



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0009556
(43) 공개일자 2025년01월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/58 (2017.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01) A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61K 47/69 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C08F 220/28 (2006.01)
C08F 293/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/58 (2017.08)
A61K 31/513 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7043366(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월16일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7013893
원출원일자(국제) 2017년11월16일
심사청구일자 2020년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2024년12월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/057155
- (87) 국제공개번호 WO 2018/092048
국제공개일자 2018년05월24일
- (30) 우선권주장
1619372.4 2016년11월16일 영국(GB)

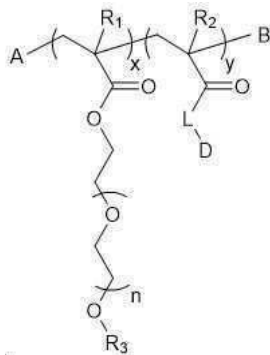
- (71) 출원인
알에스 아라스티르마 에지팀 다니스만릭 일락 사
나이 티카렛 아노님 시르케티
터키 34912 이스탄불 펜딕 테크노파크 불바르 넘
버:1/4에이 101 쿠룩카 메르케지 사나이 마. 이스
탄불 테크노파크
- (72) 발명자
산알 라나
터키34342 이스탄불 베백/이스탄불 김야 볼루무
쿠제이 캠퍼스 보가지치 유니버시티
산알 아미타브
터키34342 이스탄불 베백/이스탄불 김야 볼루무
쿠제이 캠퍼스 보가지치 유니버시티
카가 사딕
터키34342 이스탄불 베백/이스탄불 김야 볼루무
쿠제이 캠퍼스 보가지치 유니버시티
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 PEGMEMA 및 약물 함유성 폴리머 세그먼트로 구성된 자가-조립된 다이블록 코폴리머

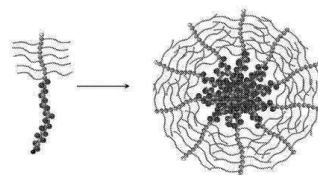
(57) 요약

본 발명은 식 I에 따른 폴리머-약물 접합체 및 이의 암과 같은 질환 치료 용도에 관한 것이다.



식 I

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 31/7068 (2013.01)

A61K 47/60 (2017.08)

A61K 47/65 (2017.08)

A61K 47/6883 (2017.08)

A61K 47/6889 (2017.08)

A61K 47/6907 (2017.08)

A61K 47/6929 (2017.08)

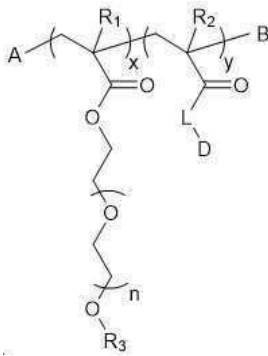
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료제를 전달하기 위한, 블록 코폴리머 형태의 식 I의 폴리머-약물 접합체:



식 I

상기 식 I에서,

- R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- x 는 1-100의 자연수이고;
- y 는 1-100의 자연수이고;
- n 은 1-50의 자연수이고;
- L은 절단가능한 링커이고;
- D는 콤레타스타틴 (combretastatin) 또는 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil, 5-FU) 또는 겐시타빈 (gemcitabine) 또는 클로로퀸 (chloroquine) 또는 독소루비신 (doxorubicine)인 치료제이고;
- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략 (null)될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 링커가 폴리(에틸렌 글리콜), 아미노산, 폴리(아미노산) 및 짧은 펩타이드를 포함하는 군으로부터 선택되는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 링커가 카텝신 B (cathepsin B)에 취약한 짧은 펩타이드인, 폴리머-약물 접합체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

짧은 펩타이드가 Gly-Phe-Leu-Gly (서열번호 1), Val-Cit, Phe-Lys, Val-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu (서열번호 2)를 포함하는 군으로부터 선택되는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커가, 생리학적 조건에서 해리되는 관능기를 포함하는, C_1 - C_{10} 탄화수소 또는 C_1 - C_{10} 치환된 또는 헤테로 치환된 탄화수소인, 폴리머-약물 접합체.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 관능기가 아세탈, 에스테르, 이민, 아마이드, 다이설파이드, 카보네이트, 하이드라진, 카바메이트로부터 선택되는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커가 생략되는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 치료제가 상기 폴리머-약물 접합체의 5 중량% 내지 50 중량% 함량으로 존재하는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 9

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식의 폴리머-약물 접합체가 5 kDa 내지 60 kDa의 평균 분자량을 가지는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 10

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 말단 기이고,

말단 기가 사슬 이동제 (CTA) 또는 개시제의 단편, 또는 타겟팅 모이어티가 접합된 CTA 또는 개시제의 단편, 또는 반응성 관능기를 가진 CTA 또는 개시제의 단편인, 폴리머-약물 접합체.

