cells: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:2726-32.
26. Clarijs R, Otte-Höller I, Ruiter DJ, de Waal RM. Presence of a fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary human uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:912-8.
27. Kobayashi H, Shirakawa K, Kawamoto S, Saga T, Sato N, Hiraga A, Watanabe I, Heike Y, Togashi K, Konishi J, Brechbiel MW, Wakasugi H. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled herceptin in an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256). *Cancer Res.* 2002 ; 62:860-6.
28. Maniotis AJ, Chen X, Garcia C, DeChristopher PJ, Wu D, Pe'er J, Folberg R. Control of melanoma morphogenesis, endothelial survival, and perfusion by extracellular matrix. *Lab Invest.* 2002; 82:1031-43.
29. Qiao L, Liang N, Zhang J, Xie J, Liu F, Xu D, Yu X, Tian Y. Advanced research on vasculogenic mimicry in cancer. *J Cell Mol Med.* 2015; 19:315-26.
30. Liu TJ, Sun BC, Zhao XL, Zhao XM, Sun T, Gu Q, Yao Z, Dong XY, Zhao N, Liu N. CD133+ cells with cancer stem cell characteristics associates with vasculogenic mimicry in triple-negative breast cancer. *Oncogene.* 2013; 32:544-53.
31. Racordon D, Valdivia A, Mingo G, Erices R, Aravena R, Santoro F, Bravo ML, Ramirez C, Gonzalez P, Sandoval A, González A, Retamal C, Kogan MJ, Kato S, Cuellar MA, Osorio G, Nualart F, Alvares P, Gago-Arias A, Fabri D, Espinoza I, Sanchez B, Corvalán AH, Pinto MP, Owen GI. Structural and functional identification of vasculogenic mimicry in vitro. *Sci Rep.* 2017; 7:6985.
32. Chiablaem K, Lirdprapamongkol K, Keeratichamroen S, Surarit R, Svasti J. Curcumin suppresses vasculogenic mimicry capacity of hepatocellular carcinoma cells through STAT3 and PI3K/AKT inhibition. *Anticancer Res.* 2014; 34:1857-64.
33. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 1990; 348: 552-554.
34. Carter P, Merchant AM. Engineering antibodies for imaging and therapy. *Current Opinion in Biotechnology* 1997; 8:449-454.

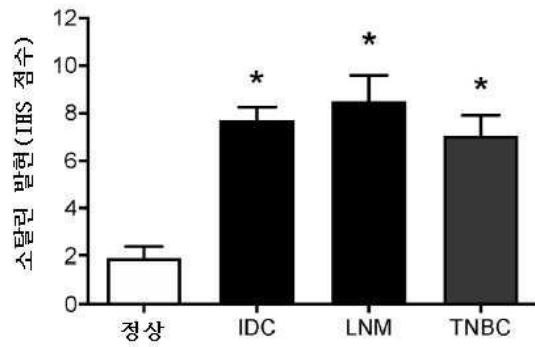
35. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332:323-327.
36. Foote J, Winter G. Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *Journal of Molecular Biology* 1992; 224:487-499.
37. Yano S, Hsu RK, Landolfi N F, Vasquez M, Cole M, Tso JT, Bringman T, Laird W, Hudson D. A humanized antibody specific for the platelet integrin gpIIb/IIIa. *The Journal of Immunology* 1994; 152:2968-2976.
38. Pedersen JT, Henry AH, Searle SJ, Guild BC, Roguska M, Rees AR. Comparison of surface accessible residues in human and murine immunoglobulin Fv domains: implication for humanization of murine antibodies. *Journal of molecular biology* 1994; 235:959-973.
39. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975, 256: 495-497.
40. Kozbor D, Roder JC. The production of monoclonal antibodies from human lymphocytes. *Immunology Today* 1983, 4: 72-79.
41. Cole SPC, Kozbor D, Roder JC. The EBV-hybridoma technique and its application to human lung cancer. In: Reisfeld RA, Sell S, eds. *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*. New York: Alan R. Liss Inc. (UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology) 1985, 27:77-96.
42. Ge H, Luo H. Overview of advances in vasculogenic mimicry - a potential target for tumor therapy. *Cancer Manag Res.* 2018; 10:2429-2437.
43. Zhou Q, Zhifei C, Meimei B, Miele L, Sarkar FH, Wang Z. Tumour vasculogenic mimicry is associated with poor prognosis of human cancer patients: A systemic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3914-3923.
44. Yang, J. P. et al. Tumor vasculogenic mimicry predicts poor prognosis in cancer patients: a meta-analysis. *Angiogenesis* 2016 ; 19: 191-200.
45. Sun B, Zhang D, Zhao N and Zhao X. Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors. *Oncotarget* 2017; 8: 30502-30510.
46. Liang J, Yang B, Cao Q, Wu X. Association of Vasculogenic Mimicry Formation and CD133 Expression with Poor Prognosis in Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81:529-536.
47. Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402.
48. Navarro et al., 2002.
49. Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403.
50. Bissery et al. 1995.
51. Clarke et al. 1999.
52. Karlin and Altschul, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:2264-2268.
53. Karlin and Altschul, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5877.

