



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월31일

(11) 등록번호 10-1268258

(24) 등록일자 2013년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/48 (2006.01) *C08G 63/91* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7003918

(22) 출원일자(국제) 2003년09월04일

심사청구일자 2008년08월27일

(85) 번역문제출일자 2005년03월07일

(65) 공개번호 10-2005-0038039

(43) 공개일자 2005년04월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/027588

(87) 국제공개번호 WO 2004/022099

국제공개일자 2004년03월18일

(30) 우선권주장

60/408,855 2002년09월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02000001734 A1

W01991013100 A1

W01998047496 A1

EP0730869 A

전체 청구항 수 : 총 33 항

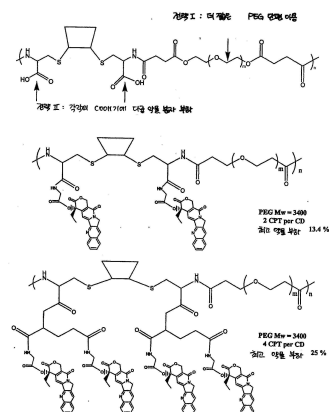
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 공유결합된 치료제 전달을 위한 사이클로텍스트린-기초 중합체

(57) 요약

본원 발명은 소형 분자 치료적 전달을 위한 담체로서 고안된 중합체 화합물을 보유하는 치료적 사이클로덱스트린의 새로운 조성물 및 이들의 제약학적 조성물과 관련된다. 특히, 치료적/생활적 제제는 사이클로덱스트린-보유 중합체에 공유적으로 결합한다. 이러한 사이클로덱스트린-보유 중합체는 생체내에서 사용될 때 소형 분자 치료제의 약물 안정성 및 용해도를 향상시키고, 독성을 감소시킨다. 더욱이, 다양한 링크기와 표적 리간드를 선택함으로써, 상기 중합체는 치료제의 전달 방법을 조절할 수 있다. 본원 발명은 또한 대상을 여기에서 설명된 치료적 조성물로 치료하는 방법에 관련된다. 본원 발명은 추가적으로 여기에서 설명된 중합체 화합물과 관련되거나 중합체 화합물을 포함하는 키트를 제조, 인가, 유통시키는 것을 포함하는 제약학적 사업을 실시하는 방법과 관련된다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

60/422,830 2002년10월31일 미국(US)

60/451,998 2003년03월04일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

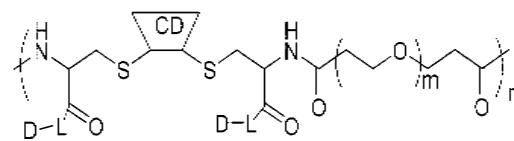
삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

다음 화학식을 가지는 고분자 화합물:



여기서

CD는 사이클로헥스트린 부분을 나타내고;

L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

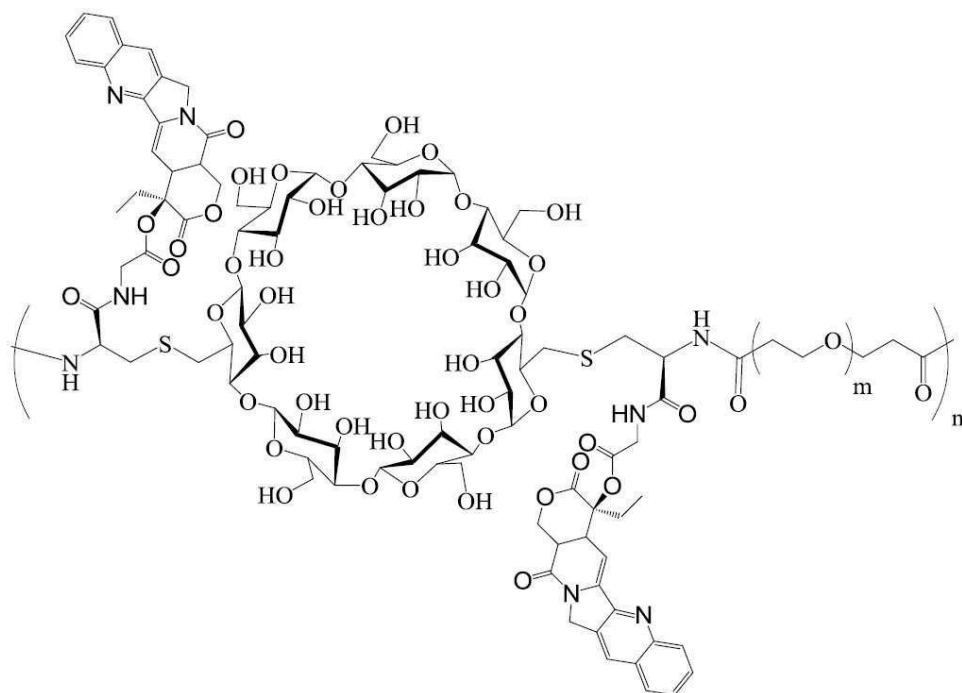
D는 각 경우에 독립적으로 -OH, 또는 적어도 하나의 D가 치료제 또는 이의 전구약물인 경우 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;

여기서 m 은 200 내지 3400 Da의 분자량을 가지고,

n 은 화합물의 총 중량이 30 내지 200 kDa가 되게 하는 수임.

청구항 55

다음 화학식을 가지는 고분자 화합물:



여기서

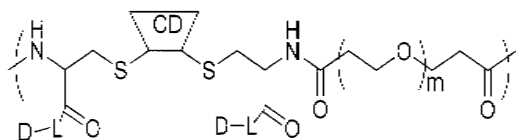
L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

D는 각 경우에 독립적으로 -OH, 또는 적어도 하나의 D가 치료제 또는 이의 전구약물인 경우 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;

여기서 m 은 200 내지 3400 Da의 분자량을 가지고,
 n 은 화합물의 총 중량이 30 내지 200 kDa가 되게 하는 수임.

청구항 56

고분자 화합물의 서브유닛으로서, 이 서브유닛은 다음 화학식을 가지는 서브유닛:



여기서

CD는 사이클로덱스트린 부분을 나타내고;

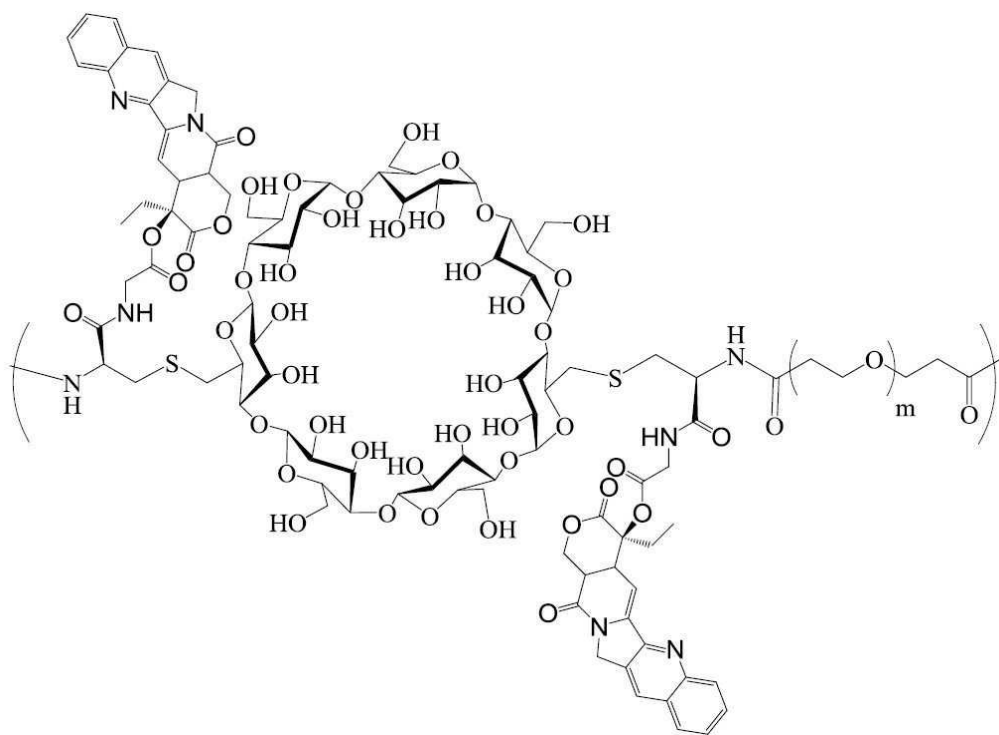
L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

D는 각 경우에 독립적으로 -OH, 또는 적어도 하나의 D가 치료제 또는 이의 전구약물인 경우 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;

여기서 m 은 200 내지 3400 Da의 분자량을 가진.

청구항 57

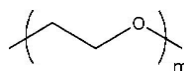
고분자 화합물의 서브유닛으로서, 이 서브유닛은 다음 화학식을 가지는 서브유닛:



여기서

L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

D는 각 경우에 독립적으로 -OH, 또는 적어도 하나의 D가 치료제 또는 이의 전구약물인 경우 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;



여기서 m 은 200 내지 3400 Da의 분자량을 가짐.

청구항 58

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L은 독립적으로 하이드로카르빌렌기를 포함하는 링커기이며, 여기서 하나 이상의 메틸렌기는 Y 작용기에 의해 선택적으로 치환되며, 상기 Y 작용기는 서로 인접하고 없고, 각 경우에 독립적으로 5- 내지 10-멤버의 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬; 또는 -O-, C(=X)(X는 NR₁, O 또는 S), -OC(O)-, -C(=O)O-, -NR₁-, -NR₁CO-, -C(O)NR₁-, -S(O)_n-(n은 0, 1 또는 2), -OC(O)-NR₁, -NR₁-C(O)-NR₁-, -NR₁-C(NR₁)-NR₁-, 및 -B(OR₁)-;으로부터 선택되며, 여기서 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬은 할로젠, C₁-C₁₀의 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 히드록실, 아미노, 니트로, 설포히드릴, 이미노, 아미도, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 카르보닐, 카르복실, 시릴, 설파모일, 설피닐, 에테르, 알킬티오, 설포닐, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 부분, -CF₃, 및 -CN으로 선택적으로 치환되며, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 고리는 하나 이상의 N, S, 또는 O 원자를 함유하며; R₁은 각 경우에 독립적으로 H 또는 C₁-C₁₀의 알킬인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 59

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 L은 독립적으로 아미노산 또는 펩티드, 또는 이들의 유도체를 포함하는 링커기인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 60

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, L은 글리신 또는 그의 유도체를 포함하는 링커기인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 61

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 치료 활성을 보유하는 소형 분자, 펩티드, 단백질 또는 중합체를 포함하는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 62

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 0.4 초과인 log P를 가지는 소수성 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 63

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 6.5-7.4의 pH에서 5mg/ml 미만의 수용해도를 가지는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 64

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 생체가수분해성 결합을 통하여 링커기 L에 공유-결합되는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 65

제 64 항에 있어서, 상기 생체가수분해성 결합은 에스테르, 아마이드, 카보네이트 또는 카바메이트에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 상기 생체가수분해성 결합은 에스테르인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 67

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 항암제, 항곰팡이제, 항생제, 항진균제, 또는 항-바이러스제에서 선택되는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 68

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 수용체 촉진제인 치료제임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 69

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 수용체 길항제인 치료제임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 70

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 식욕감퇴제, 항관절염제, 항천식제, 항경련제, 항우울제, 항히스타민제, 소염제, 제토제, 항중양제, 항소양제, 항정신병약, 해열제, 진경제, 심혈관 제제, 항고혈압제, 이뇨제, 혈관확장제, 중추 신경계 흥분제, 기침 감기 제제, 충혈완화제, 진단제, 호르몬, 골 성장 촉진제와 골 재흡수 저해제, 면역억제제, 근육이완제, 정신자극제, 진정제, 정신안정제, 항간질제, 마취제, 수면제, 신경이완제, 항불안제, 신경 차단제, 항콜린제와 콜린자극제, 항무스카린제와 무스카린제, 항아드레날린제, 항부정맥제에서 선택되는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 71

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 캄토테신임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 72

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 캄토테신 유사체임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 73

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 파클리탁셀(paclitaxel)임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 74

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 독소루비신(doxorubicin)임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 75

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 암포테리신(amphotericin)임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 76

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 치료 활성을 보유하는 소형 분자를 포함하는 치료제인 것을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 77

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 항암제인 치료제임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 78

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, D는 타산(taxane)임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 79

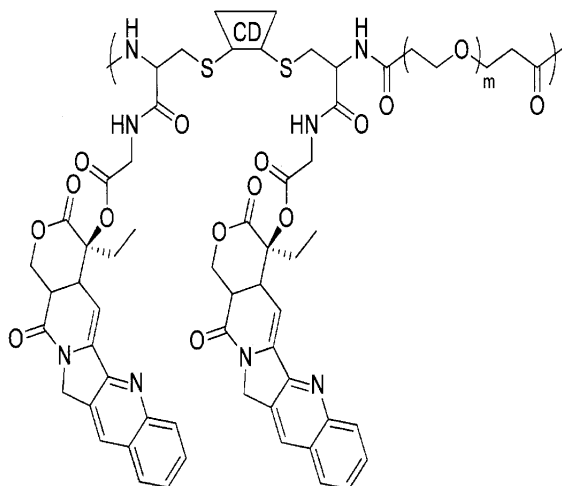
제 72항에 있어서, 상기 고분자 화합물 또는 서브유닛은 적어도 5중량%의 캄토테신을 포함함을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 80

제 72항에 있어서, 상기 고분자 화합물 또는 서브유닛은 적어도 10중량%의 캄토테신을 포함함을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

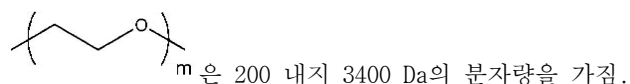
청구항 81

고분자 화합물의 서브유닛으로서, 이 서브유닛은 다음 화학식을 가지는 서브유닛:



여기서

CD는 사이클로덱스트린 부분을 나타내고;



청구항 82

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고분자 화합물 또는 서브유닛은 생분해성 또는 생부식성임을 특징으로 하는 고분자 화합물 또는 서브유닛.

청구항 83

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염을 포함하는, 암, 심혈관 질환, 염증 질환, 및 자가면역질환으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 제약학적 조성물.

청구항 84

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 염을 포함하는 암의 치료를 위한 제약학적 조성물.

청구항 85

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 따른 한 가지 이상 화합물의 치료 효과량을 포함하는 약제학적 제형 (pharmaceutical dosage form).

청구항 86

제 54항 내지 57항 중 어느 한 항에 따른 한가지 이상 화합물의 치료 효과량을 투여하여 인간을 제외한 동물을 치료하는 방법.

명세서

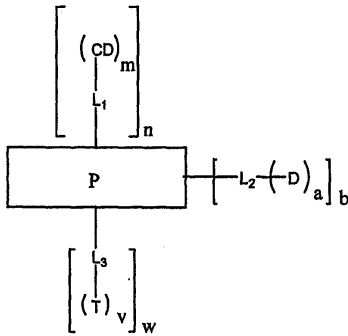
기술분야

[0001] 본원 발명은 소형 분자 치료적 전달을 위한 담체로서 고안된 중합체 화합물을 보유하는 치료적 사이클로덱스트린의 새로운 조성물 및 이들의 제약학적 조성물과 관련된다.

배경 기술

- [0002] 캄토테신(CAMPTOTHECIN)과 같은 몇몇 소형 분자 치료제의 약물 전달은 낮은 약리적 프로파일(profile) 때문에 문제가 되어 왔다.
- [0003] 이러한 치료제는 종종 낮은 수용해도를 가지며, 치료제의 생활성 형태는 치료제의 비활성 형태 또는 독성 부작용을 초래하는 높은 시스템 농도의 치료제와 평형 상태에서 존재한다. 이들의 전달에 관한 문제를 해결하고자 했던 몇몇 접근은 상기 치료제를 하이드록시프로필 메트아크릴레이트(HPMA), 폴리에틸렌글리콜, 그리고 폴리-L-글루탐산과 같은 수용성 중합체에 직접 결합시키는 것이었다. 몇가지 경우에서, 이러한 결합들은 상기 치료제의 생활성 형태를 용해 또는 안정화시키거나, 또는 상기 치료제의 높은 시스템 농도와 관련된 문제들을 해결하는 서방성 제형(sustained release formulation)을 달성하는데 성공적이었다.
- [0004] 상기 약물 전달 문제에 대한 또다른 접근은 상기 치료제와 사이클로덱스트린 또는 이들의 유도체 사이에 호스트/게스트(HOST/GUEST) 내포 복합체(inclusion complex)를 형성하는 것이었다. 사이클로덱스트린(α , β , γ) 그리고 이들의 산화된 형태는 좋은 수용성, 낮은 독성 그리고 낮은 면역 반응과 같은 독특한 물리-화학적 성질을 가지고 있다. 최근까지, 사이클로덱스트린을 가지는 약물전달에 관한 대부분의 연구는 거대분자 복합체를 형성하는 이들의 능력에 초점을 두어 왔는데, 여기에서 사이클로덱스트린은 치료 분자를 가지고 호스트/게스트 내포 복합체를 형성하며 이러한 게스트 분자들의 물리적, 화학적, 및/또는 생물학적 성질을 변화시킨다.
- [0005] 미국 특허 5,276,088호는 사이클로덱스트린 유도체를 폴리비닐 알콜 또는 셀룰로오스 또는 이들의 유도체와 반응시키거나, 또는 사이클로덱스트린 유도체를 비닐 아세테이트 또는 메틸 메트아크릴레이트와 공중합 시킴으로써 사이클로덱스트린-보유 중합체를 합성하는 방법을 설명하고 있다.
- [0006] 미국 특허 5,855,900호는 생분해성 사이클로덱스트린-보유 중합체를 설명하고 있다. 상기 특허는 복수의 약물-변형된 α , β , γ -사이클로덱스트린 그리고 사이클로덱스트린의 구조적 공동(structural cavity)을 통해 결합되는 선형 중합체 사슬을 포함하는 거대분자-구조의 생분해성 중합체 집합체를 개시한다.
- [0007] 캄토테신, 파크리탁셀(paclitaxel), 독소루비신(doxorubicin), 그리고 시클로포린 A와 같은 낮은 약리적 프로파일을 가진 소형 치료제의 전달에 대한 새로운 접근의 필요성이 계속 존재한다.
- [0008] <발명의 요약>
- [0009] 본원 발명은 중합체 결합의 약물 전달 담체로서 중합체 집합체가 치료적/생활성 제제와 공유결합적으로 커플된 것으로 정의된 새로운 구성과 관련된다. 한 양태에서 본원 발명은 생활성 부분을 방출하도록 생물학적 조건 하에서 절단되는 부속을 통하여 생활성 부분에 공유적으로 결합되는 수용성의 생체적합성 중합체를 포함하는 수용성의 생체적합성 중합체 집합체를 제공한다. 이러한 특정 구체예에서, 상기 중합체는 환형 구조를 연결하는 링커 부분(예컨대, 선형 또는 가지형 중합체, 바람직하게는 선형 중합체)과 교대하는 환형 부분을 포함한다. 상기 중합체는 다중양이온, 다중음이온, 또는 비이온성 중합체가 될 수 있다. 치료제, 진단제 또는 보조제가 될 수도 있는 상기 생활성 제제는 바람직하게는 집합체의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 또는 35중량%를 구성한다. 특정 구체예에서, 약물 방출비율은 주로 가수분해 비율에 의존한다. 특정 구체예에서, 약물 방출 비율은 주로 효소적 절단에 의존한다. 본원 발명은 이러한 치료제를 약물 전달에 사용하기 위한 사이클로덱스트린-보유 중합체 화합물을 제공한다. 본원 발명은 또한 표적화된, 예측가능한 그리고 조절된 비율로 치료제를 분해할 수 있는 약물 전달 조절에 사용하기 위한 화합물을 제공한다.
- [0010] 따라서, 본원 발명의 일 양태는 사이클로덱스트린 부분, 치료제 그리고 선택적인 리간드 표적화제제를 포함하는 중합체 결합이다. 상기 중합체는 선형 또는 가지형이 될 수 있으며, 사이클로덱스트린-보유 단량체의 중축합반응, 하나 이상의 사이클로덱스트린-보유 단량체와 사이클로덱스트린 부분을 포함하지 않는 하나 이상의 공단량체 사이의 공중합반응을 통하여 형성될 수도 있다. 더욱이, 본원 발명은 또한 사이클로덱스트린 부분이 이미 형성된 중합체에 합체됨으로써 형성되는 사이클로덱스트린-보유 중합체를 고려한다. 본원 발명에 의해 고려되는 상기 사이클로덱스트린 부분은 α , β , 또는 γ 사이클로덱스트린 그리고 이들의 산화된 형태를 제한없이 포함한다. 원하는 약물/중합체 비율에 따라, 상기 치료제는 중합 단계 이전에 선택적 링커를 통하여 단량체에 부착되거나, 선택적 링커를 통하여 중합체에 실질적으로 합체될 수도 있다. 또한 상기 표적 리간드는 중합 단계 이전에 선택적 링커를 통하여 단량체에 부착되거나, 또는 선택적 링커를 통하여 중합체에 실질적으로 합체되거나, 내포 복합체 또는 호스트-게스트 상호작용으로서 중합체에 부착될 수 있다.
- [0011] 더 상세히 설명하기 위하여, 본원 발명의 한 구체예에서는 화학식 I에 의해 대표되는 중합체 화합물을 보여준

다 :



[0012]

[0013] 여기에서 P는 선형 또는 가지형 중합체 사슬을 나타내고;

[0014] CD는 사이클로텍스트린 부분과 같은 환형 부분을 나타내고;

[0015] L₁, L₂ 그리고 L₃는, 각 경우 독립적으로 부재하거나 또는 링커기를 나타내고;

[0016] D는, 각 경우 독립적으로 치료제 또는 이들의 전구약물을 나타내고;

[0017] T는, 각 경우 독립적으로 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

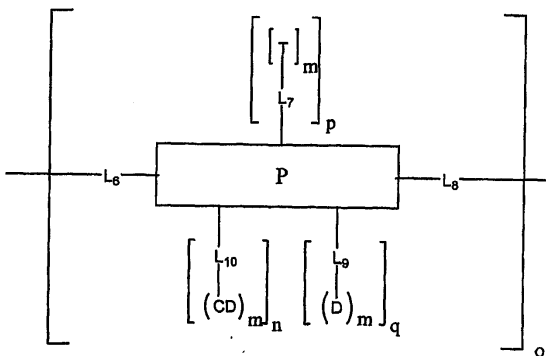
[0018] a, m, 그리고 v는, 각 경우 독립적으로 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 또는 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;

[0019] b는 1 내지 30, 000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15, 000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고;

[0020] n 그리고 w는, 각 경우 독립적으로 0 내지 30, 000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타낸다,

[0021] 여기서 상기 중합체 사슬은 사이클로텍스트린 부분을 포함하거나 n은 적어도 1이다.

[0022] 본원 발명의 또다른 구체예는 화학식 II에 의하여 대표되는 화합물이다:



[0023]

[0024] 여기서

[0025] P는 중합체의 단량체 단위를 나타내고;

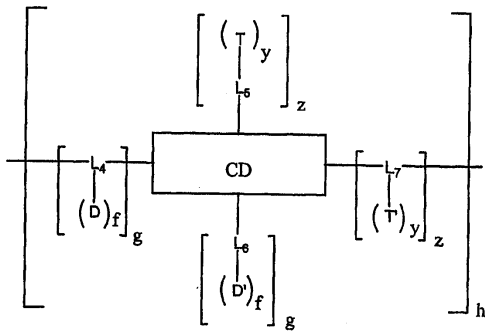
[0026] T는, 각 경우에 독립적으로 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

[0027] L₆, L₇, L₈, L₉, 그리고 L₁₀은 각 경우 독립적으로 부재하거나 또는 링커기를 나타내고;

[0028] CD는 각 경우 독립적으로 사이클로텍스트린 부분 또는 이들의 유도체를 나타내고;

[0029] D는 각 경우 독립적으로 치료제 또는 이들의 전구약물을 나타내고;

- [0030] m은 각 경우 독립적으로 1 내지 10(바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;
- [0031] o는 1 내지 3,000(바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고; 그리고
- [0032] p, n, 그리고 q는, 각 경우에 독립적으로, 0 내지 10(바람직하게는 0 내지 8, 0 내지 5, 0 내지 3, 0 내지 2) 범위의 정수를 나타낸다,
- [0033] 여기서 CD와 D는 각각 바람직하게는 화합물 안에서 적어도 한 부위에 배치된다(바람직하게는 적어도 5, 10, 25, 50, >100 부위).
- [0034] 본원 발명의 또다른 구체예는 화학식 III에 의하여 대표되는 화합물이다:



- [0035]
- [0036] 여기서
- [0037] CD는 사이클로텍스트린 부분, 또는 이들의 유도체와 같은 환형 부분을 나타내고;
- [0038] L₄, L₅, L₆, 그리고 L₇은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 링커기를 나타내고;
- [0039] D와 D'는 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 치료제 또는 이들의 전구약물을 나타내고;
- [0040] T과 T'는 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;
- [0041] f와 y는 각 경우에 독립적으로 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;
- [0042] g와 z는 각 경우에 독립적으로 0 내지 10 (바람직하게는 0 내지 8, 0 내지 5, 0 내지 3, 또는 0 내지 2) 범위의 정수를 나타내고; 그리고
- [0043] h는 1 그리고 30,000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고,
- [0044] 여기서 적어도 한가지 경우(바람직하게는 적어도 5, 10, 또는 적어도 20, 50, 또는 >100 경우)에 g는 0보다 큰 정수를 나타낸다.
- [0045] 본원 발명의 또다른 양태는 여기에서 기술된 상기 치료적 사이클로텍스트린-보유 중합체 접합체를 제조하는 방법이다.
- [0046] 본원 발명의 또다른 양태는 위에서 논의된 화합물 또는 중합체를 포함하는 제약학적 조성물이다.
- [0047] 본원 발명의 또다른 양태는 여기서 설명된 중합체 접합체를 포함하는 제약학적 제형이다.
- [0048] 본원 발명의 또다른 양태는 여기서 설명된 중합체 접합체를 치료효과량으로 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이다.
- [0049] 본원 발명의 또다른 양태는 여기서 설명된 중합체 접합체를 보유하거나 중합체 접합체에 관련된 키트(kit)를 제조, 인가, 또는 유통하는 것을 포함하는 제약학적 사업을 실시하는 방법이다.
- [0050] 특정 구체예에서, 이러한 치료적 중합체 접합체는 생체내에서 사용될 때, 치료제의 약물 안정성 및/또는 용해도를 향상시킨다. 더욱이 다양한 링커기로부터 선택함으로써, 상기 중합체 접합체는 상기 치료적 및/또는 생활성 제제의 방출 방법을 조절하거나, 또는 생체내에서 안정성 및/또는 치료적/생활성 제제의 치료 효능을 향상

시킨다. 특정 구체예에서, 상기 중합체 접합체는 생부식성 또는 생분해성이다.

[0051] <도면의 간단한 설명>

- [0052] 도 1은 중합체의 특성을 조절하기 위한 다양한 중합체 접합 방법들을 도시한다.
- [0053] 도 2는 약물-처리된 CD 중합체의 약물 방출 비율에 대한 펩티드 한계(tether) 길이의 효과를 도시한다.
- [0054] 도 3은 매어있는(tethering) 캄토테신이 캄토테신 안정도를 증진(예컨대 락톤 개환(ring-opening)을 저해)시키는 효과를 나타낸다.
- [0055] 도 4는 pH 7.4 KH₂PO₄ 완충 용액에서의 락톤 개환 연구를 도시한다.
- [0056] 도 5a와 5b는 중합시간 조정에 의한 중합 통제를 도시한다.
- [0057] 도 6은 37℃의 pH 1.1 ~ 13.1의 완충 용액에서 24시간 후 HG6와 HGGG6로부터의 CPT 방출을 도시한다.
- [0058] 도 7은 CD-BisCys-SS-Peg3400 중합체 분해에 대한 HPLC 분석을 보여준다.
- [0059] 도 8은 최고 비독성 용량(18 mg CPT/KG) 테스트에서, D5W, CPT, 이리노테칸(irinotecan), LGGG10에 대한 종양 성장 곡선을 시간 함수로써 도시하며, 이종이식 생쥐내에 있는 MTD에서 높은 분자량의 중합체 (HGGG6, HG6, HGGG10)를 가진 다른 세가지 접합체를 도시한다.
- [0060] 도 9는 HGGG6, HG6 그리고 HGGG10에 대한 이종이식 생쥐의 평균 종양 성장 곡선을 나타낸다.
- [0061] 도 10은 LGGG10와 HGGG10 각각이 9 mg CPT/kg 투여된 이종이식 생쥐의 평균 종양 성장 곡선을 나타낸다.
- [0062] 도 11은 이종이식 생쥐내의 MTD에서 높은 분자량의 중합체를 보유하는 D5W, CPT, 이리노테칸(irinotecan) 그리고 세가지 결합에 대한 평균체중(MBW)의 손실을 시간플롯 함수로 나타낸다.
- [0063] 도 12는 이종이식 생쥐에서 종양 크기(mg)에 대한 CPT농도(ng/mg 조직)의 상관관계를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

I. 개관

[0065] 본원 발명은 치료 약제의 전달을 위하여 고안된 치료적 사이클로텍스트린-보유 중합체 화합물의 새로운 조성물에 관련된다. 특정 구체예에서, 이러한 사이클로텍스트린-보유 중합체는 약물 안정성 및/또는 약물 용해도를 향상시키고/또는 독성을 감소시키며/또는 생체내에서 사용될 때 소형 분자 치료 효능을 향상시킨다. 특정 구체예에서, 상기 중합체는 캄토테신, 탁솔(taxol), 독소루비신, 그리고 암포테리신(amphotericin)과 같은 치료제의 전달에 사용될 수 있다. 더욱이, 다양한 링커기 및/또는 표적 리간드를 선택함으로써, 약물 전달 조절을 위해 상기 중합체의 약물 방출 비율을 감소시킬 수 있다. 본원 발명은 또한 여기에서 설명된 치료적 조성물로 대상을 치료하는 방법에 관련된다.

[0066] 본원 발명은 상기 중합체 화합물에 관련되거나 중합체 화합물을 함유하는 키트를 제조, 인가, 또는 유통하는 것을 포함하는 제약학적 사업을 실시하는 방법과도 또한 관련된다.

[0067] 더욱 일반적으로, 본원 발명은 생활성 부분을 방출하는 생물학적 조건하에서 절단되는 부착을 통하여 생활성 부분에 공유적으로 부착된 수용성의 생체적합성 중합체를 포함하는 수용성의 생체적합성 중합체 결합을 제공한다. 이러한 특정 구체예에서, 상기 중합체는 환형 구조를 연결하는 링커 부분(예컨대, 선형 또는 가지형 중합체, 바람직하게는 선형 중합체)을 교체하는 환형 부분을 포함한다.

[0068] 상기 환형 부분은 사이클로텍스트린, 크라운 에테르(예를 들어, 18-크라운-6, 15-크라운-5, 12-크라운-4 등), 시클릭 올리고펩티드(예를 들어, 5 ~ 10의 아미노산 잔류물을 포함하는), 크립탄드 또는 크립테이트(예를 들어, 크립탄드[2.2.2], 크립탄드-2,1,1, 그리고 이들의 복합체), 칼릭사렌(CALIXARENES), 또는 캐비탄드(cavitands), 또는 이들의 조합과 같은 적절한 환형 구조가 될 수 있다. 바람직하게는, 상기 환형 구조는 수용성이다(또는 수용성으로 변형된다). 예를 들어, 선형 중합체를 원하는 특정 구체예에서, 중합 조건하에서 상기 환형 구조가 선택되어, 정확하게 각 환형 구조의 두 부분이 링커 부분과 반응하여, 생성물 중합체는 적어도 각 부분의 네 가지 형태와 같은 교대하는 일련의 링커 부분 및 환형 부분을 포함하게 된다(또는 링커 부분 및 환형 부분으로 본질적으로 구성된다). 탈기능화된 적절한 환형 부분에는 상업적으로 이용가능한 및/또는 공지된 프로토콜을 사용하여 제조할 수 있는 많은 것들이 포함된다. 특정 구체예에서, 접합체들은 물에 대

한 용해도가 적어도 0.1 g/mL, 바람직하게는 적어도 0.25 g/mL이다.

[0069] 상기 중합체는 다중양이온성, 다중음이온성, 또는 비이온성 중합체이다. 다중양이온성 또는 다중음이온성 중합체는 각각 양성 또는 음성 전하를 가지는 적어도 하나의 부분을 가지고 있다. 이러한 특정 구체예에서, 상기 링커 부분과 상기 환형 부분 중 적어도 하나는 이러한 전하 부분을 포함하여, 모든 링커_부분 또는 환형 부분이 하전된 자리를 보유하게 된다.

[0070] 치료제, 진단제, 또는 보조제(방사선민감제, 또는 단독투여시 현저하게 활성이 부족하지만, 다른 치료제의 활성을 증진하는 화합물)가 될 수도 있는 상기 생활성 제제는 바람직하게는 적어도 접합체 중량의 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 또는 35%를 구성한다. 바람직한 구체예에서, 상기 중합체를 환자에게 투여하였을 때, 적어도 6시간, 바람직하게는 적어도 12 또는 18시간,이 지난 후에 생활성 제제가 방출되는 결과가 나타났다. 예를 들어, 상기 제제는 6시간 ~ 한달, 6시간 ~ 2주, 6시간 ~ 3일 등의 시간 주기로 방출될 수도 있다. 특정 구체예에서, 상기 약물 방출 비율은 주로 가수분해 비율(효소적 절단과 정반대로)에 의존하는데, 예를 들어, 상기 방출 비율은 가수분해성 효소의 존재하에서 5, 바람직하게는 2 미만으로 변화한다. 다른 구체예에서, 상기 약물 방출 비율은 주로 효소적 절단 비율에 의존할 수도 있다.

[0071] 본원 발명의 중합체 접합체는 생활성/치료제의 용해도 및/또는 안정성을 향상 시키고, 약물간 상호작용을 감소 시키며, 플라즈마 단백질을 보유하는 혈액 원소로 상호작용을 감소시키며, 면역원성을 감소 또는 제거하며, 신진대사로부터 제제를 보호하고, 약물-방출 동역학을 수정하고, 순환 시간을 향상시키며, 약물 반감기를 향상시키며(예를 들어, 혈청안에서 또는 종양과 같은 선택된 조직안에서), 독성을 희석시키고, 효능을 향상시키며, 서로 상이한 종, 종속 및/또는 인종의 대상에 걸쳐서 약물 신진대사를 표준화시키고, 및/또는 표적화된 운반물질을 특정 세포 또는 조직으로 제공하는데 유용하다. 잘 녹지 않는 및/또는 독성 화합물들은 본원 발명의 중합체 화합물로 결합시키는 것이 특히 유리할 수도 있다.

[0072] II. 정의

[0073] (a) 일반적인 용어들

[0074] 여기서 사용되는 '보조제'라는 용어는 그 자체로는 치료제적 가치가 거의 또는 전혀 없으나, 치료제의 효능을 증가시키는 화합물이다. 보조제의 예는 방사선민감제, 트랜스펙션-증진제(클로로퀸 그리고 이들과 비슷한 것), 화학주성제 (chemotactic agents) 그리고 화학유인물질(chemoattractants), 세포 접합 및/또는 세포 유동성을 수정하는 펩티드, 세포 투과화 제제, 다중약물 저항 억제제 그리고/또한 유출 펌프 억제제 등을 포함한다.

[0075] 여기서 사용되는 "촉진제"라는 용어는 관심 단백질의 생활성을 모방하거나 상위 조절하는(예컨대, 생활성을 증진하거나 보충하는) 제제를 말하거나, 또는 폴리펩티드 사이 또는 폴리펩티드와 또다른 분자(예컨대, 스테로이드, 호르몬, 핵산, 소형 분자 등)사이의 상호작용을 수행하거나 증진시키는(예컨대, 상호작용을 증진하거나 보충하는) 물질을 말한다. 촉진제는 적어도 한 가지 생활성을 가지는 야생형 단백질 또는 이들의 유도체가 될 수 있다. 촉진제는 또한 유전자 발현을 상향-조절하거나 적어도 한가지의 단백질의 생활성을 증가시키는 소형 분자가 될 수도 있다. 촉진제는 또한 관심 폴리펩티드와 또다른 분자(예컨대, 표적 펩티드 또는 표적 핵산)와의 상호작용을 증가시키는 소형 분자 또는 단백질이 될 수도 있다.

[0076] 여기서 사용되는 "길항제"라는 용어는 관심 단백질의 생활성을 하향-조절(예컨대, 억압하거나 억제하는)하는 제제, 또는 폴리펩티드 서로간 또는 다른 분자(예컨대, 스테로이드, 호르몬, 핵산 등) 서로간의 상호작용을 감소시키거나(예컨대, 비안정화 또는 감소) 억제/억압하는 제제를 말한다. 길항제는 또한 관심 유전자의 표현을 하향-조절하거나 야생형 단백질의 존재량을 감소시키는 화합물이 될 수도 있다. 길항제는 또한 관심 폴리펩티드와 또다른 분자들(예컨대, 표적 단백질 또는 핵산)과의 상호작용을 감소시키거나 억제시키는 소형 분자 또는 단백질이 될 수도 있다.

[0077] "생체적합성 중합체" 그리고 "생체적합성"이라는 용어는 중합체에 관계되어 사용될 때에는 당해 분야에 공지된 것이다. 예를 들어, 생체적합성 중합체는 그들 자신이 호스트(예컨대, 동물 또는 사람)에 대하여 독성을 띠지 않고, 단량체 또는 소량체 아단위 또는 호스트내 독성 농도에서 다른 부산물을 제조하는 비율로 분해되지도 않는(중합체가 분해된다면) 중합체를 말한다. 본원 발명의 특정 구체예에서, 생분해는 일반적으로 효과적으로 비-독성인 것으로 알려져 있는 유기체 내에서의 중합체 분해(예컨대, 단량체 아단위로 분해)와 관련된다. 그러나 이러한 분해로부터 생성되는 중간물질 소량체는 서로 상이한 독성학적 특성을 가지거나, 생분해는 중합체의 단량체 아단위를 제외한 분자를 생성하는 다른 생화학적 반응 또는 산화 반응에 관련된다. 결과적으로, 특정 구체예에서, 환자에게 이식 또는 주사하는 것과 같이 생체내에서 사용하고자 하는 생분해 가능한 중합체의 독

성은 하나 이상의 독성 분석을 한 이후에 결정된다. 목적 조성물이 생체적합성일 것으로 간주되기 위해 100%의 순도를 가져야 하는 것은 아니다. 그러므로, 목적 조성물은 생체적합성 중합체(예컨대, 중합체 및 다른 물질 그리고 여기서 설명된 첨가제를 포함하며 여전히 생체적합성인)를 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 그보다 더 적은 양으로 포함할 수도 있다.

[0078] 중합체 또는 다른 물질이 생체적합성인지를 결정하기 위하여, 독성 분석을 수행하는 것이 필요하다. 이러한 분석평가는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0079] 이러한 분석평가의 한 예는 GT3TKB 종양 세포와 같은 살아있는 암 세포를 가지고 다음의 방식으로 수행한다: 샘플을 1M NaOH 37℃에서 분해가 완전히 끝나는 것이 관찰 될 때까지 분해한다. 이후 상기 용액을 1M HCl로 중화한다. 상기 분해된 약 200 μ l의 다양한 농도의 샘플 생성물을 96-웰(well) 조직 배양판에 두고 104/웰 밀도로 인간 위암 세포(GT3TIB) 파종하였다. 상기 분해된 샘플 생성물을 GT3TKB 세포로 48시간 동안 배양하였다. 상기 분석 평가 결과를 조직-배양된 웰에서의 분해된 샘플의 농도에 대한 상대적 성장율(%)로 도시하였다. 또한, 피하 이식된 부분에서 염증 또는 현저한 자극을 일으키지 않음을 확인하기 위하여 본원 발명의 중합체 그리고 본원 발명의 제제를공지된 생체 테스트(흰쥐에 피하 이식)로 평가하였다.

[0080] "생분해가능한"이란 용어는 기술분야에 공지되어 있으며, 여기서 기술된 바와 같은 사용하는 동안 분해되는 중합체, 조성물 그리고 제조물을 포함한다. 생분해성 중합체는 사용하는 동안 분해된다는 점에서 생분해 되지않는 중합체와는 전형적으로 다르다. 특정 구체예에서, 이러한 용도는 생체내 치료와 같은 생체내 용도와 관계되어 있으며 그리고 다른 특정 구체예에서는 생체 밖의 용도와 관계되어 있다. 일반적으로, 생분해성에 기여할 수 있는 분해는 생분해성 중합체를 그의 구성성분 아단위로 분해하는 것 또는 중합체를 더 작은 중합체가 아닌 아단위로 소화하는 것(예컨대, 생화학적 과정에 의한 것)과 관련된다. 특정 구체예에서, 두 가지 서로 다른 생분해의 유형이 일반적으로 알려져 있다. 예를 들어, 생분해의 한 유형은 중합체 골격(backbone)에서의 결합(공유결합이거나 그밖의 결합이거나)의 절단과 관계한다. 이러한 생분해에서 단량체와 소량체가 전형적으로 생성되며, 훨씬 더 전형적으로, 하나 이상의 아단위가 연결되어 있는 중합체의 결합이 절단됨으로써 이러한 생분해가 발생한다. 대조적으로, 또다른 유형의 생분해는 부사슬에 대한 내부 결합(공유결합이거나 그밖의 결합) 또는 부사슬을 중합체 골격에 연결하는 내부결합의 분해와 관계된다. 예를 들어, 치료제 또는 중합체 골격에 부 사슬로써 결합된 다른 화학적 부분은 생분해에 의하여 방출된다. 특정 구체예에서, 일반적인 생분해 유형의 하나 또는 다른 하나 또는 두가지 모두는 중합체가 사용되는 동안 발생한다.

[0081] 여기서 사용되는 "생분해"라는 용어는 생분해의 일반적인 두가지 유형을 모두 포함한다. 생분해성 중합체의 분해율은 종종 이러한 중합체의 분자량, 결정도, 생체안정성, 가교 결합의 정도, 이식 조각의 물리적 특성(예컨대, 형태 및 크기), 투여 방법 및 투여 위치, 분해의 원인이 되는 결합의 화학적 성질을 포함하여 다양한 요소에 부분적으로 의존한다. 예를 들어, 분자량이 커질 수록, 결정도는 높아지며, 및/또는 생체안정성이 커질 수록, 생분해성 중합체의 생분해는 대체로 늦어진다. "생분해성"이란 용어는 "생부식성"으로 또한 정의되는 처리 공정 및 물질을 포함하고자 한다.

[0082] 생분해 가능한 중합체가 또한 그와 관련된 치료제 또는 다른 물질을 가지는 것을 특징으로 하는 특정 구체예에서, 이러한 중합체의 생분해율은 중합체가 가지는 치료제 또는 그와 관련된 다른 물질의 방출 비율에 의해 결정된다. 이러한 조건에서, 생분해율은 중합체의 화학적 성질 및 물리적 특성 뿐 아니라, 중합체에 결합되는 물질의 성질에도 의존한다. 목적 조성물의 분해는 분자내 결합의 절단(예컨대, 산화 및/또는 가수분해)뿐 아니라, 외부 포함 호스트와의 경쟁적 복합체 형성에 의한 호스트/게스트 복합체의 분열과 같은 분자간 결합의 분열도 포함한다.