청구항 11

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

B가 말단 기이고,

말단 기가 사슬 이동제 또는 개시제의 단편인, 폴리머-약물 접합체.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 타겟팅 모이어티가 항체, 항체 단편 또는 Cyclo (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) (cRGDFK) (서열번호 3)와 같은 펩타이드를 포함하는 군으로부터 선택되는, 폴리머-약물 접합체.

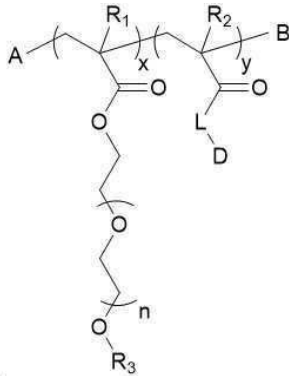
청구항 13

제10항에 있어서,

상기 반응성 기가 아세탈, 헤미아세탈, 카르복시산, 알코올, 아마이드, 이미드, 무수물, 아릴 할라이드, 아조 화합물, 다이아조 화합물, 하이드라진, 아지드, 카보네이트, 클로로실란, 시아니드, 에스테르, 설페이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 티오포스페이트 에스테르, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 티오카바메이트 에스테르, 다이티오카바메이트 에스테르를 포함하는 군으로부터 선택되는, 폴리머-약물 접합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리 (나노입자 또는 마이셀):



식 I

식 I에서,

- R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- x 는 1-100의 자연수이고;
- y 는 1-100의 자연수이고;
- n 은 1-50의 자연수이고;
- L은 절단가능한 링커이거나, 또는 L은 생략될 수 있으며;
- D는 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신인 치료제이고;
- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음.

청구항 15

제14항에 있어서,

식 I의 폴리머-약물 접합체에 결합된 치료제 이외의 다른 치료제를 캡슐화하는, 폴리머 어셈블리 (나노입자 또는 마이셀).

청구항 16

제15항에 있어서,

캡슐화되는 치료제가 뉴클레오시드 유사체, 항-폴레이트, 기타 대사산물, 토포이소머라제 I 저해제, 안트라사이클린, 포도필로톡신, 탁산, 빈카 알칼로이드, 알킬화제, 백금산염, 항-호르몬, 방사성 약제, 단일클론 항체, 티로신 키나제 저해제, 라파마이신 포유류 타겟 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 저해제, 레티노이드, 면역조절제, 히스톤 데아세틸라제 저해제 및 기타 물질을 포함하는 군으로부터 선택되는, 폴리머 어셈블리.

청구항 17

식 I의 폴리머-약물 접합체의 제조 방법으로서,

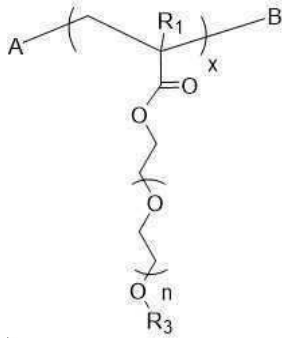
- (i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계:



식 II

상기 식 II에서,

- R₁ 및 R₃는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
- n은 1-50의 자연수임,

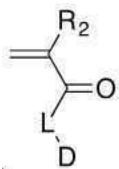


식 IIa

상기 식 IIa에서,

- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음,

(ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L-D 모노머 (식 IIIa)와 추가로 반응시켜, 식 I의 폴리머-약물 접합체를 제조하는 단계를 포함하는, 방법:



식 IIIa

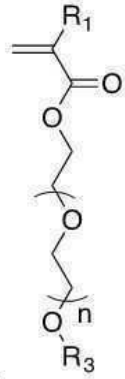
상기 식 IIIa에서,

- R₂는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
- L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있으며;
- D는 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신으로부터 선택되는 치료제임.

청구항 18

식 I의 폴리머-약물 접합체의 제조 방법으로서,

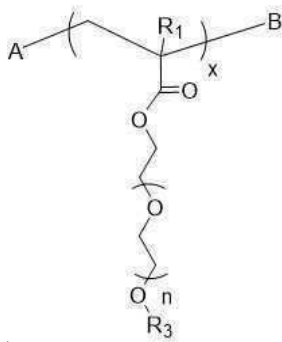
(i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계:



식 II

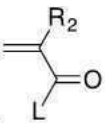
상기 식 II에서,

- R₁ 및 R₃는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
- n은 1-50의 자연수임,



식 IIa

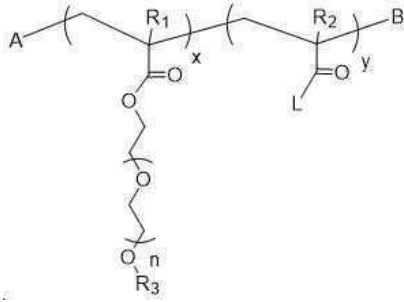
(ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L 모노머 (식 IIIb)와 추가로 반응시켜, 식 IIb로 표시되는 코폴리머를 제조하는 단계:



식 IIIb

상기 식 IIIb에서,

- R₂는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
- L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있음,



식 IIb

상기 식 IIb에서,

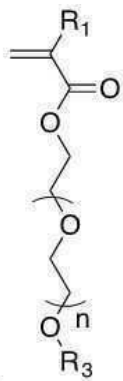
- x는 1-100의 자연수이고;
- y는 1-100의 자연수이고;
- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음,

(iii) 식 IIa를 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신으로부터 선택되는 치료제 (D)와 반응시켜, 식 I로 표시되는 폴리머-약물 접합체를 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

식 I의 폴리머-약물 접합체의 제조 방법으로서,

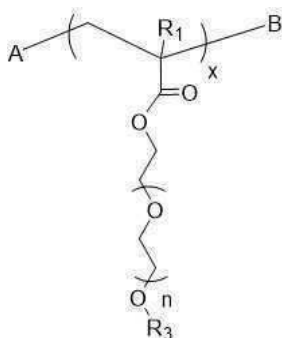
(i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계:



식 II

상기 식 II에서,

- R₁ 및 R₃는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
- n은 1-50의 자연수임,

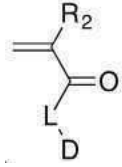


식 IIa

상기 식 IIa에서,

- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음,

(ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L-D 모노머 (식 IIIa)와 추가로 반응시켜, 블록 코폴리머를 제조하는 단계:



식 IIIa

상기 식 IIIa에서,

- R₂는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;
 - L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있으며;
 - D는 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신으로부터 선택되는 치료제임,
- (iii) 제조된 블록 코폴리머를 타겟팅 모이어티와 반응시켜, 식 I의 폴리머-약물 접합체를 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

식 II의 PEG (메트)아크릴레이트가 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 메타크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 메타크릴레이트, 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 아크릴레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 아크릴레이트를 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (i)이 CTA 및/또는 개시제의 사용을 더 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 폴리머-약물 접합체, 및 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 폴리머 어셈블리를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 23

암 치료 및/또는 예방용 약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 식 I의 폴리머-약물 접합체.

청구항 24

암 치료 및/또는 예방용 약제로서 사용하기 위한 제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 폴리머 어셈블리.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 식 I에 따른 폴리머-약물 접합체, 식 I의 폴리머-약물 접합체로 구성된 어셈블리, 상기한 폴리머-약

[0001]

물 접합체의 제조 방법 및 암과 같은 질환을 치료하기 위한 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 암을 치료하기 위해 사용되는 화학요법제는 주로 세포독성을 나타낸다. 이들 제제는 타겟 부위뿐만 아니라 신체 조직 내에 축적되어, 치료학적 효과를 떨어뜨리고, 건강한 신체 조직 전역으로의 부적절한 약물 분포를 유발할 수 있다. 이들 제제의 조절되지 않은 신체 전역으로의 분산은 환자에게 심각한 부작용을 야기한다.
- [0003] 전술한 문제를 해결하기 위해, 약물을 신체의 타겟 부위로 전달할 수 있는 약물 전달 시스템이 개발되었다. 예를 들어, 일부 암 치료 방식의 경우, 이러한 시스템은 강화된 투과성 및 보유력 (EPR)을 이용하는데, 이는, 고 분자량 및 거대 유체역학 용량을 가진 약물 담체가 고형 종양에 축적되어 종양 조직으로의 약물 분자의 수동적인 타겟팅 (passive targeting)을 유발하며, 화학요법제가 건강한 조직에 미치는 손상을 최소화함을 의미한다.
- [0004] 강화된 투과성 및 보유력 (EPR) 효과가 입증된 이후로, 유창 혈관을 통한 종양내 축적 개선으로 인해 혈액 순환 수명이 긴 거대 분자가 약물 전달용 주요 물질이 되었다.
- [0005] 폴리머 어셈블리 (polymeric assembly)는 암 질환용 약물 전달 시스템에서 주로 이의 신체 분포 특성으로 인해 많은 관심을 끌고 있다. 본 발명은 또한 암 치료용 약물 전달, 특히 항암제에 사용하기 적합한 어셈블리에 관한 것이다.
- [0006] 미국 특허 6,342,221는 본 발명의 폴리머-약물 접합체에 직접 또는 간접적으로 부착될 수 있는 항암제와 관련된 제제들을 개시한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 1. US 2003/215395 A1 - 공개일 2003-11-20;
(특허문헌 0002) 2. WO 2018/002761 A1 - 공개일 2018-01-04;