도면

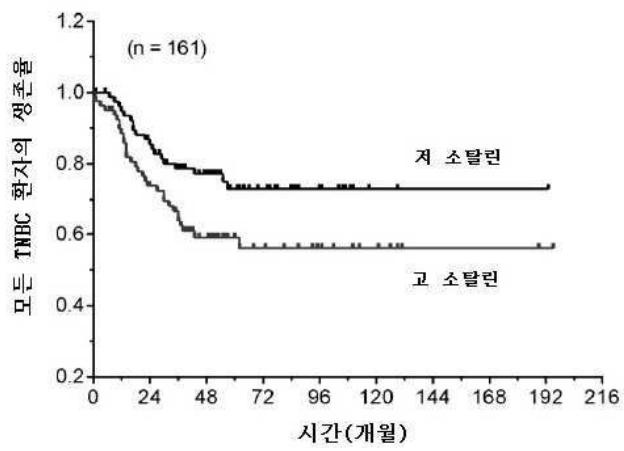
도면1



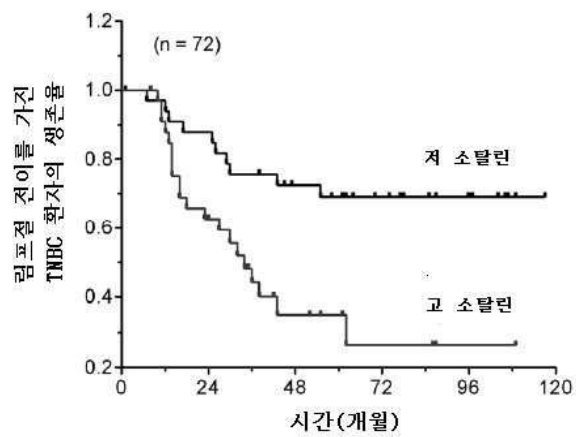
도면2



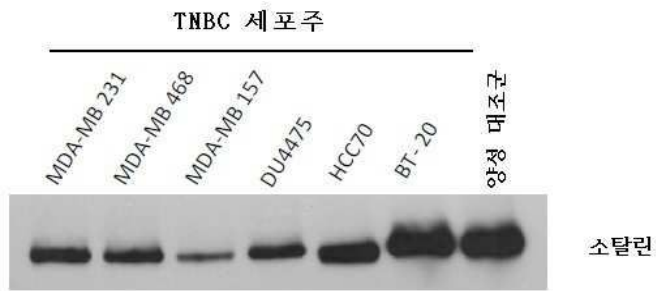
도면3



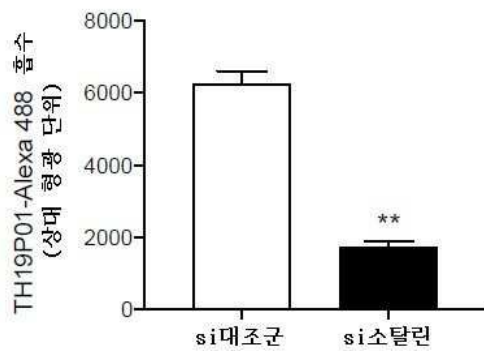
도면4



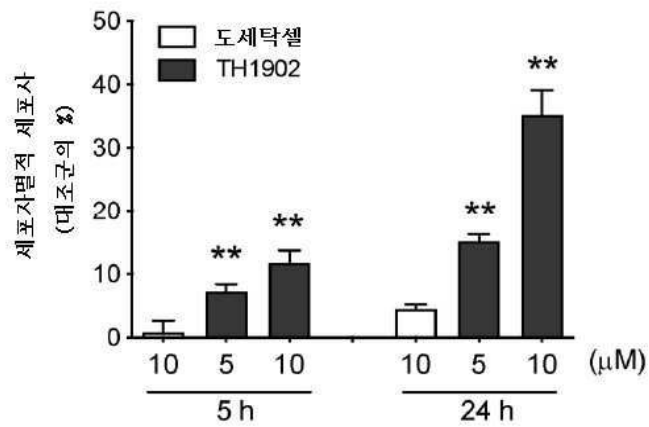
도면5



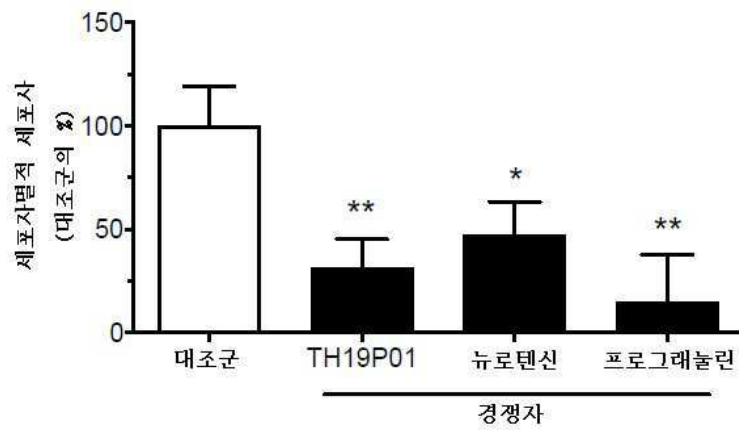
도면6



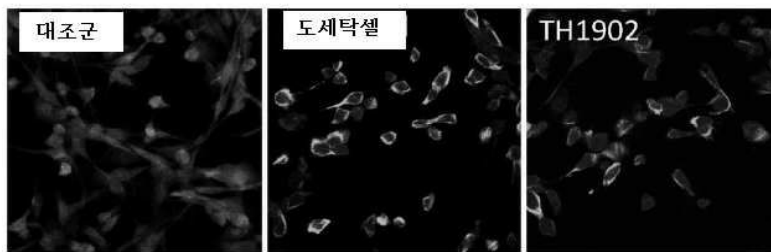
도면7



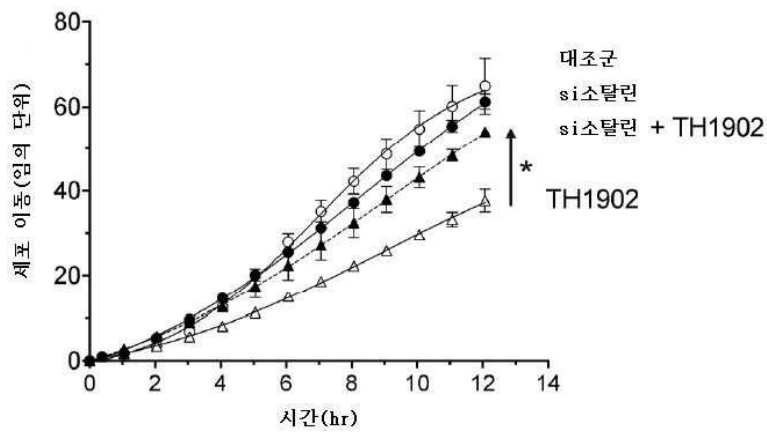
도면8



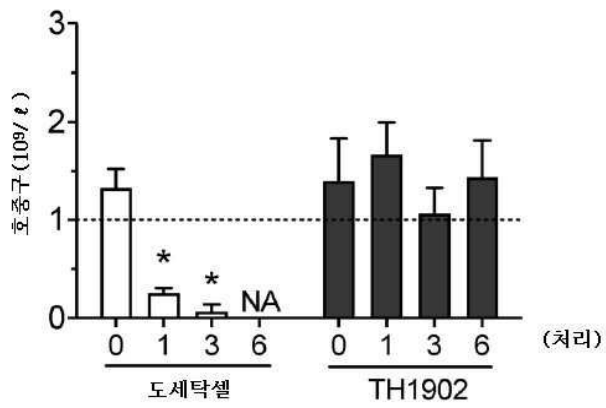
도면9



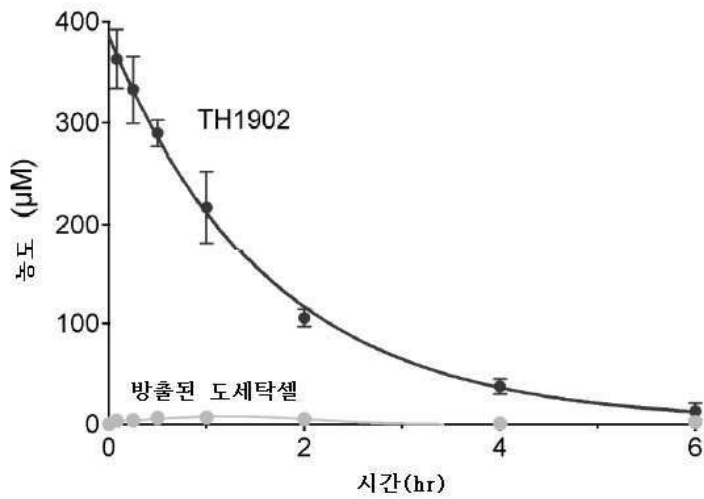
도면10



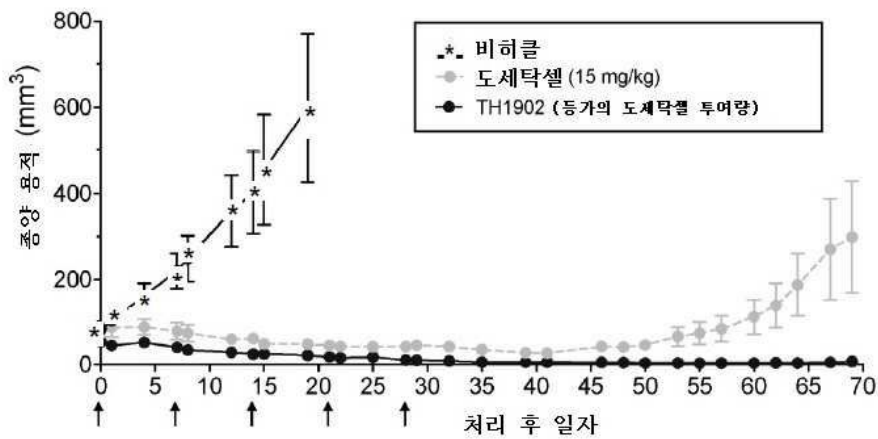
도면11



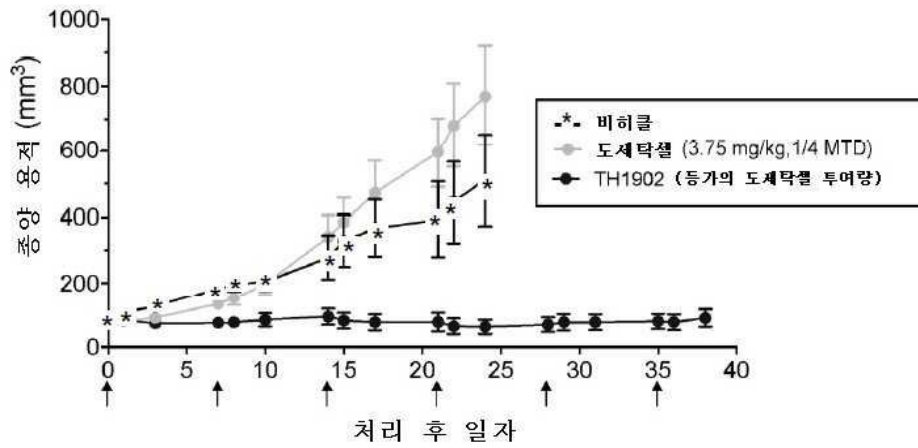
도면12



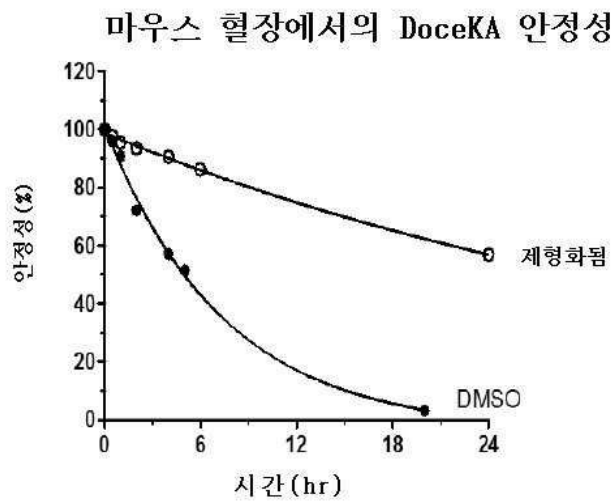
도면13



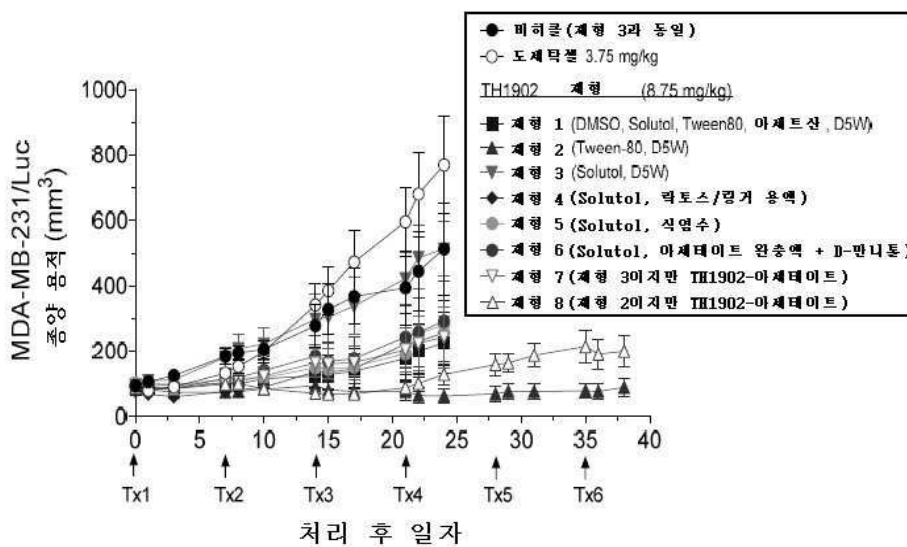
도면14



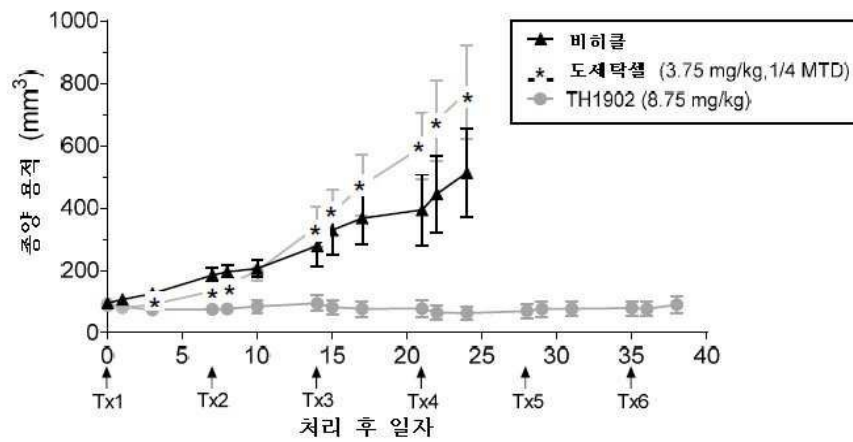
도면15



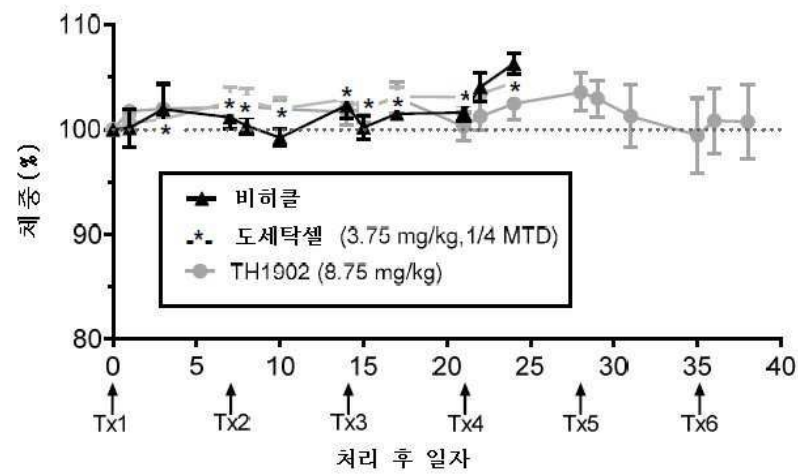
도면16



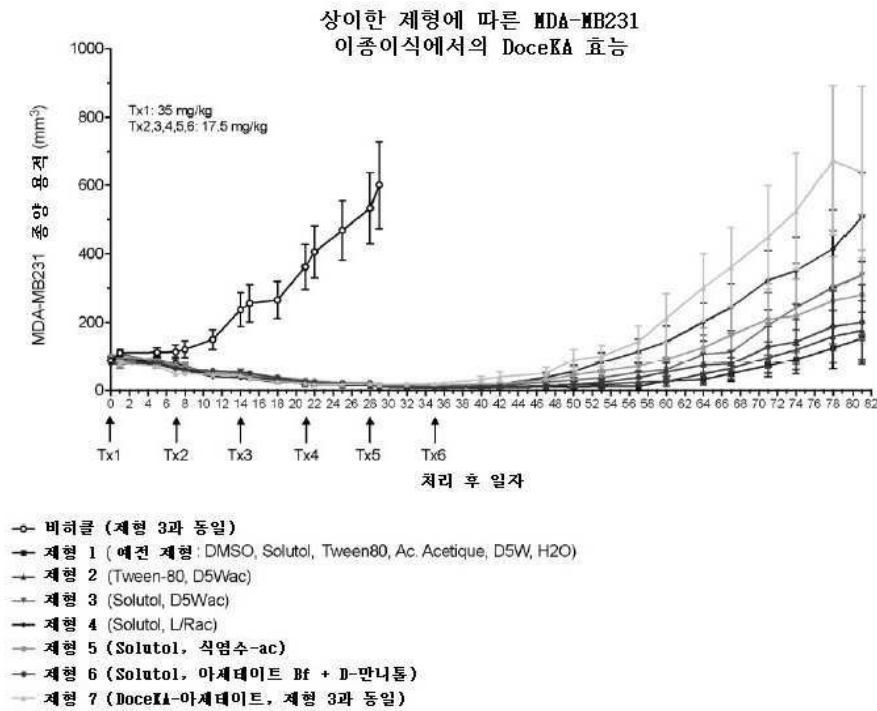
도면17



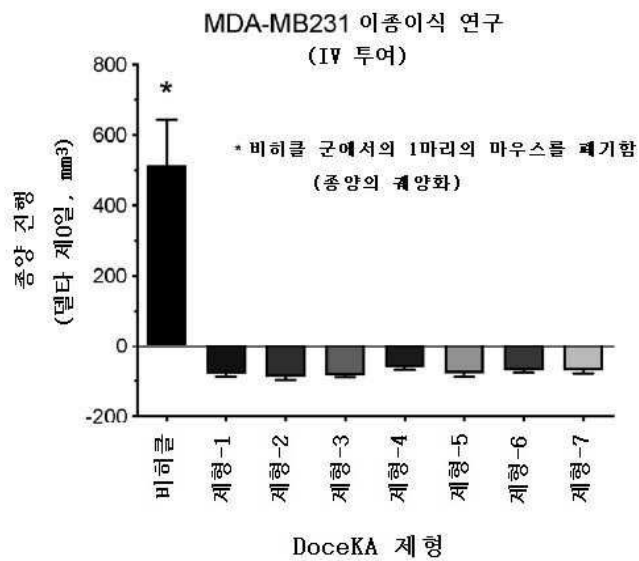
도면18



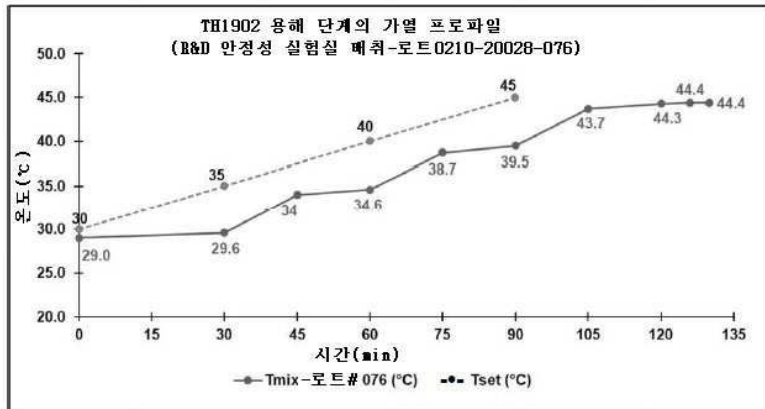
도면19