[0083] 특정 구체예에서, 본원 발명의 중합체 제제는 원하는 적용예에서 수용가능한 기간동안 생분해된다. 생체내 치료와 같은 특정 구체예에서, 이러한 분해는 대체로 25℃ ~ 37℃ 온도의 pH 6 ~ 8의 용액에 약 1일, 3일, 5일, 15일, 1개월, 3개월, 6개월, 1년, 5년의 기간 미만의 기간동안 노출시키면 발생한다. 다른 구체예에서, 상기 중합체는 원하는 적용예에 따라서 약 1시간 내지 몇주의 기간동안에 분해된다.

[0084] 여기서 사용되는 "생부식성"이란 용어는 원하는 연장된 시간에 걸쳐서 치료제의 일관된 효과량을 표적 조직에 전달하는 중합체를 말한다. 그러므로 한 양태에서 호스트 조직 등과 같은 생물학적 환경에서 본원 발명에 따른 중합체는 호스트의 염증반응하에서 그리고 염증 반응에 비례하여 산화적 화학종 및 가수분해 효소에 도입된다. 이는 공유 결합의 절단을 통하여 치료제를 방출시키는 결과가 된다. 그러므로 특정 구체예에서, 본원 발명 물질은 여기서 상기된 바에 따라 분해되는 포유동물 고유의 창상치료 재생과정을 이용하게 된다.

- [0085] 생분해성 중합체 폴리락틱 애시드, 폴리글리콜릭 애시드, 그리고 폴리락틱-글리콜릭 애시드 공중합체(PLGA)는 나노입자 제제로 널리 연구되어 왔다. 이러한 중합체는 신체에 이식할 때 간단하게 가수분해되는 폴리에스테르이다. 이러한 가수분해 생성물은 생물학적으로 적합하고 대사가 가능한 부분(예컨대, 락틱 애시드 및 글리콜릭 애시드)이며, 이들은 결국 시트르산 회로에 의하여 신체로부터 제거된다. 중합체 생분해 생성물은 매우 느린 속도로 형성되며, 정상적인 세포 기능에 영향을 미치지 않는다. 이러한 중합체로 연구한 몇가지 이식 연구들은 세포간질, 소핵구, 골격 이식 물질, 외과적 봉합사의 형태, 그리고 또한 장기 효능의 피임 형태의 적용예에 사용되는 약물 전달 적용예에서 안전함이 증명되었다. 이러한 중합체는 또한 인공 장기를 위한 이식 물질로서 사용되며, 최근에는 조직 엔지니어링 연구에서 기저막으로 사용된다(Nature Med. 824-826 (1996)). 또한 이러한 중합체는 다양한 적용예에서 타임-테스트 되어왔으며, 인간을 위한 용도로 안전함이 증명되었다. 가장 중요한 것은, 이러한 중합체는 인간을 위한 용도로 FDA-승인되었다.
- [0086] 중합체가 생체내에서 제약학적 활성제의 전달에 사용될 때, 중합체 자체는 비독성이어야 하며, 중합체는 체액에 의하여 부식되므로 비독성 분해 생성물로 분해되어야 함이 필수적이다. 그러나 많은 합성 생분해성 중합체들은 생체내에서 분해시 주변 조직과 상호 반응하는 소량체 및 단량체를 생성한다 (D. F. Williams, J. Mater. Sci. 1233 (1982)). 손상되지 않은 중합체 담체 및 이들의 분해 생성물의 독성을 최소화하기 위하여, 중합체는 자연적으로 발생하는 대사산물에 기초하도록 고안되어 왔다. 아마도 이러한 중합체 중에서 가장 광범위하게 연구된 구체예들은 락틱 애시드 또는 글리콜릭 애시드로부터 유도된 폴리에스테르와 아미노산으로부터 유도된 폴리아마이드일 것이다.
- [0087] 수많은 생분해성 중합체가 알려져 있으며, 약제의 조절된 방출에 사용되고 있다. 예컨대, 이러한 중합체는 미국 특허 4,291,013; 4,347,234; 4,525,495 ; 4,570,629; 4,572,832; 4,587,268; 4,638,045; 4,675,381; 4,745,160; 5,219,980호에 기술되어 있다.
- [0088] 생체가수분해성 결합(예컨대, 에스테르, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 또는 이미드)은 생리학적 조건하에서 절단되는(예컨대, 에스테르는 하이드록시산 및 카르복시산을 형성하기 위하여 끊어진다) 결합을 말한다. 생리학적 조건은 소화관(예컨대, 위, 장 등)의 산 및 염기성 조건, 종양의 산성 조건, 효소적 절단, 신진대사, 그리고 다른 생물학적 과정을 포함하며, 바람직하게는 포유류와 같은 척추동물에서의 생리학적 조건을 말한다.
- [0089] 여기서 사용되는 "공단량체 A 전구물질", "링커", "링커기", 그리고 "링커 부분"은 사이클로텍스트린 단량체 전구물질 또는 두가지 환형 부분을 서로 연결하는 다른 적절한 환형 부분과 반응하는 곧은 사슬 또는 가지형 사슬, 대칭 또는 비대칭 화합물을 말한다. 특정 구체예에서, 공단량체 A 전구물질은 반응을 통해 적어도 두가지 작용기를 보유하는 화합물이며, 그리하여 사이클로텍스트린 단량체의 연결이 생성된다. 각 공단량체 A 전구물질의 동일하거나 상이한, 말단이거나 내부에 있는 작용기의 예에는 아미노산, 이미다졸, 하이드록실, 티오, 아실 할라이드, $-C=C-$, 또는 $-C-C-$ 기와 이들의 유도체를 제한없이 포함한다. 바람직한 구체예에서, 두가지 작용기는 동일하고 공단량체의 말단에 위치한다. 특정 구체예에서, 공단량체 A 전구물질은 반응을 통하여 적어도 하나의 작용기를 가지는 하나 이상의 부속기(pendant group)를 포함하며, 그리하여 치료제 또는 표적 리간드의 연결이 생성되거나 가지형 중합이 생성된다. 각 공단량체 A 전구물질 부속기의 동일하거나 상이한, 말단이거나 내부에 있는 작용기의 예에는 아미노산, 이미다졸, 하이드록실, 티올, 아실 할라이드, 에틸렌, 그리고 에틸기 및 이들의 유도체를 제한없이 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 부속기는 사슬 또는 고리안에 하나 이상의 헤테로원자(예컨대, N, O, S)를 선택적으로 보유하는 (비)치환된 가지형, 환형 또는 곧은 사슬 C1-C10 (바람직하게는 C1-C6)알킬, 또는 아릴알킬이다.
- [0090] 공단량체 A 전구물질을 사이클로텍스트린 단량체 전구물질과 공중합할 때, 두개의 사이클로텍스트린 단량체는 하나의 사이클로텍스트린 단량체의 제 1위 하이드록실 면이 또다른 사이클로텍스트린 단량체의 제 1위 하이드록실 측면에 결합하고, 하나의 사이클로텍스트린 단량체의 제 2 위 하이드록실 측면이 또다른 사이클로텍스트린 단량체의 제 2 위 하이드록실 측면에 결합하고, 하나의 사이클로텍스트린 단량체의 제 1위 하이드록실 측면이 또다른 사이클로텍스트린 단량체의 제 2위 하이드록실 측면에 결합함으로써 서로 연결된다. 따라서 이러한 연결 조합들은 최종 공중합체에 존재하게 된다. 공단량체A 전구물질과 최종 공중합체의 공단량체 A 모두는 중성, 양이온성(예컨대, 4차 암모늄기와 같은 양성자화 작용기를 보유함으로써), 또는 음이온성(예컨대, 설페이트, 포스페이트, 보리네이트 또는 카르복실레이트와 같은 탈양성자화 작용기를 보유함으로써)이 될 수 있다. 공중합체의 공단량체 A의 전하는 pH 조건을 조절함으로써 조절할 수 있다. 적절한 공단량체 A 전구물질의 예에는 숙신이미드(예컨대, 디티오비스(숙신이미딜 프로피오네이트) DSP, 그리고 디숙신이미딜 서베레이트(DSS)), 글루타메이트, 그리고 아스파테이트를 제한없이 포함한다.

- [0091] 본원 발명의 사이클로텍스트린-보유 중합체는 선형, 가지형 또는 합체된 형태이다. 여기서 사용되는 "선형 사이클로텍스트린-보유 중합체"라는 용어는 (α , β , 또는 γ) 중합체 사슬안에 주입되는 사이클로텍스트린 분자, 또는 이들의 유도체를 포함하는 중합체를 말한다. 여기서 사용되는, "합체된 사이클로텍스트린-보유 중합체"라는 용어는 (α , β , 또는 γ) 중합체 사슬 중에 부속되어 있는 사이클로텍스트린 분자, 또는 이들의 유도체를 포함하는 중합체를 말한다. 여기서 사용되는 "합체된 중합체"라는 용어는 중합체 골격을 따라서 부속 기로써 부착되어 있는 추가 부분을 가지는 중합체 분자를 말한다. "합체된 중합"이라는 용어는 부사슬이 중합체 사슬로 합체되고, 부사슬은 하나 또는 여러개의 다른 단량체로 구성되는 중합을 나타낸다. 예를 들어 용해도, 녹는점, 물 흡수성, 젖음성, 기계적 성질, 흡착 거동, 등과 같은 생성된 합체 공중합체의 성질은 합체된 단량체의 유형 및 단량체량의 함수로서 최초의 중합체의 성질로부터 정확하게 유도된다. 여기서 사용되는 "합체율"이란 용어는 중합체의 합체된 질량에 대한 합체된 단량체량의 중량%를 의미한다. 여기서 사용되는 가지형 사이클로텍스트린-보유 중합체는 복수의 분기점을 가지는 중합체 골격을 말하며, 여기서 각각의 분기점은 중합체 골격의 또다른 가닥의 시작점이며, 중합체 골격의 각 부분은 사슬에 합체되거나 사슬로 투입되는 복수의 (α , β , 또는 γ) 사이클로텍스트린 분자 또는 이들의 유도체를 가질 수 있다.
- [0092] "사이클로텍스트린 부분"이라는 용어는 (α , β , 또는 γ) 사이클로텍스트린 분자 또는 이들의 유도체를 말하며, 이것은 산화 또는 환원된 형태로 존재한다.
- [0093] 사이클로텍스트린 부분은 선택적 링커를 포함할 수 있다. 선택적 치료제 및/또는 표적 리간드는 선택적 링커를 통하여 이러한 부분에 추가적으로 연결된다. 상기 연결은 공유적 연결(생체가수분해성 결합(예를 들어, 에스테르, 아마이드, 카바메이트, 그리고 카보네이트)을 통해 선택적으로)일 수도 있고, 또는 사이클로텍스트린 유도체와 치료제 및/또는 표적 리간드 또는 각각의 선택적 링커 간의 호스트-게스트 복합체 일수도 있다. 사이클로텍스트린 부분은 하나 이상의 탄화수소 부분, 바람직하게는 직접(예컨대, 탄화수소 연결을 통해) 또는 링커기를 통하여 환형 중심에 부착된 갈락토오스와 같은 간단한 탄화수소부분을 추가로 포함한다.
- [0094] "ED₅₀"이라는 용어는 최고 반응 또는 최고 효능의 50%를 내는 약물의 용량을 의미한다.
- [0095] 대상 치료방법에 관한 목적 화합물의 '효과량'이란 목적 화합물을 원하는 용량의 일부분으로 투여하였을 때, 그 처방이 상기 치료에 대해 임상적으로 허용되는 기준에 따른 이익 또는 특정 이상의 예방을 제공하는 목적물 제조에 있어서의 치료량을 말한다.
- [0096] "건강관리 공급자"란 용어는 개인, 단체 등에 건강관리 서비스를 공급하는 개인 또는 기관을 말한다. "건강관리 공급자"의 예에는 의사, 병원, 연속적 보호 체계형 노인 공동체, 숙련된 간호 시설, 아급성 간호 시설, 진료소, 다중특수 진료소, 자치 이동센터, 가정 건강 기관, 그리고 HMO'S를 포함한다.
- [0097] 여기서 사용되는 "사용설명서"는 키트에 관계된 관련 물질 또는 관련 방법을 설명하는 기록을 의미한다. 이러한 물질들은 다음의 임의의 조합을 포함할 수 있다: 배경 정보, 구성요소 리스트 및 이들의 입수 정보(구매 정보 등등), 키트를 사용하기 위한 간단한 또는 자세한 프로토콜, 문제-해결, 참고문헌, 기술적 지원, 그리고 다른 관련 기록들. 사용설명서는 키트와 함께 공급되거나 별개의 구성 요소로 공급될 수 있으며, 서류 형태 또는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기억 장치 또는 인터넷 웹사이트로부터 다운로드되거나 또는 기록된 프리젠테이션과 같은 전자적 형태로 공급될 수 있다. 사용설명서는 하나 또는 여러개의 기록을 포함할 수 있으며, 미래의 업데이트를 포함하도록 되어있다.
- [0098] 여기서 사용되는 "키트"는 키트를 구성하는 적어도 두개의 구성요소의 집합(collection)을 의미한다. 함께, 상기 구성요소들은 주어진 목적을 위한 기능단위를 구성한다. 각각의 구성요소들은 함께 또는 개별적으로 물리적으로 일괄된다. 예를 들어, 키트를 사용하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트는 다른 개별적인 구성요소를 가지는 사용설명서를 물리적으로 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다. 대신에 사용설명서는 별개의 구성 요소로 공급될 수 있으며, 서류 형태 또는 컴퓨터로 읽을 수 있는 기억 장치 또는 인터넷 웹사이트로부터 다운로드되거나 또는 기록된 프리젠테이션과 같은 전자적 형태로 공급될 수 있다.
- [0099] "LD₅₀"이라는 용어는 시험 대상의 50%에서 치사적인 약물의 용량을 의미한다.
- [0100] 목적 방법에 의하여 치료된 "환자" 또는 "대상"은 인간 또는 인간이 아닌 대상 중 어느 하나를 의미할 수 있다.
- [0101] 본원 발명의 "중합"은 올레핀 치환반응과 같은 금속-촉매 중합, 그리고 당업자에게 알려져 있는 다른 중합 반응 뿐 아니라, 이중작용기성 분자[나일론의 형성과 유사한, 예를 들어, 서로 반응하는 둘 이상의 상이한 반응

부분(그러나 바람직하게는 공간적 배치, 평면적 배치, 또는 다른 제한에 의하여 분자 내부적으로 반응하는 것을 선호하지 않는)을 가지는 반응 분자, 또는 둘 이상의 상이한 반응 화합물, 상이한 화합물(즉, 분자사이의)의 반응 부분과만 반응하는 둘 이상의 반응 부분을 가지는 각각의 화합물)]의 반응, 라디칼, 음이온성, 그리고 양이온성 메카니즘을 포함한다.

[0102] "예방적 또는 치료적" 치료는 기술분야에 공지되어 있으며, 목적 조성물의 하나 이상의 호스트에 투여하는 것을 포함한다. 만약 원치 않는 조건의 임상적 발현(예컨대, 호스트 동물의 질병 또는 다른 원치 않는 상태)에 앞서 투여되었다면, 이후에 상기 처리는 예방적인 것(즉 그것은 원치 않는 조건의 진행에 대하여 호스트를 보호하는 것)인데, 반면에 만약 원치 않는 조건의 발현이 있는 후에 투여되었다면, 상기 치료는 치료적인 것(즉, 존재하는 원치 않는 조건 또는 이들의 부작용을 감소하고, 개선하거나 안정화시키고자 하는 것)이 된다.

[0103] "예방"은 기술분야에 공지되어 있으며, 국소 재발(예컨대, 통증), 암과 같은 질병, 심장 마비와 같은 증후군 복합체, 또는 다른 의학적 조건과 관계하여 사용할 때에는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있고, 조성물을 받지 않은 대상과 비교하여 대상 내에서의 의학적 증후 조건의 빈도를 감소시키는 조성물의 투여를 포함하며, 또는 대상 내에서의 의학적 증후 조건들의 발현을 연기시킨다. 그러므로, 예를 들어, 암의 예방은 예방 처리되지 않은 대조 개체에 비교하여 예방적 처리를 받은 환자의 개체에서 발견가능한 종양의 성장수를 감소시키고/또는 예컨대 통계적 및/또는 의학적 상당량으로 예방처리 되지 않은 대조 개체에 대한 예방처리 된 개체 중의 발견 가능한 종양 성장의 출현을 연기시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 감염의 예방은 예방처리 되지 않은 대조 개체에 대하여 예방처리된 개체 중의 감염 진단의 수를 감소시키는 것 및/또는 예방처리 되지 않은 대조 개체에 대하여 예방처리된 개체 중의 감염 증후의 발병을 연기시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 통증 예방은 통증 빈도의 감소 또는 대안적으로 통증의 연기를 포함하며, 예방처리 되지 않은 대조 개체에 대하여 예방처리된 개체 중의 대상이 경험하는 통증 감각을 감소 또는 연기시키는 것을 포함한다.

[0104] 여기서 사용되는 "치료제"라는 용어는 유기체(인간 또는 인간이 아닌 동물)에 투여될 때, 국소적 및/또는 전신적 작용에 의하여 원하는 약물적, 면역적, 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 물질의 합성적 또는 자연적으로 발생하는 생물학적 활성 화합물 또는 조성물을 포함한다. 그러므로 이러한 화합물 또는 단백질, 펩티드, 호르몬, 핵산, 유전자구조 등과 같은 분자를 포함하여 전통적으로 약물, 백신, 그리고 생물의학체제로 간주되는 화학물질을 포함한다. 더 상세하게는, "치료제"는 보조제; 항생제와 항바이러스제와 같은 항-감염제; 진통제 및 진통제 조합, 식욕 감퇴제, 소염제, 항간질제, 국조 및 전신 마취제, 수면제, 진정제, 항정신병 치료제, 신경이완제, 항우울제, 항불안제, 길항제, 뉴런 봉쇄 약물, 항콜린제 및 콜린 자극제, 항무스카린제 및 무스카린제, 항아드레날린제, 항부정맥제, 항고혈압제, 호르몬제, 영양제, 항관절염제 및 항천식제, 항경련제, 항히스타민제, 제토제, 항암제, 항소양제, 해열제; 진경제, 심혈관 제제(갈슘 채널 길항제, β -차단제, β -항진제 그리고 항부정맥제), 항고혈압제, 이뇨제, 혈관확장제; 중추 신경계 자극제; 기침 및 감기 제제; 소염제; 진단제; 호르몬제; 골성장 촉진제 및 골 재흡수 저해제; 면역억제제; 근육 이완제; 정신자극제; 진정제; 정신안정제; 단백질, 펩티드, 그리고 이들의 단편들(자연적으로 발생하거나, 화학적으로 합성되거나 재조합적으로 생성되는); 핵산 분자(둘 이상의 뉴클레오타이드의 중합체 형태, 이중- 및 단일-가닥 분자 모두를 포함하는 리보뉴클레오타이드(RNA) 또는 디옥시리보뉴클레오타이드(DNA) 중 어느 하나, 유전자 구조, 표현형벡터, 상보적 분자 등). 소형 분자(예컨대, 독소루비신) 및 예를 들어 단백질과 효소와 같은 다른 생물학적 활성 거대분자를 포함하는 모든 주요한 치료 분야에서 사용하기 위한 화합물 또는 조성물을 포함한다. 상기 제제는 다른 분야 뿐 아니라 식물을 다루는 농업 및 그 응용, 수의학을 포함하여 의학적으로 사용되는 생물학적 활성 제제가 될 수 있다. 치료제라는 용어는 또한 제한없이 약제; 비타민; 미네랄 보충제; 질환 또는 질병의 처치(treatment), 예방, 진단, 치료 또는 완화; 또는 신체의 기능 또는 구조에 영향을 미치는 물질들; 또는 전구-약물을 포함하는데, 이들은 미리 결정된 생리학적 조건에 놓여진 이후에 생물학적으로 더욱 활성화되게 된다.

[0105] 여기서 사용되는 "낮은 수용해도"라는 용어는 물에서 잘 녹지 않는 성질을 가지는 물에 대한 불용성 화합물을 말하는데, 즉, 생리학 pH(6.5-7.4)에서 용해도가 5mg/ml 미만인 것을 말한다. 바람직하게는, 이들의 물 용해도는 1 mg/ml 미만이며, 더욱 바람직하게는 0.1 mg/ml 미만이다. 상기 약물은 물에서 분산될 때 안정한 것이 바람직하며; 그렇지 않은 경우 냉동건조 되거나 분사-건조된 고체 형태가 바람직 하다.

[0106] 몇가지 바람직한 물-불용성 약물의 예에는 사이클로스포린(사이클로스포린 A)을 포함한 시클로스포린과 같은 면역억제제, 면역활성제, 항바이러스제, 항진균제, 항암제, 진통제 및 소염제, 항생제, 간질제, 마취제, 수면제, 안정제, 항정신병제, 신경이완제, 항우울제, 항불안제, 항경련제, 길항제, 뉴런 봉쇄 제제, 콜린억제제 및 콜린 자극제, 항무스카린제 및 무스카린제, 항고혈압제, 호르몬제, 그리고 영양제를 포함한다. 이들 및 다른 적절한 약물에 대한 상세한 설명은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Mack

Publishing Co. Philadelphia, Pa 에 설명되어 있다.

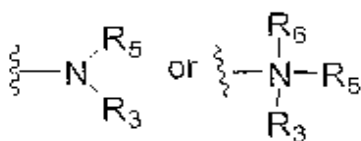
- [0107] "치료 계수"라는 용어는 LD_{50}/ED_{50} 으로 정의된 약물의 치료 계수를 말한다.
- [0108] 치료 방법에 관하여 화합물의 "치료효과량"이란 원하는 처방량의 일부로서 투여할 때 치료되는 질병 또는 질병 상태 또는 미용의 목적(예컨대, 임의의 의학적 처리에도 적용가능한 적당한 이익/위험 비율로)으로 임상적으로 허용되는 기준에 따라 증후를 약화시키고, 상태를 호전시키며, 또는 질병 상태의 발현을 늦추어주는 그 제조에 있어서의 화합물의 양을 말한다.
- [0109] 치료방법에 관하여 화합물의 치료 효과적 일일 복용량이란 원하는 처방량의 일부로서 투여할 때 치료되는 질병 또는 질병상태 또는 미용의 목적(예컨대, 임의의 의학적 처리에도 적용가능한 적당한 이익/위험 비율로)으로 임상적으로 허용되는 기준에 따라 증후를 약화시키고, 상태를 호전시키며, 또는 질병 상태의 발현을 늦추어주는 그 제조에 있어서의 화합물의 양을 말한다.
- [0110] **(B) 화학적 용어**
- [0111] 지방족 사슬은 아래와 같이 정의된 알킬, 알케닐, 그리고 알킬닐 클래스를 포함한다. 곧은 일직선의 지방족 사슬은 분기되지 않은 탄소 사슬 라디칼에 제한된다. 여기서 사용되는 "지방족 기"라는 용어는 곧은 사슬, 가지형-사슬, 또는 고리형 지방족 탄화수소를 말하며, 알킬기, 알케닐기, 그리고 알킬닐기와 같은 포화 및 불포화된 지방족 기를 포함한다.
- [0112] 알킬은 특정된 개수의 탄소 원자를 가지거나, 만약 특별한 기재가 없다면 최고 30개의 탄소 원자를 가지는 완전히 포화된 가지형 또는 비가지형 탄소 사슬 라디칼을 말한다. 예를 들어, 1 ~ 8개의 탄소원자의 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 그리고 옥틸, 그리고 이러한 라디칼의 위치 이성질체를 말한다. 10 ~ 30개의 탄소 원자의 알킬은 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 에이코실, 헨에이코실, 도코실, 트리코실 그리고 테트라 코실을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 곧은 사슬 또는 가지형 사슬 알킬은 골격에 30개 또는 그보다 더 적은 수의 탄소원자를 가지며(예컨대, 곧은 사슬에 C1-C30, 가지형 사슬에 C3-C30), 더욱 바람직하게는 20개 또는 20개보다 적다. 유사하게, 바람직한 사이클로알킬은 고리 구조에서 3 ~ 10개의 탄소 원자를 가지며, 더욱 바람직하게는 고리 구조 안에서 5,6 또는 7개의 탄소를 가진다.
- [0113] 예를 들면, 더욱이 본원 명세서 및 청구항 전체에서 사용되는 "알킬" (또는 "저급 알킬")이라는 용어는 "치환되지 않은 알킬" 과 "치환된 알킬"모두를 포함하고자 하는데, 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소에 수소를 치환하는 치환물질을 가지는 알킬 부분을 말한다. 예를 들어, 이러한 치환체는 할로젠, 하이드록실, 카르보닐(카르복실, 알콕시카보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오키르보닐(티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕시,포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 시아노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 설페이트, 설프네이트, 설프아모일, 설프아미도, 설프닐, 헤테로사이클릴, 아랄킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 부분을 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬에 치환된 상기 부분들은 적절하다면 그 자체로 치환될 수 있음이 당업자에게 알려져 있을 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환체는 에스테르, 알킬티오, 카르보닐(케톤, 알데히드, 카르복실레이트, 에스테르를 포함하는), $-CF_3$, $-CN$ 등 뿐만 아니라 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트를 포함하는), 설프닐(설페이트, 설프아미도, 설프아모일 그리고 설프네이트를 포함하는), 그리고 시릴기를 포함할 수 있다. 대표적인 치환된 알킬이 다음에 설명되어 있다. 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕실, 알킬티오, 아미노알킬, 카르보닐-치환된 알킬, $-CF_3$, $-CN$ 등으로 추가로 치환될 수 있다.
- [0114] 만약 탄소의 개수가 특정되어 기입되지 않았다면, 여기서 사용되는 "저급알킬"은 상기 정의된 바와 같이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 그리고 테르트-부틸과 같은 골격 구조안에 1 ~ 10개의 탄소, 더욱 바람직하게는 1 ~ 6개의 탄소 원자를 가지는 알킬기를 의미한다. 유사하게, "저급 알케닐" 및 "저급 알킬닐"은 유사한 사슬 길이를 가지고 있다. 적용에 전체에 걸쳐, 바람직한 알킬기는 저급 알킬이다. 바람직한 구체예에서, 알킬로서 여기서 고안된 치환체는 저급 알킬이다.
- [0115] "알킬티오"라는 용어는 상기 정의된 바와 같이 부착된 황 라디칼을 가지고 있는 알킬기를 말한다. 바람직한 구체예에서, "알킬티오"부분은 $-(S)-알킬$, $-(S)-알케닐$, $-(S)-알킬닐$, 그리고 $-(S)-(CH_2)_m-R1$ 중의 하나로 대표되며, 여기서 m과 R1은 아래에서 정의되어 있다. 대표적인 알킬티오기는 메틸티오, 에틸티오 등을 포함한다.

[0116] 알케닐은 특정된 탄소 원자수를 가지는 가지형 불포화 탄소 사슬 또는 가지형 탄소 사슬을 말하거나, 명세서에 탄소 원자 수에 관한 제한이 없다면, 최고 26개까지의 탄소 원자를 가지는 가지형 사슬을 말한다; 그리고 라디칼 안에 하나 이상의 이중결합을 가지는 가지형 사슬을 말한다. 6 ~ 26개의 탄소 원자를 가지는 알케닐은 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 디세닐, 언디세닐, 도데닐, 트리디세닐, 테트라디세닐, 펜타디세닐, 헥사디세닐, 헵타디세닐, 옥타디세닐, 노나디세닐, 에이코세닐, 헤네이코세닐, 도코세닐, 트리코세닐 그리고 테트라코세닐에 의하여 다양한 이성질체 형태로 대표되는데, 여기서 불포화 결합은 라디칼 내의 어디에서라도 위치할 수 있으며, 이중결합에 관한 (Z) 또는 (E) 배열(configuration) 중 어느 하나를 가질 수 있다.

[0117] 알킬닐은 알케닐 범주의 하이드로카르빌 라디칼을 말하지만, 라디칼안에 하나 이상의 삼중 결합을 가지고 있다.

[0118] 여기서 사용되는 "알콕실" 또는 "알콕시"라는 용어는 아래에서 정의된 바와 같이 그에 부착된 산소 라디칼을 가지고 있는 알킬기를 말한다. 대표적인 알콕실기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 테르트-부톡시 등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의하여 두 개의 탄화수소가 공유적으로 연결된 것이다. 따라서 알킬을 에테르로 만드는 알킬의 치환체는 -O-알킬, -O-알케닐, -O-알킬닐, -O-(CH₂)_m-R1 중의 하나로 대표될 수 있는 것과 같은 알콕시이거나 알콕시의 유사형태이며, 여기에서 m과 R1은 아래에 설명되어 있다.

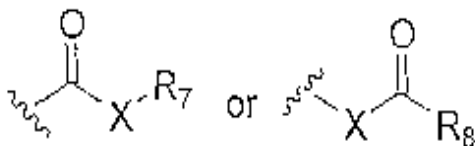
[0119] "아민" 그리고 "아미노"라는 용어는 기술분야에 잘 알려져 있으며, 치환되지 않은 아민과 치환된 아민 모두를 말하는데, 예를 들어, 다음의 일반적인 화학식에 의해 대표될 수 있는 부분이다:



[0120]

[0121] 여기서 R3, R5 그리고 R6는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R1을 나타내며, R3 그리고 R5는 N 원자를 가지고 고리 구조에서 4 ~ 8개의 원자를 가지는 완전한 헤테로사이클(heterocycle)에 서로 부착시킨다; R1은 알케닐, 아릴, 사이클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클일 또는 폴리시클일을 나타낸다; 그리고 m은 0 또는 1 ~ 8의 범위에 있는 정수이다. 바람직한 구체예에서, R3 또는 R5 중 하나만이 카르보닐이 될 수 있는데, 예컨대 R3, R5 그리고 질소는 서로 이미드를 형성할 수 없다. 더욱 바람직한 구체예에서도, R3와 R5 (그리고 선택적으로 R6) 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R1을 나타낸다. 그러므로 여기서 사용되는 "알킬아민"이란 용어는 아래에서 정의된 바와 같이 그에 부착된 치환된 또는 치환되지 않은 알킬을 가지는, 즉 적어도 R3와 R5중 하나는 알킬기인 아민기를 말한다. 특정 구체예에서, 아미노기 또는 알킬아민은 pKa > 7.00을 가지는 염기이다. 이러한 작용기의 양성화된 형태는 물에 대하여 7.00 이상의 pK를 가진다.

[0122] "카르보닐"이라는 용어는 기술분야에 공지되어 있으며, 다음의 일반적 화학식에 의하여 대표될 수 있는 부분을 포함한다:



[0123]

[0124] 여기서 X는 결합이거나 산소 또는 황을 나타내며, R7은 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R1 또는 제약학적으로 허용될 수 있는 염을 나타내고, R8은 수소, 알킬, 알케닐 또는 -(CH₂)_m-R1을 나타내고, m과 R1은 상기 정의된 바이다. X가 산소이고, R7 또는 R8이 수소가 아니면, 화학식은 "에스테르"를 나타낸다. X가 산소이고, R7이 상기 정의된 바이면, 그 부분은 여기에서 카르복실기를 의미하고, 특히 R7이 수소일 때, 화학식은 "카르복시산"을 나타낸다. X가 산소이고, R8이 수소이면, 화학식은 "포메이트"를 나타낸다. 일반적으로 상기 화학식의 산소 원자가 황으로 대체되면, 화학식은 "티오키르보닐"기를 나타낸다. X가 황이고 R7 또는 R8이 수소가 아니면, 화학식은 "티오에스테르"기를 나타낸다. X가 황이고 R7이 수소이면, 화학식은 "티오키르복시산"기를 나타낸다. X가 황이고 R8이 수소이면, 화학식은 "티오포메이트"기를 나타낸다. 반면에, X가 결합이고, R7이 수소가 아니면, 상기 화학식은 "케톤"기를 나타낸다. X가 결합이고, R7이 수소이면, 상기 화학식은 "알데

히드"기를 나타낸다.

- [0125] "유도되는"이라는 용어는 화학적으로 변형되는 분자를 말한다. 화학적 변형은 약물의 제조와 같이 인공적일 수도 있고, 신진대사의 제조와 같이 자연적일 수도 있다. 당업자는 산화, 환원, 친전자/친핵 치환, 알킬화, 에스테르/아마이드 제조 등과 같은 분자가 변형되는 다양한 방식을 쉽게 알수 있다. 예를 들어, 본원 발명의 사이클로텍스트린은 사이클로텍스트린이 중합체 매트릭스에 공유적으로 부착되기에 앞서 아미노화, 토실화, 또는 요오드화에 의하여 화학적으로 변형될 수 있다. 유사하게 치료제는 전구약물(예컨대, 글리신-캄토테신)을 제조함으로써 화학적으로 변형될 수 있다.).
- [0126] "헤테로사이클일" 또는 "헤테로사이클릭기"라는 용어는 3- 내지 10-멤버 고리구조, 더욱 바람직하게는 3- 내지 7-멤버 고리구조를 말하며, 이러한 고리구조는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로사이클은 또한 다중사이클이 될 수 있다. 예를 들어 헤테로사이클릭기는 아제티딘, 피롤리딘, 솔톤 등과 같은 티오펜, 티안트렌, 퓨란, 파이라, 이소벤조퓨란, 크로멘, 잔텐, 페녹세틴, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이소티아졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 시놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 피리미딘, 펜안트롤린, 페나진, 페나사진, 페노티아진, 퓨라잔, 페녹사진, 피롤리딘, 옥솔레인, 티오레인, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 몰포린, 락톤, 락탐을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리는 상기 설명된 바와 같은, 예를 들어, 할로젠, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 히드록실, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 이민노, 아미도, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 카르보닐, 카르복실, 시릴, 설프모일, 설프닐, 에테르, 알킬티오, 설프닐, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로사이클일, 방향족 또는 헤테로방향족 부분, $-CF_3$, $-CN$ 등의 치환체를 가지는 하나 이상의 위치에 치환될 수 있다.
- [0127] 여기서 사용되는 "치환된"이란 용어는 유기 화합물의 모든 수용되는 치환체를 포함하는 것으로 한다. 광범위한 측면에서, 상기 수용되는 치환체는 유기 화합물의 비환형 및 환형, 가지형 및 비가지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환체를 포함한다. 예를 들어, 실례가 되는 치환체는 여기서 상기 설명된 치환체들을 포함한다. 수용되는 치환체는 적절한 유기 화합물에 대하여 하나 이상이며 동일하거나 다를 수 있다. 본원 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 여기에서 설명된 유기 화합물의 임의의 수용가능한 치환체를 가질 수 있다. 본원 발명은 유기 화합물의 수용가능한 치환체에 의하여 임의의 방식으로 제한되지 않는다.
- [0128] "하이드로카르빌"이라는 용어는 최고 26개의 탄소 원자가 수소 원자에 부착되는 탄소 사슬 또는 탄소 고리로 구성되는 단일가 탄화수소 라디칼이다. 상기 용어는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐 그리고 아릴기, 포화 및 불포화 결합의 혼합물을 가지는 작용기, 카르복실릭 고리를 포함하며, 이러한 작용기의 조합을 포함한다. 이 용어는 곧은 사슬, 가지형-사슬, 환형 구조 또는 이들의 조합을 말할 수도 있다.
- [0129] "하이드로카르빌렌"이라는 용어는 이가의 하이드로카르빌 라디칼을 말한다.
- [0130] 대표적인 예에는 알킬렌, 페닐렌, 또는 시클로헥실렌을 포함한다. 바람직하게는, 하이드로카르빌렌 사슬은 완전히 포화되고 및/또는 1 ~ 10개의 탄소 원자를 가진다.
- [0131] 여기서 사용되는 "니트로"라는 용어는 NO_2 를 의미한다; "할로젠"이라는 용어는 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 를 가리킨다; "설프히드릴"이라는 용어는 $-SH$ 를 의미한다; "히드록실"이라는 용어는 $-OH$ 를 의미한다; 그리고 "설프닐"이라는 용어는 $-SO_2-$ 를 의미한다.
- [0132] "치환" 또는 "~로 치환된"이라는 말은 이러한 치환은 치환된 원자 및 치환체의 허용된 원자가에 따른다는 것 그리고 이러한 치환은 안정한 화합물을 만드는 것(예컨대, 안정한 화합물에는 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형이 자발적으로는 일어나지 않는다)이라는 내재 조건을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0133] 알케닐 그리고 알키닐기에 유사한 치환을 하여 아미노알케닐, 아미노알키닐, 아미도알케닐, 아미도알키닐, 이민노알케닐, 이민노알키닐, 티오알케닐, 티오알키닐, 카르보닐-치환된 알케닐 또는 알키닐을 만들 수 있다.
- [0134] 여기서 사용되는 각 표현(예컨대, 알킬, m, n 등등)의 정의가 임의의 문장 안에서 한번 이상 발견될 때에는 동일한 문장안의 어느 곳에서라도 그 정의는 독립적인 것으로 한다.
- [0135] 트리플일, 토실, 메실, 그리고 노나플일이라는 용어들은 기술분야에 공지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄 설프닐, p-톨루엔설프닐, 메탄설프닐, 그리고 노나플루오로부탄설프닐기를 말한다. 트리플레이트, 토실레이트,

메실레이트, 그리고 노나플레이트는 기술분야에 공지되어 있으며, 각각 트리플루오로메탄설포네이트 에스테르, p-톨루엔설포네이트 에스테르, 메탄설포네이트 에스테르, 그리고 노나플루오로부탄설포네이트 에스테르 작용기 그리고 상기 작용기를 함유하는 분자를 말한다.

[0136] 약어 Me, Et, Ph, Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 그리고 메탄설포닐을 나타낸다. 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 유기 화학자들에 의하여 이용되는 보다 포괄적인 약어 목록은 'Journal of Organic Chemistry' 각 권의 첫 페이지에 나와 있다 ; 이 목록은 '약어의 표준 목록'이라는 제목의 표에 전형적으로 나와 있다. 약어들은 상기 목록안에 포함된 약어들, 그리고 기술분야에서 통상의 기술을 가진 유기 화학자들에 의하여 이용되는 모든 약어들은 참고문헌으로 여기에 첨부되어 있다.

[0137] 본원 발명의 특정 화합물은 특정한 기하이성질체 또는 광학이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 본원 발명은 본원발명의 범주안에 포함된다면 시스- 및 트랜스-이성질체, (R)- 및 (S)-거울이성질체, 부분입체 이성질체, (d)- 이성질체, (l)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물 그리고 이들의 다른 혼합물을 포함한 모든 화합물을 예상한다. 부가적인 비대칭 탄소 원자가 알킬기와 같은 치환체 안에 존재할 수 있다. 이성질체들의 혼합물 뿐 아니라 이러한 모든 이성질체들은 본원 발명 안에 포함되는 것으로 한다.

[0138] 예를 들어, 만약 본원발명 화합물의 특정한 거울 이성질체를 원한다면, 비대칭적 합성 또는 키랄 보조물로 유도체화 함으로써 제조할 수 있는데, 여기서 부분입체 이성질체 생성 혼합물은 분리되고, 보조물 작용기는 원했던 순수한 거울 이성질체를 제공하기 위하여 끊어진다. 대안으로, 분자가 아미노기와 같은 염기성 작용기 또는 카르복시기와 같은 산성 작용기를 함유한다면, 부분입체 이성질체가 분해하여 분별결정 되거나 또는 당해 기술분야에 잘 알려진 크로마토그래피법에 의하여 형성되는 적절한 광학적 활성 산 또는 염기와 함께 부분입체 이성질체 염이 형성되고, 순수한 거울 이성질체는 후속적으로 회수된다.

[0139] 상기 설명된 화합물의 예상된 균등물은 그에 상응하는 다른 화합물을 포함하며, 이들의 동일한 일반적 특성을 가지는 화합물을 포함하는데, 여기서 화합물의 효능에 반대되는 영향을 미치지 않는 하나 이상의 단순한 변화가 치환체에 가해진다. 일반적으로, 본원 발명의 화합물은 예컨대, 쉽게 이용가능한 출발 물질, 반응물질 그리고 전통적인 합성 과정을 사용하여 이하에 설명되는 바와 같은 일반적인 반응 설계에서 설명하는 방법 또는 이러한 방법의 변형 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 반응에서, 여기서 언급하지는 않았지만 그 자체로 이미 알려져 있는 변형된 방법 또한 사용할 수 있다.

[0140] 본원 발명의 목적을 위하여, 화학적 원소들은 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67TH Ed., 1986-87)에 따라 확인된다. 또한 본원 발명의 목적을 위하여, "탄화수소"라는 용어는 적어도 하나의 수소 및 하나의 탄소 원자를 가지는 수용가능한 모든 화합물을 포함하는 것으로 한다. 광범위한 측면에서, 상기 수용가능한 탄화수소는 치환 또는 비치환 될 수 있는 비환형 및 환형, 가지형 및 비가지형, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 유기 화합물들을 포함한다.

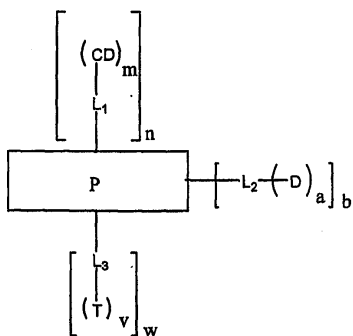
[0141] III. 방법 및 조성물의 대표적인 응용예

[0142] (a) 대표적인 조성물

[0143] 본원 발명은 사이클로텍스트린-보유 중합체 접합체와 같은 중합체 접합체를 포함하는데, 여기서 하나 이상의 치료적/생활성 제제가 공유적으로 부착되어 있다. 특정 구체예에서, 상기 치료제는 소형 분자, 거대분자, 항체, 펩티드, 단백질, 효소, 핵산, 또는 치료 작용을 가지는 중합체이다. 상기 중합체는 선형, 또는 가지형 사이클로텍스트린-보유 중합체 및 사이클로텍스트린과 합체된 중합체를 포함한다.

[0144] 여기서 설명된 바와 같이 변형 될 수 있는 대표적인 사이클로텍스트린-보유 중합체는 미국에서 공개된 미국 특허 6,509,323호(출원번호 20020151523) 및 미국 특허출원 번호 60/417373 및 10/372723호에 나와 있다. 이러한 중합체는 소형 분자의 치료적 전달에 있어서 담체로 유용하며, 생체 내에서 사용될 때 약물의 안정성 및 용해도를 향상시킨다.

[0145] 따라서, 본원 발명의 한 구체예는 화학식 I에 의하여 대표되는 중합체 화합물이다:



[0146]

[0147] 여기서

[0148] P는 선형 또는 가지형 중합체 사슬을 나타내고;

[0149] CD는 사이클로텍스트린 부분과 같은 환형 부분을 나타내고;

[0150] L₁, L₂ 및 L₃는 각 경우에 독립적으로 부재하거나 또는 링커기의 존재를 나타내고;

[0151] D는 각 경우에 독립적으로 치료제 또는 이들의 전구약물을 나타내고;

[0152] T는 각 경우에 독립적으로 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

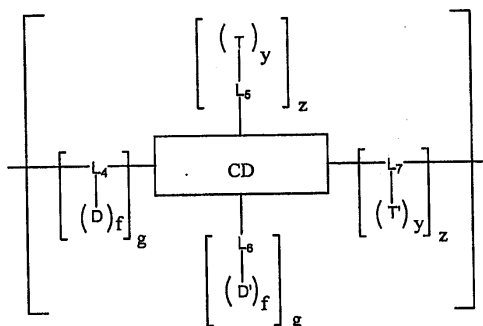
[0153] a, m, 및 v는 각 경우에 독립적으로 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;

[0154] n 및 w는 각 경우에 독립적으로 0 내지 30,000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고; 그리고

[0155] b는 1 내지 30,000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타낸다,

[0156] 여기서 P는 사이클로텍스트린 부분을 포함하거나 n은 적어도 1이다.