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) 1. "Acid-Responsive Polymeric Doxorubicin Prodrug Nanoparticles Encapsulating a Near-Infrared Dye for Combined Photothermal-Chemotherapy", Yuanyuan Zhang, et.al, Chemistry of materials, 20161011 American Chemical Society, US, Vol:28,Nr:19,Page(s):7039 - 7050, XP055451117;
(비특허문헌 0002) 2. "Polymer conjugates of doxorubicin bound through an amide and hydrazone bond: Impact of the carrier structure onto synergistic action in the treatment of solid tumours", Etrych Tomas, et.al., European Journal of Pharmaceutical Sciences, 20140313 Elsevier Amsterdam, NL, Vol:58,Page(s):1 - 12, XP028650882.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 당해 기술 분야에 공지된 폴리머 어셈블리를 제조하기 위한 다양한 타입의 기법들이 존재한다. 예를 들어, 폴리머 화합물의 자가-조립은 폴리머 어셈블리를 제조하기 위한 매력적인 방법이다. 아이젠버그와 그의 동료들은, 용액 중의 비-대칭적인 코폴리머의 자가-조립을 1990년대에 최초로 입증하였다. 이후, 자가-조립에 의해 폴리머 구조를 제조하기 위해 여러가지 물성 및 화학적 특성을 가진 폴리머 블록들을 포함하는 양친성 블록 코폴리머에 주목하게 되었다.
- [0010] 이러한 폴리머 어셈블리에 약물 부하 (drug loading)는 소수성 상호작용을 통한 물리적 캡슐화 또는 공유 결합에 의해 달성될 수 있다. 이들 어셈블리가 콜로이드형 현탁액에서 전체 부피가 매우 작다는 것을 감안하면, 효과적인 약물 제형을 달성하는 데에는 높은 약물 부하 용량이 매우 중요하다. 폴리머 어셈블리의 낮은 약물 부하

용량은 주로 마이셀 제형에서 여전히 이 분야의 주요한 문제이다.

[0011] 몇몇 연구자들은, 약물 분자를 변형시키거나 또는 공유 결합을 제공하기 보다는 첨가제 화합물을 이용하여 π - π 상호작용의 이점을 취함으로써, 이러한 문제를 해결한다. 그러나, 마이셀 타입의 폴리머 어셈블리 제형에서 캡슐화되지 못한 약물 응집물이 임상 적용을 위한 안전한 제제를 제공하는데 있어 또 다른 문제가 된다.

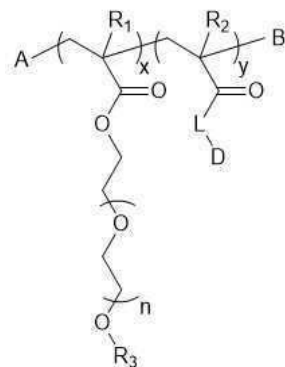
[0012] 다른 방식으로, 스텐젤 및 그의 동료는 약물 부착성 양친성 블록 코폴리머를 이용하여, 폴리머 어셈블리 제조용 블록 코폴리머의 소수성 영역을 제조하였다. 이 전략은, 충분히 규정된 최종 구조 확립을 방해하는 입체 방해로 인해, 폴리머 백본에 약물이 전부 접합되지 못한다. 또한, 불완전한 접합으로 인해 남게 되는 폴리머 백본 상의 반응성 기들 역시, 생체 내에서 바람직하지 않은 생물학적 상호작용 가능성으로 인해, 이러한 타입의 후-중합 접합 (post-polymerization conjugation) 전략에서 가장 중대한 문제일 수 있다.

[0013] 전술한 당해 기술 분야의 현 상황에 비추어, 어떠한 남아있는 반응성 부위 없이 약물의 효율적인 접합을 제공하며, 약물 부하 용량이 높은, 약물의 함량 측면에서 충분히 정의된, 블록 코폴리머 및 이로부터 제조된 어셈블리가 요구되고 있다.

[0014] 본 발명자들은, 본 발명에 따른 양친성 블록 코폴리머가, 약물 함유율이 높고 약물 부착에 의해 명확하게 규정된, 마이셀 타입의 어셈블리를 형성시킨다는 것을, 알게 되었다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 식 I으로 표시되는 블록 코폴리머 형태의 치료제 전달용 폴리머-약물 접합체에 관한 것이다.



[0016]

[0017] 식 I

[0018] 다시 말해, 본 발명은, 하기로 정의되는, 블록 코폴리머 형태의 식 I의 폴리머-약물 접합체 및 식 I의 폴리머-약물 접합체로 형성된 어셈블리에 관한 것이다:

[0019] • R_1 및 R_2 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 로부터 선택되고;

[0020] • R_3 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 로부터 선택되고;

[0021] • x 는 1-100의 자연수이고;

[0022] • y 는 1-100의 자연수이고;

[0023] • n 는 1-50의 자연수이고;

[0024] • L은 절단가능한 링커이거나, 또는 L은 생략 (null)될 수 있으며;

[0025] • D는 콤프레타스타틴, 5-플루오로우라실, 겐티타민, 클로로퀸 및 독소루비신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료제이고;

[0026] • A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0027] • B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있음.