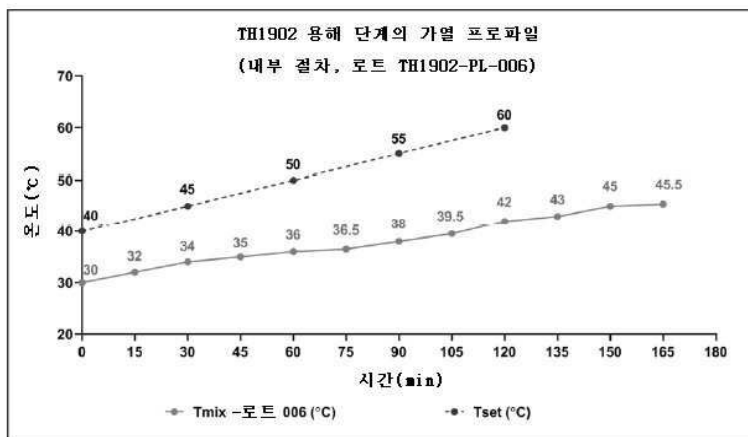
도면20



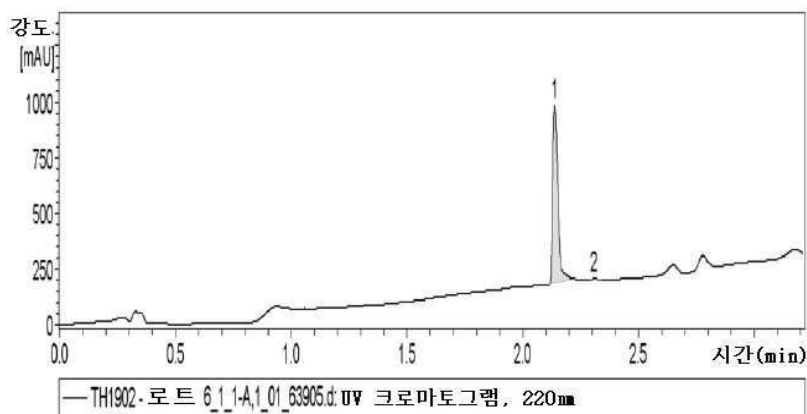
도면21



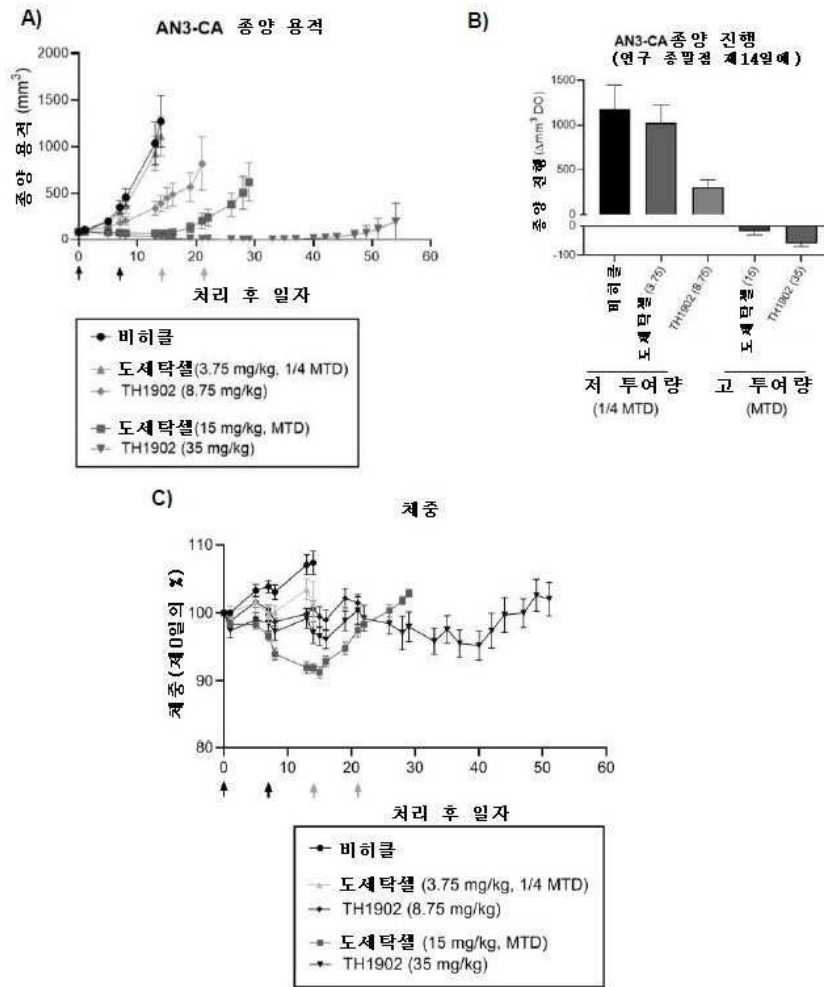
도면22



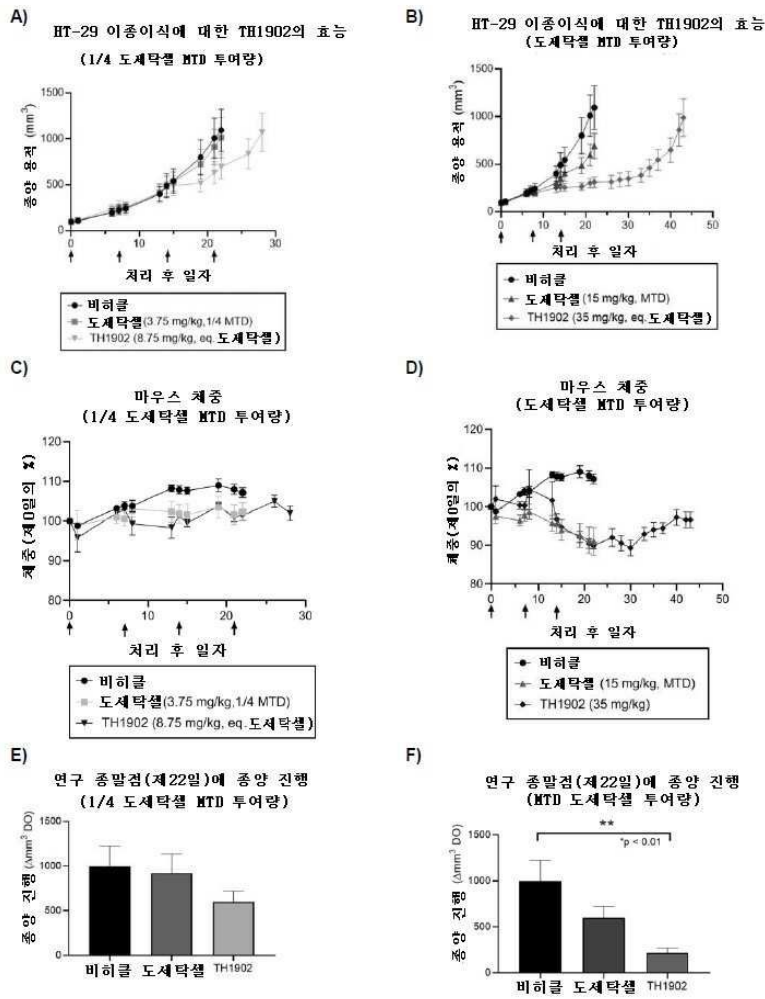
도면23



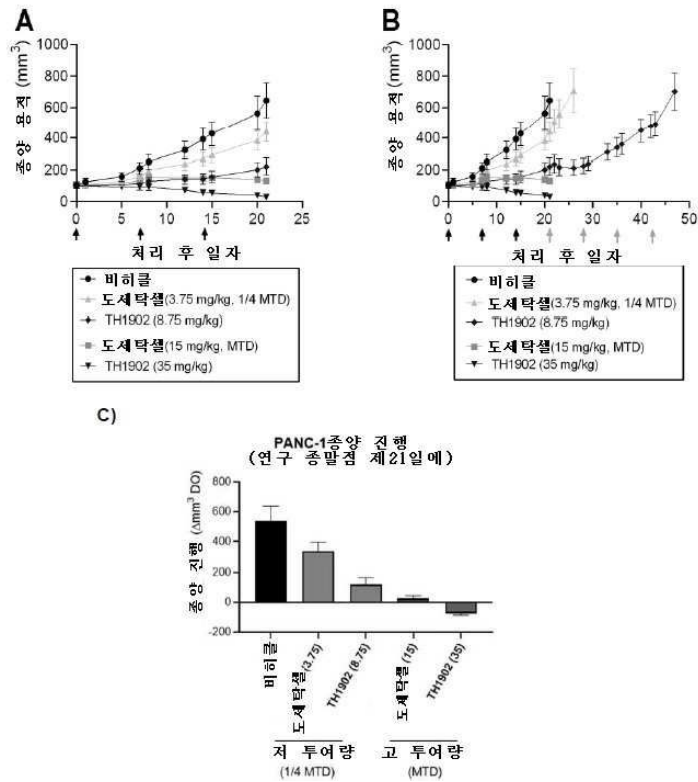
도면24



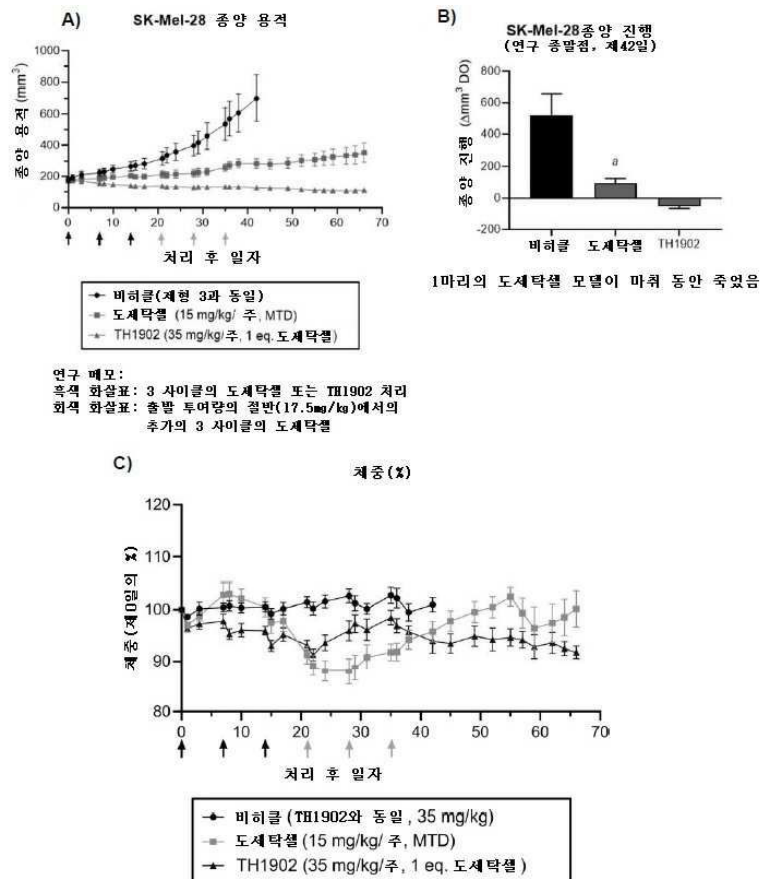
도면25



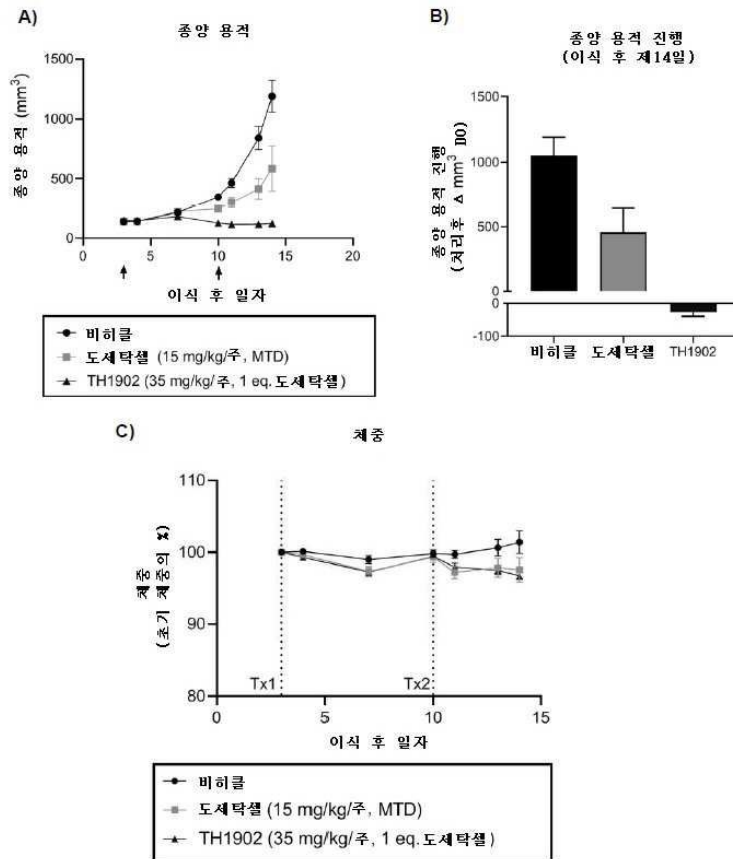
도면26



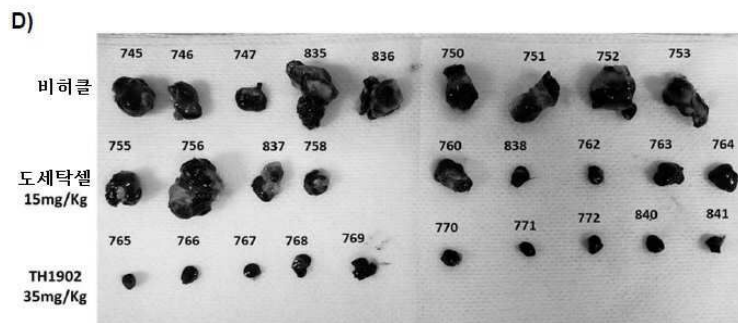
도면27



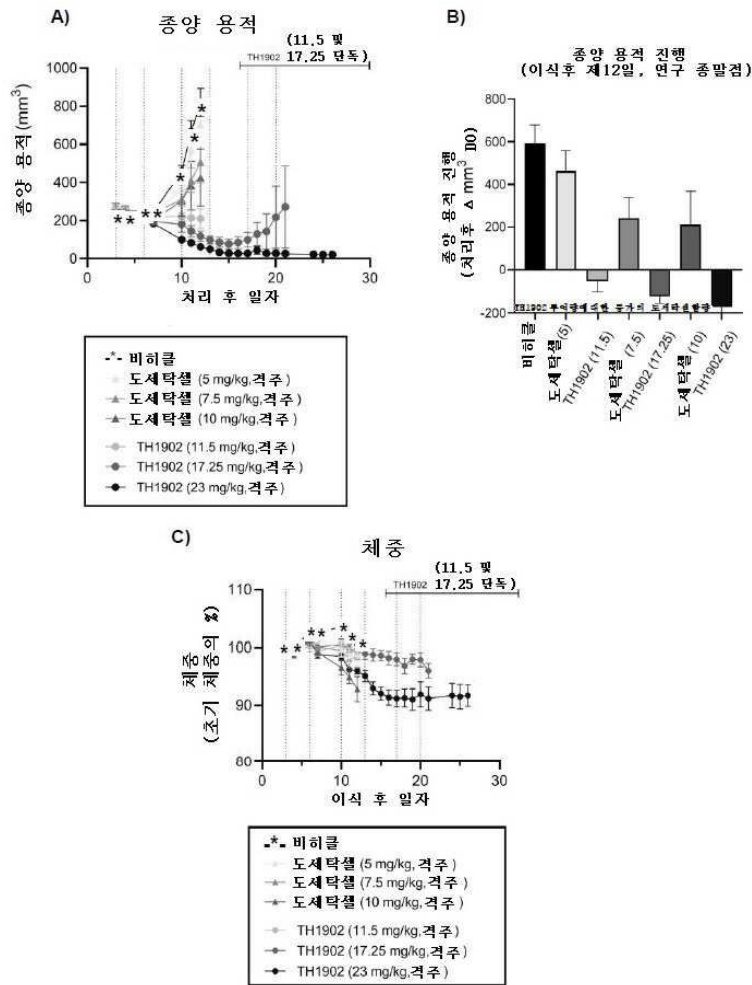
도면28abc



도면28d



도면29



서열목록

- <110> THERATECHNOLOGIES INC.
- <120> PEPTIDE COMPOUNDS, CONJUGATE COMPOUNDS, COMPOSITIONS THEREOF AND USES THEREOF
- <130> 22729-P60517PC00
- <140> PCT/CA2020/051686
- <141> 2020-12-07
- <150> 62/945,111
- <151> 2019-12-06
- <160> 24
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Xaa Ala Lys Ala Gly Val Xaa Asn Xaa

1 5 10 15

Phe Lys Ser Glu Ser Tyr

20

<210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> Xaa can be any amino acid and can be either present or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)