[0157] 특정 구체예에서, P는 중합체 사슬의 부속기에 합체된 사이클로텍스트린 부분과는 반대로 중합체 사슬 안에 복수의 사이클로텍스트린 부분을 보유한다. 그러므로 특정 구체예에서, 화학식 I의 상기 중합체 사슬은 U의 n' 유닛을 추가로 포함하는데, 여기서 n'은 1 내지 30,000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1, 000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고; 그리고 U는 일반적 화학식에 의하여 대표된다:



[0158]

[0159] 여기서

[0160] CD는 사이클로텍스트린 부분 또는 이들의 유도체와 같은 환형 부분을 나타내고;

[0161] L₄, L₅, L₆, 및 L₇은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

[0162] D 및 D'는 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 치료제 또는 이들의 전구약물 형태를 나타내고;

[0163] T 및 T'는 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

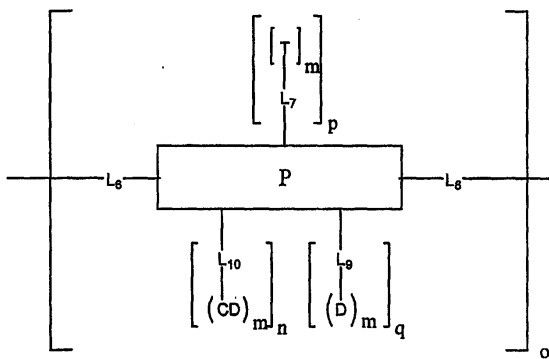
[0164] f 및 y는 각 경우에 독립적으로 1 내지 10 범위의 정수를 나타내고; 그리고

[0165] g 및 z는 각 경우에 독립적으로 0 내지 10 범위의 정수를 나타낸다.

[0166] 바람직한 구체예에서, L_4 와 L_7 은 링커기들을 나타낸다.

[0167] 특정 구체예에서, 상기 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 폴리(옥시에틸렌) 글리콜(PEG), 폴리숙시닉 안하이드라이드, 폴리세바식 애시드, PEG-포스페이트, 폴리글루타메이트, 폴리에틸렌이민, 말레익 안하이드라이드 디비닐에테르(DIVA), 셀룰로오스, 폴루란스, 이눌린, 폴리비닐 알콜(PVA), N-(2-하이드록시프로필)메트아크릴아마이드(HPMA), 텍스트란 및 하이드록시에틸 전분(HES)와 같이 적어도 하나의 말단 하이드록시기를 함유하는 다당류, 그리고 다른 비-단백질 생체적합성 중합체, 그리고 이들의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 치료제를 합체하기 위한 부속기, 표적 리간드 및/또는 사이클로텍스트린 부분을 선택적으로 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 중합체는 폴리(락틱 애시드), 폴리(글리콜릭 애시드), 폴리(알킬 2-시아노아크릴레이트), 폴리안하이드라이드, 그리고 폴리오스토에스테르와 같이 생분해 가능하고, 폴리락티드-글리콜라이드 공중합체, 이들의 유도체, 비-펩티드 폴리아미노애시드, 폴리이미노카보네이트, 폴리 α -아미노 애시드, 폴리알킬-시아노-아크릴레이트, 폴리포스파젠 또는 아실옥시메틸 폴리 아스파테이트 그리고 폴리글루타메이트 공중합체 그리고 이들의 혼합물과 같이 생부식 가능하다.

[0168] 본원 발명의 또다른 구체예는 화학식 II에 의하여 대표되는 중합체 화합물이다:



[0169]

[0170] 여기서

[0171] P는 중합체의 단량체 단위이며;

[0172] T는 각 경우에 독립적으로 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

[0173] L_6 , L_7 , L_8 , L_9 , 및 L_{10} 은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

[0174] CD는 각 경우에 독립적으로 사이클로텍스트린 부분 또는 이들의 유도체를 나타내고;

[0175] D는 각 경우에 독립적으로 치료제 또는 이들의 전구약물의 형태를 나타내고;

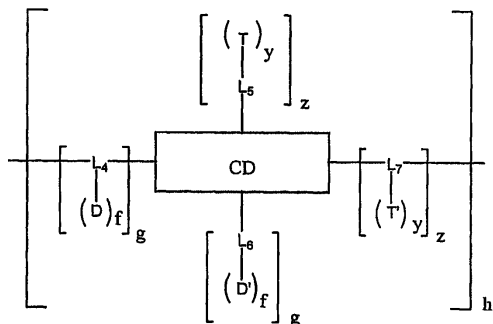
[0176] m은 각 경우에 독립적으로 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;

[0177] o는 1 내지 30, 000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타내고; 그리고

[0178] p, n, 및 q는 각 경우에 독립적으로 0 내지 10 (바람직하게는 0 내지 8, 0 내지 5, 0 내지 3, 0 내지 2) 범위의 정수를 나타낸다,

[0179] 여기서 CD와 D는 바람직하게는 화합물에서 적어도 각각 하나는 (바람직하게는 적어도 5, 10, 25, 50, 100) 존재한다.

[0180] 본원 발명의 또다른 구체예는 화학식 III에 의하여 대표되는 화합물이다:



[0181]

[0182] 여기서

[0183] CD는 사이클로텍스트린 부분 또는 이들의 유도체와 같은 환형 부분을 나타내고;

[0184] L₄, L₅, L₆, 및 L₇은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

[0185] D와 D'은 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 치료제 또는 이들의 전구약물을 나타내고;

[0186] T와 T'은 각 경우에 독립적으로 동일하거나 상이한 표적 리간드 또는 이들의 전구물질을 나타내고;

[0187] f와 y는 각 경우에 독립적으로 1 내지 10 (바람직하게는 1 내지 8, 1 내지 5, 1 내지 3) 범위의 정수를 나타내고;

[0188] g와 z는 각 경우에 독립적으로 0 내지 10 (바람직하게는 0 내지 8, 0 내지 5, 0 내지 3, 0 내지 2) 범위의 정수를 나타내고; 그리고

[0189] H는 1 내지 30,000 (바람직하게는 <25,000, <20,000, <15,000, <10,000, <5,000, <1,000, <500, <100, <50, <25, <10, <5) 범위의 정수를 나타낸다,

[0190] 여기서 적어도 한 가지 경우에 (그리고 바람직하게는 적어도 5, 10, 적어도 20, 50, 또는 100 경우) g는 0보다 큰 정수를 나타낸다.

[0191] 바람직한 구체예에서, L₄와 L₇는 링커기를 나타낸다.

[0192] 특정 구체예에서, 밑에 있는 중합체는 선형 사이클로텍스트린-보유 중합체, 예컨대, 중합체 골격은 사이클로텍스트린 부분을 포함하는 중합체이다. 예를 들어, 상기 중합체는 정확하게 두 위치 각각에 하나의 반응 자리를 보유하도록 변형된 적어도 하나의 사이클로텍스트린 유도체를 제공함으로써, 그리고 링커와 사이클로텍스트린 유도체간에 공유 결합을 형성하는 반응 부분과 반응 자리와의 반응을 촉진하는 중합 조건하에서 반응 자리와 공유 결합을 형성 할 수 있는 두 반응 부분을 정확하게 가지는 링커와 사이클로텍스트린 유도체를 반응시킴으로써 제조된 수용성의 선형 사이클로텍스트린 중합체이며, 이에 의하여 사이클로텍스트린 유도체의 교체 단위와 링커를 포함하는 선형 중합체가 제조된다. 대안으로 상기 중합체는 수용성, 선형 중합체 골격을 가지고 있는 선형 사이클로텍스트린 중합체가 될 수 있으며, 상기 중합체는 선형 중합체 골격 내에 복수의 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로텍스트린 부분과 링커 부분을 포함하는데, 여기서 중합체 사슬의 말단에 있는 사이클로텍스트린 부분을 제외한 각각의 사이클로텍스트린 부분이 링커 부분에 부착되며, 각각의 링커 부분은 두개의 사이클로텍스트린 부분을 연결하고 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 중합체는 수용성이고, 복수의 링커 부분에 의하여 서로 공유적으로 연결되어 있는 복수의 사이클로텍스트린 부분을 포함하는 선형 사이클로텍스트린 중합체이며, 여기에서 중합체 사슬의 말단에 있는 사이클로텍스트린 부분을 제외한 각각의 사이클로텍스트린 부분이 선형 사이클로텍스트린 중합체를 형성하는 두개의 링커 부분에 부착되어 있다.

[0193] 링커기는 알킬렌 사슬, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬, 폴리숙시닉 안하이드라이드, 폴리-L-글루탐릭 애시드, 폴리(에틸렌이민), 올리고당, 아미노산 사슬, 또는 다른 적절한 연결일 수 있다, 특정 구체예에서, 링커기 자체는 알킬렌 사슬과 같이 생리적 조건 하에서 안정할 수 있으며, 또는 효소에 의하여(예를 들면, 연결이 이것은 펩티다아제의 기질이 되는 펩타이드 서열을 함유) 또는 가수분해에 의하는 것(예를 들면, 연결이 에스테르 또는 티오에스테르와 같은 가수분해기를 보유)과 같이 생리적 조건 하에서 절단될 수 있다. 링커기는 PEG, 폴리글리콜릭 애시드 또는 폴리락틱 애시드 사슬과 같이 생물학적으로 불활성일 수 있거나, 또는 부분으로부터 절단되는

경우 수용체에 결합하거나, 효소 등을 불활성화시키는 올리고 또는 폴리펩티드처럼 생물학적으로 활성일 수 있다. 생물학적으로 적합성이고/또는 생부식성인 다양한 올리고머성 링커기가 기술분야에 공지되어 있으며, 연결의 선택은 이식되는 경우 지속될 수 있는지, 이식 후 점차 수축하거나 변형되는지, 또는 점차 분해되어 체내로 흡수되는지와 같은 물질의 궁극적인 성질에 영향을 줄 것이다. 링커기는 탄소-탄소 결합, 에스테르, 에테르, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 설폰아마이드 등을 포함하는 적절한 결합 또는 작용기에 의하여 부분에 부착될 것이다.

[0194] 특정 구체예에서, 본원 발명의 링커기는 하이드로카르빌렌기를 지시하며, 여기서 하나 또는 그 이상의 메틸렌기는 선택적으로 Y기에 의하여 대체되며 (어떠한 Y 기도 서로 인접하지 않은 것으로 가정), 여기서 각각의 Y는, 각각의 경우 독립적으로, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 $-O-$, $C(=X)$ (여기서 X는 NR_1 , O 또는 S), $-OC(O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR_1$, NR_1CO- , $-C(O)NR_1-$, $-S(O)_n-$ (여기서 n은 0, 1, 또는 2), $-OC(O)-NR_1$, $-NR_1-C(O)-NR_1-$, $-NR_1-C(NR_1)-NR_1-$, 그리고 $-B(OR_1)-$ 로 부터 선택되며; 그리고 R_1 은, 각각의 경우 독립적으로, H 또는 저급 알킬을 나타낸다.

[0195] 특정 구체예에서, 링커기는 유도된 또는 유도되지 않은 아미노산을 나타낸다. 특정 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 말단 카르복실기를 갖는 링커기는 중합체로 접합될 것이다. 특정 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 이들 말단 카르복실기는 (티오) 에스테르 또는 아마이드 결합을 통하여 그들을 공유적으로 치료제, 표적 부분, 또는 사이클로텍스트린 부분에 공유적으로 결합시킴으로써 캡핑될 것이다. 또 다른 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 말단 하이드록실, 티올, 또는 아미노기를 갖는 링커기는 중합체 내로 편입될 것이다. 바람직한 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 이들 말단 하이드록실기는 (티오) 에스테르, 아마이드, 카보네이트, 카바메이트, 티오카보네이트, 또는 티오카바메이트 결합을 통하여 치료제, 표적 부분, 또는 사이클로텍스트린 부분에 그들을 공유적으로 결합시킴으로써 캡핑될 것이다. 특정 구체예에서, 이들 (티오) 에스테르, 아마이드, (티오) 카보네이트 또는 (티오) 카바메이트 결합은 생가수분해 가능하다. 즉, 생물학적 조건하에서 가수분해될 수 있다.

[0196] 특정 구체예에서, 전술한 중합체는 약 3 이하, 또는 심지어 약 2 이하의 다분산지수(polydispersities)를 갖는다.

[0197] 특정 구체예에서, 치료제는 치료 기능을 갖는 소형 분자, 펩티드, 단백질, 또는 중합체이다. 특정 구체예에서, 이 제제는 항암제 (캄토테신 또는 관련 유도체와 같은), 항균제, 항-박테리아제, 항-곰팡이제, 또는 항바이러스제이다. 특정 구체예에서, 이 제제는 수용체 효능제이다. 특정 구체예에서, 이 제제는 수용체 길항제이다. 특정 구체예에서, 치료제는 프로테아제 억제제이다. 또한, 본원 발명의 중합체는 한 종류의 치료제를 함유할 수 있으며, 또는 한 종류 이상의 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 둘 또는 그 이상의 다른 항암 약물, 또는 항암 약물과 면역억제제, 또는 항생제 및 소염제가 선택적 링커를 통하여 중합체에 합체될 수 있다. 다른 약물을 위하여 다른 링커를 선택함으로써, 각각의 약물의 방출은 최대의 용량 및 효능을 얻기 위하여 약화될 수 있다.

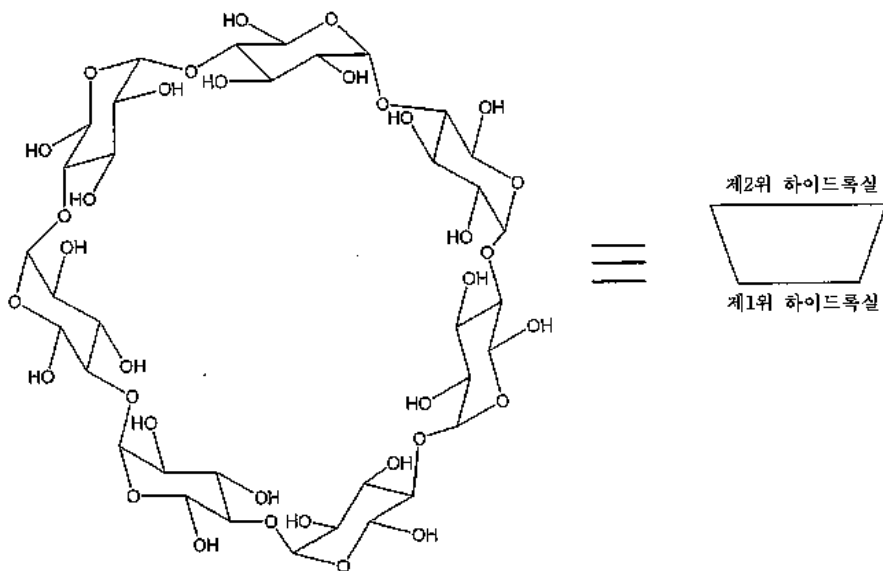
[0198] 본원 발명의 일 구체예는 특정 소수성 소형 분자 치료제를 공유적으로 사이클로텍스트린 보유 중합체에 접합함으로써 특정 소수성 소형 분자 치료제의 개선된 전달을 제공한다. 그러한 접합은 수용해도를 개선하며 따라서 치료제의 생체 이용률을 개선한다. 그러므로 본 발명의 구체예에서, 치료제는 $\log P > 0.4$, > 0.6 , > 0.8 , > 1 , > 2 , > 3 , > 4 , 또는 심지어 > 5 를 갖는 소수성 화합물이다. 다른 구체예에서, 캄토테신과 같은 소수성 치료제는, 공유적으로 접합체를 중합체에 공유적으로 결합시키기 전에, 아미노산과 같은 다른 화합물에 접합될 것이다. 아미노산 유도된 캄토테신 분자의 예시는 도식 V에 도시된다.

[0199] 본원 발명의 중합체 접합체는 바람직하게는 10,000 내지 500,000 ; 30,000 내지 200,000; 또는 심지어 70,000 내지 150,000 amu의 분자량 범위를 갖는다.

[0200] 특정 구체예에서, 사이클로텍스트린 부분은 중량으로 사이클로텍스트린- 변형된 중합체의 적어도 약 2%, 5% 또는 10%, 중량으로 20%, 30%, 50% 또는 심지어 80%까지 차지한다. 특정 구체예에서, 치료제, 또는 표적 리간드는 사이클로텍스트린-변형된 중합체의 중량으로 적어도 약 1%, 5%, 10% 또는 15%, 20%, 25%, 30% 또는 심지어 35%를 차지한다. 수-평균 분자량 (M_n)은 또한 매우 광범위하며, 그러나 일반적으로는 약 1,000 내지 약 500,000 달톤의 범위, 바람직하게는 약 5000 내지 약 200,000 달톤, 그리고 더욱 바람직하게는 약 10,000 내지 약 100,000 달톤의 범위 내이다. 가장 바람직하게는, M_n 은 약 12,000 내지 65,000 달톤 사이이다. 다른 특정 구체예에서, M_n 은 약 3000 내지 150,000 달톤 사이이다. 대상이 되는 중합체의 주어진 샘플 내에는, 광범위한 범위의 분자량이 존재한다. 예를 들면, 샘플 내의 분자는 2, 5, 10, 20, 50, 100, 또는 그 이상의 인수(factor)로 다른 분자량을

가질 수 있으며, 또는 평균 분자량으로부터 2, 5, 10, 20, 50, 100 또는 그 이상의 인수로 다른 분자량을 가질 수 있다. 예시적인 사이클로덱스트린 부분은 본질적으로 7 내지 9 당류 부분으로 구성된, 사이클로덱스트린 및 산화된 사이클로덱스트린과 같은 고리형 구조를 포함한다. 사이클로덱스트린 부분은 바람직하게는 선택적으로, 사슬에 1 내지 20원자를 갖는 알킬 사슬과 같은 디카르복실릭 애시드 유도체 (글루타릭 애시드 유도체, 숙시닉 애시드 유도체, 등과 같은), 그리고 올리고에틸렌 글리콜 사슬과 같은 헤테로알킬 사슬을 포함하는, 중합체 골격과 고리형 구조와의 사이에 공유 결합을 형성하는 링커 부분을 포함한다.

[0201] 사이클로덱스트린은 α -(1,4) 결합으로 자연적으로 존재하는 D-(+)-글루코피라노오스 단위를 보유하는 사이클릭 다당류이다. 가장 흔한 사이클로덱스트린은 알파 ((α)-사이클로덱스트린, 베타((β)-사이클로덱스트린 그리고 감마(γ)-사이클로덱스트린이며, 이것은 각각 여섯, 일곱, 또는 여덟 개의 글루코피라노오스 단위를 보유한다. 구조적으로, 사이클로덱스트린의 고리형 성질은 내부의 무극성 또는 소수성 공동을 가지며, 제 2위의 하이드록실기는 사이클로덱스트린 원환체의 한 측면에 위치하여 제 1위의 하이드록실 그룹은 다른 측면에 위치하는, 원환체 또는 도넛-같은 형태를 형성한다. 따라서, 예를 들면 (β)-사이클로덱스트린을 사용하면, 사이클로덱스트린은 종종 다음과 같이 도식적으로 나타난다.



[0202]

[0203] 제 2위의 하이드록실기가 배치된 측면은 제 1위의 하이드록실기가 배치된 측면보다 더 넓은 직경을 가진다. 본원 발명은 사이클로덱스트린 부분의 제 1위 및/또는 제 2위의 하이드록실기에 공유 결합을 의도한다. 사이클로덱스트린 내부 공동의 소수성 성질은 다양한 화합물, 예를 들면, 아다만탄의 호스트-게스트 개재 복합체(host-guest inclusion complexes)를 허용한다. (Comprehensive Supramolecular Chemistry, Volume 3, J. L. Atwood et al. , eds., Pergamon Press (1996) ; T. Cserhati, Analytical Biochemistry, 225: 328-332 (1995); Husain et al. , Applied Spectroscopy, 46: 652-658 (1992); FR 2 665 169). 중합체를 변형시키는 또 다른 방법이 SuH, J. and Noh, Y. , Bioorg. Mde. Chem. Lett. 1998, 8, 1327-1330에 개시되어 있다.

[0204] 특정 구체예에서, 본원 발명은 선형, 수용성, 사이클로덱스트린-보유 중합체를 의도한다. 여기서 복수의 생활성 부분은 공유적으로 생물학적 조건 하에서 생활성 부분으로 방출되도록 분해되는 결합을 통하여 중합체에 공유적으로 결합된다. 여기서 환자에게 중합체를 투여하는 것은 생활성 제제를 적어도 2,3, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 24,36, 48 또는 심지어 72 시간 동안의 기간 동안 방출되는 결과를 초래한다.

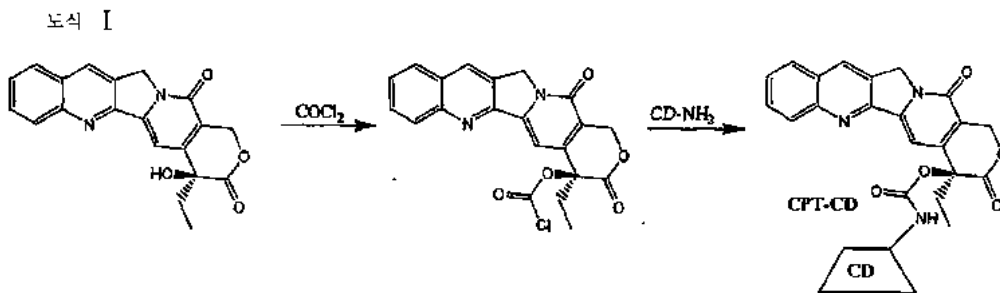
[0205] 특정 구체예에서, 본원 발명은 치료제 및/또는 표적 리간드 그리고 중합체 사이에 다양한 링킹기를 도입함으로써 치료제의 방출 속도 약화를 의도한다. 따라서, 특정 구체예에서, 본원 발명의 중합성 치료제는 치료제의 조절된 전달을 위한 조성물이다. 이 분야의 당업자는 또한 치료제 및/또는 표적 리간드를 방사성 핵으로 라벨링하거나, 또는 예를 들면, 테크네튬, 가돌리늄, 또는 디스프로슘과 같은 NMR 활성 핵의 복합체를 형성함으로써 본원 발명의 중합체가 이중적인 진단/치료 용도를 달성할 수 있음을 인식할 것이다. .

[0206] 다른 구체예에서, 중합성 화합물은 활성 및 불활성 형태 사이에서 평형으로 존재하는 치료제의 생활성형을 안정화한다. 예를 들면, 치료제를 본원 발명의 중합체에 접합시키는 것은 제제의 두 호변형 사이의 평형을 생물학적 호변형으로 이동시킬 것이다. 다른 구체예에서, 중합성 화합물은 치료제의 락토닉(lactonic) 및 애시드(acid)

형 사이의 평형을 악화시킬 것이다.

- [0207] 분자량을 측정하는 한 방법은 젤 투과 크로마토그래피("GPC"), 예를 들면, 혼합 베드 칼럼, CH_2Cl_2 용제, 광 산란 검출기, 그리고 오프-라인 dn/dc 에 의한 것이다. 다른 방법이 이 분야에 공지되어 있다.
- [0208] 다른 구체예에서, 본 발명의 중합체 접합체는 가요성 또는 유동성 물질이다. 사용되는 중합체가 자체로 유동성인 경우, 본 발명의 중합체 조성물은, 심지어 점성인 경우에도, 비록 미량의 또는 잔량의 생체적합성 용제가 여전히 존재할지라도, 유동성이 되도록 생체적합성 용제를 포함할 필요가 없다.
- [0209] 가요성 또는 유동성 조성물 내에 생물학적으로 활성인 제제의 무정형, 단일체의 분포 또는 미세한 분산을 보다 효과적으로 제조하기 위하여 생분해성 중합체 또는 생물학적으로 활성인 제제가 비-독성인 소량의 용제에 용해되는 것이 가능하며, 바람직한 구체예에서 본 발명의 장점은 유동성 조성물을 형성하기 위하여 용제가 필요하지 않다는 것이다. 더욱이, 바람직하게는 용제의 사용을 피한다. 그것은 일단 용제를 함유하는 중합체 조성물이 완전히 또는 부분적으로 인체 내에 배치되면, 용제는 중합체로부터 확산되거나 방산되고 아마도 인체에 의해 가공되고 제거될 것이므로, 질병 (및/또는 질병을 위한 다른 처치)이 이미 해로운 영향을 주고 있는 인체의 청소 능력에 부가적인 부담을 주기 때문이다.
- [0210] 그러나 용제가 혼합 또는 본 발명의 중합체 접합의 유동성을 유지하기 위하여 사용되는 경우, 그것은 비-독성 또는 생체 적합성이어야 하며, 비교적 소량이 사용되어야 한다. 독성인 용제는 생체 내에 부분적으로라도 임의의 물질로 사용되어서는 안 된다. 그러한 용제는 또한 투여 부위에 실질적인 조직 자극 또는 괴사를 일으켜서는 안 된다.
- [0211] 용제가 사용되는 경우, 적절한 생체적합성 용제의 예시에는 N-메틸- 2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 아세톤, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 디메틸포름아마이드, 디메틸술폰사이드, 테트라하이드로퓨란, 카프로락탐, 올레익 에시드, 또는 1-도데실아자사리클로헥타논이 포함된다. 바람직한 용제에는 N-메틸피롤리돈, 2-피롤리돈, 디메틸술폰사이드, 그리고 아세톤이 포함되는데, 이는 그들의 용해 능력 및 생체적합성 때문이다.
- [0212] 특정 구체예에서, 대상인 중합체 접합체는 제조와 가공의 편의를 위하여 하나 또는 그 이상의 통상의 유기 용제에 용해성이다. 통상의 유기 용제에는 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 2-부타논, 부틸 아세테이트, 에틸 부티레이트, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 디메틸포름아마이드 그리고 디메틸술폰사이드와 같은 용제가 포함된다.
- [0213] 본원 발명의 일 측면은 약물의 보다 나은 전달을 위하여 (S)-20-캄토테신과 같은 소수성 치료제를 선형 또는 가지형 사이클로텍스트린-보유 중합체에 부착하는 것을 의도한다. 1950년대 후반에 *Camptithecaceae*로 부터 분리된 알칼로이드인 (S)-20-캄토테신 (CPT)은 세포 주기의 S-상 동안에 토포아이소머레이즈 I의 활동을 억제함으로써 항암 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 그러나 인간 암 치료에 대한 이것의 적용은 몇 가지 요인, 특히 인간 혈청 알부민과의 바람직하지 않은 상호작용, 생활성 락톤 형태의 불안정성, 그리고 불량한 수용해도와 같은 것에 의하여 제한된다. 이 문제점을 회피하기 위하여, 많은 CPT 아날로그가 락톤 안정성 및 수용해도를 개선하기 위하여 개발되었다. 토포테칸(Topotecan) 및 이리노테칸(irinotecan)은 인간의 암 치료를 위하여 FDA로부터 승인받은 CPT의 아날로그이다. 본원 발명은 다양한 타입의 선형, 가지형, 또는 합체된 사이클로텍스트린-보유 중합체를 개시한다. 여기서 (S)-20-캄토테신은 공유적으로 중합체에 결합된다. 특정 구체예에서, 이 약물은 에스테르, 아마이드, 카바메이트, 또는 카보네이트에서 선택된 생체가수분해성 결합을 통하여 공유적으로 연결된다.

[0214] 유도된 CD를 20(S)-캄토테신에 공유적으로 예시적 합성 도식이 도식 I에 도시된다.

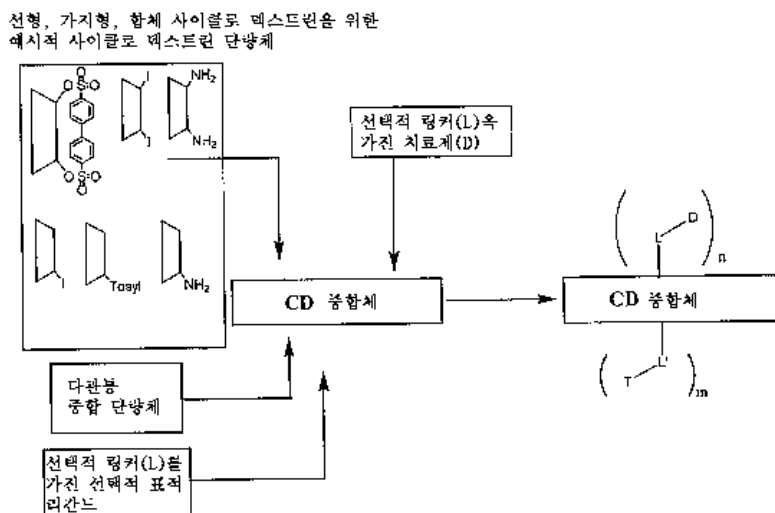


[0215]

[0216] 도식 I

[0217] 본 발명의 범위를 제한하려는 의도 없이, 캄토테신과 같은 치료제, 그리고 선택적 표적 리간드를 부하(loadin g)하는 선형, 가지형 또는 합체된 사이클로덱스트린-보유 중합체 (CD 중합체)의 일반적 합성 전략이 도식 II에 도시된다.

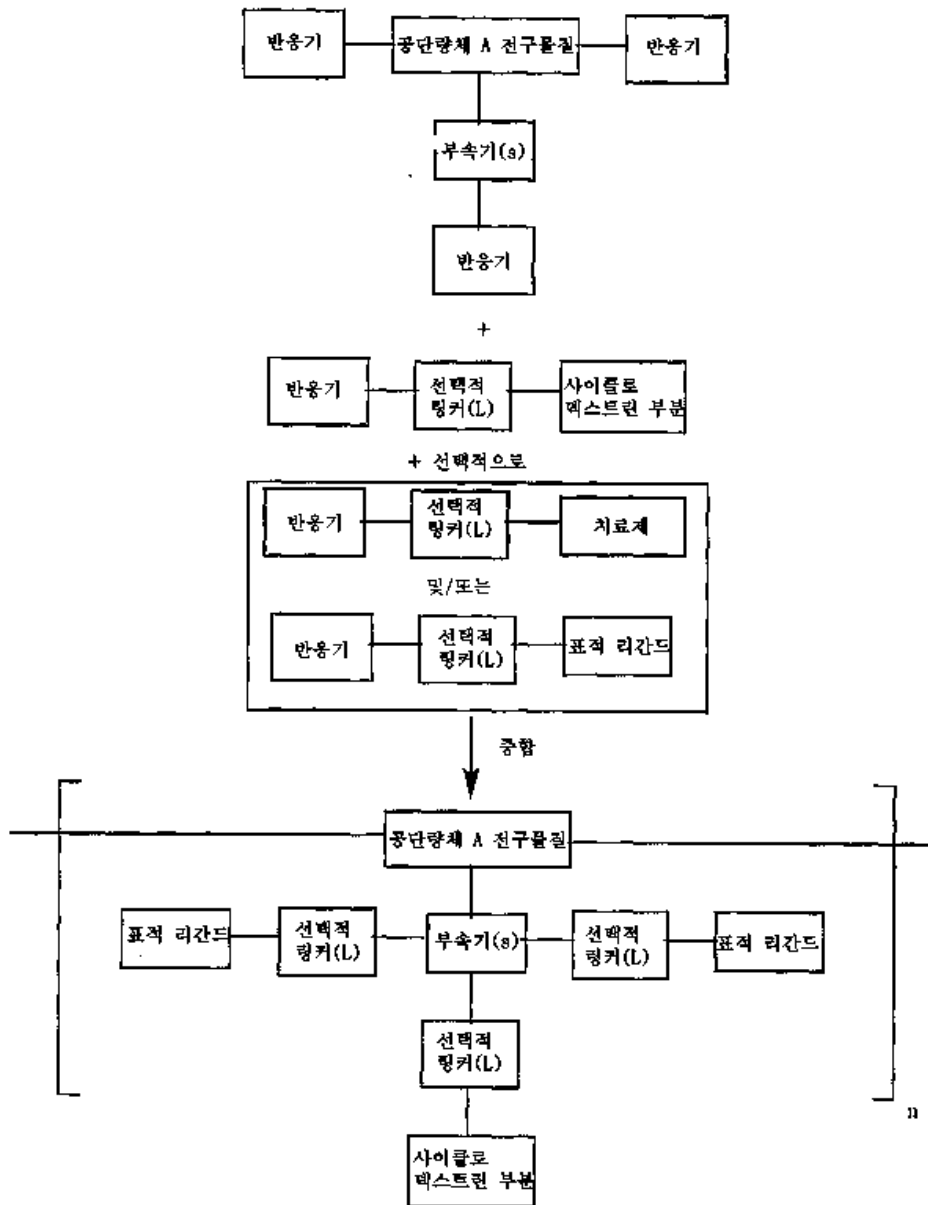
[0218] 도식 II



[0219]

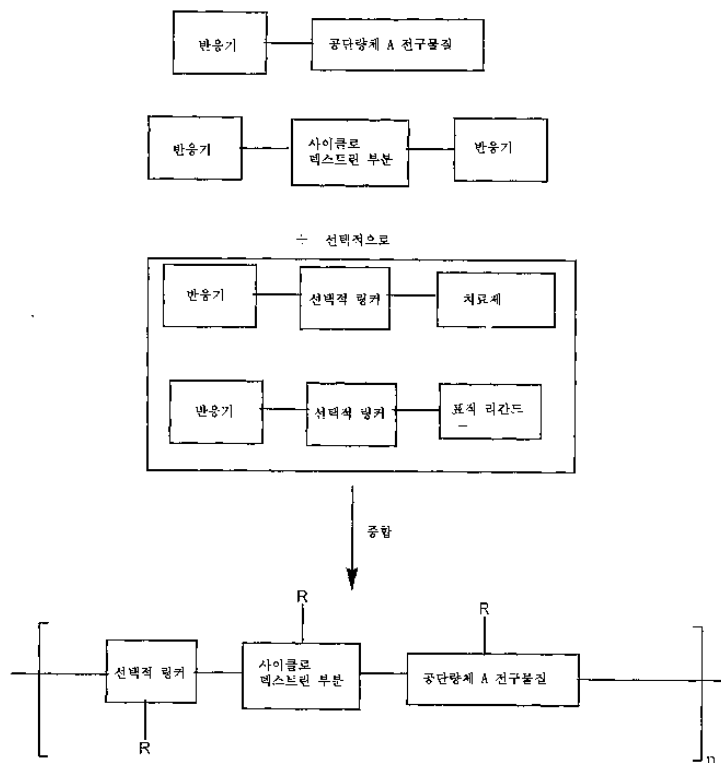
[0220] 발명을 제한하지 않고, 더 상세히 설명하기 위하여, 공단량체 전구물질, 사이클로덱스트린 부분, 치료제, 및/또는 표적 리간드가 도식 IIA-IIB과 같이 조립된다. 도식 IIA-B에서, 어느 반응에서도 하나 이상의 공단량체 A 전구물질, 사이클로덱스트린 부분, 치료제 또는 동일하거나 상이한 형태의 표적 리간드가 존재한다. 더욱이, 중합 전에, 하나 또는 그 이상의 공단량체 A 전구물질, 사이클로덱스트린 성분, 치료제 또는 표적 리간드는 공유적으로 서로 하나 또는 그 이상의 개별적 단계에서 연결될 것이다.

[0221] 도식 IIA : 합체 중합체의 일반적 도식. 공단량체 A 전구물질, 사이클로덱스트린 부분, 치료제 그리고 표적 리간드는 위에서 정의된 바와 같다. 또한, 이 분야의 당업자는 중합을 얻기 위하여 예를 들면, 하이드록실, 카르복실, 할라이드, 아민, 그리고 활성화된 에텐, 에틴, 또는 방향족 작용기와 같은 다양한 반응기로부터 선택할 수 있을 것이다. 반응기의 또 다른 예는 Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure, 5TH EDITION, 2000에 개시되어 있다.



[0222]

[0223] 도식 IIb : 선형 사이클로텍스트린-보유 중합체 제조의 일반적 도식. 이 분야의 당업자는 다중 반응기를 갖는 공단량체 A 전구물질을 선택함으로써 중합체 가지를 얻을 수 있다는 것을 인식할 것이다.

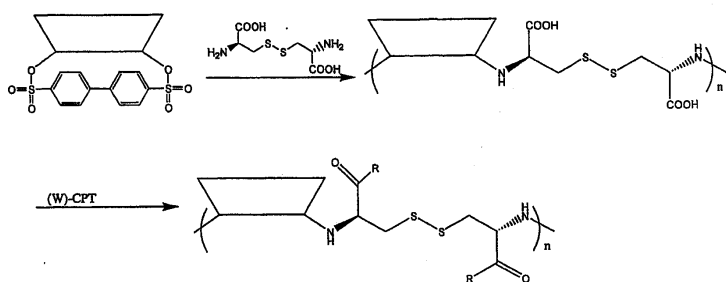


[0224]

[0225] 여기서 R은 있거나 없을 수 있는 표적 리간드 및/또는 치료제이다.

[0226] 선형 사이클로텍스트린-CPT 중합체를 합성하는 다른 방법의 예시가 도식 III-VIII에 도시된다.

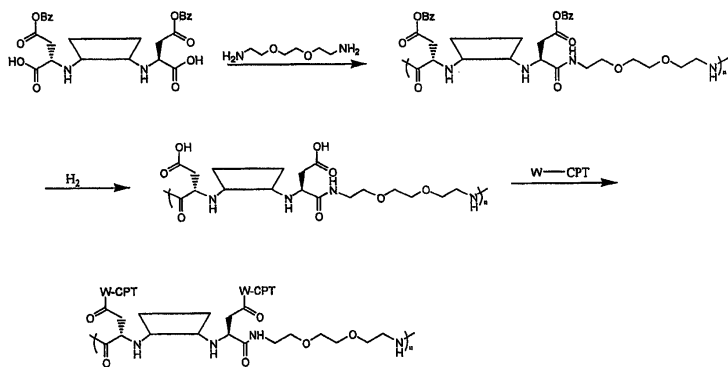
[0227] 도식 III



[0228]

[0229] 여기서 W는 선택적 링킹(linking) 그룹; 그리고 R은 W-CPT 또는 0를 나타낸다.

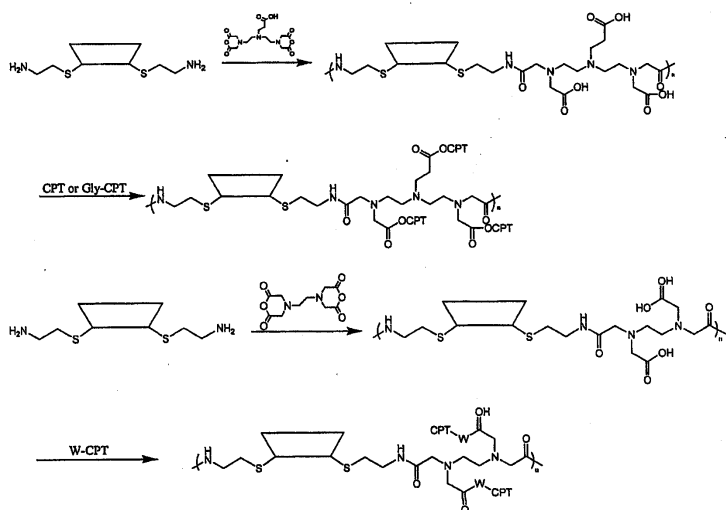
[0230] 도식 IV



[0231]

[0232] 여기서 W는 선택적 링킹 그룹을 나타낸다.

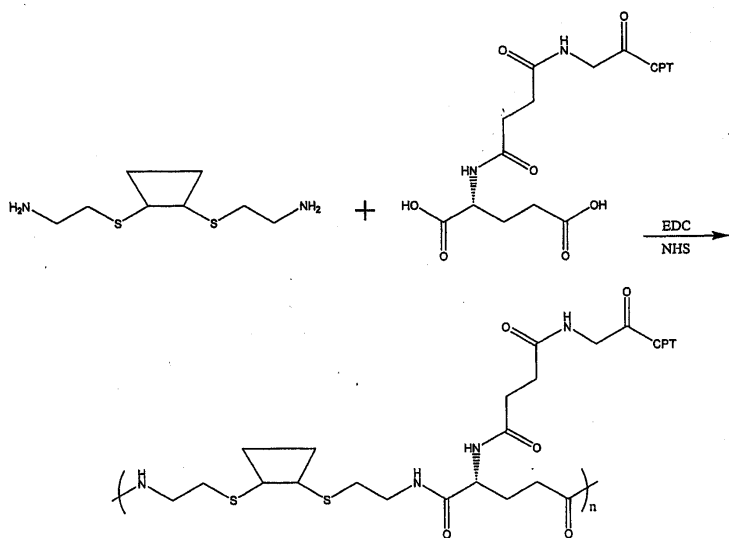
[0233] 도식 V



[0234]

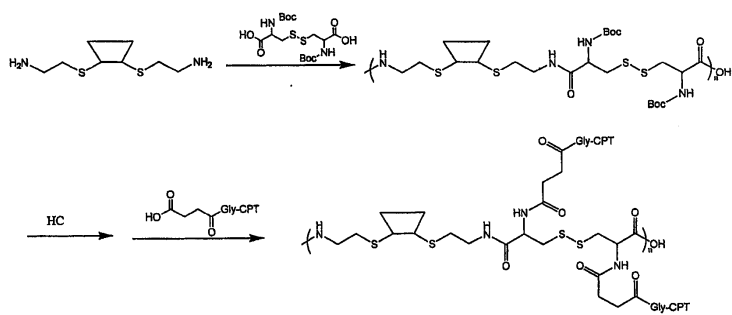
[0235] 여기서 W는 선택적 링킹 그룹, 예를 들면, 글리실 잔기를 나타낸다.

[0236] 도식 VI



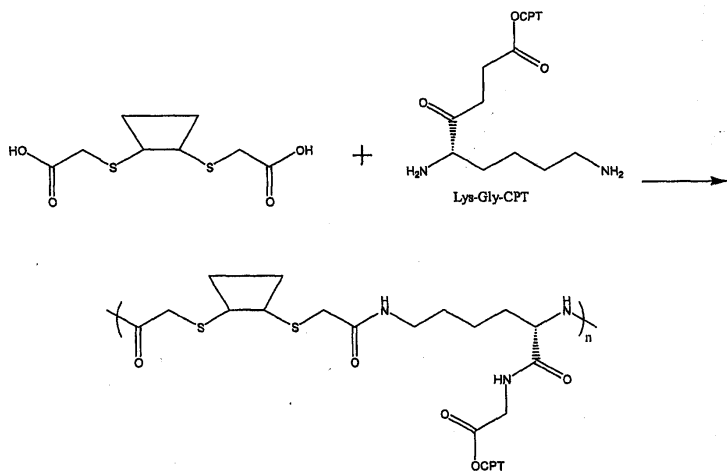
[0237]

[0238] 도식 VII



[0239]

[0240] 도식 VIII

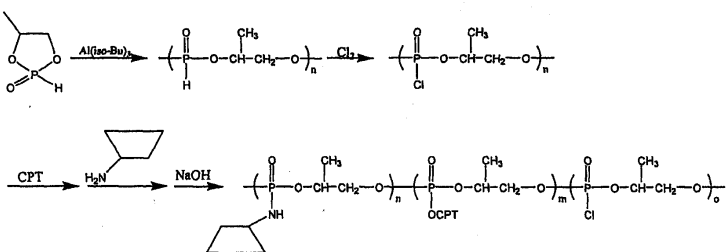


[0241]

[0242] CPT-보유 중합체 아단위의 가지에 사이클로 텍스트린을 합체하는 예시가 도식 IX-XII에 도시된다. 각각의 아단위는 임의의 횟수로 여러 번 반복될 것이며, 하나의 소단위는 실질적으로 다른 아단위와 동일한 빈도, 자주 또는 덜 자주 나타날 것이며, 따라서 모든 아단위들은 대략 동일한 양으로, 또는 조금이나 전혀 다른 양으로 나타날 것이다. 예를 들면, 한 아단위는 거의 다른 아단위를 제외할 만큼 존재한다.