[0028] 본 발명자들은, 종래 기술의 폴리머 어셈블리의 문제점을 해결할 뿐만 아니라, 식 I의 폴리머-약물 접합체로 제조된 본 발명의 폴리머 어셈블리가 높은 약물 부하로 인해 환자에게 제공되는 폴리머의 양을 줄일 수 있다는 것

을, 확인하였다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1: NHS-변형된 폴리머-약물 접합체 (반응성 관능기를 가진 식 I의 폴리머-약물 접합체) 및 cRGDfK 변형된 폴리머-약물 접합체 (타겟팅 기를 가진 식 I의 폴리머-약물 접합체)의 합성 과정을 도시한 개략도.
- 도 2: 식 I의 폴리머-약물 접합체로부터 본 발명의 비-타겟화된 폴리머 어셈블리의 제조 과정을 도시한 개략도.
- 도 3: 식 I의 폴리머-약물 접합체로부터 본 발명의 타겟화된 폴리머 어셈블리의 제조 과정을 도시한 개략도.
- 도 4: 본 발명의 비-타겟화된 폴리머 어셈블리에서의 Nile Red 형광 방출 스펙트럼.
- 도 5: 본 발명의 타겟화된 폴리머 어셈블리에서의 Nile Red 형광 방출 스펙트럼.
- 도 6: POEGMEMA-*b*-PCombMA 농도 로그에 따른 612 nm에서의 방출 세기 그래프.
- 도 7: POEGMEMA-*b*-PCombMA 및 cRGDfK-POEGMEMA-*b*-PCombMA 전체 농도 로그에 따른 612 nm에서의 방출 세기 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] **본 발명의 상세한 설명**
- [0031] 용어 "폴리머-약물 접합체"는 폴리머에 치료제가 공유 결합된 폴리머 구조를 의미한다.
- [0032] 용어 "폴리머 어셈블리"는 1-100 nm 직경을 가진 구조를 의미한다. 이 어셈블리는 자가-조립된 폴리머 사슬로 되어 있으며, 다양한 크기의 중공 (hollow cavity)을 가지거나 또는 가지지 않을 수 있다.
- [0033] 용어 "폴리머성 백본" 및 "폴리머 백본"은 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 측쇄 또는 펜던트 기 (pendant group)를 가진 폴리머 사슬을 지칭한다. 예를 들어, 측쇄는 올리고 에틸렌 글리콜 단위를 가질 수 있으며, 펜던트 기는 치료제 및/또는 진단제 또는 타겟팅 기를 결합시키는데 이용할 수 있는 임의의 다른 기를 가지고 있을 수 있다.
- [0034] 문헌 전체에서, 용어 "본 발명의 폴리머-약물 접합체"는 "식 I에 따른 폴리머-약물 접합체" 또는 "식 I의 폴리머-약물 접합체" 또는 "식 I"을 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 이들 용어는 상호 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0035] 문헌 전체에서, 용어 "폴리머 어셈블리"는 "식 I의 폴리머-약물 접합체로 형성된 나노입자" 또는 "식 I으로 표시되는 코폴리머로 형성된 나노입자" 또는 "식 I의 폴리머-약물 접합체의 자가 조립의 결과로서 형성된 나노입자" 또는 "식 I으로 표시되는 코폴리머로 형성된 마이셀 어셈블리"를 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 이들 용어들은 상호 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0036] 용어 "PEG"는 n 이 1-200의 자연수이고, R_3 가 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되는, $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OR_3$ 의 구조를 가진 폴리에테르 화합물을 의미한다. PEG는 올리고머 또는 에틸렌 옥사이드 폴리머로서 정의된다. 용어 "PEG", "폴리에틸렌 글리콜", "폴리에틸렌 옥사이드", "PEO", "폴리옥시에틸렌" 및 "POE"는 동일한 구조를 지칭하며, 이들 용어는 상호 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 일 구현예에서, R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택된다.
- [0038] 일 구현예에서, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$ 이거나 또는 $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=-CH_3$ 이거나 또는 $R_1=H$, $R_2=-CH_3$, $R_3=H$ 이거나 또는 $R_1=H$, $R_2=-CH_3$, $R_3=-CH_3$ 이거나 또는 $R_1=-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=H$ 이거나 또는 $R_1=-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=-CH_3$ 이거나 또는 $R_1=-CH_3$, $R_2=-CH_3$, $R_3=H$ 이거나 또는 $R_1=-CH_3$, $R_2=-CH_3$, $R_3=-CH_3$ 이다.
- [0039] 용어 "블록 코폴리머"는 한가지 타입의 모노머들이 그룹핑되어 있고, 다른 타입의 모노머들이 그룹핑되어 있는, 코폴리머를 의미한다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체는 블록 코폴리머의 형태이다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체가 블록 코폴리머의 형태이므로, 본 발명의 폴리머 어셈블리의 형성을 허용한다.
- [0040] 치료제는 절단가능한 링커를 통해 폴리머에 부착되며, 치료제는 예를 들어 환원 조건, 산화 조건 또는 에스테르, 아마이드, 하이드라지드의 가수분해에 의해 해리될 수 있다.