 <223> Xaa can be any amino acid
 <400> 2
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Xaa Ala Lys Ala Gly Val Xaa Asn
 1 5 10 15
 Xaa Phe Lys Ser Glu Ser Tyr

20
 <210> 3
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> Xaa can be any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)
 <223> Xaa can be any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)
 <223> Xaa can be any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(23)
 <223> Xaa can be either Gln, Pro, Tyr, Ile or Leu
 <400> 3

Tyr Lys Xaa Leu Arg Arg Xaa Ala Pro Arg Trp Asp Xaa Pro Leu Arg

1 5 10 15
 Asp Pro Ala Leu Arg Xaa Xaa Leu

20
 <210> 4
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa can be any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(12)

<223> Xaa can be any amino acid and can be either present or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(22)

<223> Xaa can be either Gln, Pro, Tyr, Ile or Leu

<400> 4

Tyr Lys Xaa Leu Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Arg Asp

1 5 10 15

Pro Ala Leu Arg Xaa Xaa Leu

20

<210> 5

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Ile Lys Leu Ser Gly Gly Val Gln Ala Lys Ala Gly Val Ile Asn Met

1 5 10 15

Asp Lys Ser Glu Ser Met

20

<210> 6

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Ile Lys Leu Ser Gly Gly Val Gln Ala Lys Ala Gly Val Ile Asn Met

1 5 10 15

Phe Lys Ser Glu Ser Tyr

20

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Ile Lys Leu Ser Gly Gly Val Gln Ala Lys Ala Gly Val Ile Asn Met

1 5 10 15

Phe Lys Ser Glu Ser Tyr Lys

20

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Gly Val Gln Ala Lys Ala Gly Val Ile Asn Met Phe Lys Ser Glu Ser

1 5 10 15

Tyr

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Met Phe Lys Ser Glu Ser