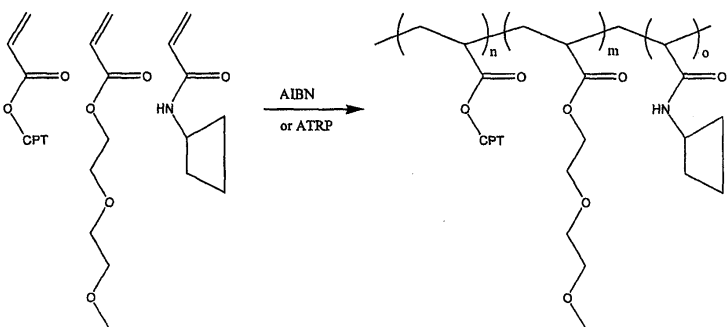
[0243] 특정한 경우, 중합체는 무작위의 공중합체이며, 여기서 다른 아단위 및/또는 다른 단량체 단위는 중합체 사슬 전체에 무작위로 분포된다. 따라서 화학식 $X_m-Y_n-Z_o$ 가 나타나는 경우, 여기서 X, Y 및 Z는 중합체 아단위이며, 이들 아단위는 중합체 전체에 무작위로 산재될 것이다. 부분적으로, "무작위(random)"라는 용어는 하나 이상의 타입의 단량체 단위가 직접적으로 합성 프로토콜에 의하여 제어되거나 또는 유도되지 않지만, 반응성, 아단위의 용량 및 합성 반응 또는 다른 제조, 가공 또는 처리 방법의 다른 특성과 같은 중합체 시스템의 내재적 특징으로부터 초래되는, 중합체 내의 단량체 단위의 특정 분포 또는 편재 상황을 나타내기 위하여 사용된다.

[0244] 도식 IX



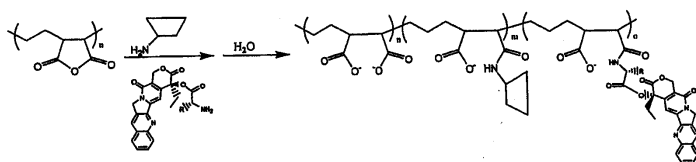
[0245]

[0246] 도식 X



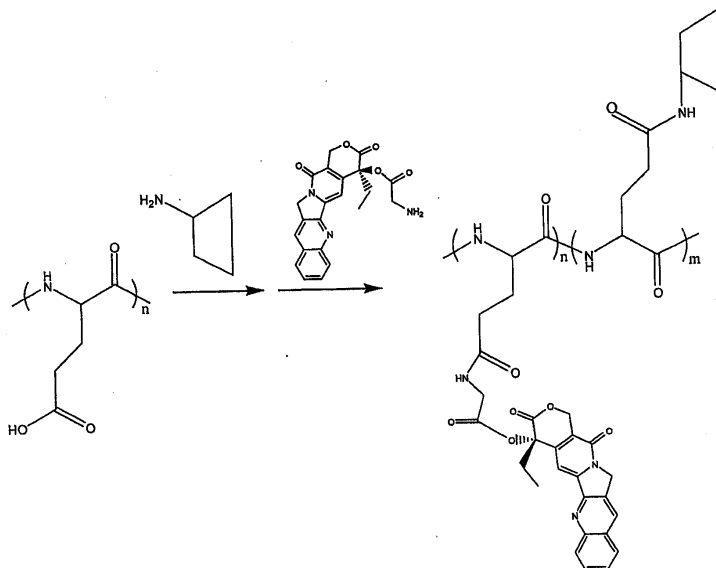
[0247]

[0248] 도식 XI



[0249]

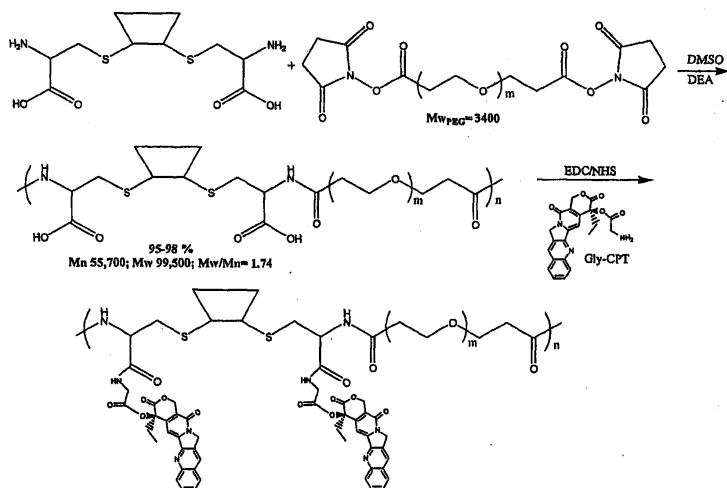
[0250] 도식 XII



[0251]

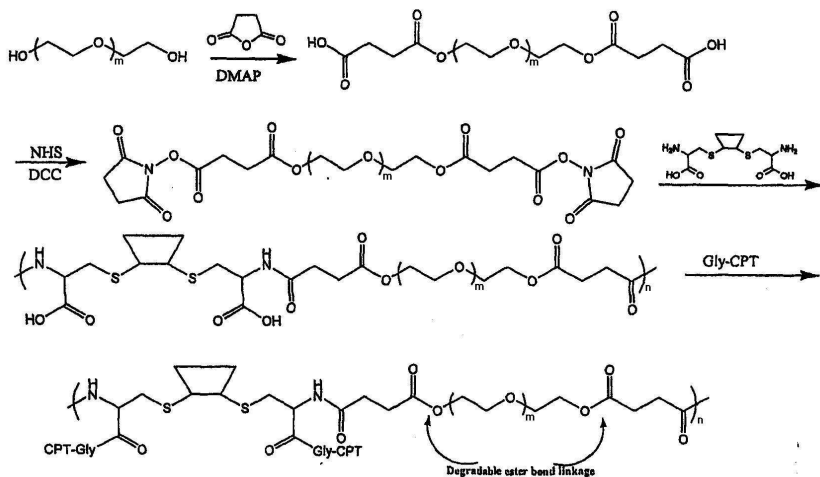
[0252] 본원 발명은 또한 도식 XIII-XIV에 도시된 바와 같이, CD-비스시스테인 단량체 및 PEG-SPA 또는 PEG-BTC와 같은 디-NHS 에스테르를 사용하여 합성된 CD-중합체를 의도한다.

[0253] 도식 XIII



[0254]

[0255] 도식 XIV



[0256]

[0257] 특정 구체예에서, 본원 발명은 도 1에 도시된 바와 같이 약물 부하를 증가시키는 몇 가지 전략을 개시한다.

[0258] (b) 표적 리간드

[0259] 전술한 바와 같이, 본원 발명의 일 측면은 여기서 설명된 중합체 접합체에 치료제를 부착하는 것을 의도한다.

[0260] 특정 구체예에서, 중합체 접합체는 또한 표적 리간드를 포함한다. 따라서 특정 구체예에서, 수용체, 세포, 및/또는 조직-표적 리간드, 또는 그들의 전구물질은 중합체 접합체에 커플된다. 여기서 사용되는 "표적 리간드"라는 용어는 생체 내 또는 생체 밖에서 본원 발명의 조성물과 수용체, 세포, 및/또는 조직의 표적화를 증진시키는 물질을 지시한다. 표적 리간드는 합성, 반-합성 또는 천연에 존재하는 것일 수 있다. 표적 리간드로 작용하는 물질에는 예를 들면 항체, 항체 절편, 호르몬, 호르몬 아날로그, 글리코프로테인 및 렉틴을 포함하는 단백질, 펩티드, 폴리펩티드, 아미노산, 당, 단당류 및 다당류를 포함하는 당류, 탄수화물, 소형 분자, 비타민, 스테로이드, 스테로이드 아날로그, 호르몬, 보조인자, 생활성 제제 그리고 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 에시드 구성체 및 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전 물질이 포함된다. 여기서 사용되는 표적 리간드의 "전구물질"라는 용어는 표적 리간드로 전환되는 임의의 물질을 지시한다. 그러한 전환에는 예를 들면, 전구물질을 표적 리간드로 앵커링(anchoring)하는 것과 관련된다. 예시적인 표적 전구물질 부분에는 말레이미드기, 오르토-페리달 디설파이드와 같은 디설파이드기, 비닐설폰기, 아자이드기, 그리고 α-아이오도 아세틸기가 포함된다. 표적 리간드 또는 그들이 전구물질을 중합체에 부착시키는 것은 킬레이션, 공유 부착, 또는 호스트-게스트 복합체의 형성과 같은, 그러나 이들에 한정되는 것은 아닌, 다양한 방법으로 수행될 것이다. 특정 구체예에서, 선택적 링커기는 표적 리간드 또는 그 전구물질과 중합체 사이에 존재할 것이다. 여기서 링커기는 중합체에 킬레이션, 공유 부착 또는 호스트 게스트 복합체를 형성함으로써 부착된다. 예를 들면, 링커기의 한 말단이 표적 리간드에 부착되며, 다른 쪽은 사이클로텍스트린 부분과 호스트 게스트 복합체를 형성하는 아다만탄(adamantan)기에 부착되거나 또는 다른 그러한 소수성 부분에 부착될 것이다. 따라서 표적 리간드는 합체된 사이클로텍스트린 부분에, 중합체 사슬 내의 사이클로텍스트린에, 또는 중합체 사슬 자체에 부착될 것이다. 중합체 사슬 당 표적 리간드의 수는 다음에 한정되는 것은 아니나, 치료제의 종류, 질병의 특성, 중합체 사슬의 형태를 포함하는 다양한 요인에 따라 변한다. 가능한 링커기의 구조는 본 출원에서 정의된 링커기와 동일하다.

[0261] (c) 제약학적 조성물, 제형 및 투여용량.

[0262] 부분적으로, 본원 발명의 생체적합성 중합체 조성물은 전술한 화학식의 하나에서 나타나는 반복되는 단량체 단위를 갖는 것과 같은 생체적합성이며 선택적으로 생분해성인 중합체를 포함하며, 선택적으로 전술한 또는 당해 분야에 공지된 다른 생체적합성이며 선택적으로 생분해성 중합체를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 조성물은 비-발열성이며, 예를 들면 임상적으로 수용가능한 용량 이상에 의하여 환자의 체온의 상승을 촉발하지 않는다.

[0263] 대상의 조성물은 "약물", "치료제", "약제(medicament)" 또는 "생물활성 물질"을 함유할 것이다. 이들은 생물학적으로, 생리학적으로, 또는 약물학적으로 활성인 물질이며 국소적으로 또는 전신적으로 인간 또는 동물의 체내

에서 작용한다. 예를 들면, 대상의 조성물은 전술한 다른 화합물을 포함할 것이다.

[0264] 중합체 매트릭스로부터 인접한 조직 또는 유동으로 방출될 수 있는 다양한 형태의 약제 또는 생물학적 활성 물질이 사용된다. 이들은 소수성 분자, 중성 분자, 극성 분자, 또는 수소 결합할 수 있는 분자 복합체이다. 이들은 예를 들면 에스테르 또는 아마이드의 절단에 의하여 인간 또는 동물의 체내에 주입되었을 때 생물학적으로 활성화되는 전구약물을 포함하여, 에테르, 에스테르, 아마이드 등과 같은 형태로 존재할 것이다. 대상 조성물 내의 치료제는 조성물의 목적에 따라 매우 광범위하게 변할 것이다.

[0265] 당해 분야에 공지된 가소제(Plasticizers) 및 안정화제가 본원 발명의 중합체에 편입될 수 있다. 특정 구체예에서, 가소제, 안정화제와 같은 첨가제는 그들의 생체적합성에 의하여 선택된다. 특정 구체예에서, 첨가제는 1,2-디팔미토일포스피티딜콜린(DPPC) 및 L- α -포스파티딜콜린(PC)와 같은 폐 계면활성제이다.

[0266] 본 발명의 조성물은 또한 충전제, 농후제(thickening agent) 등과 같은 하나 또는 그 이상의 다른 보조 물질을 보유할 것이다. 다른 구체예에서, 보조제로 작용하는 물질은 중합체 매트릭스와 연합된다. 그러한 보조적 물질은 중합체 매트릭스의 특성에 영향을 줄 수 있다.

[0267] 예를 들면, 소 혈청 알부민(BSA) 또는 쥐 혈청 알부민(MSA)과 같은 충전제가 중합체와 연합될 것이다. 특정 구체예에서, 충전제의 용량은 중합체 매트릭스의 중량으로 약 0.1 내지 약 50% 또는 그 이상, 또는 약 2.5, 5, 10, 25, 또는 40 퍼센트이다. 그러한 충전제의 편입은 중합체 물질의 생분해 및/또는 캡슐화된 물질의 지연된 방출 속도에 영향을 줄 것이다. 탄수화물, 당, 전분, 당류, 셀룰로오스, 만니토오스와 수크로오스를 포함하는 다당류와 같은 당해 분야의 당업자에게 공지된 다른 충전제가 본원 발명의 특정 구체예에 사용될 것이다.

[0268] 다른 구체예에서, 구형화 증진제(spheronization enhancers)는 일반적으로 구형 모양인 대상의 중합체 매트릭스의 생성을 촉진시킨다. 제인(zein), 미정질 셀룰로오스 또는 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스와 함께 가공된 미정질 셀룰로오스와 같은 물질은 대상 조성물에 강도 및 보전성을 부여함은 물론 가소성을 부여할 것이다. 특정 구체예에서, 구형화 동안에, 단단하지만 가소성이 아닌 압출물은 아령 모양의 임플란트 및 높은 비율의 미세 입자를 초래하며, 가소성이나 단단하지 않은 압출물은 응집하여 과도하게 큰 임플란트를 형성하는 경향이 있다. 그러한 구체예에서 굳기(rigidity)와 가소성 사이의 균형이 바람직하다. 제형에서의 구형화 증진제의 퍼센트는 대체로 10 내지 90% (W/W)의 범위이다.

[0269] 특정 구체예에서, 대상 조성물은 모든 첨가제를 포함한다. 특정 첨가제는 그것의 녹는점, 선택된 용제(예를 들면, 중합체 및/또는 치료제를 용해시키는 용제)에서의 용해도, 그리고 초래되는 마이크로 입자의 특성에 기초하여 선택될 것이다.

[0270] 첨가제는 대상 조성물의 몇 퍼센트, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 그 이상의 퍼센트를 포함한다.

[0271] 완충제, 산 및 염기가 대상 조성물에 그들의 pH를 조절하기 위하여 편입될 수 있다. 중합체로부터 방출되는 제제의 확산 거리를 증가시키는 제제 또한 포함될 것이다.

[0272] 봉해제(disintegrants)는 액체의 존재 하에서, 대상 조성물의 붕괴를 증진시키는 물질이다. 봉해제는 대부분 흔하게 임플란트에 사용되며, 여기서 봉해제의 작용은 대상 제형에 사용된 결합 물질의 효과와 반대로 작용하거나 또는 중화시키는 것이다. 일반적으로, 봉해의 메커니즘은 불용성 물질의 수분 흡착 및 팽창과 관련된다.

[0273] 봉해제의 예시에는 크로스카멜로오스 소듐(croscarmellose 소듐) 및 크로스포비돈(crospovidone)이 포함되며, 이것은 특정 구체예에서, 총 매트릭스 중량의 약 1-20%의 범위로 중합체 매트릭스에 편입될 것이다. 다른 경우, 당(만니톨 및 락토오스)와 같은 용해성 충전제 또한 임플란트의 봉해를 촉진하기 위하여 첨가될 것이다.

[0274] 다른 물질이 특정 치료 프로토콜을 위한 치료제의 바람직한 방출을 제어하거나 유익하게 하기 위하여 사용될 것이다. 예를 들면, 만일 특정 용도에 지연된 방출이 너무 느린 경우, 기공-형성제(pore-forming agent)가 매트릭스에 부가적 기공을 생성하기 위하여 첨가될 것이다. 생체적합성 수용성 물질이 기공-형성제로서 사용될 수 있다. 기공 및 미세기공 채널이 시스템에 생성됨에 따라서 그들은 형성된 중합체 시스템을 용해, 확산 또는 분산시킬 수 있다. 조성물 내의 기공-형성제의 용량(만약, 적당하다면, 그리고 그러한 기공-형성제의 분산된 입자의 크기)은 중합체 시스템 내의 기공의 크기 및 숫자에 영향을 주어야 한다.

[0275] 기공-형성제에는 실질적으로 물과 체액과 섞일 수 있으며 형성하는 그리고 형성된 매트릭스로부터 수용성 매질 또는 체액으로 방산되는 제약학적으로 수용가능한 유기 또는 무기 물질, 또는 수용성 물질로 빠르게 분해되는

물과 섞이지 않는 물질이 포함된다.

[0276] 적절한 기공-형성제에는 예를 들면 수크로오스 및 텍스트로오스와 같은 당, 소듐 클로라이드 및 소듐 카보네이트와 같은 염, 그리고 하이드록실프로필셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 PVP와 같은 중합체가 포함된다.

[0277] 기공의 크기 및 정도는 중합체 시스템에 편입되는 기공-형성제의 분자량 및 퍼센트 변화에 따라 광범위 하게 변한다. .

[0278] 대상 중합체 매트릭스의 전하, 친유성 또는 친수성은 매트릭스 표면에 적당한 화합물을 임의의 방식으로 부착함으로써 변형될 수 있다. 예를 들면, 계면활성제는 불량한 용해성인 또는 소수성 조성물의 젖음성(wettability)을 증진시키기 위하여 사용된다. 적절한 계면활성제의 예시에는 텍스트란, 폴리소르베이트 및 소듐 라우릴 설페이트가 포함된다. 일반적으로, 계면활성제는 저 농도로, 일반적으로는 약 5% 이하로 사용된다.

[0279] 결합제(binders)는 중합체 제형에 매트릭스 매트릭스를 결합하고 보전성을 유지하기 위하여 편입되는 부착성 물질이다. 결합제는 건조 분말 또는 용액으로 첨가된다. 당 및 천연의 그리고 합성 중합체가 결합제로 작용한다.

[0280] 특히 결합제로서 첨가되는 물질은 일반적으로 매트릭스 제형의 약 0.5%-15% w/w의 범위를 포함한다. 미정질 셀룰로오스와 같은 특정 물질은 또한 구형화 증진제로서 사용될 수 있으며, 또한 추가적인 결합 성질을 갖는다.

[0281] 다양한 코팅이 매트릭스의 성질을 변형하기 위하여 적용된다.

[0282] 코팅의 세가지 예시적 타입은 밀봉(seal), 광택(gloss) 및 장용성(enteric) 코팅이다. 다양한 용해 또는 부식 성질을 갖는 다른 타입의 코팅이 대상 매트릭스 양태를 더욱 변형하기 위하여 사용될 수 있으며, 그러한 코팅은 이 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0283] 밀봉 코팅은 수성 기초 장용성 코팅의 적용시 매트릭스에 의하여 과도한 수분이 취해지는 것을 방지한다. 광택 코팅은 일반적으로 최종 매트릭스의 취급을 개선한다. 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 수용성 물질이 임플란트를 밀봉 코팅 및 광택 코팅하기 위하여 사용된다. 밀봉 코팅 및 광택 코팅은 일반적으로 약 0.5% 내지 약 5%, 종종 약 1%는 밀봉 코팅 및 약 3%는 광택코팅, 중량 증가가 얻어질 때 까지 매트릭스 상에 분사된다.

[0284] 장용성 코팅은 위의 낮은 pH(3.0 미만)에서 불용성이며, 그러나 소장의 상승된 pH(4.0이상)에서 용해성인 중합체로 구성된다. EUDRAGITTM, ROHMECH, Inc. , Malden, Mass. , 그리고 AQUATERICTM, FMC Corp. , 필리델피아, 펜실바니아,와 같은 중합체가 사용되며 분사 건조법에 의하여 수성 용액 또는 현탁액으로 부터 임플란트 상에 얇은 막으로 층이 형성된다. 장용성 코팅은 일반적으로 약 1% 내지 약 30%, 바람직하게는 약 10 내지 약 15%의 중량이 증가되도록 분사되며 가소제, 계면활성제, 코팅 동안의 임플란트의 점착성을 감소시키는 분리제, 그리고 코팅 투과성 조절제와 같은 코팅 첨가물을 함유할 것이다.

[0285] 본원 조성물은 섬유 강화제, 착색제, 향료, 고무 변형제(rubber modifiers) 등과 같은 하나 또는 그 이상의 선택적 첨가제를 추가적으로 함유한다. 실무적으로, 각각의 이들 선택적 첨가제는 결과물인 중합체 및 그것의 의도된 용도와 적합성이여야 한다. 적절한 섬유 강화제의 예시에는 PGA 마이크로피브릴, 콜라겐 마이크로피브릴, 셀룰로오스 마이크로피브릴, 그리고 올레핀 마이크로피브릴이 포함된다.조성물에 사용되는 각각의 이들 선택적 첨가제의 용량은 바람직한 효과를 얻는데 필요한 용량이다.

[0286] 여기서 설명된 치료적 중합체 접합체는 처치될 질병, 환자의 나이, 상태 및 체중에 따라, 이 분야에 공지된 바와 같이 다양한 제약학적 제형으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화합물이 경구로 투여되는 경우, 이들은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 제제되며 ; 또는 비경구로 투여되는 경우, 이들은 주사제 (혈관내, 근육내 또는 피하), 액적 주입 제제 또는 좌약으로 제제된다. 안 점막 경로로 적용되는 경우, 이들은 안 점적액(drops) 또는 안연고로 제제된다. 이들 제형은 전통적인 수단으로 제조될 수 있으며 필요한 경우 유효 성분은 첨가제, 결합제, 분해제(disintegrating agent), 윤활제(lubricant), 교정약(corrigent), 용해제, 현탁 보조제, 유화제 또는 코팅제와 같은 전통적인 첨가제와 혼합될 수 있다. 투여 용량은 증상, 환자의 연령 및 체중, 치료 및 예방될 질병의 성질 및 중증도, 투여 경로 및 약물의 형태에 따라 다르나, 일반적으로, 성인 인간 환자의 경우 일일 투여 용량 0.01 내지 2000 mg의 치료제가 권장되며, 이것은 단일 용량 또는 분배된 용량으로 투여될 것이다.

[0287] 대상 환자의 치료의 효율의 측면에서 가장 효과적인 결과를 산출하는 투여의 정확한 시간 및/또는 치료 중합체 접합체의 용량은, 특정 화합물의 활성, 약물 동역학 및 생체이용률, 환자의 생리적 조건(나이, 성별, 질병의 타

입 및 단계, 일반적 신체 조건, 주어진 용량 및 약제의 타입에 대한 반응성을 포함), 투여 경로 등에 따라 결정될 것이다. 그러나 위와 같은 지침은 예를 들면 대상을 관찰하고 용량 및/또는 시간을 조절하는 것으로 구성되는 관례적인 실험을 요구하는 최적의 시간 및/또는 투여 용량을 결정하는 것과 같은 치료의 미세-조절의 기초로서 사용될 수 있다.

[0288] 여기서 "제약학적으로 수용 가능한(pharmaceutically acceptable)"이라는 표현은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 타당한 이득/위험 비율로, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제, 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하는 용도에 적합한 치료적 중합체 접합체, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태들을 지시하는 것으로 사용된다.

[0289] 여기서 "제약학적으로 수용 가능한 담체"라는 표현은 대상 화학물질을 한 기관 또는 몸의 일부에서 다른 기관 또는 몸의 다른 부분으로 이동 또는 운반하는 것과 관련된 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 첨가제, 용제 또는 캡슐화 물질과 같은 제약학적으로 수용 가능한 물질, 조성물 또는 운반체를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 적합성이라는 의미에서 "수용 가능한" 것이어야 하며, 환자에 손상을 주어서는 안된다. 제약학적으로 수용 가능한 담체로 작용할 수 있는 물질의 예시는 다음을 포함한다. : (1) 락토오스, 글루코오스 그리고 수크로오스와 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분 ; (3) 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스, 및 그 유도체; (4) 분말 트라가칸트 ; (5) 맥아(malt) ; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 첨가제; (9) 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 솔비톨, 만니톨 그리고 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 아가(agar); (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제 ; (15) 알긴산(alginic acid) ; (16) 파이로젠(pyrogen)이 없는 물 ; (17) 등장 식염수 ; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산 완충 용액; 그리고 (21) 제약학적 제형에 사용된 물질과 적합성인 다른 비-독성 물질.

[0290] "제약학적으로 수용 가능한 염"이라는 용어는 치료 중합체 접합체의 비-독성, 무기 및 유기 산 첨가 염을 지시한다. 이들 염은 치료적 중합체 접합체의 최종 분리 및 정제 동안에 제조될 수 있으며, 또는 개별적으로 정제된 자유 염기 형태의 중합체를 적절한 유기 또는 무기산과 반응시키고 따라서 형성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염에는 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발러레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 사이트레이트, 말레이트, 퓨마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이드, 락토비오네이트 및 라우릴설포네이트 염 등이 포함된다. (예를 들면, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19 참조)

[0291] 다른 경우, 본원 발명의 방법에서 유용한 치료적 중합체 접합체는 하나 또는 그 이상의 산성 작용기를 포함할 수 있으며, 따라서 제약학적으로 수용 가능한 염기로 제약학적으로 수용가능한 염을 형성할 수 있다. "제약학적으로 수용 가능한 염"이라는 용어는 이 경우 중합체의 상대적으로 비-독성, 무기 및 유기 염기 첨가 염을 지시한다. 이들 염은 역시 중합체의 최종 분리 및 정제 동안에 제조될 수 있거나, 또는 개별적으로 정제된 중합체의 자유 산 형태를 제약학적으로 수용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와 같은 적절한 염기와, 암모니아와, 또는 제약학적으로 수용 가능한 유기 일차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염에는 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등이 포함된다. 염기 첨가 염의 형성을 위하여 유용한 대표적인 유기 아민에는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등이 포함된다. (예를 들면, Berge et al., *supra* 참조).

[0292] 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 습윤제(Wetting agents), 유화제(emulsifiers) 및 윤활제는 물론, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 가향제 및 향료, 방부제 그리고 항산화제 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0293] 제약학적으로 수용 가능한 항산화제의 예시에는 다음이 포함된다. : (1) 아스코르빅 애시드, 시스틴 하이드로클로라이드, 소듐 바이설페이트, 소듐 메타바이설페이트, 소듐 설파이트 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸레이티드 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 항산화제; 그리고 (3) 사이트릭 애시드, 에틸렌디아민 테트라아세트 애시드 (EDTA), 솔비톨, 타르타릭 애시드, 포스포릭 애시드 등과 같은 금속 킬레이팅제.

[0294] 본원 발명의 방법에 유용한 제형에는 경구의, 비강의, 국소의 (눈의, 귀의, 구강의 그리고 설하의), 직장, 질

의, 에어로졸 및/또는 비경구 투여에 적절한 것들이 포함된다. 이 제형들은 편리하게 단위 투여 용량 형태로 제공될 수 있으며, 제약 분야에 공지된 방법으로 제조될 것이다. 단일 투여용량 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 조합된 활성 성분의 용량은 치료될 대상, 특성의 투여 모드에 따라 변화될 것이다. 단일 투여용량 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 조합된 활성 성분의 용량은 일반적으로 치료 효과를 생성할 수 있는 화합물의 용량이다. 일반적으로, 백 퍼센트 중에, 이 용량은 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 활성 성분의 범위, 바람직하게는 약 5 퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼센트 내지 약 30 퍼센트 범위일 것이다.

[0295] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 담체 및, 선택적으로, 하나 또는 그 이상의 보조 성분과 치료 중합체 접합체를 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 치료적 중합체 접합체를 액체 담체, 또는 미세하게 분리된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 연합하고, 그 후 필요한 경우 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0296] 경구 투여에 적절한 제형은 각각 치료적 중합체 접합체를 활성 성분으로서 미리 결정된 용량으로 함유하는 캡슐, 카세트(cachets), 환, 정제, 검, 마름모형 정제(lozenges) (대개 당 및 아카시아 또는 트라카칸트를 가함 베이스로 사용), 분말, 과립, 또는 용액 또는 수용성 또는 불수용성 액체 내의 현탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체 유액, 또는 엘릭서(elixir) 또는 시럽, 또는 향정(pastilles) (젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아를 불활성 베이스로 사용) 및/또는 양치액 등 일 수 있다. 화합물은 또한 큰 환약(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트(paste)로서 투여될 수 있다.

[0297] 정제는 선택적으로 하나 또는 그 이상의 보조 성분과 압축 또는 몰딩으로 제조될 것이다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제 (예를 들면, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 것이다. 몰드된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 펩티드 또는 펩티드 모방물질(peptidomimetic)의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 것이다.

[0298] 정제, 및 당의정, 캡슐, 환 및 과립과 같은 다른 고체 투여 형태는 선택적으로 장용성 코팅 및 제약학적 제제 기술에 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 외피(shell)로 제조될 수 있다. 이들은 또한 내부의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하기 위하여 예를 들면 바람직한 방출 프로필을 제공하기 위하여 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 리포좀 및/또는 미소구를 사용하여 제제될 수 있다. 이들은 예를 들면 박테리아 보류 필터를 통하여 여과되거나, 또는 사용 직전에 멸균 수, 또는 또는 다른 멸균 주입가능한 매질로 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 편입시킴으로써 멸균될 것이다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명제(opacifying agents)를 함유하며, 활성물질만을 또는, 우월적으로, 위장관의 특정 부분에, 선택적으로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용 가능한 엠베딩(embedding) 조성물의 예시에는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 활성 성분은 또한 마이크로캡슐화된 형태일 수 있으며, 적당한 경우, 하나 또는 그 이상의 상기 설명된 첨가제를 갖는다.

[0299] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태에는 제약학적으로 수용 가능한 유액, 마이크로유액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함된다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 예를 들면, 물 또는 다른 용제와 같은 이 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 캐스터 및 참기름 오일), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테, 그리고 이들의 혼합물과 같은 유화제 및 용해 보조제(solubilizing agents)를 함유한다.

[0300] 불활성 희석제 이외에, 경구용 조성물은 또한 습윤제(wetting agents), 유화 및 현탁제, 감미제, 가향제, 착색제, 향료 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0301] 현탁액은, 활성 치료적 중합체 접합체 이외에 예를 들면, 에톡실레이트드 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라카칸트, 그리고 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 것이다.

[0302] 직장 또는 질 내 투여를 위한 제형은 좌제로서 제공된다. 이것은 하나 또는 그 이상의 치료적 중합체 접합체를 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 또는 그 이상의 적절한 비자극성 첨가제 또는 담체와 혼합함으로써 제조된다. 그리고 이것은 실온에서 고체이나, 체온에서는 액체이므로, 직장 또는 질의 공동에서 녹아 활성 제제를 방출할 것이다.

[0303] 질 내 투여에 적절한 제형은 또한 이 분야에 적당한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤,

페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.

- [0304] 치료적 중합체 접합체의 국소 또는 피하 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 그리고 흡입기를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에서 제약학적으로 수용 가능한 담체, 그리고 방부제, 완충제 또는 필요한 추진제와 혼합된다.
- [0305] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 리간드 이외에, 동물 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리식 애시드, 탈크 그리고 징크 옥사이드, 또는 이들의 혼합물을 함유한다.
- [0306] 분말 및 스프레이는 치료적 중합체 접합체 이외에 락토오스, 탈크, 실리식 애시드(silicic acid), 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 그리고 폴리아마이드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 첨가제를 함유할 수 있다. 스프레이는 부가적으로 클로로플루오로하이드로카본 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 치환되지 않은 하이드로카본과 같은 통상의 추진제를 함유할 수 있다.
- [0307] 치료적 중합체 접합체는 다른 방법으로는 에어로졸로 투여될 수 있다. 이것은 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 수행된다. 비수성 (예를 들면, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. 소닉 네블라이저(Sonic nebulizers)가 바람직하며, 이것은 그들이 제제를 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에 노출시키는 것을 최소화하기 때문이다.
- [0308] 대개, 수성 에어로졸 전통적인 제약학적으로 수용 가능한 담체 및 안정화제와 함께 제제의 수성 용액 또는 현탁액을 제제함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 화합물의 요구사항에 따라 변화되나, 대체로 비이온성 계면활성제 (트윈, 플루로닉스, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 솔비탄 에스테르, 올레익 애시드, 레시틴, 글라이신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로부터 제조된다.
- [0309] 피하용 패치(TRANSDERMAL patches)는 치료적 중합체 접합체를 체내에 조절된 전달로 제공하는 장점을 부가한다. 그러한 투여 형태는 제제를 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제(Absorption enhancers)가 피부를 통과한 리간드의 유입을 증가시키기 위하여 사용될 수 있다. 그러한 유입 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 펩티드 모방체(PEPTIDOMIMETIC)를 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0310] 안과 제제, 안연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범위 내로서 의도된다.
- [0311] 비경구 투여를 위하여 적절한 본 발명의 제약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 제약학적으로 수용 가능한 멸균 등장 수성 또는 비수용성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산에 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합한 하나 또는 그 이상의 치료적 중합체 접합체를 포함하며, 이것은 항산화제, 완충제, 정균제(bacteriostats), 수령자의 혈액과 등장인 제제를 만드는 용질, 또는 현탁 또는 농후제(thickening agents)를 함유할 것이다.
- [0312] 본 발명의 제약학적 조성물에 사용되는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예시에는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은), 그리고 이들의 적절한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물유, 그리고 에틸 올레이트와 같은 주사용 유기 에스테르가 포함된다. 적합한 유동성은 예를 들면 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의하여, 분산의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의하여, 그리고 계면활성제의 사용에 의하여 유지될 수 있다.
- [0313] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유한다. 미생물의 작용 방지는 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르빅 애시드 등의 다양한 항박테리아 및 항진균제의 개재에 의하여 확보된다. 당, 소듐 클로라이드 등과 같은 등장제를 조성물에 포함시키는 것 또한 바람직하다. 또한, 주사용 제약학적 형태의 지속된 흡수가 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 개재에 의하여 얻어진다.
- [0314] 일부 경우, 약물의 지속적인 효과를 위하여 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이것은 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성된다. 약물의 흡수 속도는 그 후 이것의 용해 속도에 따르며, 순차로, 결정 크기 및 결정질 형태에 의존한다. 다른 방법으로는, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 운반체 내에 약물을 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0315] 주사용 저장(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜라이드와 같은 생물분해성 중합체 내에 치료적 중합체 접합체

의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율에 따라, 그리고 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생물분해성 중합체의 예시에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 저장 주사용 제형(Depot injectable formulations)은 또한 체조직과 적합성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약물을 포위함으로써 제조된다.

[0316] 본원 발명의 치료적 중합체 접합체가 약제로서 인간이나 동물에게 투여되는 경우, 그들은 본질적으로 그 자체로 또는 제약학적으로 수용 가능한 담체와 조합하여 예를 들면, 0.1 내지 99.5% (더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 제약학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0317] 제조된 제제는 경구적으로, 비경구적으로, 국소적으로, 또는 직장적으로 제공될 수 있다. 그들은 물론 각각의 투여 경로에 적절한 형태로 제공된다. 예를 들면, 그들은 정제 또는 캡슐 형태로, 주사로, 흡입, 안 로션, 연고, 좌제, 주입으로; 로션 또는 연고로 국소적으로; 그리고 좌약으로 직장에 투여된다. 경구 투여가 바람직하다.

[0318] 여기서 사용되는 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"의 표현은 장내 투여가 아닌, 국소 투여, 대개는 주사에 의한 투여의 양상을 의미하며, 다음을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 혈관 내, 근육 내, 동맥 주사의, 자궁 내, 낭내(intracapsular), 안와내, 심장 내, 피내, 복강 내, 기관 내, 피하, 각피 하, 낭하(subcapsular), 지주막하, 척수강내 및 흉골 내(intrasternal) 주사 및 주입.

[0319] 여기서 사용되는 "전신 투여", "전신적으로 투여된", "말초의 투여" 그리고 "말초로 투여된"의 표현은 직접 중추신경시스템으로 치료적 중합체 접합체, 약물 또는 다른 물질을 투여하는 것이 아닌 다른 투여 수단을 의미한다. 따라서, 이것은 환자의 시스템으로 들어가서, 대사 및 유사 공정에 도입되며, 예를 들면, 피하 투여이다.

[0320] 이들 치료적 중합체 접합체는 인간 및 다른 동물에 치료를 목적으로 예를 들면 경구, 분사를 통해 비강으로, 직장적으로, 질 내로, 비경구적으로, 대조내(intracisternally) 그리고 구강 내 및 설하(sublingually)를 포함하여, 분말, 연고 또는 점적에 의하여 국소적인 경로를 포함하는 적절한 투여 경로로 투여된다.

[0321] 선택된 투여 경로와 무관하게, 적절한 수화된 형태로 사용되는 치료적 중합체 접합체, 및/또는 본원 발명의 제약학적 조성물은 이 분야의 당업자에게 공지된 전통적인 방법에 의하여 제약학적으로 수용 가능한 투여 형태로 제제된다.

[0322] 본 발명의 제약학적 조성물 내의 활성 성분의 실제 투여 용량의 정도는, 환자에게 독성이 없이, 특정 환자, 투여의 모드, 조성물에 대한 바람직한 치료 반응을 얻기 위하여 효과적인 활성 성분의 용량을 얻기 위하여 변화된다,

[0323] (c) 대상 조성물의 물리적 구조

[0324] 대상 중합체는 다양한 형태로 형성된다. 예를 들면, 특정 구체예에서, 대상 중합체 매트릭스는 마이크로입자 또는 나노입자의 형태로 제공된다. 미소구는 대체로 약물을 편재하는 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. 미소구(MICROSPHERES)는 이 분야의 당업자에게 공지된 광범위한 기술에 의하여 형성될 수 있다.

[0325] 미소구 형성 기술의 예시는 아래에 제한되는 것은 아니나, 다음을 포함한다. (a) 유화작용 및 수반되는 유기 용제 증발에 의한 상 분리 (수중유 유화, 유중수 유화 및 수중유중수 유화와 같은 복합 유화법 포함); (b) 코아세르베이션-상 분리; (C) 용해 분산(melt dispersion); (d) 계면 침착(interfacial deposition); (e) in situ 중합; (F) 분사 건조 및 분사 응결(congealing); (g) 에어 현탁 코팅; 그리고 (h) 팬(pan) 및 분사 코팅. 미소구(microspheres)의 성질 및 특성은 물론 이들 방법은 예를 들면, 미국 특허 제 4,652, 441호; 미국 특허 제 5,100, 669호; 미국 특허 제 4,526, 938호; WO 93/24150; EPA 0258780 A2; 미국 특허 제 4,438, 253호 그리고 미국 특허 제 5,330, 768호에 개시되어 있으며, 이들은 여기에 전체로서 참조문헌으로 편입된다.

[0326] 본원 발명의 미소구를 제조하기 위하여, 바람직한 전달 운반체의 용도에 따라 몇 가지 방법이 사용될 수 있다. 적절한 방법은 다음에 제한되는 것은 아니나, 아래를 포함한다. 분사 건조, 동결 건조, 공기 건조, 진공 건조, 유동상 건조(fluidized-bed drying), 밀링(milling), 공침 및 임계 유동 추출(critical fluid extraction). 분사 건조, 동결 건조, 공기 건조, 진공 건조, 유동상 건조, 임계 유동 추출의 경우, ; 구성 성분 (안정화 폴리올, 생물활성 물질, 완충제 등)들은 먼저 수성 조건에서 용해되거나 또는 현탁된다. 밀링의 경우, 성분들은 건조된 형태로 혼합되고 공지된 방법으로 밀링된다. 공침의 경우, 성분들은 유기 조건 하에서 혼합되고 다음과 같이 가공된다.

- [0327] 건조 분사는 안정화 폴리올을 생물활성 물질과 부하(load)하는데 사용될 수 있다. 성분들은 수성 조건 하에서 혼합되고 건조 챔버 내에서 극히 균일한 액적을 생성하는 정확한 노즐을 사용하여 건조된다. 적절한 분사 건조 기계는 다음에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다. Buchi, NIRO, APV 및 Lab-plant 분사 건조기가 제조자의 지시에 따라 사용되었다.
- [0328] 마이크로입자와 나노입자의 형태는 전자 주사현미경으로 측정된다. 구형 형태의 나노입자가 혈류를 통한 순환을 위하여 특정 구체예에서 사용된다. 필요한 경우, 입자는 공지된 기술을 사용하여 특정 용도에 보다 유용한 다른 형태로 조립된다.
- [0329] 치료제의 세포내 전달 이외에, 마이크로입자 또는 나노입자와 같은 대상 조성물의 입자가 내포작용(ENDOCYTOSIS)됨으로써 세포 내로 들어가는 것도 가능하다. 이러한 내포 작용의 빈도는 입자의 크기에 의존할 것이다.
- [0330] 특정 구체예에서, 형태를 유지하고 중합체 매트릭스에 단단함과 구조적 강도를 제공하는데 유용한 고체 제품이 사용된다. 예를 들면, 중합체가 메쉬나 또는 다른 망에서 임플란테이션(implantation)을 위하여 형성된다. 중합체는 또한 체 조직 내에서 개방 부위를 유지하기 위하여 또는 체강 또는 인체 루멘(lumen)으로 부터 다른 곳으로 액체를 배수하기 위하여 적용되는 스텐트(stent) 또는 우회로(shunt)로서 조립될 수 있다. 더욱이, 중합체는 수술 후 부위로부터 액체를 제거하는 데 적절한 튜브 또는 배수구(drain)로서 제조될 수 있으며, 일부 구체예에서는 이 분야에 친숙한 Jackson-Pratt drains과 같은 폐쇄 구역 배수 시스템과 사용하는데 적합하다.
- [0331] 중합체의 기계적 성질은 임플란테이션을 위한 몰딩되거나 압축된 물품 제조의 가공성을 위하여 중요하다.
- [0332] 예를 들면, 압축 몰딩, 압출 또는 주입 몰딩과 같은 전통적인 조립 기술을 적용하기 위하여 유리 천이 온도(glass transition temperature)는 광범위하게 변화될 수 있으나, 분해 온도보다 충분히 낮아야 한다.
- [0333] **(d) 생물분해도 및 방출 특성**
- [0334] 특정 구체예에서, 본원 발명의 중합체 및 혼합물은 체액과 접촉함으로써 점차적으로 분해된다. 생체 조건에서의 생물분해성 중합체의 수명은 다른 것들보다 분자량, 결정도, 생물안정성 및 가교도에 의존한다. 일반적으로, 분자량이 클수록, 결정도가 높을수록, 그리고 생물 안정성이 클수록, 생물분해는 느릴 것이다.
- [0335] 대상 조성물이 치료제 또는 다른 물질과 함께 제제 되는 경우, 그러한 제제 및 또는 다른 물질이 등장 식염수로부터 방출되는 것에 비하여 지연된 또는 연장 기간 동안의 방출이 일반적으로 유도된다. 그러한 방출 프로파일은 중합체와 연합된 제제 또는 다른 물질의 효과 용량(예를 들면, 약 0.0001 mg/kg/hour 내지 약 10 mg/kg/hour)의 지속적 전달(1 ~ 약 2,000 시간, 또는 약 2 ~ 약 800시간 이상)을 유도한다.
- [0336] 대상 발명의 중합체의 바람직한 가수분해 속도, 결과물인 고체 매트릭스의 바람직한 연성 및 가요성, 생물활성 물질 방출의 속도 및 정도에 다양한 요인들이 영향을 준다. 그러한 요인들에는 다양한 소단위의 선택/분질, 단량체 소단위의 거울상이성질 또는 부분입체이성질체 순도, 중합체에서 나타나는 소단위의 동질성, 그리고 중합체의 길이가 포함된다. 예를 들면, 본원 발명은 예를 들면, 매트릭스의 생물 분해 속도를 제어하기 위하여 다양한 연결을 갖는 헤테로중합체 및/또는 중합체 내의 다른 단량체 인자의 개재를 의도한다
- [0337] 더 상세히 설명하면, 광범위한 분해 속도는 중합체의 의도된 용도를 위하여 충분한 생물분해성을 유지하면서, 중합체의 골격 또는 가지의 소수성을 조절함으로써 얻어진다. 그러한 결과는 중합체의 다양한 작용기를 변화시킴으로써 달성될 것이다. 예를 들면, 소수성 골격과 친수성 연결(linkage)의 조합은 불 균질 분해를 생성하는데, 이것은 수분 침투가 방해되는 반면 분열이 장려되기 때문이다.
- [0338] 본원 발명의 중합체 매트릭스에 부하 되는 치료제 또는 다른 물질의 방출속도를 측정하는데 사용되는 이 분야에서 일반적으로 수용되는 프로토콜은, 이 분야에 공지된 분석법인, 37 ° C에서 0.1M PBS 용액 (pH 7.4)에서의 매트릭스를 분해시키는 것과 관련된다. 본원 발명의 목적을 위하여, "PBS 프로토콜"은 여기서 그러한 프로토콜을 지시하는 것으로 사용된다.
- [0339] 임의의 경우, 본원 발명의 다른 중합체 시스템의 방출 속도는 그들을 그러한 프로토콜에 도입함으로써 비교될 것이다. 임의의 경우, 제조되는 다른 시스템과의 직접적이고 비교적 정확한 비교를 위하여, 중합체 시스템을 동일한 방식으로 가공하는 것이 필요할 것이다. 예를 들면, 본원 발명은 본원발명의 중합체 매트릭스를 제제하는 몇 가지 다른 수단을 제공한다. 그러한 비교는 한 중합체 시스템은 편입된 물질을 다른 중합체 시스템에 비하여

약 2배 미만 내지는 약 1000배 이상 빠른 속도로 방출한다는 것을 나타낸다.