- [0041] 절단가능한 링커는 생리학적 조건에서 해리될 수 있는 치환된 탄화수소계 화합물 또는 임의의 탄화수소일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 링커는 종양의 산성 조건 하에 또는 종양 세포들의 세포내 매트릭스 또는 세포간 매트릭스에 존재하는 과다 발현된 효소의 작용에 의해 절단되는 화합물들 (예, 아세탈 또는 에스테르 관능기를 포함하는 임의의 C_1 - C_{10} 치환 또는 비-치환된 및/또는 선형 및/또는 사이클릭 탄화수소)로부터 선택될 수 있다.
- [0042] 링커는, 한쪽 말단은 폴리머 백본과 공유 결합을 형성하고 다른쪽 말단은 치료제와 공유 결합을 형성할 수 있는, 폴리머 백본 또는 약물 둘다에 결합할 수 있는 임의 타입의 물질, 예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜), 아미노산, 폴리(아미노산) (예, 펩타이드 또는 올리고펩타이드), 또는 폴리펩타이드 (예, 단백질)일 수 있다. 또한, 링커는, GFLG 또는 Val-Cit 또는 Phe-Lys 또는 Val-Ala 또는 Ala-Leu-Ala-Leu (서열번호 2)로도 표시되는, Gly-Phe-Leu-Gly (서열번호 1) 등의, 카펩신 B에 취약한 특이적인 펩타이드 서열을 가진 짧은 펩타이드를 포함할 수 있다.
- [0043] 링커는 또한 아세탈, 에스테르, 이민, 아마이드, 다이설파이드, 카보네이트, 카바메이트, 하이드라존과 같은 생리학적 조건에서 해리되는 관능기를 포함하는, C_1 - C_{10} 탄화수소 또는 C_1 - C_{10} 치환된 또는 헤테로 치환된 탄화수소일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 일 구현예에서, 링커 (L)는 GFLG 또는 Val-Cit 또는 Phe-Lys 또는 Val-Ala 또는 Ala-Leu-Ala-Leu이다.
- [0045] 본 발명의 일 구현예에서, 링커는 하나 이상의 다이설파이드 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 아세탈 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 에스테르 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 이민 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 아마이드 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 카보네이트 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 카바메이트 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소 또는 하나 이상의 하이드라존 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 헤테로 치환된 탄화수소이다.
- [0046] 본 발명의 다른 구현예에서, 링커는 아세탈, 에스테르, 이민, 아마이드, 다이설파이드, 카보네이트, 카바메이트, 하이드라존을 포함하는 군으로부터 선택되는 관능기 2개 이상을 포함하는 C_1 - C_{10} 치환된 또는 헤테로 치환된 탄화수소를 포함할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 다른 구현예에서, 링커는 생략될 수 있으며, 이는 치료제 D가 폴리머 사슬에 직접 연결된다는 것을 의미한다. 폴리머에 치료제의 직접 연결은 에스테르, 이민, 아마이드, 다이설파이드, 카보네이트, 카바메이트, 하이드라진 결합을 통해 이루어질 수 있다.
- [0048] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 약물 분자는 종양의 생리학적 조건에서 해리되는 직접적인 에스테르 결합을 통해 폴리머에 연결된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 링커는 아세탈, 에스테르, 이민, 아마이드, 다이설파이드, 카보네이트, 카바메이트, 하이드라존을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 관능기를 포함하는 C_1 - C_{10} 치환된 탄화수소와, GFLG, Val-Cit 또는 Phe-Lys 또는 Val-Ala 또는 Ala-Leu-Ala-Leu을 포함하는 군으로부터 선택되는 펩타이드 사슬의 조합물일 수 있다. 콤프레타스타틴, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 클로로퀸 및 독소루비신으로부터 선택되는 치료제는 폴리머-약물 접합체의 5 중량% 내지 50 중량% 함량으로, 바람직하게는 폴리머-약물 접합체의 6 중량% 내지 48 중량% 함량으로, 가장 바람직하게는 폴리머-약물 접합체의 10 중량% 내지 45 중량% 함량으로 존재할 수 있다. 치료제는, 예를 들어, 폴리머-약물 접합체의 10% 내지 48% 또는 15% 내지 46% 또는 20% 내지 45% 또는 25% 내지 44 중량% 범위의 함량으로 존재할 수 있다.
- [0049] 용어 "말단 기"는 폴리머 끝부분에 위치한 관능기 또는 구성 단위 (constitutional unit)를 지칭한다. A 및 B로 표시되는 말단 기들은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0050] 일 구현예에서, A는, 선택적으로, 사슬 이동제 (chain transfer agent) 또는 개시제의 단편, 또는 타겟팅 모이어티가 접합된 사슬 이동제 또는 개시제의 단편, 또는 반응성 관능기를 가진 사슬 이동제 또는 개시제의 단편인, 말단 기이다.
- [0051] 일 구현예에서, B는 선택적으로 사슬 이동제 또는 개시제의 단편인 말단 기이다.
- [0052] 용어 "사슬 이동제"는 폴리머 사슬의 통제되지 않는 성장을 방해함으로써 폴리머의 분자량을 조절할 수 있는 화