1 5 10 15

Tyr

<210> 10

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)
 <223> Xaa is Nle
 <400> 10
 Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Xaa Phe Lys Ser Glu Ser
 1 5 10 15
 Tyr

<210> 11
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 11
 Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg
 1 5 10 15
 Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
 20

<210> 12
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 12
 Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Tyr Leu Arg
 1 5 10 15
 Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
 20

<210> 13
 <211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Tyr Leu Arg

1 5 10 15

Asp Pro Ala Leu Arg Pro Leu Leu

20

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLATION

<400> 14

Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Met Phe Lys Ser Glu Ser

1 5 10 15

Tyr

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)

<223> Xaa is Nle

<400> 15

Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Xaa Phe Lys Ser Glu Ser
1 5 10 15

Tyr

<210> 16

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLTATION

<400> 16

Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg
1 5 10 15

Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu

20

<210> 17

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLTATION

<400> 17

Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Tyr Leu Arg

1 5 10 15

Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu

20

<210> 18

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLTATION

<400> 18

Tyr Lys Ser Leu Arg Arg Lys Ala Pro Arg Trp Asp Ala Tyr Leu Arg

1 5 10 15

Asp Pro Ala Leu Arg Pro Leu Leu

20

<

210> 19

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp

1 5 10 15

Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu

20

<210> 20

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 20

Lys Cys Leu Arg Lys Lys Thr Pro Arg Trp Asp Ile Leu Leu Arg Asp

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Pro Leu Leu

20

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Lys Cys Leu Arg Lys Lys Ile Pro Arg Trp Asp Met Phe Leu Arg Asp

1 5 10 15

Pro Val Pro Arg Pro Leu Leu

20

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 22

Xaa Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu

1 5 10

<210> 23

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)

<223> Xaa is Nle

<400> 23

Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Xaa Phe Lys Ser Glu Ser

1 5 10 15

Tyr Cys

<210> 24

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> ACETYLTATION

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (11)

<223> Xaa is Nle

<400> 24

Gly Val Arg Ala Lys Ala Gly Val Arg Asn Xaa Phe Lys Ser Glu Ser

1 5 10 15

Tyr Cys