[0340] 또한, 이 비교는 약 3, 5, 7, 10, 25, 50, 100, 250, 500 또는 750배의 다른 속도를 나타낸다. 본원 발명 및 방출 속도 프로토콜에 의하여 그보다 높은 속도 차이가 의도된다.

[0341] 특정 구체예에서, 특정 방식으로 제제 되는 경우, 본원 발명의 중합체 시스템의 방출 속도는 단일- 또는 이중-상(phase)을 나타낸다.

[0342] 종종 미소구로서 제공되는 중합체 매트릭스에 편입된 물질의 방출은, 임의의 경우 초기의 증가된 방출 속도에 의하여 특징 지워 진다. 이것은 초기에 약 5 ~ 약 50% 또는 그 이상의 편입된 물질을 방출하며, 또는 약 10, 15, 20, 25, 30 또는 40%를 방출하고, 작은 규모의 방출 속도가 수반된다.

[0343] 편입된 물질의 방출 속도는 또한 중합체 매트릭스의 mg당 하루에 방출된 물질의 양에 의하여 특징지어진다. 예를 들면, 특정 구체예에서, 방출 속도는 중합체 시스템 mg당 하루에 편입된 물질을 1ng 또는 그 미만으로부터 약 500 또는 그 이상의 ng/일/mg 까지 변화될 수 있다. 또는, 방출 속도는 약 0.05, 0.5, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 ng/일/mg이다. 또 다른 구체예에서, 편입된 물질의 방출 속도는 10,000 ng/일/mg이거나, 또는 이보다 높다. 임의의 경우, 그러한 방출 속도에 의하여 특정된 편입된 물질은 치료제, 충전제 및 다른 물질을 포함한다.

[0344] 다른 측면에서, 본원 발명의 중합체 매트릭스로부터의 물질의 방출속도는 매트릭스 내의 물질의 반감기로서 제공될 수 있다.

[0345] 생체 밖에서의 방출 속도를 결정하는 프로토콜과 관련된 구체예 이외에, 중합체 시스템의 방출 속도가 생체 내에서 측정되는 생체 내의 프로토콜 또한 본원 발명에서 고려된다. 본원 시스템의 중합체로부터 물질의 방출을 측정하는 유용한 다른 분석법은 이 분야에 공지되어 있다.

[0346] (e) 임플란트 및 전달 시스템

[0347] 가장 단순한 형태에서, 치료제를 위한 생물분해성 전달 시스템은 중합체 매트릭스 내의 치료제의 분산으로 구성된다. 다른 구체예에서, 물품(article)이 임플란테이션, 주사에 사용되거나 또는 완전히 또는 부분적으로 체내에 배치되며, 이 물품은 대상 조성물을 포함한다. 그러한 물품이 맥관 조직에 이식 또는 주입되는 경우 그러한 물품이 최소한의 조직 자극을 일으키는 것이 특히 중요하다.

[0348] 생물분해성 전달 시스템 및 그 물품은 이 분야에 공지된 다양한 방식으로 제조될 것이다. 대상 중합체는 전통적인 압출 또는 주입 몰딩 기술을 사용하여 용융-가공될 것이며, 또는 이들 제품은 적당한 용매에 용해시킨 후, 장치를 형성하고, 증발 또는 추출에 의하여 용제를 제거함으로써 제조될 것이다.

[0349] 일단 시스템 또는 임플란트 물품이 설치되면, 캡슐화된 치료제의 지연된 방출을 위하여, 혈액, 내부 기관 분비, 점막, 뇌척수액 등과 같은 생물학적 유동과 적어도 부분적으로 접촉하여 있어야 한다.

[0350] (f) 제조 방법

[0351] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 2가지 방식 중에서 한가지 방식으로 제조할 수 있다: 단량체 보유 치료제, 표적 리간드, 및/또는 사이클로텍스트린을 중합시키거나, 중합체 골격을 치료제, 표적 리간드, 및/또는 사이클로텍스트린으로 유도할 수 있다.

[0352] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 단량체 M-L-CD와 M-L-D(선택적으로, M-L-T)를 반응시킴으로써 본 발명에 따른 화합물의 합성을 고려하는데, 여기서

[0353] CD는 환형 부분, 예를 들면, 사이클로텍스트린 분자 또는 이의 유도체를 나타내고;

[0354] L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;

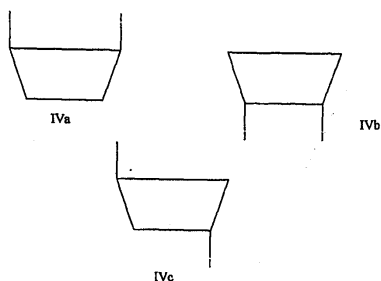
[0355] D는 각 경우에 독립적으로, 동일하거나 상이한 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;

[0356] T는 각 경우에 독립적으로, 동일하거나 상이한 표적 리간드 또는 이의 전구물질을 나타내고;

[0357] M은 단량체의 중합을 유도하는 조건하에, 반응 혼합물에서 단량체 형태의 하나이상의 다른 M과 중합 반응을 할

수 있는 하나이상의 반응 부분을 보유하는 단량체 아단위를 나타낸다.

- [0358] 특정 구체예에서, 반응 혼합물은 예로써 유도된 단량체 단위를 중합체 전체에 일정한 간격으로 유지하기 위하여 CD, T 또는 D 부분을 보유하지 않는 단량체를 추가로 포함한다.
- [0359] 다른 구체예에서, 본 발명은 중합체 P(복수의 반응기, 예를 들면, 카르복실산, 알코올, 티올, 아민, 에폭사이드 등을 합체 물질 X-L-CD와 Y-L-D(선택적으로h, Z-L-T)와 반응시킴으로써 본 발명에 따른 화합물의 합성을 고려하는데, 여기서
- [0360] CD는 환형 부분, 예를 들면, 사이클로텍스트린 분자 또는 이의 유도체를 나타내고;
- [0361] L은 각 경우에 독립적으로 부재하거나 링커기를 나타내고;
- [0362] D는 각 경우에 독립적으로, 동일하거나 상이한 치료제 또는 이의 전구약물을 나타내고;
- [0363] T는 각 경우에 독립적으로, 동일하거나 상이한 표적 리간드 또는 이의 전구물질을 나타내고;
- [0364] X는 각 경우에 독립적으로, 예로써 중합체의 반응기와 공유 결합을 형성할 수 있는 반응기, 예를 들면, 카르복실산, 알코올, 티올, 아민, 에폭사이드 등을 나타내고;
- [0365] Y와 Z는 각 경우에 독립적으로, 합체 물질(grafted material)이 중합체 또는 중합체에 합체된 부분과 공유 결합 및/또는 내포 복합체(inclusion complex)를 형성하는 조건하에, 예로써 중합체 또는 중합체에 합체된 CD 부분을 보유하는 내포 화합물의 반응기와 공유 결합을 형성할 수 있는 내포 호스트 또는 반응기, 예를 들면, 카르복실산, 알코올, 티올, 아민, 에폭사이드 등을 나타낸다.
- [0366] 가령, 중합체가 반응기로서 알코올, 티올 또는 아민을 보유하는 경우에, 합체 물질은 이들과 반응하는 반응기, 예를 들면, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 애시드 클로라이드, 애시드 안하이드라이드, 에폭사이드, 케텐, 설폰일 클로라이드, 활성화된 카르복실산(특히, 활성화제, 예를 들면, PyBrOP, 카르보닐디이미다졸, 또는 카르복실산과 반응하여 친핵 공격에 취약한 부분을 형성하는 다른 시약으로 처리된 카르복실산), 또는 당업자에게 공지된 친전자 부분을 보유한다. 특정 구체예에서, 당업자가 인지하는 바와 같이 반응을 유도하기 위하여 촉매(예, 루이스산, 전이 금속 촉매, 아민 염기 등)가 필요할 수도 있다.
- [0367] 특정 구체예에서, 서로 다른 합체 물질은 동시에 또는 실질적으로 동시에(예, 단일 용기내 반응에서) 중합체와 반응하거나 중합체와 순차적으로(선택적으로, 반응간에 정제 및/또는 세척 단계 포함) 반응한다.
- [0368] 본 발명의 다른 측면은 화학식 I-III으로 대표되는 선형이나 가지형 사이클로텍스트린-보유 중합체를 제조하는 방법이다.
- [0369] 본 명세서는 선형 사이클로텍스트린 분자의 제조에 중심하지만, 기술된 방법은 적절한 공단량체 A 전구물질을 선택함으로써 가지형 중합체를 생산하는 데에도 적용될 수 있다.
- [0370] 따라서, 본 발명의 한 구체예는 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 제조하는 방법이다. 본 발명에 따라, 본 발명의 선형 사이클로텍스트린 공중합체는 적절한 이탈기로 이중치환된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 이런 이탈기를 치환할 수 있는 공단량체 A 전구물질로 공중합함으로써 만들 수 있다. 동일하거나 상이한 이탈기는 공단량체 A 전구물질과의 공중합 직후에 치환될 수 있는 당해 분야에 공지된 임의의 이탈기이다. 바람직한 구체예에서, 선형 사이클로텍스트린 공중합체는 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 요오드화시켜 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 형성하고, 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 공단량체 A 전구물질로 공중합하여 화학식 II 또는 III의 반복 단위, 또는 이들의 조합을 보유하는 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 형성함으로써 제조한다. 아래에 제시된 실시예에서는 요오드화된 사이클로텍스트린 부분을 기술하지만, 본 발명은 알킬과 알킬 설포네이트와 같은 다른 이탈기가 요오드기를 대신하여 존재하는 사이클로텍스트린 부분을 포괄한다. 바람직한 구체예에서, 상이한 바와 같이 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 요오드화시켜 화학식 IVa, IVb, IVc의 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물을 형성함으로써 본 발명의 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 제조하는 방법을 제시한다:



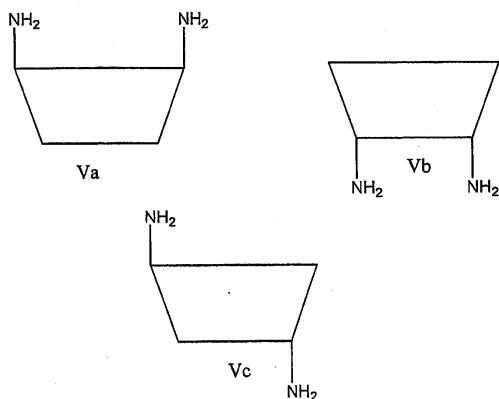
[0371]

[0372]

이중요오드화된 사이클로텍스트린은 당해 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다(Tabushi et al. J. Am. Chem. 106, 5267-5270 (1984); Tabushi et al. J. Am. Chem. 106, 4580-4584 (1984)). 가령, β -사이클로텍스트린은 무수성 피리딘의 존재하에 바이페닐-4,4'-디설포닐 클로라이드와 반응시켜 바이페닐-4,4'-디설포닐 캡핑된 β -사이클로텍스트린을 형성하고, 이후 이를 요오드화칼륨과 반응시켜 디요오드- β -사이클로텍스트린을 생산한다. 상기 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 두 위치에서만 요오드화된다고. 상기한 바와 같이, 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 공단량체 A 전구물질로 공중합함으로써, 화학식 Ia 또는 Ib의 반복 단위, 또는 이들의 조합을 보유하는 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 제조할 수 있다. 적절한 경우, 요오드 또는 요오드기는 다른 공지된 이탈기로 치환할 수 있다.

[0373]

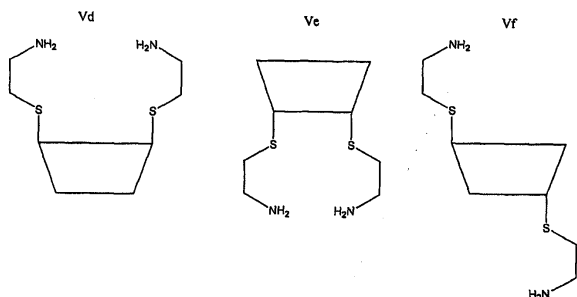
또한, 본 발명에 따라, 요오드기는 또는 다른 적절한 이탈기는 상기한 바와 같이 공단량체 A 전구물질과의 반응을 허용하는 작용기로 치환될 수 있다. 가령, 화학식 IVa, IVb, IVc의 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물은 아민화시켜 Va, Vb, Vc의 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물을 형성할 수 있다:



[0374]

[0375]

이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 당해 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다(Tabushi et al. Tetrahedron Lett. 18:11527-1530(1977); Mungall et al., J. Org. Chem. 16591662 (1975)). 가령, 디요오드- β -사이클로텍스트린은 소듐 아자이드와 반응시키고, 이후 환원시켜 디아미노- β -사이클로텍스트린으로 환원시켰다. 상기 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 두 위치에서만 아민화된다고. 이후, 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 상기한 바와 같이 공단량체 A 전구물질로 공중합시켜 화학식 II 또는 III의 반복 단위, 또는 이들의 조합을 보유하는 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 생산할 수 있다. 하지만, 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질의 아미노 기능기는 사이클로텍스트린 부분에 직접 부착될 필요는 없다. 대안으로, 아미노 기능기 또는 다른 친핵 기능기는 사이클로텍스트린 단량체 전구물질의 요오드 또는 다른 적절한 이탈기를 적절한 염기, 예를 들면, 금속 수화물, 알칼리 또는 알칼리성 탄산염, 또는 3가 아민이 존재하는 아민기-보유 부분, 예를 들면, $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (또는 $\text{HW}-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{-WH}$ 로 표시되는 이중-친핵 분자, 여기서 W는 각 경우에 독립적으로, O, S 또는 NR_1 이고; R_1 과 R_2 는 각 경우에 독립적으로 H, 치환된(치환되지 않은) 알킬, 치환된(치환되지 않은) 아릴, 치환된(치환되지 않은) 헤테로알킬, 치환된(치환되지 않은) 헤테로아릴이다)로 치환하여 화학식 Vd, Ve, Vf의 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물을 형성함으로써 도입할 수 있다:



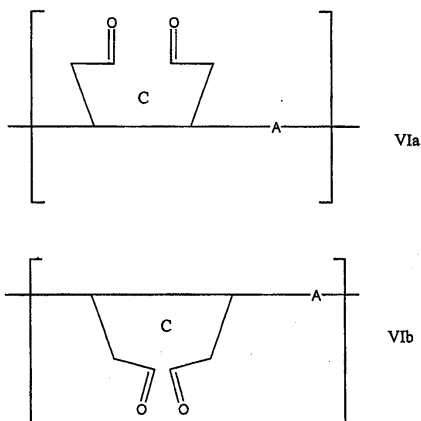
[0376]

[0377]

본 발명의 선형 산화된 사이클로덱스트린-보유 공중합체는 하기한 바와 같이 본 발명의 환원된 선형 사이클로덱스트린-보유 공중합체를 산화시켜 제조할 수도 있다. 이런 방법은 공단량체 A가 산화 민감성 부분이나 작용기, 예를 들면, 티올을 보유하지 않는 경우에 실행할 수 있다.

[0378]

본 발명에 따라, 본 발명의 선형 사이클로덱스트린 공중합체는 산화시켜 적어도 하나의 산화된 사이클로덱스트린 단량체를 공중합체에 도입하는데, 산화된 사이클로덱스트린 단량체는 중합체 골격의 내부 부분이 된다. 적어도 하나의 산화된 사이클로덱스트린 단량체를 보유하는 선형 사이클로덱스트린 공중합체는 선형 산화된 사이클로덱스트린 공중합체 또는 선형 산화된 사이클로덱스트린-보유 중합체로 정의된다. 상기 사이클로덱스트린 단량체는 사이클로덱스트린 부분의 제 2위 또는 제 1위 하이드록실기에서 산화될 수 있다. 하나 이상의 산화된 사이클로덱스트린 단량체가 본 발명의 선형 산화된 사이클로덱스트린 공중합체에 존재하면, 제 1위 하이드록실기, 제 2위 하이드록실기, 또는 둘 모두에서 산화된 동일하거나 상이한 사이클로덱스트린 단량체가 존재할 수 있다. 설명을 위하여, 산화된 제 2위 하이드록실기를 보유하는 선형 산화된 사이클로덱스트린 공중합체는 예로써 적어도 하나의 화학식 VIa 또는 VIb 단위를 포함한다.



[0379]

[0380]

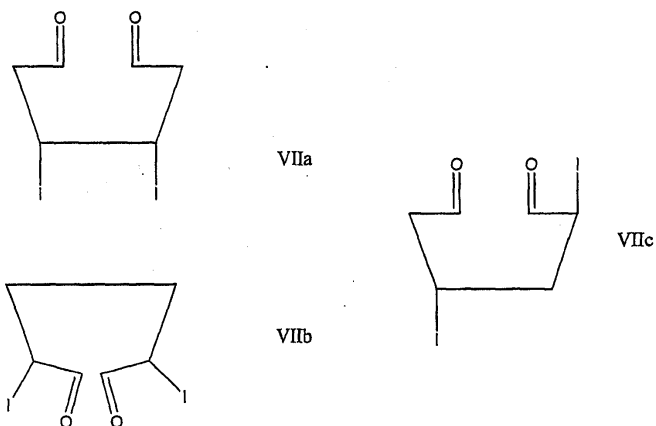
화학식 VIa와 VIb에서, C는 치환되거나 치환되지 않은 산화된 사이클로덱스트린 단량체이고, A는 산화된 사이클로덱스트린 C에 공유 결합된 공단량체이다. 또한, 화학식 VIa와 VIb에서, 제 2위 하이드록실기의 산화는 사이클로덱스트린 부분의 개환 및 알데하이드기의 형성을 유도한다.

[0381]

선형 산화된 사이클로덱스트린 공중합체는 상기한 바와 같이 선형 사이클로덱스트린 공중합체의 산화로 제조할 수 있다. 본 발명의 선형 사이클로덱스트린 공중합체의 산화는 당분야에 공지된 산화 기술로 달성할 수 있다 (Hisamatsu et al., Starch 44:188-191 (1992)). 적절하게는, 과요오드산나트륨과 같은 산화제가 사용된다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 표준 산화 조건하에 산화 정도는 중합체에 따라 변한다. 따라서, 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 선형 산화된 공중합체는 하나의 산화된 사이클로덱스트린 단량체를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 공중합체의 거의 모든 사이클로덱스트린 단량체가 산화된다.

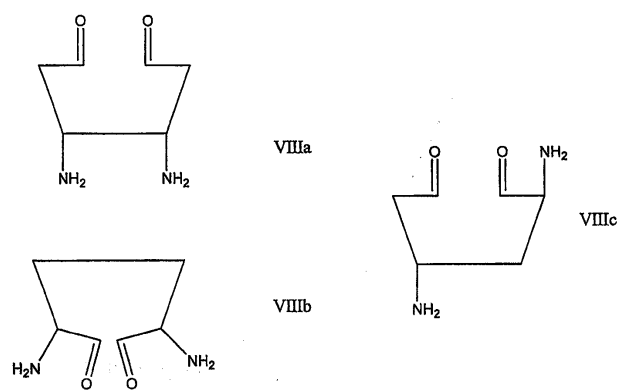
[0382]

본 발명의 선형 산화된 사이클로덱스트린 공중합체를 제조하는 다른 방법은 상기한 바와 같이 이중요오드화되거나 이중아민화된 사이클로덱스트린 단량체 전구물질을 형성하기 위한 이중요오드화되거나 이중아민화된 사이클로덱스트린 단량체 전구물질의 산화 및 산화된 이중요오드화되거나 이중아민화된 사이클로덱스트린 단량체 전구물질의 공단량체 A 전구물질로 공중합화를 수반한다. 바람직한 구체예에서, 화학식 VIIa, VIIb, VIIc의 산화된 이중요오드화된 사이클로덱스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물은 상기한 바와 같이 화학식 IVa, IVb, IVc의 이중요오드화된 사이클로덱스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물의 산화로 제조할 수 있다:



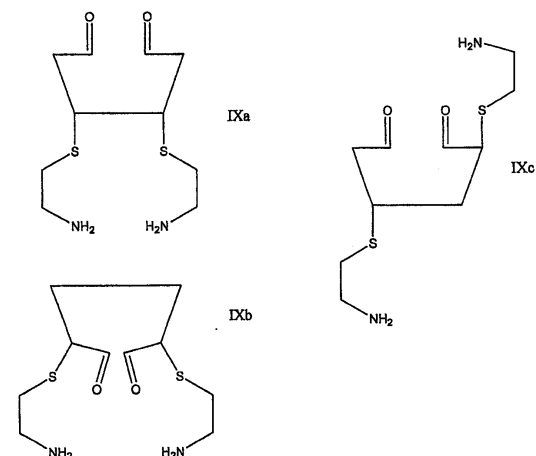
[0383]

[0384] 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 VIIIa, VIIIb, VIIIc의 산화된 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물은 상기한 바와 같이 화학식 VIIa, VIIb, VIIc의 산화된 이중요오드화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물의 아민화로 제조할 수 있다:



[0385]

[0386] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 IXa, IXb, IXc의 산화된 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질, 또는 이들의 혼합물은 요오드 또는 다른 적절한 이탈기로 이중치환된 산화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질의 요오드 또는 다른 적절한 이탈기를 적절한 염기, 예를 들면, 금속 수화물, 알칼리 또는 알칼리성 탄산염, 또는 3가 아민이 존재하는 아미노 또는 다른 친핵기 보유 부분, 예를 들면, $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (또는 $\text{HW}-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n\text{-WH}$ 로 표시되는 이중-친핵 분자, 여기서 W는 각 경우에 독립적으로, O, S 또는 NR_1 이고; R_1 과 R_2 는 각 경우에 독립적으로 H, 치환된(치환되지 않은) 알킬, 치환된(치환되지 않은) 아릴, 치환된(치환되지 않은) 헤테로알킬, 치환된(치환되지 않은) 헤테로아릴이다)로 치환하여 제조할 수 있다.



[0387]

[0388] 대안으로, 산화된 이중요오드화되거나 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 상기한 바와 같이 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 산화시켜 산화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질을 형성하고, 이후 산화

된 사이클로텍스트린 단량체를 이중요오드화 및/또는 이중아민화시켜 제조할 수 있다. 상기한 바와 같이, 사이클로텍스트린 부분은 요오르기 및 다른 아미노-보유 기능기 이외의 다른 이탈기로 변형될 수 있다. 이후, 산화된 이중요오드화되거나 이중아민화된 사이클로텍스트린 단량체 전구물질은 상기한 바와 같이 공단량체 A 전구물질로 공중합시켜 본 발명의 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 형성할 수 있다.

[0389] 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 적어도 하나의 리간드를 공중합체에 부착하여 더욱 변형할 수 있다. 리간드는 상기한 바와 동일하다.

[0390] 본 발명에 따라, 선형 사이클로텍스트린 공중합체 또는 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 기질에 부착되거나 합체될 수 있다. 기질은 당업자에게 의해 인정되는 임의의 기질이다. 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 선형 사이클로텍스트린 공중합체 또는 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 중합체에 가교결합되어 각각 가교결합된 사이클로텍스트린 공중합체 또는 가교결합된 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 형성할 수 있다. 중합체는 본 발명의 선형 또는 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체(예, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체, 폴리에틸렌 중합체)와 가교결합할 수 있는 임의의 중합체이다. 또한, 중합체는 동일하거나 상이한 선형 사이클로텍스트린 공중합체 또는 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체이다. 따라서, 선형 사이클로텍스트린 공중합체는 자체, 다른 선형 사이클로텍스트린 공중합체, 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 비롯한 임의의 중합체에 가교결합될 수 있다. 본 발명의 가교결합된 선형 사이클로텍스트린 공중합체는 가교결합체의 존재하에 선형 사이클로텍스트린 공중합체를 중합체와 반응시켜 제조할 수 있다. 본 발명의 가교결합된 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 적절한 가교결합체의 존재하에 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 중합체와 반응시켜 제조할 수 있다. 가교결합체는 당분야에 공지된 임의의 가교결합체이다. 가교결합체의 예는 디하이드라지드와 디설파이드이다. 바람직한 구체예에서, 가교결합체는 원하는 경우 가교결합된 공중합체가 가교결합되지 않는 불안정성 작용기이다.

[0391] 본 발명의 선형 사이클로텍스트린 공중합체와 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 당분야에 공지된 임의의 방법으로 특성화할 수 있다. 이런 특성화 방법이나 기술에는 겔 침투 크로마토그래피(GPC), 말다-톱 질량 분석기(matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF Mass spec), ^1H 와 ^{13}C NMR, 광 산란(light scattering), 적정(titration) 등이 포함된다.

[0392] 또한, 본 발명에서는 상기한 바와 같이 본 발명의 적어도 하나의 선형 사이클로텍스트린 공중합체 및 적어도 하나의 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 함유하는 사이클로텍스트린 조성물을 제시한다. 따라서, 선형 사이클로텍스트린 공중합체와 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체는 상기한 바와 같이 다른 중합체에 가교결합되거나 리간드에 결합될 수 있다. 본 발명에 따른 치료 조성물은 치료제 및 본 발명의 가교결합된 공중합체를 비롯한 선형 사이클로텍스트린 공중합체 또는 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체를 함유한다. 선형 사이클로텍스트린 공중합체, 선형 산화된 사이클로텍스트린 공중합체, 이들의 가교결합된 유도체는 상기한 바와 동일하다. 치료제는 당분야에 공지된 임의의 합성이나 자연 발생 생물학적 활성 치료제이다. 적절한 치료제의 예에는 항생제, 스테로이드, 폴리뉴클레오티드(예, 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 이중-가닥 RNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드), 플라스미드, 펩티드, 펩티드 단편, 소형 분자(예, 독소루비신) 및 다른 생물학적 활성 거대분자, 예를 들면, 단백질과 효소 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0393] (g) 사업 방법

[0394] 본 발명의 다른 측면에서는 사업을 실시하는 특정한 방법을 제시한다. 특히, 본 발명에 따른 방법의 실시는 신규한 치료 조성물 및 이의 개선된 제제를 가능하게 한다. 하나이상의 추가 단계와 연합되는 이런 기술적인 단계는 제약학적 사업, 특히, 생명-과학 사업을 실시하는데 신규한 접근법을 제공한다. 가령, 본 발명의 방법에 의해 제조된 치료제는 다양한 질환 모델에서 치료제로서 효능을 평가하고, 이후 유망한 치료 조성물은 질환 치료용 제제의 제제화, 포장, 후속 시판에 앞서 독성 및 다른 안정성-프로파일링(profiling)을 검사한다. 대안으로, 이런 제제를 개발하고 시판하거나 또는 이런 단계를 실시할 수 있는 권리를 제 3자에게 인가할 수도 있다.

[0395] 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 제약학적 사업을 실시하기 위한 방법을 제시하는데, 상기 방법은 다음의 단계로 구성된다:

[0396] (a) 특허청구범위 제1항-4항에 따른 화합물의 제약학적 조성물을 보유하는 제제 또는 키트를 제조하고;

[0397] (b) 질환이나 이상의 치료에서 이런 제제 또는 키트의 사용 이점을 건강관리 공급자에게 홍보한다.

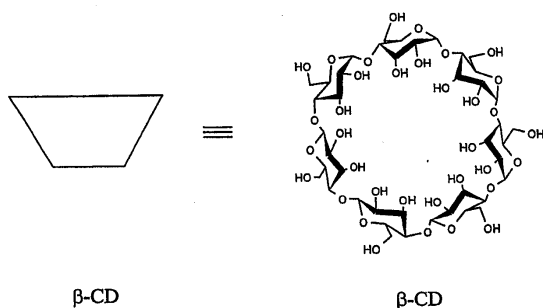
[0398] 다른 구체예에서, 본 발명은 제약학적 사업을 실시하기 위한 방법을 제시하는데, 상기 방법은 다음의 단계로 구

성된다:

- [0399] (a) 특허청구범위 제1항-4항에 따른 화합물의 제약학적 조성물을 판매하기 위한 유통망을 제공하고;
- [0400] (b) 질환이나 이상의 치료에서 이런 제약학적 조성물의 사용설명서를 환자 또는 의사에게 제공한다.
- [0401] 특정 구체예에서, 본 발명은 제약학적 사업을 실시하기 위한 방법을 제시하는데, 상기 방법은 다음의 단계로 구성된다:
- [0402] (a) 특허청구범위 제1항-4항에 따른 화합물의 제약학적 조성물의 적절한 제제와 용량을 결정하고;
- [0403] (b) 동물에서 효능과 독성에 대한 (a) 단계에서 확인된 제제의 치료 프로파일링(profiling)을 실시하고;
- [0404] (c) 수용가능한 치료 프로필을 갖는 (b) 단계에서 확인된 제제를 판매하기 위한 유통망을 제공한다.
- [0405] 상기 구체예의 추가적인 단계에서 상기 제제를 건강관리 제공자에게 홍보하기 위한 판매원을 제공한다.
- [0406] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 제약학적 사업을 실시하기 위한 방법을 제시하는데, 상기 방법은 다음의 단계로 구성된다:
- [0407] (a) 특허청구범위 제1항-4항에 따른 화합물의 제약학적 조성물의 적절한 제제와 용량을 결정하고;
- [0408] (b) 상기 제제의 추가 개발과 판매 권리를 제 3자에게 인가한다.

실시예

- [0421] 재료
- [0422] β -사이클로덱스트린, " β -CD"(Cerestar USA, Inc. of Hanimond, IN)은 사용에 앞서 진공(<0.1 mTorr)하에 120 °C에서 12시간동안 건조시켰다.

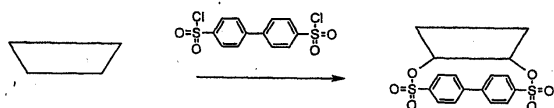


- [0423]
- [0424] 모든 무수성 용매, HPLC 등급 용매 및 다른 일반적인 유기 용매는 상업용 제조업자로부터 구입하고 추가 정제없이 사용하였다. 바이페닐-4,4'-디설포닐 클로라이드(Aldrich Chemical Company, Inc. of Milwaukee, WI)는 클로로포름/헥산으로 재결정화시켰다. 요오드화칼륨은 막자와 막자사발로 분말화시키고 200 °C, 오븐에서 건조시켰다. 폴리에틸렌 글리콜 디프로파노익숙시니미드(PEG-DiSPA, MW 3400), 폴리에틸렌 글리콜 디부타노익숙시니미드(PEG-DiSBA, MW 3400), 폴리에틸렌 글리콜 디벤조트리졸카보네이트(PEG-DiBTC, MW 3400)는 Nektar(Huntsville, AL)로부터 구입하였다. 폴리에틸렌 글리콜 디-p-니트로페놀카보네이트(PEG-DiNPC, MW 3400)는 Sigma(St. Louis, MO)로부터 구입하였다. CPT는 Boehringer Ingelheim(Ingelheim, Germany)으로부터 구입하였다. 사람 혈장은 Sigma로부터 구입하고 초순수(DI water)로 재구성하였다. 생쥐 혈장은 BALB/C 암컷 생쥐(Charles River)로부터 수집된 신선한 혈액 시료의 혈액 세포의 원심분리 제거로 준비하였다. 6^A,6^D-디오오드-6^A,6^D-디데옥시- β -사이클로덱스트린(CDDI, 반응식 2)은 Hwang et. al(Bioconjugate Chem. 12, 280-290)에서 보고된 과정에 따라 합성하였다. 탈이온수(18-M Ω -cm)는 Barnstead E-pure 정제 장치에 사내 탈이온수를 통과시켜 얻었다. NMR 스펙트럼은 Bruker ANCX 500 MHz 또는 Varian 300 MHz 분광계에 기록하였다. 질량 스펙트럼(MS) 분석은 LCQ 이온 트랩(Thermo Finnigan)이 구비되고 전기스프레이 이온화 소스가 설치된 전기스프레이 질량 분광계 또는 MALDI-TOF 질량 분광계(Voyager DEPRO, Applied Biosystems)를 이용하여 실시하였다. 중합체 시료의 MW는 Hitachi L-6200 Intelligent Pump, Anspec RI 감지기(ERC-7512, Erma, Inc.), Precision Detectors DLS 감지기(PD 2020) 및 폴리에틸렌 글리콜 표준을 이용하여 조정되고 실온에서 20-50 mg/ml 농도와 0.7 ml/min 유속의 PBS(1x)를 이용하여 용리된 이중 겔 침투 칼럼(PL-aquagel-OH-40 8 μ m 300 mm x 7.5 mm, Polymer Laboratory)이 구비된 GPC

장치에서 분석하였다. CD 유도체는 UV 감지기(System Gold 168 Detector, Beckman Coulter)와 증발 광 산란(ELS) 감지기(Sedex 75, Sedere, France)가 구비된 HPLC 장치에서 C-18 역상 칼럼으로 분석하였다. CPT, CPT 유도체, 중합체-CPT 접합체는 인산칼륨 완충액(pH 4.1)과 아세트니트릴의 구배를 이용하는 형광 감지기(FD-500, GTI/Spectro Vision, Groton Technology, Inc.)가 구비된 HPLC 장치에서 C-18 역상 칼럼(HIRPB-4438, 4.6 x 150 mm, Richard Scientific)으로 분석하였다. 형광 감지의 여기와 방출 파장은 각각 370 nm와 440 nm로 설정되었다.

[0425] **실시예 1:** 바이페닐-4,4'-디설포닐-A,D-캡핑된 β -사이클로텍스트린, 1(Tabushi et al. J. Am. Chem. Soc. 106, 5267-5270(1984))

[0426] 반응식 XV

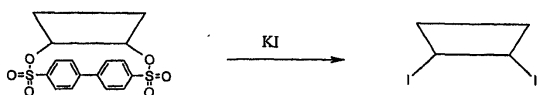


[0427]

[0428] 자성 교반막대, Schlenk 어댑터, 격벽이 구비된 500 ml 둥근 바닥 플라스크는 7.92 g(6.98 mmol) 건조 β -사이클로텍스트린과 250 ml 무수성 피리딘(Aldrich Chemical Company, Inc.)으로 채웠다. 생성 용액은 질소하에 50 °C에서 첨가하고, 2.204 g(6.28 mmol) 바이페닐-4,4'-디설포닐 클로라이드는 15분 간격으로 4회 동등 분량으로 첨가하였다. 추가로 3시간동안 50°C에서 교반한 이후, 용매는 진공하에 제거하고, 잔류물은 물에서 0-40% 아세트니트릴의 구배 용리를 이용한 역상 칼럼 크로마토그래피를 실행하였다. 분획물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하고, 적절한 분획물은 합쳤다. 회전 증발기에서 아세트니트릴 덩어리를 제거한 이후, 생성된 수성 현탁액은 동결 건조시켰다. 여기에서 3.39 g(38%) 화합물(1)을 무색 고체로 수득되었다.

[0429] **실시예 2:** 6^A,6^D-디요오드-6^A,6^D-디데옥시- β -사이클로텍스트린, 2(Tabushi et al. J Am. Chem. 106, 4580-4584(1984))

[0430] 반응식 XVI

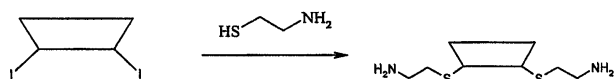


[0431]

[0432] 자성 교반막대, Schlenk 어댑터, 격벽이 구비된 40 ml 원심분리 튜브는 1.02 g(7.2 mmol) 화합물(1), 3.54 g(21.3 mmol) 건조 분말된 요오드화칼륨(Aldrich), 15 ml 무수성 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)(Aldrich)로 채웠다. 생성 현탁액은 질소하에 80°C에서 2시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 이후, 고체는 여과로 분리하고, 상층액은 수집하였다. 고체 침전물은 무수성 DMF의 2차 분량으로 세척하고, 상층액은 합치고 진공하에 농축시켰다. 그 다음, 잔류물은 14 ml 물에 용해시키고 얼음 용액조에서 냉각시키며, 이후 급속하게 교반하면서 0.75 ml(7.3 mmol) 테트라클로로에틸렌(Aldrich)을 첨가하였다. 침전된 산물은 중간 유리 혼합물에서 여과하고 소량의 아세톤으로 세척하며, 이후 진공하에 P₂O₅에서 14시간동안 건조시켰다. 여기에서 0.90 g(92%) 화합물(2)을 백색 고체로 수득하였다.

[0433] **실시예 3:** 6^A,6^D-Bis-(2-아미노에틸티오)-6^A,6^D-디데옥시- β -사이클로텍스트린, 3(Tabushi, I: Shimokawa, K; Fugita, K. Tetrahedron Lett. 1977, 1527-1530)

[0434] 반응식 XVII



[0435]

[0436] 자성 교반막대와 격벽이 구비된 25 ml Schlenk 플라스크는 에탄올에 녹인 0.91 ml(7.37 mmol)의 0.81 M 소듐 2-아미노에틸티올레이트 용액으로 채웠다(Fieser, L.F.; Fieser, M. Reagents for Organic Synthesis; Wiley: New York, 1967; Vol. 3, pp 266). 용액은 증발 건조시키고, 고체는 5 ml 무수성 DMF(Aldrich)에

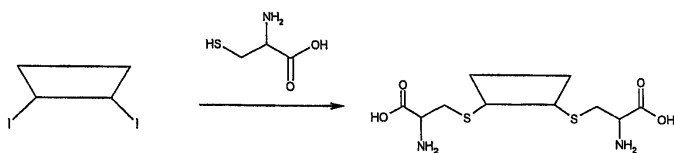
재용해시켰다. $6^A, 6^D$ -디요오드- $6^A, 6^D$ -디테옥시- β -사이클로덱스트린(2)(100mg, 7.38×10^{-5} mol)을 첨가하고, 생성 현탁액은 질소하에 60℃에서 2시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 이후, 용액은 진공하에 농축하고, 잔류물은 물에 재용해시켰다. 0.1 N HCl로 산성화시킨 이후, 용액은 Toyopearl SP-650M 이온-교환 칼럼(NH_4^+ 형태)에 가하고, 산물은 0 내지 0.4 M 중탄산암모늄 구배로 용리하였다. 적절한 분획물은 합치고 동결 건조시켰다. 여기에서 80 mg(79%) 화합물(3)을 백색 분말로 수득하였다.

[0437] 디시스테아민 β -CD(3)의 대안적 합성

[0438] 100 ml 가스제거된 물에 녹인 4.69g(3.17 mmol) 화합물(2) 용액에 0.489 g(6.34 mmol) 새로 정화된 시스테아민을 첨가하였다. 용액은 환류하에 2시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각하고 1 N HCl로 산성화시킨 이후, 용액은 Toyopearl SP-650M 이온-교환 칼럼(NH_4^+ 형태)에 가하고, 산물은 0 내지 0.2 M 중탄산암모늄 구배로 용리하였다. 적절한 분획물은 합치고 동결 건조시켰다. 여기에서 1.87 g(39% 수율) 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체는 TLC(실리카 겔, n-PrOH-AcOEt-H₂O-NH₃aq 5/3/3/1, 닐하이드린에 의한 감지)로 특성화하였는데, 화합물(3)에 상응하는 주요 반점을 보였다. 말다-톱 질량 스펙트럼(Matrix-assisted laser desorption/ionization(MALDI) time-of flight(TOF) mass spectrum)은 PerSeptive Biosystems, Inc.에 의해 공급된 2 미터 ELITE 장치에 기록하였다. 화합물(3)에서 계산된 MALDI-TOF m/z: 1252, found: 1253.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1275.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1291.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$. ¹³C NMR(Bruker 500 MHz, D₂O) δ ppm: 32.1(S-CH₂)과 38.8(CH₂-NH₂), 32.9(S에 인접한 C6), 60.2(OH에 인접한 C6), 70.8, 71.4, 72.5(C2, C3, C5), 81.8(C4), 101.7(C1).

[0439] 실시예 4: $6^A, 6^D$ -Bis-(2-아미노-2-카르복시에틸티오)- $6^A, 6^D$ -디테옥시- β -사이클로덱스트린, 4(CD-BisCys)

[0440] 반응식 XVIII

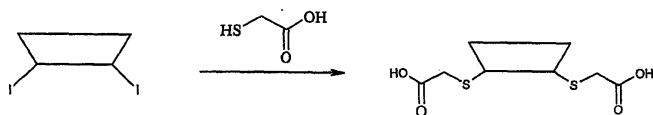


[0441]

[0442] 167 ml의 0.1 M 탄산나트륨 완충액은 자성 막대, 응축기, 격벽이 구비된 500 ml 2-목 둥근 바닥 플라스크에서 45분동안 가스를 제거하였다. 상기 용액에 1.96 g(16.2 mmol) L-시스테인과 10.0 g(73.8 mmol) 디요오드, 테옥시- β -사이클로덱스트린(2)을 첨가하였다. 생성 현탁액은 용액이 투명(무색)해질 때까지 실온으로 냉각하였다. 이후, 용액은 실온으로 냉각하고 1N HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 산물은 아세톤(용액의 3배 무게백분율)을 천천히 첨가하여 침전시켰다. 여기에서 CD-비스시스테인(90.0%), 반응하지 않은 사이클로덱스트린, CD-모노-시스테인, 시스테인을 함유하는 9.0 g 정제되지 않은 물질을 얻었다. 생성 고체는 0-0.4M 중탄산암모늄의 구배 용리를 이용한 음이온 교환 칼럼 크로마토그래피(SuperQ650M, Tosoh Bioscience)를 실시하였다. 모든 분획물은 HPLC로 분석하였다. 원하는 분획물은 합치고, 용매는 진공하에 100 ml로 감소시켰다. 최종 산물은 아세톤 또는 메탄올(용액의 3배 무게백분율)을 첨가하여 침전시켰다. 화합물(4)은 60-90% 수율로 수득하였다. ¹H NMR(D₂O) δ 5.08(m, 7H, CD-2-CH), 3.79-3.94(m, 30H, CD-3,4-CH, CD-CH₂, Cys-CH), 3.49-3.62(m, 14H, CD-5,6-CH), 2.92-3.30(m, 4H, Cys-CH₂). ¹³C NMR(D₂O) δ 172.3, 101.9, 83.9, 81.6, 81.5, 73.3, 72.2, 72.0, 60.7, 54.0, 34.0, 30.6. ESI/MS(m/z): 1342 $[\text{M}]^+$, 1364 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. 화합물(4)의 순도는 HPLC로 확인하였다.