학적 화합물을 지칭한다. 사슬 이동제는 문헌에 잘 확립되어 있으며, 이의 구조들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있다. 용어 "사슬 이동제" 및 이의 약어 "CTA"는 화합물들의 동일한 기를 지칭하며, 본원에서 상호 호환적으로 사용될 수 있다.

- [0053] A 및 B는 선택적으로 사슬 이동제의 단편일 수 있다. 특히, 중합 반응에 CTA가 사용되는 경우, CTA 단편은 폴리머의 말단 기로서 존재할 수 있다. 본원에서 CTA는 당해 기술 분야에 공지된 중합 반응을 개시하는데 적합한 임의의 물질일 수 있다. 일 구현예에서, A 및/또는 B는 3,5-Bis(2-도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-1-옥소프로폭시)벤조산, 3-부테닐 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피오네이트, 2-시아노부탄-2-일 4-클로로-3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-카르보다이티오에이트, 2-시아노부탄-2-일 3,5-다이메틸-1H-피라졸-1-카르보다이티오에이트, 4-시아노-4-[(도데실설펜틸)카르보닐]설펜틸)펜탄산, 4-시아노-4-[(도데실설펜틸)카르보닐]설펜틸)펜타놀, 시아노메틸 (3,5-다이메틸-1H-피라졸)-카르보다이티오에이트, 시아노메틸 도데실 트리티오카보네이트, 시아노메틸 [3-(트리메톡시실릴)프로필] 트리티오카보네이트, 2-시아노-2-프로필 도데실 트리티오카보네이트, S,S-다이벤질 트리티오카보네이트, 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피온산, 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피온산 3-아지도-1-프로판올 에스테르, 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르, 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피온산 펜타플루오로페닐 에스테르, 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오)프로피온산, 메틸 2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피오네이트, 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피오네이트], 프탈이미도메틸 부틸 트리티오카보네이트, 1,1,1-트리스[(도데실티오펜틸)카르보노티오닐티오-2-메틸프로피오네이트]에탄, 벤질 1H-피롤-1-카르보다이티오에이트, 시아노메틸 다이페닐카르바모다이티오에이트, 시아노메틸 메틸(페닐)카르바모다이티오에이트, 시아노메틸 메틸(4-피리딜)카르바모다이티오에이트, 2-시아노프로판-2-일 N-메틸-N-(피리딘-4-일)카르바모다이티오에이트, 메틸 2-[메틸(4-피리디닐)카르바모티오일티오]프로피오네이트, 1-숙신이미드-4-시아노-4-[N-메틸-N-(4-피리딜)카르바모티오일티오]펜타노에이트, 벤질 벤조다이티오에이트, 시아노메틸 벤조다이티오에이트, 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜탄산, 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜탄산 N-숙신이미드 에스테르, 2-시아노-2-프로필 벤조다이티오에이트, 2-시아노-2-프로필 4-시아노벤조다이티오에이트, 에틸 2-(4-메톡시페닐카르보노티오닐티오)아세테이트, 에틸 2-메틸-2-(페닐티오펜틸)카르보노티오닐티오)프로피오네이트, 에틸 2-(페닐카르보노티오닐티오)-2-페닐아세테이트, 에틸 2-(페닐카르보노티오닐티오)프로피오네이트, 1-(메톡시카르보닐)에틸 벤조다이티오에이트, 2-(4-메톡시페닐카르보노티오닐티오)에타노익산, 2-니트로-5-(2-프로피닐옥시)벤질 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜타노에이트 2-(페닐카르보노티오닐티오)프로판산, 2-페닐-2-프로필 벤조다이티오에이트, 시아노메틸 메틸(4-피리딜)카르바모다이티오에이트, 2-시아노프로판-2-일 N-메틸-N-(피리딘-4-일)카르바모다이티오에이트, 메틸 2-[메틸(4-피리디닐)카르바모티오일티오]프로피오네이트, 1-숙신이미드-4-시아노-4-[N-메틸-N-(4-피리딜)카르바모티오일티오]펜타노에이트 또는 본원에 열거된 개시제의 임의 단편 그 자체, 또는 중합 반응 전 또는 중합 반응 후 타겟팅 모이어티와 접합된 형태로서 또는 반응성 기로 변형된 형태로서의 개시제의 임의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0054] 본원에서, 용어 "단편"은 개시제 분자를 형성하는 공유 결합 하나 이상이 파괴됨으로써 형성되는 화합물을 지칭한다.
- [0055] 본원에 열거된 CTA의 단편화 및 형성된 단편들의 구조는 당해 기술 분야에 잘 확립되어 있으므로, A 구조 및 B 구조는 당해 기술 분야의 현재 기술을 이용함으로써 본 발명의 기술을 이용하지 않고도 결정할 수 있다.
- [0056] A 및/또는 B는 선택적으로 생략된다.
- [0057] 본 발명의 일 구현예에서, A는 생략되며, B는 CTA의 단편이다.
- [0058] 다른 구현예에서, B는 생략되며, A는 CTA의 단편이다.
- [0059] 다른 구현예에서, A 및 B는 둘다 CTA의 단편이지만, 이들 구조는 서로 상이하다. 다시 말해, A 및 B는 동일한 CTA의 서로 다른 단편이다.
- [0060] 다른 구현예에서, A 및 B는 둘다 CTA의 단편이며, 이들은 동일한 화학적 구조를 가진다.
- [0061] 용어 "타겟팅 모이어티"는 체내 특정 타겟 부위에 결합하는 성향을 가진 분자를 지칭한다. 즉, 타겟팅 모이어티는 상보적인 (complimentary) 수용체를 가진 세포에 특이적으로 결합하는 분자이다.
- [0062] 타겟팅 모이어티는 항체, 항체 단편 또는 펩타이드를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어 사이클로(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) (서열번호 3) (cRGDFK)가 있다. 바람직한 구현예에서, cRGDFK는 타겟팅 모이어티로