[0443] 실시예 5: $6^A, 6^D$ -Bis-(카르복시메틸티오)- $6^A, 6^D$ -디테옥시- β -사이클로덱스트린, 5(CDDM)

[0444] 반응식 XIX

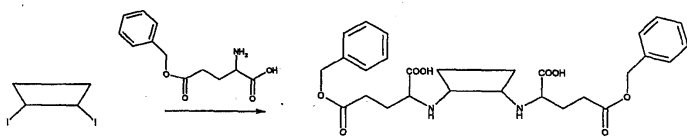


[0445]

[0446] 50 ml의 0.1 M 탄산나트륨 용액은 자성 교반막대, 응축기, 격벽이 구비된 100 ml 3-목 둥근 바닥 플라스크에서 2시간동안 가스를 제거하였다. 멀캅토아세트산(0.46 ml, 6.64 mmol)은 플라스크에 주입하고, 용액의 pH는 1N 수산화나트륨으로 9.3으로 조정하였다. 생성 용액에 3.00 g(2.21 mmol) 디요오드-β-사이클로텍스트린(2)을 첨가하고 80℃에서 1시간동안 가열하였다. 용액 온도는 100℃에 도달할 때까지 1시간마다 10℃씩 증가시켰다. 환류 온도에서 3시간후, 투명한 무색 용액은 실온으로 냉각하고 1N HCl을 이용하여 pH 3.5로 산성화시켰다. 정제되지 않은 산물은 아세톤(용액의 3배 무게백분율)을 천천히 첨가하여 침전시켰다. 생성 고체는 0-0.4 M 중탄산암모늄 용액의 구배 용리를 이용한 음이온 교환 칼럼 크로마토그래피를 실행하였다. 여기에서 1.8 g(63.4%) 화합물(5)을 무색 고체로 수득하였다. ESI/MS(m/z): 1281 [M]⁻. 표제 화합물의 순도는 HPLC로 확인하였다.

[0447] 실시예 6: CD-Bis(글루탐산-γ-벤질 에스테르), 6

[0448] 반응식 XX

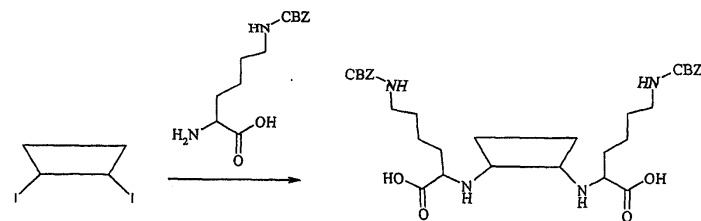


[0449]

[0450] 자성 교반막대, 응축기, 격벽이 구비된 50 ml 둥근 바닥 플라스크는 5 ml 가스제거된 0.1 M 탄산나트륨 용액에 녹인 0.101 g(0.425 mmol) H-Glu(OBzl)-OH와 0.15 g(0.106 mmol) 디요오드-β-사이클로텍스트린(2)으로 채웠다. 용액 혼합물은 100℃에서 2시간동안 가열하였다. 이후, 용액은 실온으로 냉각하고 pH 4로 산성화시키며, 이후 MWCO 500 막에서 24시간동안 투석하였다. 화합물(6)의 수율은 0.142 g(83.6%)이었다.

[0451] 실시예 7: CD-BisLys(Z), 7

[0452] 반응식 XXI

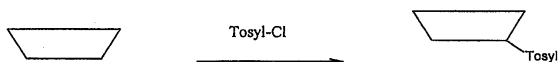


[0453]

[0454] 자성 교반막대, 응축기, 격벽이 구비된 50 ml 둥근 바닥 플라스크는 5 ml 가스제거된 0.1 M 탄산나트륨 용액에 녹인 0.124 g(0.443 mmol) H-리신(Z)-OH와 0.15 g(0.111 mmol) 디요오드-β-사이클로텍스트린(2)으로 채웠다. 용액 혼합물은 100℃에서 4시간동안 가열하였다. 이후, 용액은 여과하고, 여과액의 pH는 8.5로 조정하고, 이후 MWCO 500 막에서 24시간동안 투석하였다. 화합물(7)의 수율은 0.124 g(68.9%)이었다.

[0455] 실시예 8: β-사이클로텍스트린-토실레이트, 8의 합성(Melton, L.D., and Slessor, K.N., Carbohydrate Research, 18, p. 29(1971))

[0456] 반응식 XXII

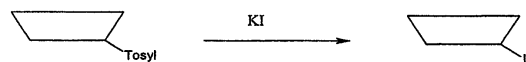


[0457]

[0458] 자성 교반막대, 응축기, 격벽이 구비된 500 ml 둥근 바닥 플라스크는 건조 β -사이클로텍스트린(8.530 g, 7.51 mmol)과 200 ml 건조 피리딘의 용액으로 채웠다. 용액은 0℃로 냉각하고, 이후 1.29 g(6.76 mmol) 토실 클로라이드를 첨가하였다. 생성 용액은 하룻밤동안 실온으로 데웠다. 피리딘은 진공하에 가능한 제거하였다. 그 다음, 생성 잔류물은 40 ml 온수로부터 2회 재결정화시켜 7.54(88%) 백색 결정성 고체(8)를 수득하였다.

[0459] 실시예 9: 요오드- β -사이클로텍스트린, 9의 합성

[0460] 반응식 XXIII

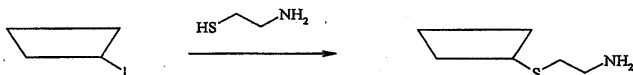


[0461]

[0462] 자성 교반막대와 Schlenk 어댑터가 구비된 둥근 바닥 플라스크는 화합물(8), 15 당량의 요오드화칼륨, DMF로 채웠다. 생성 혼합물은 80℃에서 3시간동안 가열하고, 이후 반응물은 실온으로 냉각시켰다. 그 다음, 혼합물은 여과하여 침전물을 제거하고, 여과액은 증발 건조시키고 0℃에서 물에 재용해시켰다. 테트라클로로에틸렌을 첨가하고, 생성 슬러리는 0℃에서 20분동안 활발하게 교반하였다. 고체(9)는 중간 유리 혼합물에 수집하고 아세톤으로 분쇄하며 P_2O_5 에서 저장하였다.

[0463] 실시예 10: 시스테아민- β -사이클로텍스트린, 10의 합성

[0464] 반응식 XXIV

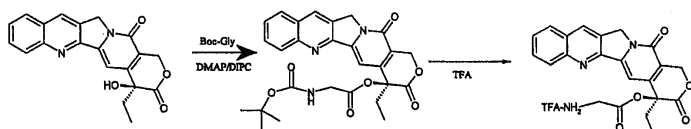


[0465]

[0466] 100 ml 가스제거된 물에 녹인 화합물(9) 용액에 1 당량의 새로 정화된 시스테아민을 첨가하였다. 용액은 환류하에 2시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각하고 1 N HCl로 산성화시킨 이후, 용액은 Toyopearl SP-650M 이온-교환 칼럼(NH_4^+ 형태)에 가하고, 산물은 중탄산암모늄 구배로 용리하였다. 적절한 분획물은 합치고 동결 건조시켜 화합물(10)을 수득하였다.

[0467] 실시예 11: Gly-CPT, 11의 합성(Greenwald et al., Bioorg. Med Chem., 1998, 6, 551-562)

[0468] 반응식 XXV



[0469]

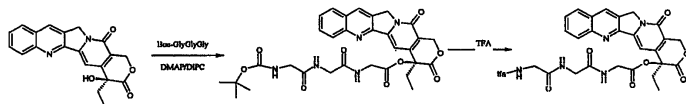
[0470] t-Boc-글리신(0.9 g, 4.7 mmol)은 실온에서 350 ml 무수성 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 0℃에서 상기 용액에 DIPC(0.75 ml, 4.7 mmol), DMAP(382 mg, 3.13 mmol), 캄토테신(0.55g, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온으로 데우고 16시간동안 방치하였다. 용액은 0.1 N HCl로 세척하고 건조시키고 감압하에 증발시켜 백색 고체를 얻고, 이는 메탄올로부터 재결정화시켜 t-Boc-글리신의 캄토테신-20-에스테르를 수득하였다: 1H NMR(DMSO- d_6) 7.5-8.8(m), 7.3(s), 5.5(s), 5.3(s), 4(m), 2.1(m), 1.6(s), 1.3(d), 0.9(t).

[0471] t-Boc-글리신의 캄토테신-20-에스테르(0.595 g, 1.06 mmol)는 염화메틸렌(7.5 ml)과 TFA(7.5 ml)의 혼합물에 용해시키고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 용매는 제거하고, 잔류물은 염화메틸렌과 에테르로부터 재결정화시

켜 0.45g 화합물(11)을 수득하였다: ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.7-8.5(m); 7.2(s), 5.6(s), 5.4(s), 4.4(m), 2.2(m), 1.6(d), 1.0(t), ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 168.6, 166.6, 156.5, 152.2, 147.9, 146.2, 144.3, 131.9, 130.6, 129.7, 128.8, 128.6, 128.0, 127.8, 119.0, 95.0, 77.6, 66.6, 50.5, 47.9, 30.2, 15.9, 7.9 ESI/MS(m/z) expected 405; Found 406(M+H).

[0472] 실시예 12: GlyGlyGly-CPT, 12의 합성

[0473] 반응식 XXVI



[0474]

[0475] t-Boc-GlyGlyGly(1.359 g, 4.7 mmol)는 실온에서 350 ml 무수성 염화메틸렌에 용해시키고, 0℃에서 상기 용액에 DIPC(0.75 ml, 4.7 mmol), DMAP(382 mg, 3.13 mmol), 캄토테신(0.55g, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온으로 데우고 16시간동안 방치하였다. 용액은 0.1 N HCl로 세척하고 건조시키고 감압하에 증발시켜 백색 고체를 얻고, 이는 메탄올로부터 재결정화시켜 t-Boc-GlyGlyGly의 캄토테신-20-에스테르를 수득하였다: ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.40(s), 8.25(d), 7.91(d), 7.78(m), 7.65(t), 7.26(s), 7.05(br, s), 5.65(d), 5.40(d), 5.25(s), 5.10(br, s), 3.75-4.42(m), 2.15-2.35(m), 1.45(s), 0.95(t)

[0476] t-Boc-GlyGlyGly의 캄토테신-20-에스테르(1.5 g, 1.06 mmol)는 염화메틸렌(10 ml)과 TFA(10 ml)의 혼합물에 용해시키고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 용매는 진공하에 제거하고, 잔류물은 염화메틸렌에 재용해시켰다. 용액은 에테르에 부어 넣고 즉석 침전물을 얻었다. 삼기 침전물은 여과하고 차가운 에테르로 세척하여 1.31g 화합물(12)을 수득하였다: ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.79(s), 7.75-8.61(m), 7.10(s), 5.55(s), 3.90-4.37(m), 3.86(s), 3.54(s), 2.11-2.23(m), 0.95(t). ESI/MS(m/z) expected 519; Found 520(M+H).

[0477] CPT-펩티드 에스테르 결합의 안정성

[0478] 화합물(11과 12)은 실온에서 PBS 완충액(pH 7.4)에 용해시켜 대략 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 용액을 준비하였다. 상기 용액은 8.5% H_3PO_4 에서 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 더욱 희석하였다. 가수분해율은 50/50(v/v) 아세트니트릴/인산칼륨 완충액(pH 4.1)을 이용하여 C_{18} RP(역상) 칼럼과 형광 감지기가 구비된 HPLC에서 분석하였다. 화합물 11(또는 12)의 피크 및 방출된 CPT(락톤 형태)를 평균치를 구하였다. 수용액에서 에스테르 결합의 안정성은 펩티드-길이 의존하였다. 따라서, 약물 방출 속도(가수분해율)는 펩티드 길이를 조정함으로써 조절하였다(도 2).

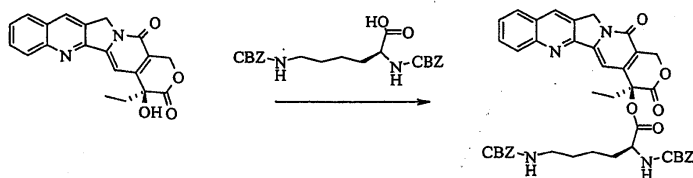
[0479] 인산염 완충액(PBS)에서 CPT, 화합물(11), 화합물(12)의 락톤 안정성

[0480] CPT, 화합물(11) 또는 화합물(12)은 DMSO에서 1 mg/ml로 용해시키고, 이후 PBS(1x, pH 7.4)로 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석하였다. 30 μl 용액은 실온에서 선택된 시간 간격으로 HPLC에 주입하였다. CPT, 화합물(11) 또는 화합물(12)의 CPT 락톤 형태로부터 락톤 영역은 평균치를 구하였다.

[0481] 화합물(11), 화합물(12), CPT에 대한 락톤 개환 비율은 PBS 완충액(pH 7.4)에서 조사하였다. 화합물(11)과 화합물(12) 모두 개환에 매우 안정하고, 조사 기간(7시간)동안 화합물(11)과 화합물(12)의 카르복실레이트 형태는 전혀 감지되지 않았다. 한편, 동일 기간동안 CPT 락톤 형태의 60% 이상이 카르복실레이트 형태로 변환되었다(도 3).

[0482] 실시예 13: Lys(BisCBZ)-CPT, 13의 합성

[0483] 반응식 XXVII



[0484]

[0485] N,N-BisCBZ-리신(311 mg, 0.75 mmol)은 실온에서 56 ml 무수성 염화메틸렌에 용해시켰다. 0℃에서 상기 용액에 DIPC(0.12 ml, 0.75 mmol), DMAP(0.61 mg, 0.5 mmol), 캄토테신(0.087 g, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온으로 데우고 16시간동안 방치하였다. 용액은 0.1 N HCl로 세척하고 건조시키고 감압하에 증발시켜 밝은 황색 고체를 얻고, 이는 메탄올로부터 재결정화시켜 N,N-BisCBZ-Lys, 13의 캄토테신-20-에스테르를 수득하였다. 화합물(13)의 정제는 TLC와 HPLC 분석에 기초하여 만족스러웠다.

[0486] 수용액에서 화합물(13)의 가수분해는 매우 완만하고 UV 감지기가 구비된 HPLC에서 감지될 수 없다. CPT-펩티드 링커의 에스테르 결합의 가수분해율은 실시예 12에 도시된 바와 같이 펩티드 길이를 조정할 뿐만 아니라 CPT의 20-OH와 직접적으로 결합된 서로 다른 아미노산을 이용하여 조절할 수 있다.

[0487] CPT와 화합물(13)에서 락톤 형태의 카르복실레이트 형태로의 변환 역시 PBS 완충액에서 검사하였다. 화합물(13)에서 락톤 형태의 카르복실레이트 형태로의 변환은 유리 CPT의 변환보다 훨씬 느리게 진행되었는데, 이는 락톤 형태(약물 활성 형태)가 20 위치에서 CPT의 -OH와 에스테르를 형성함으로써 안정화될 수 있음을 지시한다(도 4).

[0488] 실시예 14: Lys-Gly-CPT, 14의 합성

[0489] 화합물(11)은 클로로포름에 용해시킨다. N,N-DiBoc-Lys-NHS(1.0 eq)과 트리에틸아민(1.0 eq)을 순차적으로 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 16시간동안 교반하고 물로 2회 추출하며, 이후 MgSO₄에서 건조시켰다. 용매를 높은 진공하에 제거하여 N,N-DiBoc-Lys-Gly-CPT를 얻었다. 상기 화합물에 CH₂Cl₂와 TFA의 동등 부피 혼합물을 첨가하고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 이후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물은 CHCl₃에 재용해시켰다. 상기 용액에 에테르를 첨가하여 산물(14)을 침전시켰다. 침전물은 에테르로 수회 세척하고 진공하에 건조시켰다. 이는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 TFA 염 형태로 화합물(14)을 수득하였다.

[0490] 실시예 15: Suc-Gly-CPT, 15의 합성

[0491] 숙시닉 에시드 안하이드라이드 용액은 촉매량의 DMAP와 DIEA(1 eq)의 존재하에 건조 CHCl₃에 녹인 화합물(11)(1 당량)과 혼합하였다. 혼합물은 실온에서 24시간동안 교반하여 화합물(15)을 수득하였다. 화합물(15)은 결정화로 정제하였다.

[0492] 실시예 16: Glu-Suc-Gly-CPT, 16의 합성

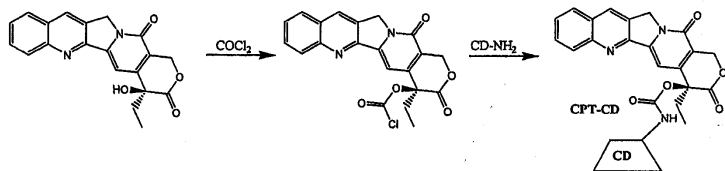
[0493] 화합물(15)은 전통적인 DCC/NHS 방법을 이용하여 NHS 에스테르로 변환시켰다. 화합물(15)의 NHS 에스테르는 트리 에틸아민의 존재하에 DMSO에서 글루탐산(1.0 eq)과 반응시켰다. 상기 용액에 에테르를 첨가하여 화합물(16)을 침전시켰다. 화합물(16)은 결정화로 정제하였다.

[0494] 실시예 17: Glu-Bis(GlyCPT), 17의 합성

[0495] 화합물(11)과 Boc-Glu(NHS)-NHS(0.4 eq)는 아르곤하에 CHCl₃에서 혼합시키고, 이후 트리에틸아민(1 eq)을 첨가하였다. 용액은 실온에서 16시간동안 교반하고 산성수로 세척하였다. 유기층은 건조시키고 감압하에 용매를 제거하였다. 생성 화합물은 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 이후, 정제된 화합물은 CH₂Cl₂와 TFA의 동등 부피 혼합물에 용해시켰다. 혼합물은 실온에서 1시간동안 교반하고 에테르에 부어 넣었다. 침전물(17)은 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켰다.

[0496] 실시예 18: 사이클로텍스트린-캄토테신, 18의 합성

[0497] 화학식 XXVIII

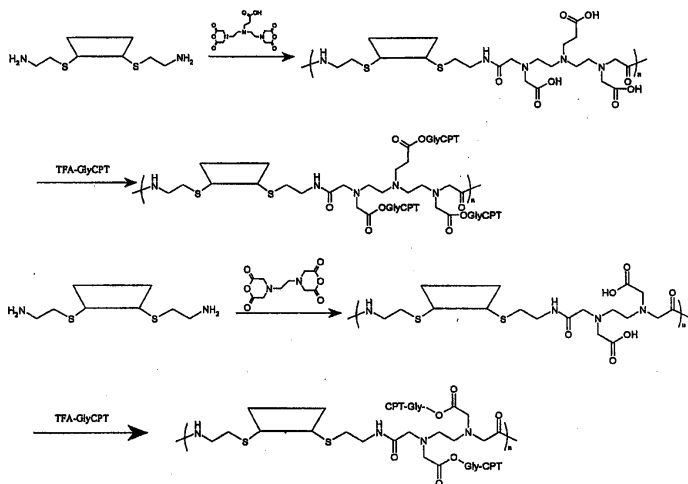


[0498]

[0499] CPT(197 mg, 0.566 mmol)는 30분동안 진공시켰다. 아르곤하에 건조 클로로포름(100 ml)을 첨가하였다. 0℃에서 포스젠(1.34 ml, 톨루엔 용액에서 20%)을 첨가하였다. 얼음 용액조를 떼어내고, 용액은 실온으로 데웠다. 2시간 후, 용매는 높은 진공하에 제거하였다. 잔류물에 건조 DMSO(50 ml), 200 mg CD-NH₂(Cyclodextrin Technology, Inc.), 트리에틸아민(4 ml, 과량)을 순차적으로 첨가하였다. 16시간후, 용액은 200 ml 에테르에 부어 넣었다. 침전물은 에테르로 광범위하게 세척하고 건조시켰다. 167 mg 황색 분말(18)을 수득하였다(62% 수율). 화합물(18)의 TLC 분석(실리카 겔): R_f = 0(CHCl₃/MeOH v/v=5/1로 전개됨). CPT의 TLC 분석: R_f = 0.65(CHCl₃/MeOH v/v=5/1로 전개됨). 물에서 용해도: >10 mg/ml. 이는 물에서 CPT의 용해도가 사이클로덱스트린 분자에 공유 부착될 때 실질적으로 증가될 수 있음을 지시한다(물에서 유리 CPT 용해도 < 0.004 mg/ml).

[0500] 실시예 19: CDDC-디안하이드라이드 공중합체 19, 21 및 이의 CPT 접합체 20, 22의 합성

[0501] 반응식 XXIX



[0502]

[0503] A: 에틸렌디아민 테트라아세트산 디안하이드라이드(25.6 mg, 0.1 mmol)와 CDDC(3, 125.3 mg, 0.1 mmol)은 2 ml 건조 DMSO에 용해시켰다. 용액은 50℃에서 72시간동안 가열하였다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 이후 1 N NaOH를 첨가하여 pH를 대략 12로 조정하였다. 중합체는 10,000 MWCO 막에서 24시간동안 투석하였다. 투석 막에서 침전을 관찰하였다. 고체는 제거하고, 남아있는 용액은 10,000 MWCO 막에서 24시간동안 다시 투석하였다. 동결 건조이후 백색 분말(19)(75 mg)을 수득하였다.

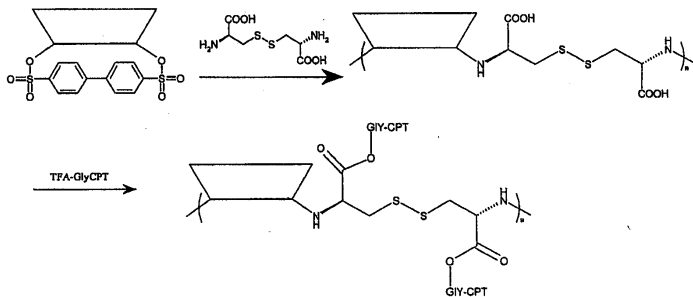
[0504] 화합물(11)은 EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)의 존재하에 중합체(19)/DMSO 용액에 첨가하였다. 용액은 16 시간동안 교반하고, 에테르에 부어 넣었다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 CH₂Cl₂로 광범위하게 세척하였다. 화합물(20)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0505] B: 디에틸렌트리아민 펜타아세트산 디안하이드라이드(8.5 mg, 0.024 mmol)와 CDDC, 3(30 mg, 0.024 mmol)은 1-메틸-2-피리딘(2 ml)에 용해시켰다. 혼합물은 64℃에서 4일동안 교반하고, 이후 10,000 MWCO 막에서 2일동안 투석하였다. 동결 건조이후 백색 분말(21)(3 mg)을 수득하였다.

[0506] 화합물(11)은 EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)의 존재하에 중합체(21)/DMSO 용액에 첨가하였다. 용액은 16 시간동안 교반하고, 에테르에서 침전시켰다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 CH₂Cl₂로 광범위하게 세척하였다. 화합물(22)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0507] 실시예 20: CCD-Cys 공중합체, 23과 이의 CPT 접합체, 24의 합성

[0508] 반응식 XXX



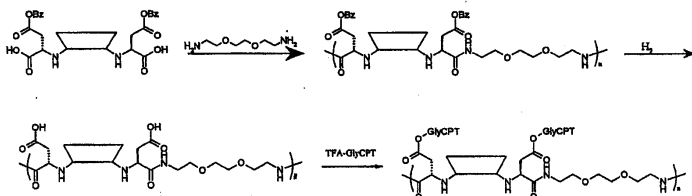
[0509]

[0510] CCD, 1(141.3 mg, 0.1 mmol)과 시스틴(24 mg, 0.1 mmol)은 건조 DMSO(0.3 ml)와 피리딘(0.1 ml)에 용해시켰다. 혼합물은 아르곤하에 하룻밤동안 72℃에서 교반하였다. 물(10 ml)을 첨가하였다. 침전물은 여과하고, 여과액은 10,000 MWCO 막(Spectra/Por 7)에서 48시간동안 투석하였다. 백색 분말(23)(8 mg)을 수득하였다.

[0511] 화합물(11)은 DMSO에서 화합물(23)과 혼합하였다. EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. 용액은 16시간동안 교반하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 CH₂Cl₂로 광범위하게 세척하였다. 화합물(24)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0512] 실시예 21: CD-BisGlu-디아민 공중합체, 25와 이의 CPT 접합체, 26의 합성

[0513] 반응식 XXXI



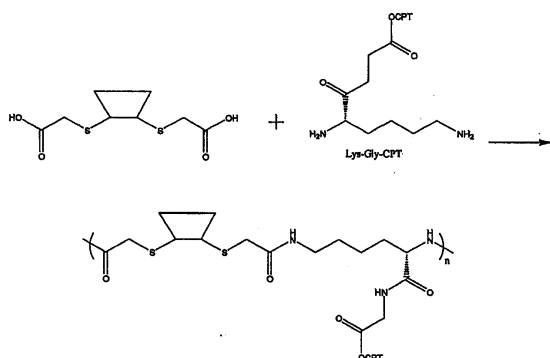
[0514]

[0515] CD-Bis(글루탐산-γ-벤질 에스테르)(6)와 에틸렌글리콜비세틸아민은 건조 DMSO에 용해시켰다. EDC(3 eq)와 설포-NHS(2 eq)는 혼합물에 첨가하였다. 용액은 아르곤하에 실온에서 2일동안 교반하였다. 이후, 용액은 10,000 MWCO 투석 막으로 이전하고 48시간동안 투석하였다. 동결 건조이후, 백색 분말을 얻었다. 그 다음, 고체는 DMSO와 메탄올 용매 혼합물에 용해시키고 10% Pd/C 촉매의 존재하에 24시간동안 H₂로 처리하였다. 용액은 에테르에 부어 넣고 산물을 침전시켰다. 화합물(25)은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0516] 화합물(11)은 DMSO 용액에서 화합물(25)과 혼합하였다. EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. 용액은 16시간동안 교반하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 CH₂Cl₂로 광범위하게 세척하였다. 화합물(26)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0517] 실시예 22: CDDM-Lys(GlyCPT) 중합체, 27의 합성

[0518] 반응식 XXXII

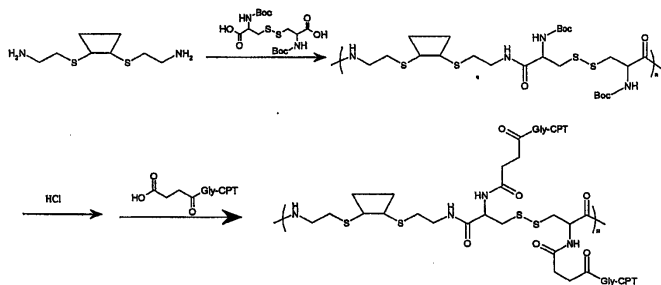


[0519]

[0520] CDDM, 5와 Lys-Gly-CPT, 14는 건조 DMSO에 용해시켰다. EDC(3 eq)와 설폰-NHS(2 eq)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액은 아르곤하에 실온에서 2일동안 교반하였다. 이후, 용액은 에테르에 부어 넣었다. 침전물(27)은 진공하에 건조시켰다.

[0521] **실시예 23:** CDDC-Cys(Boc) 공중합체(28), CDDC-Cys 공중합체(29), 이의 CPT 접합체(30)의 합성

[0522] 반응식 XXXIII



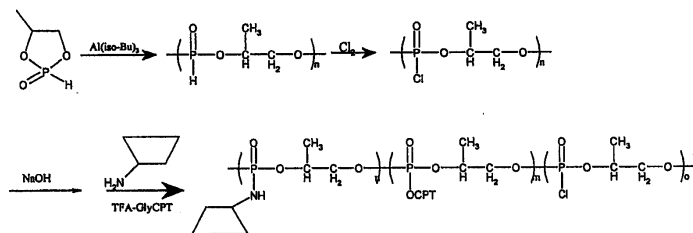
[0523]

[0524] CDDC(3)와 N,N-DiBoc-시스틴은 건조 DMSO에 용해시켰다. EDC(3 eq)와 설폰-NHS(2 eq)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액은 아르곤하에 실온에서 2일동안 교반하였다. 이후, 용액은 10,000 MWCO 투석 막으로 이전하고 48시간동안 투석하였다. 동결 건조이후, 백색 분말, CDDC-Cys(Boc) 중합체(28)를 얻었다. 상기 백색 분말(28)에 HCl과 DMSO 용액의 혼합물을 첨가하였다. 용액은 실온에서 1시간동안 교반하고, 이후 10,000 MWCO 막에서 24시간동안 투석하였다. 백색 고체로 화합물(29)을 수득하였다.

[0525] Sue-Gly-CPT(15)는 DMSO 용액에서 화합물(29)과 혼합하였다. EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. 용액은 아르곤하에 16시간동안 교반하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 에테르로 세척하였다. 화합물(30)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0526] **실시예 24:** 생분해가능 CD-폴리포스포에스테르 중합체, 31과 이의 CPT 접합체, 32의 합성

[0527] 반응식 XXXIV



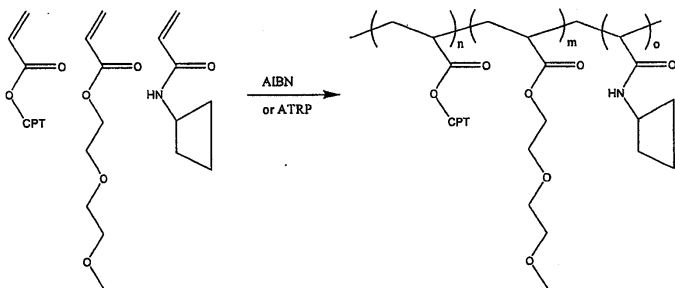
[0528]

[0529] 생분해가능 폴리포스포에스테르의 합성은 Wang J et al, JACS, 2001, 123, 9480-9481에서 확인할 수 있다.

[0530] 폴리포스포에스테르는 DMSO에서 화합물(10)(0.5 eq의 반복 단위)과 혼합하였다. EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. 용액은 16시간동안 교반하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 수득된 CD-폴리포스포에스테르(31)는 DMSO에 용해시켰다. 상기 용액에 화합물(11)(0.5 eq의 반복 단위), EDC(2 eq), NHS(1 eq), DIEA(1.0 eq)를 첨가하였다. 용액은 16시간동안 교반하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 침전물은 세척 용액에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 에테르로 광범위하게 세척하였다. 화합물(32)은 높은 진공하에 건조이후 수득하였다.

[0531] **실시예 25:** 라디칼 중합(radical polymerization)을 통한 폴리에틸렌 골격을 보유하는 CD 공중합체-CPT 접합체, 33의 합성

[0532] 반응식 XXXV

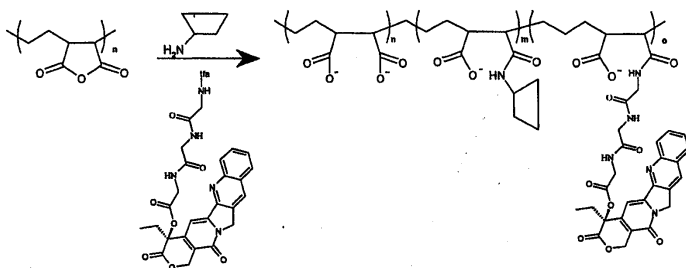


[0533]

[0534] CPT의 아클릴레이트 단량체, 트리에틸렌글리콜 모노메틸에테르, CD-모노시스타민은 N-아크릴옥시숙시니미드 (Polysciences, Inc.)로부터 합성할 수 있다. 이들 단량체는 건조 DMSO에서 1:1:1 비율로 혼합하였다. AIBN은 아르곤하에 상기 혼합물에 첨가하였다. 용액은 점성이 될 때까지 실온에서 24-48시간동안 교반하였다. 중합체-CPT 접합체(33)는 에테르로 침전시키고 진공하에 건조시켰다.

[0535] **실시예 26:** CD-graft-폴리(에틸렌-*alt*-말레익 애시드 안하이드라이드)-GlyGlyGlyCPT, 34의 합성

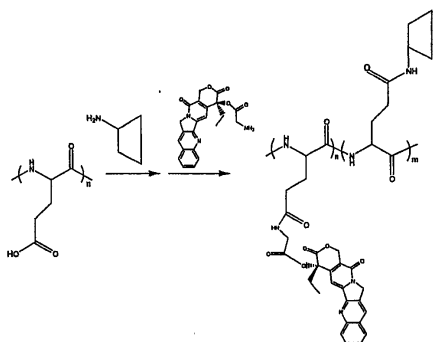
[0536] 반응식 XXXVI



[0537]

[0538] 폴리(에틸렌-*alt*-말레익 애시드 안하이드라이드)(Aldrich)은 DMSO에 용해시켰다. 화합물(10)(0.4 eq의 반복 단위)과 화합물(12)(0.4 eq의 반복 단위)을 첨가하였다. 용액은 70℃에서 16시간동안 가열하고, 이후 에테르로 침전시켰다. 수득된 CD-graft-폴리(에틸렌-*alt*-말레익 애시드 안하이드라이드)-GlyGlyGlyCPT, 34는 높은 진공하에 건조시켰다.

[0539] **실시예 27:** 폴리글루타메이트-CD-CPT 접합체, 35의 합성

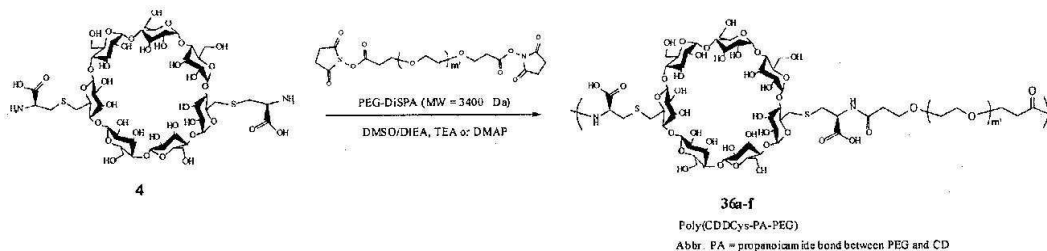


[0541]

[0543] 실시예 28: CD-BisCys-Peg3400 공중합체, 36과 이들의 CPT 접합체, 37의 합성 및 특성화.

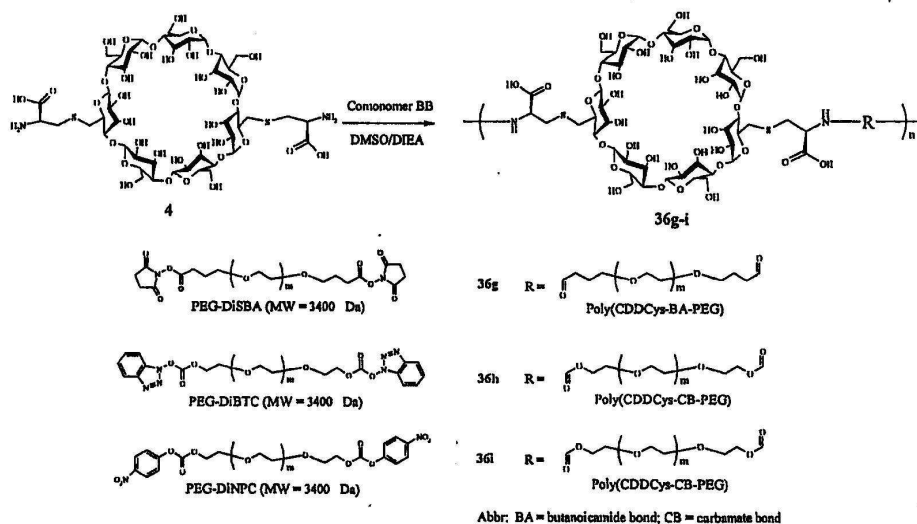
[0544] A. CD-BisCys-Peg3400 공중합체, 36의 합성 및 특성화

[0545] 반응식 XXXVIIIa



[0546]

[0547] 반응식 XXXVII Ib



[0548]

[0549] 폴리(CDDCys-PA-PEG), 36a의 합성: 화합물(4)(아세트론으로 침전 이후, 63 mg, 0.047 mmol)과 PEG-DiSPA(MW 3400, 160 mg, 0.047 mmol)은 진공하에 8시간동안 건조시켰다. 아르곤하에 무수성 DMSO(1.26 mL)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 10분간 교반한 이후, 아르곤하에 무수성 디이소프로필에틸아민(DIEA, 19 μ L, 2.3 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 아르곤하에 120시간동안 교반하였다. 중합체-함유 용액은 10,000 MWCO 막(Spectra/Por 7)을 이용하여 물에서 48시간동안 투석하고 동결 건조시켜 196 mg 화합물(36a)(90%, 표 1)을 수득하였다. Mw = 57.4 kDa, Mn = 41.7 kDa, Mw/Mn = 1.38. ^1H NMR(D₂O) δ 5.08(m, CD-2-H), 4.27(m, Cys-CH), 2.72-3.76(m, CD-3,4,5,6-

CH, CD-CH₂, PEG-CH₂), 2.44(m, Cys-CH₂).

[0550] 다른 폴리(CDDCys-PA-PEG)(36b-f), 폴리(CDDCys-BA-PEG)(36g), 폴리(CDDCys-CB-PEG)(36h-i)의 합성은 36a에서와 유사한 중합화 조건하에 달성하였다. 중합화 조건, 단량체 선택, 중합체 분자량, 다분산도(polydispersity), 수율에 관한 세부내용은 표 1에 기재한다. 화합물(36g): ¹H NMR(D₂O) δ 5.10(m, CD-2-H), 4.25-4.37(m, Cys-CH), 2.72-3.86(m, CD-3,4,5,6-CH, CD-CH₂, PEG-CH₂), 2.21(m, Cys-CH₂). 36h-i: ¹H NMR(D₂O) δ 5.05(m, CD-2-H), 4.56(m, Cys-CH), 2.70-3.93(m, CD-3,4,5,6-CH, CD-CH₂, PEG-CH₂), 2.38(m, -OCH₂CH₂CH₂C(O)-NH-), 2.34(m, Cys-CH₂), 1.90(m, -OCH₂CH₂CH₂C(O)-NH-).

[0551] 비-친핵 유기 염기(예, DIEA)의 첨가는 이런 중합화에 필수적인데, 그 이유는 염기가 첨가되지 않으면 48시간 이후에도 중합화 용액의 점성 변화가 관찰되지 않기 때문이다. 2.3 eq. DIEA를 첨가하면, 4-6시간의 반응이후 중합화 용액의 점성이 급격하게 증가하였다. DIEA는 화합물(4)의 아민기를 탈양성자화시켜 이들이 PEG-DiSPA와의 결합에서 더욱 친핵하도록 하였다. 다른 염기, 예를 들면, TEA 또는 DMAP가 사용되면(36b-c, 표 1) 중합화에서 본질적인 차이는 존재하지 않았다. 2가지 상이한 침전 방법(아세톤과 메탄올)으로 회수된 화합물(4)을 이용한 중합화에서 상이한 MW를 갖는 중합체가 생성되었다. 메탄올-침전 방법으로 정제된 화합물(4)(유리 시스틴을 함유하지 않음)은 아세톤 침전 방법(36a)으로부터 수득된 다소 덜 순수한 화합물(4)과 비교하여 높은 MW 중합체(36d-e)를 제공하였다. PEG-DiSPA로 화합물(4)을 중합하면 90% 초과 중합체 수율이 달성되었다.

[0552] 화합물(4)은 다른 활성화된 단량체, 예를 들면, PEG-DiSBA, PEG-DiBTC, PEG-DiNPC와 중합시켰다. 화합물(4)과 PEG-DiSBA를 반응시키면 100 kDa 이상의 M_n로 화합물(36a-f)에서와 유사한 결합(아마이드 결합, 하지만 링커에서 36a-f보다 -CH₂ 작용기가 하나 많음)을 보유하는 중합체 36g가 생성되고, 반면 화합물(4)을 PEG-DiBTC와 PEG-DiNPC와 반응시키면 각각 연결 카바메이트 부분 및 50 kDa 이상의 M_n를 보유하는 중합체 36h와 36i가 생성되었다(표 1).

[0553] 표 1.

화합물 (4)의 이온교환된 PEG로 중합화

CDP	PEG 공단량체	염기	중합시간 (h)	M _w (kDa)	M _n (kDa)	M _w /M _n	(%)
36a ^a	PEG-DiSPA	DIEA	120	57.4	41.7	1.38	90
36b ^a	PEG-DiSPA	DMAP	120	54.2	38.1	1.42	91
36c ^a	PEG-DiSPA	TEA	120	57.4	42.6	1.35	91
36d ^b	PEG-DiSPA	DIEA	120	93.6	58.0	1.48	96
36e ^b	PEG-DiSPA	DIEA	144	97.3	58.0	1.67	94
36f ^b	PEG-DiSPA	DIEA	2	35.3	25.6	1.38	95
36g	PEG-DiSBA	DIEA	120	114.7	77.9	1.47	96
36h	PEG-DiBTC	DIEA	120	67.6	39.4	1.47	95
36i	PEG-DiNPC	DIEA	120	86.5	57.2	1.51	96

[0554]

[0555] ^a 화합물(4)은 중합화에 앞서 아세톤으로 세척하였다.

[0556] ^b 화합물(4)은 중합화에 앞서 메탄올로 세척하였다.

[0557] 중합체 36a-i는 수용액에서 고도로 수용성이다. 이들은 적어도 200 mg/ml 농도로 물 또는 인산염 완충액(PBS)에서 쉽게 용해될 수 있다. 수용액에서 200 mg/ml 초과 농도로 이들 중합체의 용해는 높은 점성으로 인하여 시도하지 않았다. 이들 중합체는 DMF, DMSO, 메탄올에서 용해되고, CH₃CN과 CHCl₃에서 약간 용해되지만, THF와 에틸 에테르에는 용해되지 않는다.

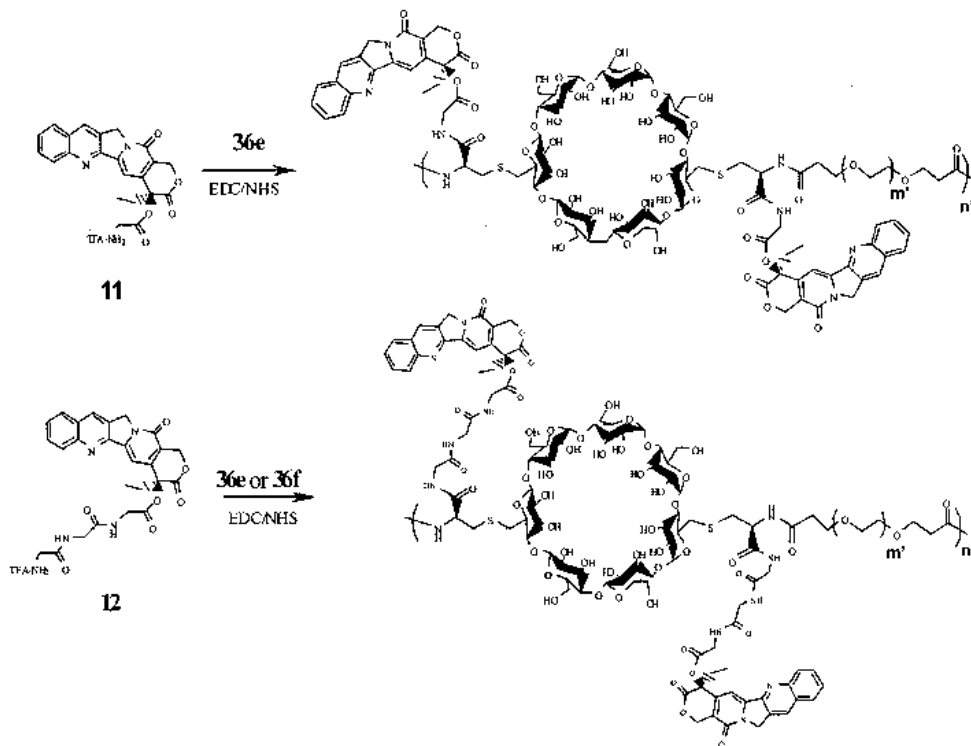
[0558] CD 중합체의 분자량 조절: 화합물(4)(메탄올로 침전 이후)(56.2 mg, 0.0419 mmol)과 PEG-DiSPA(147 mg, 0.0419

mmol)은 진공하에 4-8시간동안 건조시켰다. 아르곤하에 상기 혼합물에 건조 DMSO(1.1 ml)를 첨가하였다. 10분간 교반이후, 아르곤하에 DIEA(16 μ l, 2.2 eq)를 첨가하였다. 중합화 용액의 분량(150 μ l)은 이전하고 선택된 시점(2 h, 18 h, 43 h, 70 h, 168 h, 288 h)에서 에테르로 침전시켰다. 침전된 중합체의 MW는 상기한 바와 같이 측정하였다.

[0559] 도 5a와 5b에 도시된 바와 같이, 화합물(36)의 분자량은 중합화 시간을 조정함으로써 조절할 수 있다.

[0560] B. 폴리(CDDCys-PA-PEG)-CPT접합체(HGGG6, LGGG10, HG6, HGGG10)의 합성.

[0561] 반응식 XXXIX



[0562]

[0563] 폴리(CDDCys-PA-PEG)-GlyGlyGly-CPT(HGGG6)의 합성: 화합물(36e)(1.37 g, 0.30 mmol의 반복 단위)는 건조 DMSO(136 ml)에 용해시켰다. 혼합물은 10분동안 교반하였다. 화합물(12)(419 mg, 0.712 mmol, 2.36 eq), DIEA(0.092 ml, 0.712 mmol, 2.36 eq), EDC(172 mg, 0.903 mmol, 3 eq), NHS(76 mg, 0.662 mmol, 2.2 eq)를 상기 중합체 용액에 첨가하고 ca. 15시간동안 교반하였다. 중합체는 에틸 에테르(1 l)로 침전시켰다. 에테르는 따라 버리고, 침전물은 CH₃CN(3 x 100 ml)으로 세척하였다. 침전물은 물 600 ml에 용해시켰다. 일부 불용성 고체는 0.2 μ m 필터를 통하여 여과하였다. 용액은 10-15℃에서 25,000 MWCO 막(Spectra/Por 7)을 이용하여 초순수(DI water)에서 10시간동안 투석하였다. 투석수(dialysis water)는 매 60분마다 교체하였다. 중합체-약물 접합체 용액은 0.2 μ m 필터를 통과시켜 멸균하였다. 용액은 동결 건조시켜 황색 고체 HGGG6(1.42 g, 85% 수율)을 산출하였다.

[0564] 폴리(CDDCys-PA-PEG)-GlyGlyGly-CPT(LGGG10)의 합성: 화합물(12)의 화합물(36f)에 공액은 상기 접합체가 25,000 MWCO 막 대신에 10,000 MWCO 막(Spectra/Por 7)에서 투석된 점을 제외하고 HGGG6을 생산하는데 이용된 방식과 유사한 방식으로 실행하였다. LGGG10의 수율은 83%이었다.

[0565] 폴리(CDDCys-PA-PEG)-Gly-CPT(HG6)의 합성: 화합물(11)의 화합물(36e)에 공액은 HGGG6를 생산하는데 이용된 방식과 유사한 방식으로 실행하였다. HG6의 수율은 83%이었다.

[0566] 폴리(CDDCys-PA-PEG)-GlyGlyGly-CPT(HGGG10)의 합성: 화합물(36e)(1.5 g, 0.33 mmol의 반복 단위)은 건조 DMSO(150 ml)에 용해시켰다. 혼합물은 10분동안 교반하였다. 화합물(12)(941 mg, 1.49 mmol, 4.5 eq), DIEA(0.258 ml, 1.49 mmol, 4.5 eq), EDC(283 mg, 1.49 mmol, 4.5 eq), NHS(113 mg, 0.99 mmol, 3 eq)을 상기 중합체 용액에 첨가하고 ca. 24시간동안 교반하였다. EDC(142 mg, 0.75 mmol, 2.3 eq)와 NHS(56 mg, 0.5 mmol,

1.5 eq)를 상기 공액 용액에 첨가하였다. 중합체는 추가로 22시간동안 교반하였다. 작업 과정은 HGGG6의 합성에
서와 동일하였다. HGGG10의 수율은 77%이었다.

[0567] 접합체에서 wt% CPT의 측정: HGGG6, LGGG10, HG6, HGGG10의 모액은 DMSO에서 10 mg/ml 농도로 준비하였다. 상
응하는 모액의 분량은 1 N NaOH를 이용하여 100 µg/ml로 희석하였다. CPT는 상기 염기성 용액에서 완전히 가수
분해시키고 실온에서 2시간 이내에 카르복실레이트 형태로 변환시켰다. 상기 용액의 분량은 8.5% H₃PO₄를 이용하
여 10 µg/ml로 희석하고, CPT 카르복실레이트 형태는 락톤 형태로 변환시켰다. 상기 용액 30 µl를 HPLC에 주입
하였다. CPT 락톤 형태로부터 피크 영역은 평균치를 구하고 표준 곡선과 비교하였다.

[0568] 화합물(11과 12)은 전통적인 결합 방법을 이용하여 화합물(36e) 또는 화합물(36f)(표 2)에 공액시켰다. 수용액
에서 화합물(11과 12)의 에스테르 링커의 불안정성으로 인하여, 공액은 아르곤하에 무수성 DMSO에서
실행하였다. 유기 염기로 화합물(11과 12)의 TFA 염을 탈양성자화시켜 결합을 조장하였다. 화합물(12)과의 중합
체 공액을 위하여, 약물 적하 무게백분율(wt%)은 대략 6-10%이었다. 가상적 최대 약물 적하는 3400 Da MW의 PEG
를 이용하는 경우에 대략 13%이다; 최대치는 PEG 단편의 MW를 감소시킴으로써 증가시킬 수 있다. 물 또는 PBS에
서 모든 접합체의 용해도는 200 mg/ml(각각, 6-10 wt% 약물 적하에서 12-20 mg CPT/ml에 등가) 이상이었다.
HGGG6, LGGG10, HG6, HGGG10에 대한 세부사항은 표 2에 요약한다.

[0569] 표 2. 중합체-CPT 접합체의 특성

접합체	M_w of 부동 중합체 ($\times 10^{-3}$)	M_w/M_n^b	링커	CPT (wt%)
HGGG6	97	1.7	triglycine	6.1
LGGG10	35	1.6	triglycine	10.2
HG6	97	1.7	glycine	6.8
HGGG10	97	1.7	triglycine	9.6

[0571] ^a 약어: H = 높은 M_w 중합체(97 kDa), L = 낮은 M_w 중합체(35 kDa), GGG = 트리글리신 링커, G = 글리신 링커,
6 = 대략 6 wt% 약물 적하, 10 = 대략 10 wt% 약물 적하.

[0572] ^b 광 분산 기술(26)로 측정된 중합체 다분산도(polydispersity).

[0573] C. HGGG6과 HG6으로부터 CPT의 방출

[0574] PBS에서 CPT의 방출: HGGG6과 HG6은 PBS(1x, pH 7.4)에서 1 mg/ml로 준비하였다. 상기 용액의 100 µl 분량은
1.5 ml Eppendorf 튜브에 이전하고, 37°C에서 배양하였다. 배양된 시료는 선택된 시간 간격으로 급랭시키고 분
석 때까지 -80°C에 보관하였다. 각 용액은 부피 플라스크에서 8.5% H₃PO₄로 5 ml 전체 부피로 희석하였다. 이런
용액 30 µl는 HPLC에 주입하였다. CPT 락톤 형태로부터 피크 영역은 평균치를 구하고 표준 곡선과 비교하였다.

[0575] 아세틸 콜린에스테라제(에스테라제, 100 units/ml)를 함유하는 PBS; KH₂PO₄ 완충액(pH 6.1, 0.1 M); 카텝신 B
(시스테인 프로테이나제, 200 µM, 2 mM DTT와 1 mM EDTA를 함유하는 완충액에서 30분동안 얼음 위에서 미리 활
성화됨)를 함유하는 KH₂PO₄ 완충액(pH 6.1, 0.1 M)에서 HGGG6과 HG6로부터 CPT의 방출 분석은 PBS 단독에서 상
기한 방식과 유사한 방식으로 실행하였다.

[0576] 사람 혈장에서 CPT 방출: HGGG6과 HG6 모액의 분량은 PBS(1x, pH 7.4)에서 0.5 mg/ml의 최종 농도로
희석하였다. 용액은 사람 혈장의 동결 건조된 분말에 첨가하여 100% 사람 혈장을 권고량으로 재구성하였다. 용
액은 1.5 ml Eppendorf 튜브에 동등 부피(250 µl)로 분할하고 37°C에서 배양하며 선택된 시점에서 중단시켰다.
시료는 분석 때까지 -80°C에 보관하였다. 시료는 고체상 추출 칼럼으로 혈장으로부터 분리하였다. 고체상 추출
카트리지(Oasis HLB Ice 카트리지, Waters)는 적하에 앞서 1 ml 아세토니트릴과 1 ml 8.5% H₃PO₄로 순차적으로
미리-조절하였다. 시료는 적하에 앞서 동등 부피의 8.5% H₃PO₄로 산성화시켰다. 산성화된 용액을 카트리지에 적

하한 이후, 베드는 3 x 1 ml 물로 세척하였다. 방출된 CPT와 중합체 접합체는 아세토니트릴과 인산칼륨 완충액 (pH 4.1)(60/40 v/v)의 3 x 1 ml 용액 혼합물은 5 ml 부피 플라스크에서 5 ml로 희석하였다. 이런 용액 30 μ l를 HPLC에 주입하였다. CPT 락톤 형태로부터 피크 영역은 평균치를 구하고 표준 곡선과 비교하였다.

[0577] 4% 사람 혈장(PBS/재구성된 사람 혈장 용액 = 96/4(v/v))을 함유하는 PBS; 생쥐 혈장; 재구성된 사람 알부민 (PBS 용액)에서 HGGG6과 HG6으로부터 CPT 방출은 순수한 사람 혈장에 대하여 상기한 방식과 유사한 방식으로 실행하였다.

[0578] PBS(1x, pH 7.4)에서, HG6과 HGGG6으로부터 방출 CPT의 반감기($t_{1/2}$)는 각각 59h와 32h이었다. 반감기는 4% 사람 혈장의 존재하에 각각 25h와 22h, 100% 사람 혈장(“HP”)의 존재하에 각각 1.7h와 1.6h, 100% 생쥐 혈장(“MP”)의 존재하에 각각 2.6h와 2.2h로 감소하였다. 알부민(“Alb”) 또는 아세틸 콜린스테라제(“Ac Cho”)의 존재하에 HG6과 HGGG6에 대한 CPT 방출물은 PBS에서와 동일한 크기 자리수에 위치하였다. 효소 카텡신 B(pH 6.1에서 활성)가 존재하거나 존재하지 않고 PBS(pH 6.1)보다 낮은 pH의 완충액에서, 전체 공액된 CPT의 50% 미만이 최대 144시간동안 HG6과 HGGG6으로부터 방출되었다.

[0579] 표 3. HG6과 HGGG6으로부터 CPT 방출의 반감기($t_{1/2}$, 시간)

정향제	PBS ^b	4% HP ^c	HP ^d	MP ^e	Alb ^f	Ac Cho ^g	pH 6.1 완충액 ^h	Cath B (pH 6.1) ⁱ
HG6	59	25	1.7	2.6	62	33	>144	>144
HGGG6	32	22	1.6	2.2	73	43	>144	>144

[0580] ^a $t_{1/2}$ 는 전체 공액된 CPT의 절반이 방출되는 시간(hour)으로 정의된다.

[0582] 약어: HP = 사람 혈장, MP = 생쥐 혈장.

[0583] ^b pH 7.4 PBS 1x 완충액.

[0584] ^c PBS(v/v = 4/96)와 혼합된 재구성된 사람 혈장.

[0585] ^d 재구성된 사람 혈장.

[0586] ^e 새로운 생쥐 혈장.

[0587] ^f 재구성된 사람 혈장 PBS 완충액에서.

[0588] ^g 아세틸 콜린에스테라제 PBS 용액(100 units/ml).

[0589] ^h pH 6.1 인산염 완충액(0.1 M).

[0590] ⁱ 카텡신 B의 존재하에 pH 6.1 인산염 완충액.

[0591] 상이한 pH의 용액에서 CPT의 방출: HGGG6과 HG6은 산성(pH = 1.2) 내지 염기성(pH = 13.1) 범위의 pH를 갖는 완충 용액에서 1 mg/ml로 준비하고 37°C에서 24시간동안 배양하였다. 각 용액의 분량은 8.5% H₃PO₄로 대략 100 μ g/ml로 희석하였다. 이런 용액 30 μ l를 HPLC에 주입하였다. CPT 락톤 형태로부터 피크 영역은 평균치를 구하고 표준 곡선과 비교하였다.

[0592] 수용액의 pH는 HG6과 HGGG6으로부터 CPT 방출물에 현저한 영향을 준다.

[0593] 37°C에서 1.1 내지 13.1 범위의 pH를 갖는 완충액에서 24시간후 HG6과 HGGG6으로부터 방출된 CPT의 양은 도 6에서 예증한다. HG6과 HGGG6의 글리시닐-CPT 에스테르 결합은 산성 pH(1.1 내지 6.4)에서 매우 안정하였는데, 그 이유는 24시간동안 CPT의 7% 미만이 방출되었기 때문이다.

[0594] MTT 분석을 통한 IC₅₀: 사람 난소 암종 A2780 세포주는 European Collection of Cell Cultures(Salisbury, Wiltshire, UK)로부터 입수하였다. 사람 결장직장 선암종 HT29, 사람 전립선 암종 PC-3, 사람 대장 선암종 LS 174T 세포주는 American Type Culture Collection(Rockville, MD)으로부터 입수하였다. 세포는 5000 세포/웰로 96-웰 평판에 접종하고 가습된 5% CO₂ 대기하에 37℃에서 10% 소 태아 혈청을 함유하는 배지에 24시간동안 성장시켰다. 배지는 1 nM 내지 10 μM 범위의 CPT와 36e(HGGG6 및 HG6에 대하여 등가의 CPT) 농도에서 CPT, 36e, HGGG6 또는 HG6을 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. 각 농도에서, 평판당 2개의 웰을 처리하였다. 세포 성장에 대한 이들 화합물의 효과는 72시간후 MTT 분석으로 측정하였다. 배지는 제거하고, 세포는 PBS로 씻어내고, MTT 용액은 0.5 mg/ml 농도로 첨가하고, 평판은 37℃에서 4시간동안 배양하였다. 배지는 제거하고, 포마르잔 결정은 DMSO에 용해시켰다. 흡수도는 SPECTRAfluor Plus 평판 판독기(Tecan, Durham, NC)를 이용하여 560 nm에서 측정하였다. 세포 생존율은 처리되지 않은 세포와 비교하여 산정하고, IC₅₀은 용량 vs. 세포 생존의 플랏으로부터 측정하였다. CPT, 36e, HGGG6 또는 HG6의 IC₅₀ 데이터는 표 4에 기재한다.

[0595] 표 4. 다양한 세포주에서 CPT, 공역되지 않은 중합체(36e), CPT 접합체 HG6과 HGGG6의 IC₅₀

Cell Line	36e (μM)	CPT (μM)	HG6 (μM)	HGGG6 (μM)
LS174T	>300	0.005	0.050	0.010
HT29	300	0.020	0.050	0.030
A2780	100	0.007	0.025	0.020
PC3	>300	0.075	0.25	0.15

[0596]

[0597] 실시예 29: 폴리-CD-BisCys-Peg3400-Ala-CPT, 37

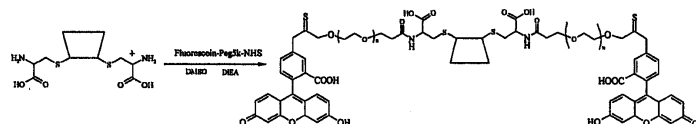
[0598] 화합물(36e)(54 mg, 0.012 mmol의 반복 단위)은 건조 DMSO(226ml)에 용해시키고 10분동안 교반하였다. 화합물(11)과 유사하게 제조된 TFA-Ala-CPT(15 mg, 0.028 mmol, 2.36 eq), DIEA(4.88 ml, 0.028 mmol, 2.36 eq), DCC(24.52 mg, 0.12 mmol, 10 eq), NHS(13.6 mg, 0.12 mmol, 10 eq)를 상기 중합체 용액에 첨가하였다. 혼합물은 대략 16시간동안 교반하였다. 중합체는 에테르(40 ml)로 침전시키고 에테르(2 x 30 ml)와 CH₃CN(2 x 10 ml)으로 세척하였다. 이후, pH 4 수용액(10 ml)에 재용해시키고 실온에서 48시간동안 25,000 MWCO 막에 투석하였다. 그 다음, 용액은 멸균된 0.2 μm 필터에 통과시키고 동결 건조시켜 화합물(37)(46 mg, 85%)을 수득하였다. 약물 적하의 무게백분율은 염기를 이용하여 화합물(37)로부터 CPT를 방출시킨 이후, 형광 감지기가 구비된 HPLC에서 5.5%로 산정되었다. 화합물(37)에서 유리 CPT는 <1%이다.

[0599] 실시예 30: 폴리-CD-BisCys-Peg3400-Leu-CPT, 38

[0600] 화합물(36e)(54 mg, 0.012 mmol의 반복 단위)은 건조 DMSO(226ml)에 용해시키고 10분동안 교반하였다. 화합물(11)과 유사하게 제조된 TFA-Leu-CPT(16 mg, 0.028 mmol, 2.36 eq), DIEA(4.88 ml, 0.028 mmol, 2.36 eq), DCC(24.52 mg, 0.12 mmol, 10 eq), NHS(13.6 mg, 0.12 mmol, 10 eq)를 상기 중합체 용액에 첨가하였다. 혼합물은 대략 16시간동안 교반하였다. 중합체는 에테르(40 ml)로 침전시키고 에테르(2 x 30 ml)와 CH₃CN(2 x 10 ml)으로 세척하였다. 이후, pH 4 수용액(10 ml)에 재용해시키고 실온에서 48시간동안 25,000 MWCO 막에 투석하였다. 그 다음, 용액은 멸균된 0.2 μm 필터에 통과시키고 동결 건조시켜 화합물(38)(42 mg, 78%)을 수득하였다. 약물 적하의 무게백분율은 염기를 이용하여 화합물(38)로부터 CPT를 방출시킨 이후, 형광 감지기가 구비된 HPLC에서 5.0%로 산정되었다. 화합물(38)에서 유리 CPT는 <1%이다.

[0601] 실시예 31: CD-BisCys-BisPeg-FITC, 39의 합성

[0602] 반응식 XXXX

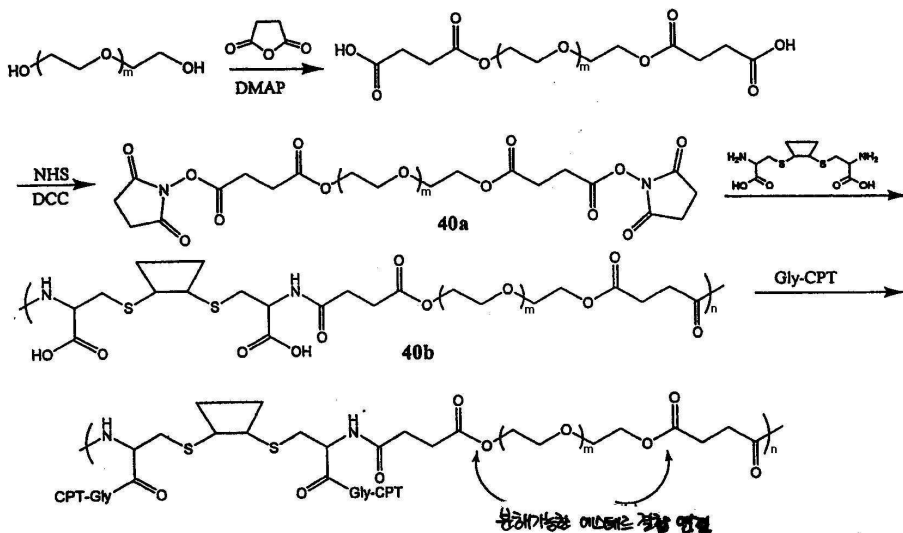


[0603]

[0604] 화합물(4)(25 mg, 0.0186 mmol)과 FITC-Peg5000-NHS(Shearwater, 186 mg, 0.0373 mmol)은 건조 DMSO(2 ml)에 용해시켰다. DIEA(0.0094 ml, 0.056 mmol, 3 eq)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물은 암실에 유지하고 24시간동안 교반하였다. 이후, 물(10 ml)을 첨가하고, 용액은 암실에서 대략 48시간동안 10,000 MWCO에 투석하였다. 동결 건조이후, 황색 중합체(39)를 수득하였다. 중합체는 MS와 ¹H NMR로 특성화시켰다.

[0605] **실시예 32:** 비스-숙시니미딜 숙시네이트 Peg3400(Bis-SS-PEG)(40a), 생분해가능 CD-BisCys-SS-Peg3400(40b), 이의 CPT 접합체(41)의 합성

[0606] 반응식 XXXXI



[0607]

[0608] 자성 교반막대와 격벽이 구비된 100 ml 둥근 바닥 플라스크는 10 g(2.99 mmol) 폴리에틸렌 글리콜 Mw 3350, 2.0 g(20 mmol) 숙시닉 애시드 안하이드라이드, 50 ml 무수성 피리딘으로 채웠다. 상기 용액을 50℃에서 16시간동안 교반한 이후, 용매는 회전 증발기로 제거하였다. 잔류물은 30 ml 물에 재용해시키고 10 ml 클로로포름으로 3회 추출하였다. 유기층은 MgSO₄에서 건조시키고 여과하였다. 이후, 용매는 농축시키고 디에틸 에테르에서 침전시켰다. 여기에서 90.6% 수율로 9.6 g 비스숙시니미딜 Peg3400을 얻었다. 산물은 역상 칼럼 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[0609] 자성 교반막대와 격벽이 구비된 100 ml 둥근 바닥 플라스크는 2 g(0.56 mmol) 비스-숙시니미딜 Peg3400과 10 ml 무수성 디클로로메탄으로 채웠다. 상기 용액에 0.324 g(2.82 mmol) N-하이드록실 숙시니미드를 첨가하였다. 이후, 용액 혼합물은 얼음 용액조에서 냉각시키고 0.58 g(2.82 mmol) 1,3-디사이클로헥실카보디이미드를 첨가하였다. 실온에서 24시간동안 방치한 이후, 용액은 여과하고 150 ml 디에틸 에테르에서 침전시켰다. 10 ml 디클로로메탄에 용해와 디에틸 에테르에서 침전은 2회 반복하였다. 여기에서 1.74 g(82.9 %) Bis-SS-PEG, 40a를 얻었다. 이는 역상 칼럼 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[0610] CD-BisCys-SS-Peg3400 중합체, 40b

[0611] 50-ml 진주 형태 플라스크는 100 mg(0.0746 mmol) 화합물(4)과 254 mg(0.0746 mmol) 화합물(40a)로 채웠다. 모아진 고체는 진공하에 24시간동안 건조시키고, 이후 1 ml 무수성 DMSO와 2.2 당량(0.164 mmol) DIEA를 첨가하였다. 용액 혼합물은 실온에서 3일동안 교반하고 디에틸 에테르에서 침전시켰다. 여기에서 100% 화합물(40b)을 얻었다. 분자량은 Anspec RI 감지기; Precision Detectors DLS 감지기; 0.1 M PBS를 용리액으로 하고 0.7 mlmin⁻¹ 유속의 Progel-TSK G3000_{PWXL} 칼럼이 구비된 Hitachi HPLC 장치에서 분석하였다. Mw = 93,000, Mn = 61,000, Mw/Mn = 1.5.

[0612] CD-BisCys-SS-Peg3400-GlyGlyGly-CPT 접합체, 41

[0613] 화합물(40b)(201.8 mg, 0.044 mmol의 반복 단위), TFA-GlyGlyGly-CPT, 12(66 mg, 0.105 mmol, 2.36 eq), EDC(25.5 mg, 0.133 mmol, 3 eq), NHS(11 mg, 0.0977 mmol, 2.2 eq)는 건조 DMSO(6 ml)에 용해시키고 30분동안

교반하였다. DIEA(19 μ l, 0.105 mmol, 2.36 eq)를 상기 중합체 용액에 첨가하였다. 혼합물은 대략 41시간동안 교반하였다. 중합체는 디에틸 에테르(250 ml)에 침전시키고 아세토니트릴(3x 25 ml)로 세척하였다. 이후, pH 4 물(10 mg/ml)에 재용해시키고 실온에서 24시간동안 10,000 MWCO 막에 투석하였다. 그 다음, 용액은 멸균된 0.2 μ m 필터에 통과시키고 동결 건조시켜 화합물(41)(128 mg, 52%)을 수득하였다. 약물 적하의 무게백분율은 염기를 이용하여 화합물(41)로부터 CPT를 방출시킨 이후, 형광 감지기가 구비된 HPLC에서 6.95%로 산정되었다.

[0614] 화합물(41)의 가수분해는 사람 혈장(100% 용액)에서 1 mg/ml로 실행하였다. 용액(100 μ l)은 1.5ml Eppendorf 튜브에 위치시키고 37°C 수조에서 배양하였다. 이후, 시료는 100 μ l의 8.5% H_3PO_4 로 산성화시키고 미리-조절된 고체상 추출 카트리지에 적하하였다. 이는 60:40 117(v/v) 아세토니트릴: KH_2PO_4 완충액으로 용리하였다. 유리 CPT(락톤 형태)는 아세토니트릴/ KH_2PO_4 완충액을 이용하여 HPLC/형광 감지기에서 분석하였다. 반감기는 3시간으로 확인되었다.

[0615] CD-BisCys-SS-Peg3400 중합체, 40b의 분해

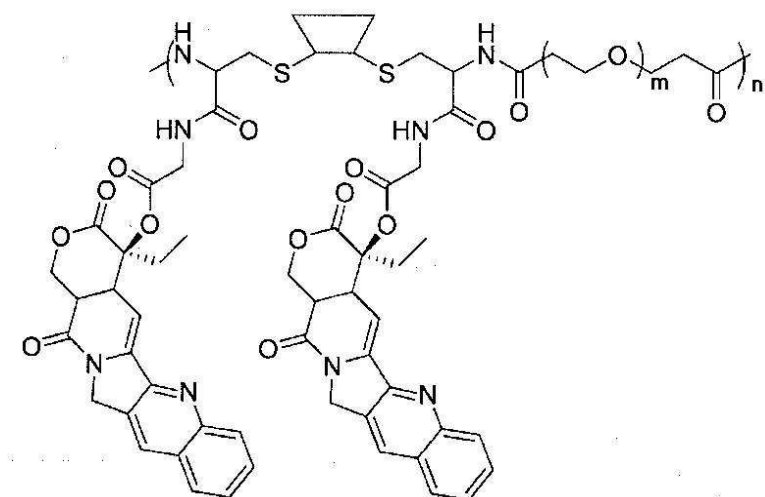
[0616] 50 mg/ml 화합물(40b) 용액은 PBS(pH 7.4) 용액에서 재구성된 사람 혈장에서 제조하였다. 100 μ l 분량은 37°C에서 배양하였다. 각 시료 튜브는 특정 시점에서 채취하고 900 μ l 차가운 메탄올에 침전시켰다. 용액은 원심분리하고, 상층액은 HPLC/ELS 감지기에서 분석하였다. 생성 스펙트럼은 도 7에 도시한다.

[0617] 약물 무게백분율 적하를 증가시키는 방법

[0618] 방법 I: 짧은 Peg 결합을 보유하는 CD-BisCys-Peg 공중합체와 이의 GlyCPT 접합체의 합성

[0619] 실시예 33: CD-BisCys-Peg(짧은 PEG, 예를 들면, Peg200-Peg2000)와 이의 CPT 접합체, 42의 합성

[0620] 반응식 XXXII



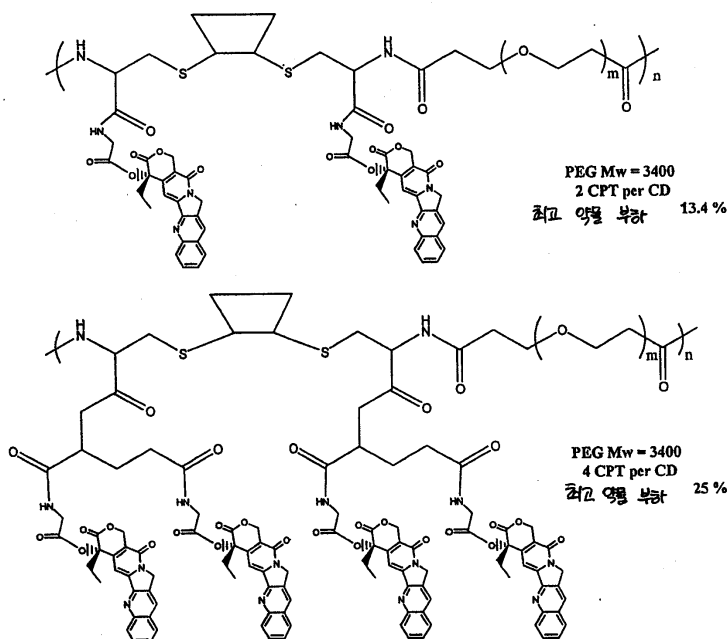
[0621]

[0622] 중합체와 약물 접합체(42)의 합성은 실시예 28에서 화합물(36), 화합물(37), 화합물(38)과 동일하다.

[0623] 방법 II: 각 적하 부위에 다중 약물 분자를 보유하는 CD-BisCys-Peg 공중합체의 합성

[0624] 실시예 34: CD-BisCys-Peg와 이의 GluBis(GlyCPT) 접합체, 43의 합성.

[0625] 반응식 XXXXIII



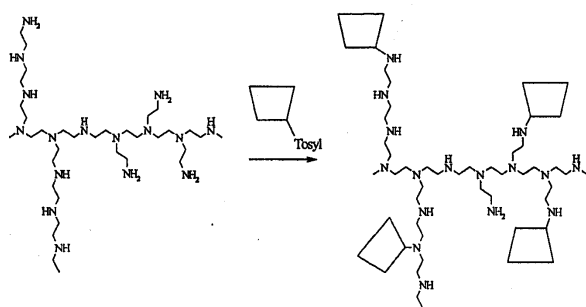
[0626]

[0627] 화합물(36)과 Glu-Bis(Gly-CPT)(17)는 DMSO에 용해시켰다. EDC(3 eq), NHS(2.2 eq), DIEA(2.2 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. CD-BisCys-Peg-GluBis(GlyCPT)(43)는 CH₃CN으로 침전시키고, UV 또는 TLC에서 유리 약물이 관찰되지 않을 때까지 동일 용매로 세척하였다. 화합물(43)은 높은 진공하에 건조시켰다.

[0628] 실시예 35: PEI-CD-CPT 접합체, 44(CPT 접합체를 보유하는 가지화 CD-중합체)의 합성

[0629] A: 가지화 PEI-사이클로덱스트린 중합체의 합성

[0630] 반응식 XXXXIV



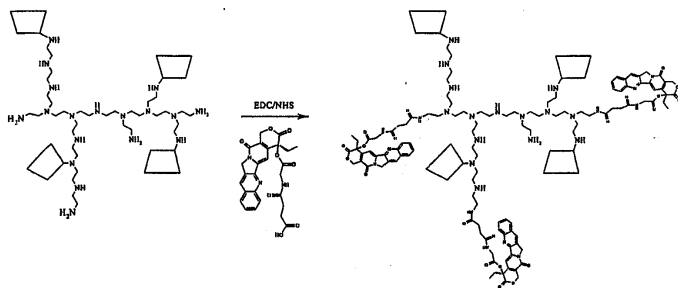
[0631]

[0632] PEI(29 mg, Aldrich Mw 25,000)는 건조 DMSO(2 ml)에 용해시켰다. N₂하에 사이클로덱스트린 모노토실레이트(448 mg, Cyclodextrin Technologies Development, Inc.)를 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 대략 1시간 동안 교반한 이후, 흐린 용액이 투명하게 변화하였다. N₂하에 상기 온도에서 48시간후 용액은 약간 황색으로 변화하였다.

[0633] 용액은 Spectra/Por MWC0 10,000 막에 이전하고 물에서 4일동안 투석하였다. 이후, 동결 건조로 수분을 제거하였다. 용액을 동결 건조시킨 이후, 백색 분말(120-140 mg)을 수득하였다. 사이클로덱스트린/PEI 비율은 ¹H NMR의 양성자 통합에 기초하여 산정하였다.

[0634] B: 가지화 PEI-CD-CPT 접합체의 합성

[0635] 반응식 XXXV

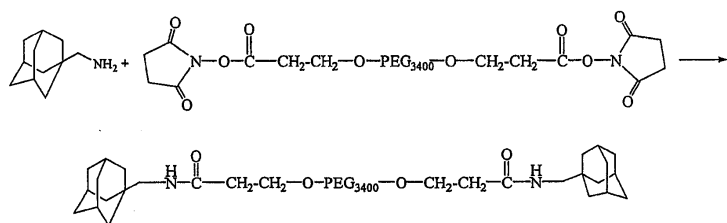


[0636]

[0637] PEI-CD와 Sue-Gly-CPT(15)(1.0 eq)는 DMSO에 용해시켰다. EDC(3 eq), NHS(2.2 eq), DIEA(1 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. PEI-CD-Gly-CPT(44)는 에테르로 침전시키고 상기 용매로 광범위하게 세척하며 높은 진공하에 건조시켰다.

[0638] 실시예 36: Ad-PEG₃₄₀₀-Ad, 45의 합성

[0639] 반응식 XXXVI



[0640]

[0641] 240 mg 1-아미노아다만탄(1.60 mmol, Aldrich)과 272 mg PEG₃₄₀₀(SPA)₂(0.080 mmol, Shearwater Polymers)는 교반막대가 구비된 유리 바이알에 첨가하였다. 여기에 5 ml 디클로로메탄을 첨가하고, 용액은 하룻밤동안 교반하였다. 다음날, 용액은 여과하여 n-하이드록시숙시니미드 부산물을 제거하고 디클로로메탄을 진공하에 제거하였다. 잔류물은 물에 용해시키고 원심분리하여 과량의 1-아미노아다만탄을 제거하였다. 이후, 상층액은 하룻밤동안 MWCO=3500의 Pierce's Slide A-Lyzer에 투석하였다. 그 다음, 용액은 동결 건조시켜 솜털로 덮인 백색 고체로 248 mg Ad-PEG₃₄₀₀-Ad, 45를 수득하였다.

[0642] 실시예 37: 디사이클로텍스트린 PEG, 46의 합성

[0643] 362 mg CD-NH₂(0.32 mmol, Cyclodextrin Technology, Inc.)와 436 mg PEG₃₄₀₀(SPA)₂(0.128 mmol, Shearwater Polymers)는 교반막대가 구비된 유리 바이알에 첨가하였다. 여기에 4.36 ml DMSO를 첨가하고, 용액은 72시간동안 교반하였다. 용액은 2000 MWCO 막을 이용하여 물에서 4일동안 투석하였다. 동결 건조이후, 백색 분말로 화합물(46)(603 mg, 86%)을 수득하였다.

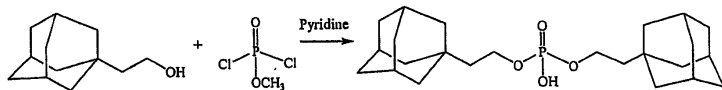
[0644] 실시예 38: DiAD-Peg, 45와 DiCD-PEG, 46을 이용한 내포 중합체, 47의 합성

[0645] 화합물(46)(54.6 mg, 0.01 mmol)과 화합물(45)(34 mg, 0.01 mmol)은 물(0.27 ml)에서 혼합하고 하룻밤동안 교반하였다. 용액은 고도로 점성이었다. 중합체(47)는 에테르로 침전시키고 진공하에 건조시켰다.

[0646] 실시예 39: DiCD-PEG, 46과 CPT-Di-AD 화합물 사이에 내포 중합체 CPT-접합체, 48의 합성

[0647] 디아다만탄 가교링커의 합성: 비스-(2(1-아다만틸)에틸)포스페이트(Zhang et al., J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1676-1681)

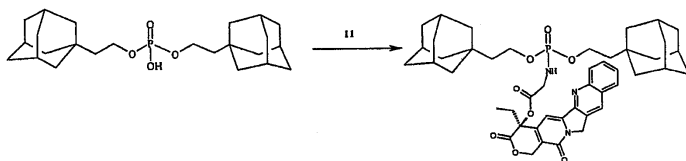
[0648] 반응식 XXXXVII



[0649]

[0650] 무수성 피리딘(10 ml, Aldrich, Milwaukee, WI)은 얼음 용액조에서 냉각시키고 메틸 디클로로포스페이트(1.488 g, 10 mmol, Aldrich, Milwaukee, WI)를 방울방울 첨가하였다. 혼합물은 추가로 15분동안 차갑게 유지시켰다. 이 기간 동안, N-메틸피리디늄 디클로로포스페이트의 침전물이 형성되었다. 1-아다만탄 에탄올(4.758 g, 26.4 mmol, Aldrich, Milwaukee, WI)을 첨가하고, 밀폐된 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이후, 10% NaHCO₃ 용액(50 ml)에 부어 넣고, 진공하에 피리딘을 증발시켰다. 약간 황색 고체는 1 ℓ 물에 용해시키고 에테르(3x 150 ml 분량)로 추출하였다. 수상은 2 N HCl로 pH 1로 산성화시키고, 이후 150 ml 분량의 CHCl₃:n-BuOH(7:3)로 3회 추출하였다. 모아진 유기층(에테르와 CHCl₃:n-BuOH)은 물로 세척하면 혼합 용매에 약간 황색 침전물이 형성되는데, 이 시점에서 진공하에 용매를 증발시켰다. 생성된 약간 황색 고체는 아세톤/헥산으로부터 재결정화시켰다. 고체는 진공하에 건조시켰다(60% 수율).

[0651] 반응식 XXXXVIII



[0652]

[0653] 비스-(2(1-아다만틸)에틸)포스페이트와 화합물(11)은 DMSO에서 혼합하였다. EDC(3 eq), NHS(2.2 eq), DIEA(1 eq)를 상기 용액에 첨가하였다. 용액은 아르곤하에 16시간동안 교반하였다. 비스-(2(1-아다만틸)에틸)포스페이트-Gly-CPT는 에테르로 침전시키고 상기 용매로 광범위하게 세척하며 높은 진공하에 건조시켰다. 상기 화합물과 Di-CD-PEG(46)는 DMSO에서 혼합하여 내포 중합체-CPT 접합체(48)를 형성하였다.

[0654] **실시예 40:** AD-Peg-엽산염, 49의 합성

[0655] 아래의 과정은 AD-Peg₅₀₀₀-엽산염의 합성이다. 상기 방법은 임의의 객체 분자-링커-리간드 삼중-요소 분자의 합성에 적용될 수 있다.

[0656] 1. AD-Peg-NH₂의 합성

[0657] 266 mg Fmoc-PEG₅₀₀₀-NHS(78.2 μmol, Shearwater Polymers, Huntsville AL)는 자성 교반막대가 구비된 유리 바이알에 첨가하였다. 이후, 3 ml 디클로로메탄에 용해된 10 eq. 1-아다만탄-메틸아민(1.5 mmol, Aldrich)을 첨가하고, 용액은 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 남아있는 용액에 물을 첨가하여 PEG 산물을 용해시켰다. 용액은 20K rcf에서 10분동안 원심분리하였는데, 여기서 아다만탄-메틸아민은 더욱 농축된 액체로서 상-분리되었다. 수용액 부분은 수집하고 진공하에 수분을 제거하였다. 남아있는 점성 액체는 Fmoc 탈보호를 위하여 DMF에 녹인 20% 피페리딘에 재용해시키고 실온에서 30분동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 DMF로 수회 세척하며 물에 재용해시키고 음이온 교환 칼럼에 이동시켜 반응하지 않은 PEG를 제거하였다. 첫 번째 분획물은 수집하고 동결 건조시켜 솜털로 덮인 백색 분말로 222 mg(76% 수율)의 원하는 산물을 수득하고, 이는 MALDI-TOF 분석으로 확인하였다.

[0658] 2. N-하이드록시숙시니미드-엽산염(NHS-엽산염)의 합성

[0659] 반응식 XXXIX

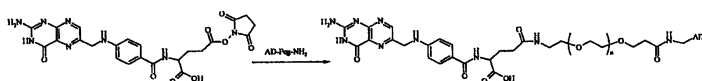


[0660]

[0661] NHS-엽산염은 Lee와 Low(Lee, R. J; Low, P. S. J. Biol. Chem. 1994, 269, 3198-3204)의 방법에 따라 합성하였다. 엽산(5 g, 11.3 mmol; Sigma)은 DMSO(100 ml)와 트리에틸아민(2.5 ml)에 용해시키고 실온에서 하룻밤동안 N-하이드록시숙시니미드(2.6 g, 22.6 mmol) 및 디사이클로헥실카르보다이미드(4.7 g, 22.7 mmol)와 반응시켰다. 용액은 여과하고 감압하에 농축하였다. NHS-엽산염은 디에틸 에테르(황색-오렌지색 침전물)로 침전시키고 무수성 에테르에서 2-3회 세척하며 진공하에 건조시키고 -20℃에서 보관하였다.

[0662] 3. AD-Peg₅₀₀₀-엽산염

[0663] 반응식 L



[0664]

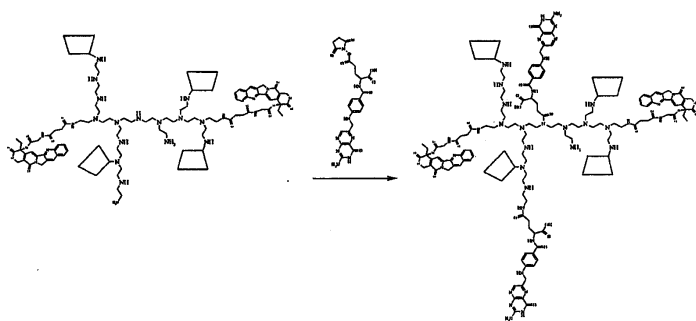
[0665] AD-Peg₅₀₀₀-NH₂와 NHS-엽산염은 DMSO 용액에서 1:1 eq.로 혼합하였다. DIEA(2 eq)를 첨가하였다. 혼합물은 하룻밤동안 실온에서 교반하였다. 이후, DMSO 용액은 48시간동안 3500 MWCO(Spectra/Por 7) 막에 투석하였다. 동결 건조이후, AD-Peg₅₀₀₀-엽산염(49)을 수득하였다.

[0666] 실시예 41: AD-Peg-엽산염과 CD-중합체-CPT 접합체의 제조

[0667] 전형적인 과정: CD-중합체 CPT 접합체는 D5W 완충액에 용해시켰다. 0.1-1 eq(mols의 반복 단위) AD-Peg-엽산염 용액을 함유하는 D5W 용액을 상기 중합체 용액에 첨가하였다. 중합체의 입자 크기는 AD-Peg-엽산염 첨가 전후에 광 산란을 이용하여 측정하였다. 상기 용액은 엽산염 표적 효과의 분석을 위한 시험관내 또는 생체내 검사에 사용되었다.

[0668] 실시예 42: CD-CPT 중합체 접합체(예, PEI-CD-GlyCPT), 50에 표적 리간드(예, 엽산염)의 공유 결합

[0669] 반응식 LI



[0670]

[0671] PEI-CD-GlyCPT, 44와 엽산염-NHS(0.15 eq)은 DMSO에서 혼합하고 24시간동안 교반하였다.

[0672] 중합체는 에테르로 추출하고, 유리 엽산염 분자가 감지되지 않을 때까지 상기 용매로 광범위하게 세척하였다. 생성된 CD-중합체-CPT-엽산염 접합체(50)는 진공하에 건조시켰다.

[0673] 실시예 43: Ad-Peg-Ad, 51을 이용한 CD-CPT 중합체의 가교결합

[0674] 전형적인 과정: AD-Peg-AD, 45(0.01-0.1 eq CD-중합체 반복 단위)와 CD-중합체 CPT 접합체는 최소량의 DMSO에서 혼합하였다. 생성된 점성 용액은 에테르로 침전시키고 진공하에 건조시켜 약간 가교결합된 중합체(51)를 수

독하였다. 중합체(51)는 용액에서 작은 입자 크기를 유지하고 우수한 수용성을 보유하며 부모 CD-중합체 CPT 접합체보다 높은 분자량을 보유한다.

[0675] 실시예 44: 캄토테신 중합체 접합체 HGGG6, LGGG10, HG6, HGGG10(실시예 28에 따라 합성됨)의 생체내 검사.

[0676] A. 부모 중합체(36e) 투여로부터 생체내 독성과 혈액 화학 분석

[0677] 화합물(36e)의 독성 및 혈액 화학에 대한 이의 효과는 암컷 Charles River 누드 생쥐(13-14주령)에서 평가하였다. 각 6마리 생쥐의 4가지 처리군은 240 mg/kg, 160 mg/kg, 80 mg/kg 용량으로 화합물(36e)의 D5W 용액, 또는 D5W 단독을 각각 Day 1, 5, 9에 꼬리 정맥에 i.v. 주사하여 처리하였다. 용량 크기는 20 g 생쥐에 200 μ l의 비율에 기초하여 결정하고 생쥐의 실제 BW에 따라 적절한 비율로 결정하였다. 생쥐의 BW는 첫 5일동안 매일 추적하고, 이후 주 2회 추적하였다. 혈액 시료(150-200 μ l)는 Day 12에 이소플루란하에 완와후 방혈(retro-orbital bleeding)로 각 생쥐로부터 수집하였다. 각 군에서 3마리 생쥐의 시료를 전혈구 계산치(complete blood count, CBC) 분석에 이용하고, 각 군에서 나머지 3마리 생쥐의 혈액 시료는 혈액 화학 분석을 위한 처리를 하였다. 연구는 Day 23에 중단하였다. 모든 생쥐는 CO₂하에 심장 천자(cardiac puncture)로 안락사시키고, 각 생쥐로부터 혈액은 Day 12에서와 동일한 방식으로 CBC와 혈액 화학 분석을 위하여 수집하였다. 전체 연구에서 화합물(36e) 처리된 군과 D5W 대조군간 BW 손실, CBC 또는 혈액 화학 데이터에서 유의한 차이는 존재하지 않았고, 모든 처리군에서 23일동안 시간 의존성 효과는 관찰되지 않았다. 화합물(36e)은 최대 처리 용량(240 mg/kg)에서 생쥐에 의해 충분히 허용되었다.

[0678] B. CDP-CPT 접합체에 대한 최대 허용량(MTD)의 결정

[0679] MTD는 HG6, LGGG10, HGGG10에 대하여 암컷 Charles River 누드 생쥐(15-16주령)에서 측정하였다. 각 주사에 앞서, 중합체-CPT 접합체의 5%(w/v) 텍스트로스 용액(D5W)을 새로 준비하였다. 처리군의 용량 범위는 2.25 mg CPT/kg 내지 54 mg CPT/kg이었다. 투약은 Day 1, 5, 9에 꼬리 정맥에 정맥내(i.v.) 주사로 실행하였다. 용량 크기는 20 g 생쥐에 200 μ l의 비율에 기초하여 결정하고 생쥐의 실제 체량(BW)에 따라 적절한 비율로 결정하였다. 3 마리 내지 5마리 생쥐가 각 처리군에 이용되었다. 생쥐의 BW는 첫 5일동안 매일 추적하고, 이후 주 2회 추적하였다. MTD는 처리군에서 20% 미만의 군 평균 BW 감소를 유발하는 최대 투여량 또는 동물의 사멸을 유발하지 않는 최대 투여량으로 정의된다. 모든 처리군에서 최대 평균 체량 감소 및 처리 관련된 사멸은 표 5에 기재한다.

[0680] 표 5. MTD 연구를 위한 치료 반응. 누드 생쥐(n = 3-6)는 꼬리 정맥 주사로 i.v. 처리하였다.

구분	mg/kg ^a	체중 변화(%) ^b ; Day ^b	N _{TR} /N ^c
D5W	-	-2.5%; Day 3	0/6
36e	240	-2.0%; Day 3	0/6
36e	160	-3.5%; Day 13	0/6
36e	80	-2.3%; Day 3	0/6
LGGG10	54	-20.6%; Day 3	3/3
LGGG10	36	-9.3%; Day 13	0/3
LGGG10	18	0	0/3
LGGG10	9	0	0/5
LGGG10	4.5	-0.8%; Day 13	0/5
HG6	54	-28.5%; Day 3	3/3
HG6	36	-23.9%; Day 3	3/3
HG6	18	-22.1%; Day 3	3/3
HG6	9	-6.1%; Day 9	0/5
HG6	4.5	-4.4%; Day 5	0/5
HG6	2.25	-2.9%; Day 9	0/5
HGGG10	54	---	3/3
HGGG10	36	-34%; Day 5	3/3
HGGG10	18	-16%; Day 3	1/3
HGGG10	9	-3.3%; Day 9	0/5
HGGG10	4.5	-2.5%; Day 9	0/5

[0681]

[0682] ^a CDP 중합체에 대한 CDP mg/kg 및 검사된 3가지 접합체에 대한 CPT mg/kg.

[0683] ^b 주사이후 관찰된 최대 체량(BW) 감소.

[0684] ^c 처리-관련된 사멸(N_{TR}) 개체수 대 처리된 생쥐의 개체수(N).

[0685] LGGG10, HG6, HGGG10의 MTD는 각각 36 mg CPT/kg, 9 mg CPT/kg, 9 mg CPT/kg이었다. HGGG6과 HGGG10 사이의 구조적 유사성에 기초하여, 이들 두 군에 대한 MTD는 유사할 것으로 예상된다. 이런 이유로, HGGG6(검사하지 않음)의 MTD는 9 mg CPT/kg로 추정되었다.

[0686] C. 항종양 효능 연구.

[0687] 항종양 효능 연구는 암컷 Charles River 누드 생쥐(15-16주령)를 이용하여 실행하였다. 사람 LS174T 결장 암종 조직의 단편(1 mm³)은 투약이전 대략 14-18일 이전에 각 검사 생쥐의 오른쪽 옆구리에 피하(s.c.) 이식하였다. 종양 크기는 캘리퍼스로 종양을 2차원으로 측정하여 결정하고 아래의 공식: 종양 크기 = (길이 x 너비²)/2를 이용하여 산정하였다. 종양 크기는 1 mm³을 1 mg 종양 중량으로 추정하여 종양 중량으로 전환시켰다. 처리는 평균 종양 크기가 대략 60-100 mg(Day 1)에 도달하면 개시하였다. 동물은 12가지 군으로 분류하였다. 각 군은 62.5-144.0 mg 범위의 종양 크기를 보유하는 7마리 생쥐로 구성되었는데, 군 평균 종양 크기는 88.6-90.7 mg이었다. 각 군에서 생쥐는 표 6에 기재된 프로토콜에 따라 처리하였다. 모든 접합체 처리물은 꼬리 정맥 주사로 정맥내 투여하였다. 실험 기간동안 종양 크기는 주 2회 측정하였다. 연구의 종결 시점에서, 각 안락사된 생쥐로부터 종양을 수확하고 -80℃에서 보관하였다.

[0688] 표 6. 효능 연구를 위한 투약 프로토콜

군	제제	용량 (mg CPT/kg) ^b	경로 ^c	일정 ^d
1	D5W	-	i.v.	Q4D x 3
2	CPT	9	i.p.	Q4D x 2 ^e
3	Irinotecan	100 ^f	i.p.	Qwk x 3
4	HGGG6	9	i.v.	Q4D x 3
5	HGGG6	4.5	i.v.	Q4D x 3
6	LGGG10	36	i.v.	Q4D x 3
7	LGGG10	18	i.v.	Q4D x 3
8	LGGG10	9	i.v.	Q4D x 3
9	HG6	9	i.v.	Q4D x 3
10	HG6	4.5	i.v.	Q4D x 3
11	HGGG10	9	i.v.	Q4D x 3
12	HGGG10	4.5	i.v.	Q4D x 3

[0689]

[0690] ^a 각 군에 7마리 생쥐가 이용되었다.

[0691] ^b 용량은 3번째 군을 제외하고 CPT가 증가이었다.

[0692] ^c i.p. = 복강내, i.v. = 정맥내

[0693] ^d 투여 일정은 아래와 같이 요약하였다: Q4D x 3 = 4일 간격으로 3회 주사, Qwk x 3 = 1주일 간격으로 3회 주사, 첫 번째 투여는 모든 군에서 Day 1에 시작하였다.

[0694] ^e 예정된 3번째 용량은 발생한 독성으로 인하여 제공하지 않았다.

[0695] ^f 100 mg 이리노테칸/kg.

[0696] 각 동물은 종양 중량이 미리결정된 종점 크기(1,500 mg)에 도달하면 안락사시켰다. 각 생쥐에 대한 시간-대-종점(time-to-endpoint, TTE)은 아래의 방정식으로부터 산정하였다: $TTE = (\log(\text{종점} - b))/m$, 여기서 b와 m은 각각, 연구 종점 부피를 초과하는 첫 번째 관찰 결과 및 종점 부피에 도달하기 직전의 3회 연속 관찰 결과로 구성된 로그-변환된 종양 성장 데이터 세트의 선형 회귀에 의해 얻어진 선의 차단과 기울기이다. 종점에 도달하지 않는 동물은 연구 최종일(114일)에 해당하는 TTE 수치를 부여하였다. 처리-관련된 사멸(TR)로 분류된 동물은 사멸일에 해당하는 TTE 수치를 부여하였다. 비-처리-관련된 사멸로 분류된 동물은 TTE 산정으로부터 배제하였다. 대조군과 비교하여 처리군에서 종점까지 평균 시간(TTE)의 증가로 정의되는 종양 성장 지연(TGD)은 종양 효능을 평가하기 위하여 조사한 한가지 파라미터이었다. TGD는 처리군에서 평균 TTE와 대조군의 평균 TTE 간의 차이 ($TGD = T - Q$)로 산정되고 일(day)로 표시되며 대조군의 평균 TTE의 백분율에 상응한다: $\%TGD = (T - C)/C$, 여기서 T는 처리군에 대한 평균 TTE에 동등하고 C는 대조, 1 군에 대한 평균 TTE에 동등하다.

[0697] 독성. 동물은 Day 1-5에 매일 칭량하고, 이후 주 2회 칭량하였다. 생쥐는 임의의 약물-관련된 부작용의 명백한 징후를 빈번하게 검사하였다. 생쥐에서 항암제의 수용가능 독성은 NCI에 의해 연구동안 20% 미만의 군 평균 체량 감소 및 7마리 처리 동물에서 1마리 이하의 사멸로 정의된다.

[0698] 평균 TTE 수치, 114일에 평균 종양 부담(median tumor burden), 처리 반응, 사멸은 표 7에 요약한다.

[0699] 표 7.

그룹	평균 TTE ^a	T-C ^b	%TGD ^c	평균 종양 부담 mg (N _s ^d)	N _{TR} ^e / N _{NTR} ^f / N _{EU} ^g	P vs D5W ^h	P vs CPT ⁱ
1	34.9	-	-	-(0)	0/1/6	-	-
2	51.4	16.5	47%	-(0)	2/0/5	0.2128	-
3	68.7	33.8	97%	1152 (3)	0/0/4	0.0002	0.0253
4	114.0	79.1	227%	256 (5)	1/0/1	0.0040	0.0115
5	65.6	30.7	88%	566 (2)	0/1/4	0.0046	0.1369
6	100.0	65.1	187%	666 (3)	4/0/0	0.0272	0.0289
7	75.6	40.7	117%	221 (3)	0/0/4	0.0018	0.0601
8	63.2	28.3	81%	700 (1)	1/0/5	0.0006	0.1064
9	114.0	79.1	227%	394 (4)	0/0/3	0.0002	0.0028
10	74.2	39.3	113%	668(2)	1/1/3	0.0016	0.0673
11	114.0	79.1	227%	500 (5)	1/0/1	0.0040	0.0050
12	78.0	43.1	123%	1010 (2)	0/0/6	0.0006	0.0392

[0700]

[0701] ^a TTE = 종점(1500 mg)까지 시간(일)

[0702] ^b T-C = 처리군 vs 대조군의 TTE(일)간 차이

[0703] ^c %TGD = [(T-C)/C]

[0704] ^d 생존한 생쥐

[0705] ^e N_{TR} = 처리-관련된 사멸의 개체수

[0706] ^f N_{NTR} = 비-처리-관련된 사멸의 개체수

[0707] ^g N_{EU} = 종점에 도달한 이후 안락사된 생쥐의 개체수

[0708] ^h p 값 vs. D5W 처리군(1 군)

[0709] ⁱ P 값 vs. CPT 처리군(2 군)

[0710] D5W로 처리된 대조 동물에서 Day 72에 1마리의 NTR 사멸이 관찰되었다. 다른 6마리 대조 생쥐에서 종양은 1500 mg 종점 크기까지 성장하고, 34.9일의 평균 TTE를 나타냈다(표 7).

[0711] 9 mg/kg CPT에서 2마리의 처리-관련된 사멸이 Day 9에 보고되었다. 따라서, 본 실험에서 CPT는 상기 용량에서 독성으로 간주된다. 상기 군의 평균 TTE는 51.4일이었는데, 이는 처리되지 않은 대조 생쥐와 비교하여 16.5일 T-C와 47% TGD에 상당하였다(유의하지 않음). 2 군의 동물은 한 마리도 Day 114까지 생존하지 못하였다. 3 군은 100 mg/kg(Qwk x 3) 이리노테칸이 i.p. 투여되었다. 3 군에 대한 평균 TTE는 대조 생쥐와 비교하여 유의한 33.8 일 T-C와 97% TGD를 보였다(P < 0.01). 3마리 동물이 Day 114까지 생존하였고, 평균 종양 부담은(median tumor burden) 1,152 mg이었다. 퇴행은 기록되지 않았다.

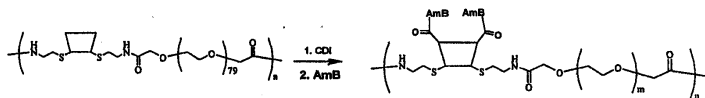
[0712] 4 군과 5 군은 각각 9와 4.5 mg CPT/kg으로 HGGG6 i.v. Q4D x 3 투여되었다. 4 군에서 1마리의 치료-관련된 사멸이 Day 16에 관찰되었고, 5 군에서 1마리의 NTR 사멸이 Day 37에 기록되었다. 4 군에 대한 평균 TTE는 본 연구에서 최대 가능치인 114일이었다. 이런 TTE 수치는 대조와 비교하여 유의한 79.1일 T-C와 227% TGD에 상당한다(P < 0.01). 4 군의 5마리 생쥐에서 종양은 1,500 mg 종점에 도달하지 않았다. 이들 5마리 생쥐는 Day 114에 25.6 mg의 평균 종양 부담을 보였다. 5 군에 대한 평균 TTE는 65.6일이었는데, 이는 대조와 비교하여 유의한

30.7일 T-C와 88% TGD에 상당한다($P < 0.01$).

- [0713] 6 군, 7 군, 8 군은 각각 36, 18, 9 mg CPT/kg으로 LGGG10 i.v. Q4D x 3 투여되었다. 비-종양 보유 생쥐에서 36 mg CPT/kg으로 상기 접합체를 이용한 MTD 연구에서 사멸은 관찰되지 않았지만(표 5), Day 16에 2회, Days 75와 100에 각 1회 이런 용량을 종양-보유 생쥐에 제공한 6 군에서 4마리의 처리-관련된 사멸이 기록되었다. 이들 결과는 36 mg CPT/kg가 LGGG10의 MTD보다 많다는 것을 암시한다. 표 5에 도시된 바와 같이, 생쥐에 18 mg CPT/kg을 투여한 MTD 연구에서 유의한 체량 감소는 기록되지 않았는데, 이는 상기 용량이 MTD보다 적음을 암시한다. 이런 이유로, LGGG10의 MTD 범위는 18 내지 36 mg CPT/kg이다. 7 군(18 mg CPT/kg)에 대한 평균 TTE는 75.6일이었다. 상기 TTE 수치는 유의한 대조 생쥐와 비교하여 40.7일 T-C 및 117% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 상기 군에서 3마리 생쥐는 Day 114에 221 mg의 평균 종양 부담을 보였다. 8 군(9 mg CPT/kg)에서 Day 103에 1마리의 늦은 TR 사멸이 기록되었다. 8 군에 대한 평균 TTE는 63.2일이었다. 이런 TTE 수치는 처리되지 않은 대조 생쥐와 비교하여 유의한 28.3일 T-C 및 81% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 상기 군에서 나머지 생쥐는 Day 114에 700 mg의 종양 부담을 보였다.
- [0714] 9 군과 10 군은 각각 9와 4.5 mg CPT/kg으로 HG6 i.v. Q4D x 3 투여되었다. 10 군에서 각각 Day 47과 84에 1마리의 TR 사멸과 1마리의 NTR 사멸이 기록되었다. 9 군에 대한 평균 TTE는 최대인 114일이었다. 이런 TTE 수치는 처리되지 않은 대조 생쥐와 비교하여 유의한 79.1일 T-C 및 227% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 9 군에서 4마리 생쥐가 Day 114에 394 mg의 평균 종양 부담을 보였다. 10군에 대한 평균 TTE는 74.2일이었다. 이런 TTE 수치는 대조 생쥐와 비교하여 유의한 39.3일 T-C 및 113% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 10 군에서 나머지 2마리 생쥐는 Day 114에 668 mg의 평균 종양 부담을 보였다.
- [0715] 11 군과 12 군은 각각 9와 4.5 mg CPT/kg으로 HGGG10 i.v. Q413 x 3 투여되었다. 11 군에서 Day 16에 1마리의 처리-관련된 사멸이 보고되었다. 11 군과 12 군에 대한 평균 TTE는 각각 114일과 78일이었다. 11 군에 대한 TTE 수치는 대조 생쥐와 비교하여 유의한 79.1일 T-C 및 227% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 11 군에서 5마리 생쥐에서 종양이 종점에 도달하지 않았다; 이들 5마리 생쥐는 Day 114에 500 mg의 평균 종양 부담을 보였다. 12 군에 대한 TTE 수치는 대조 생쥐와 비교하여 유의한 43.1일 T-C 및 123% TGD에 상당한다($P < 0.01$). 상기 군에서 나머지 2마리 생쥐는 Day 114에 1,010 mg의 평균 종양 부담을 보였다.
- [0716] 최대 비-독성 검사 용량(18 mg CPT/kg)에서 D5W, CPT, 이리노테칸, LGGG10 및 MTD에서 높은 MW 중합체를 보유하는 다른 3가지 접합체(HGGG6, HG6, HGGG10)에 대한 시간 함수로서 종양 성장 곡선은 도 8에 도시한다. MTD로 투여된 3가지 높은 MW 접합체는 D5W, CPT, 이리노테칸과 비교하여 더욱 연장된 종양 성장 저해를 보였다. 도 9에 예증된 HGGG6, HG6, HGGG10에 대한 평균 종양 성장 곡선은 MTD 및 MTD의 절반으로 투여된 이들 3가지 중합체 모두에서 분명한 용량 반응이 나타난다는 것을 입증한다. 도 10에 예증된 바와 같이 각각 9 mg CPT/kg으로 투여된 LGGG10과 HGGG10에 대한 평균 종양 성장 곡선은 높은 MW 중합체-약물 접합체가 아마도 강화된 축적(EPR 효과) 및 감소된 신 청소율(renal clearance)로 인하여, 낮은 MW 접합체에 비하여 높은 항종양 효과를 발휘한다는 것을 입증한다.
- [0717] 생쥐의 평균 체량 감소. 시간의 함수로서 평균 체량(MBW) 감소는 D5W, CPT, 이리노테칸 및 MTD에서 높은 MW 중합체를 보유하는 3가지 접합체에 대하여 플랫폼한다(도 11). 2 군(CPT) 및 MTD로 투여된 트리글리신 링커를 보유하는 2가지 접합체(4 군과 11 군)에서 관찰된 최대 MBW 감소는 각각 13.1%, 18.3%, 12.6%이었다. 글리신 링커를 보유하는 유일 접합체, HG6의 최대 MBW 감소(3.4%)는 이리노테칸에서 기록된 최대 MBW 감소(5.0%)에 유사하였다. 모든 다른 처리군 및 D5W 군에서는 미미한(<5%) 최대 군 평균 체량 감소가 기록되었다. 처리의 중단 이후 평균 체량은 모든 처리군에서 기준 수준으로 환원되었다.
- [0718] D. 안락사된 생쥐의 종양 크기 및 상응하는 종양에서 CPT 농도의 상관관계
- [0719] LS174t 이종이식 생쥐 연구의 완결 시점에서 생쥐로부터 수확된 각 종양은 해동하고 2 ml 세포용해 튜브(Lysing Matrix D, Qiagen)에 위치시켰다. 300 μ l 세포용해 시약(Cellytic -MT Mammalian Tissue Lysis/Extraction 시약)을 각 튜브에 첨가하였다. 조직은 FastPrep FP12 균질기(Qiagen)에서 5 m/s로 40초동안 균질화시켰다. 균질화는 연속 균질화 사이에 10분 간격으로 6회 반복하였다. 균질화된 용액은 10°C에서, 14000g로 15분동안 원심분리하였다. 상기 용액 90 μ l를 주입하고 10 μ l 1N NaOH를 첨가하였다. 균질화된 용액은 실온에서 2시간동안 방치한 이후, 400 μ l MeOH의 분량을 첨가하였다. 용액은 14000 g로 15분동안 원심분리하였다. 상층액(270 μ l)은 30 μ l 1N HCl과 혼합하고 분석을 위하여 HPLC에 주입하였다. CPT 농도(ng/mg 조직)와 종양 크기(mg)의 상관관계는 도 12에 예증한다. CPT 농도는 종양 크기에 역으로 상관하였다.

[0720] 실시예 45: 아마이드 링커를 통한 폴리(CDDC-PEG)-암포테리신 B, 52의 합성

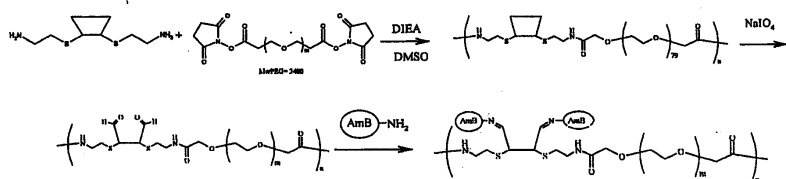
[0721] 반응식 LII



[0722]

[0723] 폴리(CDDC-PEG)(788 mg)와 1,1'-카르보닐 디이미다졸(CDI, 1.45 g, 50 eq.)은 DMAP(429 mg, 20 eq)의 존재하에 무수성 DMSO(10 ml)에서 16시간동안 교반하였다. 에테르(200 ml)를 상기 혼합물에 첨가하여 폴리(CDDC-PEG)-카르보닐-이미다졸을 침전시켰다. 생성된 황색 고체는 에테르 2 x 200 ml로 세척하고 진공하에 건조시켰다. 고체는 무수성 DMSO(15 ml)에 용해시키고, 이후 AmB(332 mg, 2 eq)와 DMAP(43.0 mg, 2eq)를 첨가하였다. 용액은 암실에서 4시간동안 교반하고 25000 MWCO를 이용하여 물에서 3일동안 투석하였다. 이후, 용액은 0.2 μ m 필터에 여과하고 동결 건조시켰다. 황색 고체(920 mg)(52)를 수득하였다. AmB의 wt%는 대략 13%이다.

[0724] 실시예 46: 이민 링커를 통한 폴리(CDDC-PEG)-암포테리신 B, 53의 합성



[0725]

[0726] 화합물(3)과 PEG-DiSPA(1:1 비율)는 진공하에 실온에서 건조시켰다. DMSO(10 mg 화합물(3)/ml DMSO)를 상기 고체에 첨가하고, 이후 DIEA(2 eq)를 첨가하였다. 5일후, 중합체는 과량의 에테르로 침전시키고 48시간동안 25000 MWCO 막에 투석하였다. 폴리(CDDC-PEG)의 수율은 80-95%이다. GPC를 이용한 중합체의 Mw는 70-100 kDa로 확인되었다.

[0727] 폴리(CDDC-PEG)(1.124g, 0.25 mmol)는 물(55 ml)에 용해시켰다. NaIO₄(0.264g, 5 eq.)를 첨가하였다. 용액은 실온의 암실에서 20분동안 교반하고 암실에서 4℃에서 24시간동안 보관하였다. BaCl₂ 용액(5.05 eq)을 상기 용액에 첨가하여 Ba(IO₄)₂의 즉석 침전물을 얻었다. 침전물은 여과하였다. 포화된 Na₂CO₃ 용액을 첨가하여 pH를 11로 조정하였다. 이후, 암포테리신 B(343mg, 1.5 eq)를 상기 용액에 첨가하고 실온의 암실에서 48시간동안 교반하였다. 용액의 pH는 전체 반응 동안 NaOH(0.1 N)를 첨가하여 11로 유지시켰다. 용액은 4℃에서 48시간동안 25000 MWCO에 투석하고 동결 건조시켜 황색 분말로 1.03 g 중합체-AmB 접합체(53)를 수득하였다. 405 nm에서 UV 분광계를 이용한 AmB의 wt%는 18로 확인되었다.

[0728] 참고문헌

[0729] 본 발명의 교시에 따라 변형될 수 있는 부가적인 사이클로텍스트린-보유 중합체 및 이런 중합체를 제조하는 방법은 미국 특허 출원 09/203,556, 09/339,818, 09/453,707, 10/021,294, 10/021,312에서 기술한다.

[0730] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원은 순전히 참조한다.

[0731] 등가물

[0732] 당업자는 과도한 실험없이, 본원에 기술된 화합물 및 이들 화합물의 이용 방법에 대한 다수의 등가물을 인지할 수 있다. 이런 등가물은 본 발명의 범위에 포섭되고 아래의 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

산업상 이용 가능성

[0733] 본원 발명의 중합체 접합체는 생활성/치료제의 용해도 및/또는 안정성을 향상 시키고, 약물간 상호작용을 감소 시키며, 플라즈마 단백질을 보유하는 혈액 원소로 상호작용을 감소시키며, 면역원성을 감소 또는 제거하며, 신진대사로부터 체제를 보호하고, 약물-방출 동역학을 수정하고, 순환 시간을 향상시키며, 약물 반감기를 향상시키며(예를 들어, 혈청안에서 또는 종양과 같은 선택된 조직안에서), 독성을 희석시키고, 효능을 향상시키며, 서로 상이한 종, 족속 및/또는 인종의 대상을 교차시켜 약물 신진대사를 표준화시키고, 및/또는 표적화된 운반물

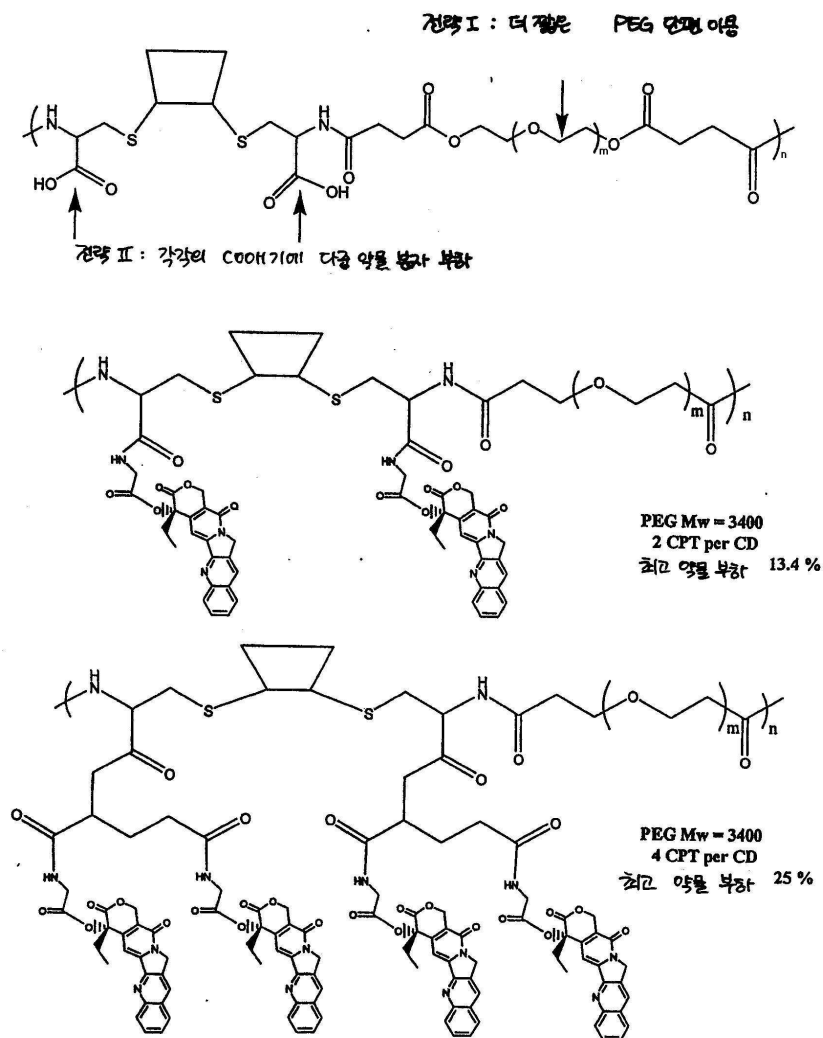
질을 특정 세포 또는 조직으로 제공하는데 유용하다. 잘 녹지 않는 및/또는 독성 화합물들은 본원 발명의 중합체 화합물로 결합시키는 것이 특히 유리할 수도 있다.

도면의 간단한 설명

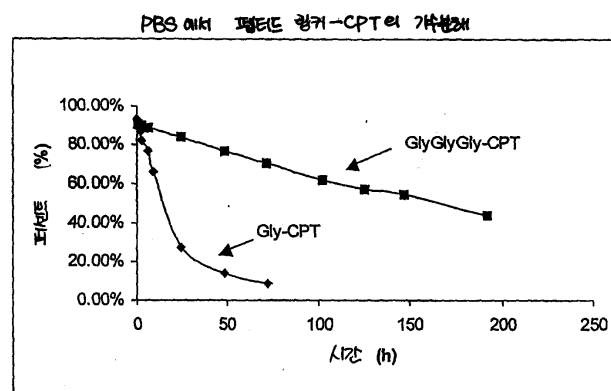
- [0409] 도 1은 중합체의 특성을 조절하기 위한 다양한 중합체 결합 방법들을 도시한다.
- [0410] 도 2는 약물-처리된 CD 중합체의 약물 방출 비율에 대한 펩티드 테더 길이의 효과를 도시한다.
- [0411] 도 3은 매어있는 캄토테신이 캄토테신 안정도(예컨대 락톤 개환을 억제)를 강화시키는데 미치는 효과를 나타낸다.
- [0412] 도 4는 pH 7.4 KH₂PO₄ 버퍼용액에서의 락톤 개환 연구를 도시한다.
- [0413] 도 5a와 5b는 중합시간 조정에 의한 중합 통제를 도시한다.
- [0414] 도 6은 37℃의 pH 1.1 ~ 13.1의 버퍼 용액에서 24시간 후 **HG6**와 **HGGG6**로부터의 CPT 방출을 설명한다.
- [0415] 도 7은 CD-BisCys-SS-Peg3400 중합체 분해에 대한 HPLC 분석을 보여준다.
- [0416] 도 8은 최고 비독성 투여량(18 mg CPT/KG) 테스트에서, D5W, CPT, 이리노테칸(irinotecan), **LGGG10**에 대한 종양 성장 곡선을 시간 함수로써 도시하며, 이종이식 생쥐내에 있는 MTD에서 높은 분자량의 중합체 (**HGGG6**, **HG6**, **HGGG10**)를 가진 다른 세가지 결합을 도시한다.
- [0417] 도 9는 **HGGG6**, **HG6** 그리고 **HGGG10**에 대한 이종이식 생쥐의 평균 종양 성장 곡선을 나타낸다.
- [0418] 도 10은 **LGGG10**와 **HGGG10** 각각이 9 mg CPT/kg 투여된 이종이식 생쥐의 평균 종양 성장 곡선을 나타낸다.
- [0419] 도 11은 이종이식 생쥐내의 MTD에서 높은 분자량의 중합체를 포함하는 D5W, CPT, 이리노테칸(irinotecan) 그리고 세가지 결합에 대한 평균체중(MBW)의 손실을 시간플롯 함수로 나타낸다.
- [0420] 도 12는 이종이식 생쥐에서 종양 크기(mg)에 대한 CPT농도(ng/mg tissue)의 상관관계를 나타낸다.

도면

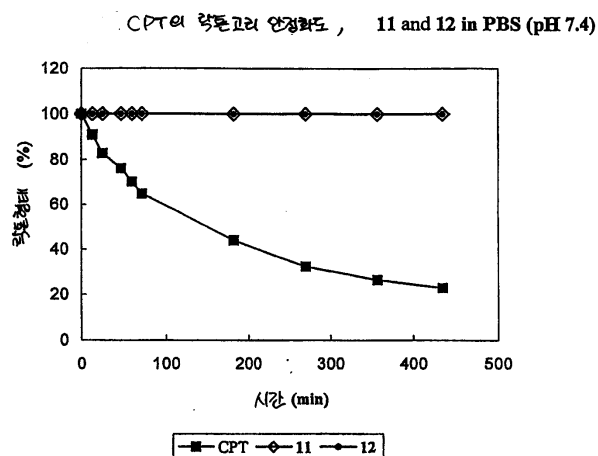
도면1



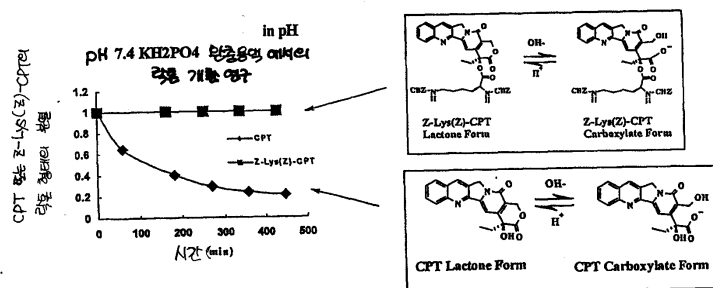
도면2



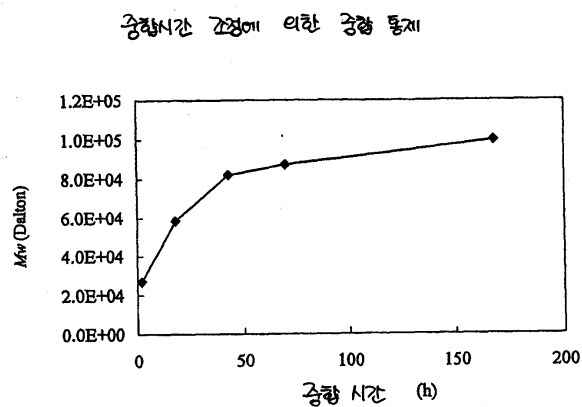
도면3



도면4

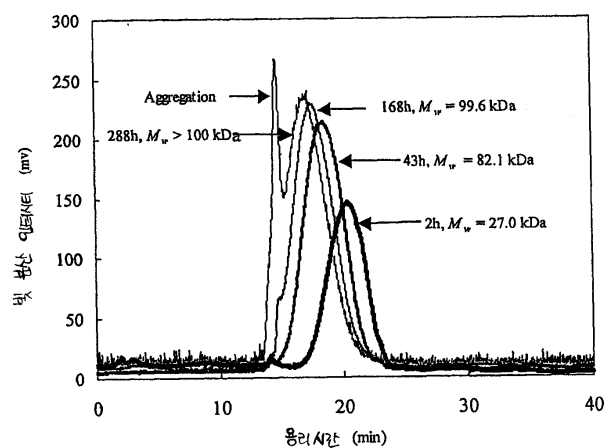


도면5a



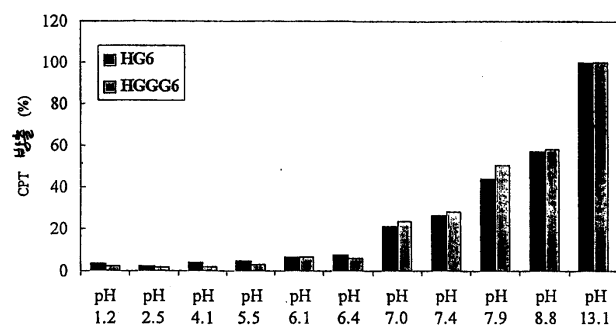
도면5b

중합 시간 조절에 의한 중합 통제



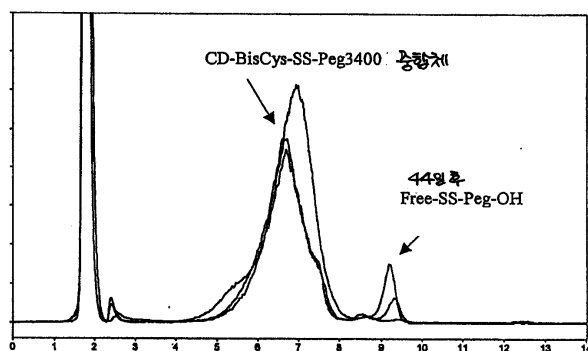
도면6

37°C의 pH 1.1 ~ 13.1의 완충 용액에서 24시간 후
HG6과 HGGG6으로부터의 CPT 방출



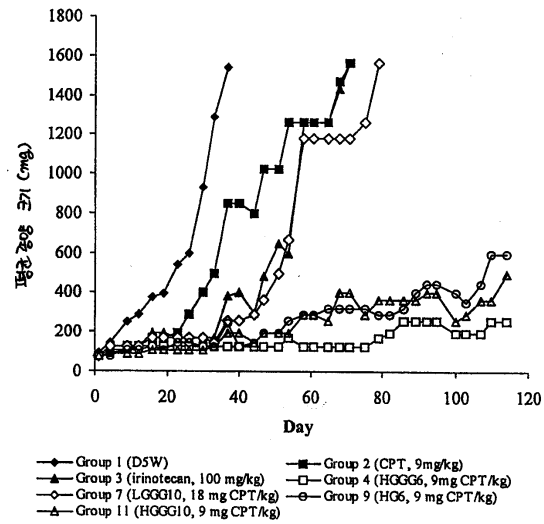
도면7

CD-BisCys-SS-Peg3400 중합체 분해에 대한 HPLC 분석



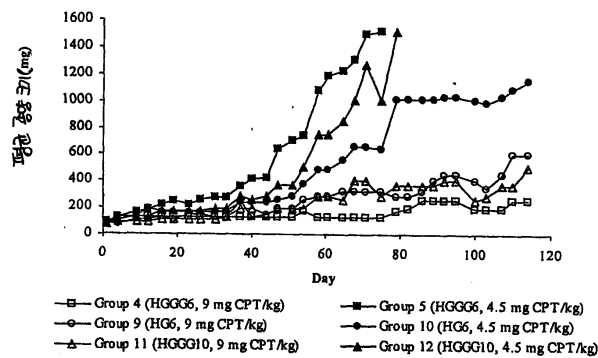
도면8

최고 비독성 투여량 (18mg CPT/kg) 테스트에서, D5W, CPT, 이리노테칸, HGGG10에 대한 평균 생장 곡선 및 이종이식 생쥐 내에 있는 MTD에서 높은 분자량의 중합체 (HGGG6, HGG6, HGGG10)를 가진 다른 세가지 실험



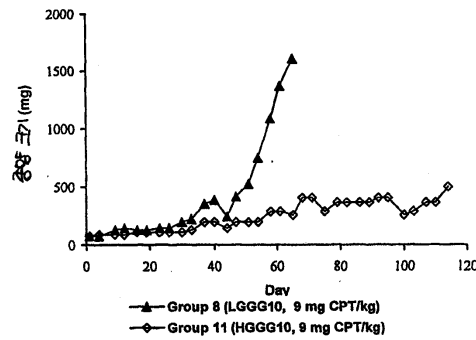
도면9

HGGG6, HG6, HGGG10에 대한 이종이식 생쥐의 평균 종양 생장 곡선.



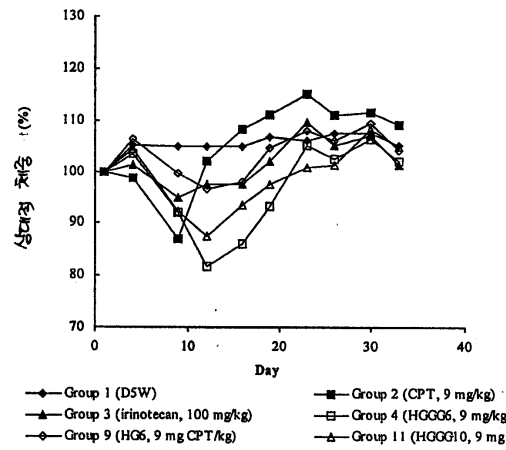
도면10

LGGG 10 과 HGGG 10 각각이 9mg, CPT/kg 투여된
이종이식생쥐의 평균 성장 곡선



도면11

이종이식 생쥐내의 MTD에서 높은 분지량의 중합체를 포함하는 DSW, CPT,
이리노테칸 그리고 세가지 결합에 대한 평균 체중손실



도면12

이종이식 생쥐에서 종양 크기 (mm)에 대한 CPT 농도 (mg /mg 조직)의
상관관계