서 사용된다.

- [0063] 용어 "반응성 기"는 고안된 화학적 물질의 원자 또는 결합된 기를 지칭하거나, 또는 간단한 화학적 반응을 일으킬 것으로 합리적으로 예상할 수 있다.
- [0064] 반응성 기는 아세칼, 헤미아세탈, 카르복시산, 알코올, 아마이드, 이미드, 무수물, 아릴 할라이드, 아조 화합물, 다이아조 화합물, 하이드라진, 아지드, 카보네이트, 클로로실란, 시아니드, 에스테르, 설페이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 티오포스페이트 에스테르, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 티오키아마이트 에스테르, 다이티오키아마이트 에스테르일 수 있다. 바람직하게는, 반응성 기는 에스테르, 이미드 또는 카보네이트이다. 반응성 기는 예를 들어 N-하이드록시숙신이미드일 수 있다.
- [0065] 본 발명의 폴리머 접합체의 제조에 사용되는 중합 기법에 따라, A 및/또는 B는 개시제의 단편일 수 있다.
- [0066] 본원에서, 개시제는, 모노머와 반응하여, 복수의 다른 모노머를 순차적으로 연결하여 폴리머 화합물을 형성할 수 있는, 중간 화합물을 형성하는 화학적 화합물을 지칭한다. 용어 "개시제" 및 "중합 개시제"는 본 출원의 내용에서 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0067] 본 발명의 폴리머 접합체를 제조하기 위해 사용되는 중합 기법에 따라, 여러가지 개시제들이 사용될 수 있다.
- [0068] 일 구현예에서, A 및/또는 B는 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산), 4,4'-아조비스(4-시아노발레르산), 1,1'-아조비스(사이클로헥산카르보닐리드), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피온아미드) 다이하이드로클로라이드, 2,2'-아조비스(2-메틸프로피온리드) (AIBN라고도 함), 암모늄 퍼설파이트, 하이드록시메탄설파산 모노소듐 염 이수화물, 포타슘 퍼설파이트, 소듐 퍼설파이트, tert-부틸 하이드로퍼옥사이드, tert-부틸 퍼아세테이트, 쿠멘하이드로퍼옥사이드, 2,5-다이(tert-부틸퍼옥시)-2,5-다이메틸-3-헥신, 다이쿠밀 퍼옥사이드, 2,5-비스(tert-부틸퍼옥시)-2,5-다이메틸헥산, 1,1-비스(tert-부틸퍼옥시)-3,3,5-트리메틸사이클로헥산, 1,1-비스(tert-아밀퍼옥시)사이클로헥산, 벤조일 퍼옥사이드, 2-부타논 퍼옥사이드, tert-부틸 퍼옥사이드, 다이-tert-아밀 퍼옥사이드, 라우로일 퍼옥사이드, tert-부틸 퍼옥시벤조에이트, tert-부틸퍼옥시 2-에틸헥실 카보네이트, tert-부틸 하이드로퍼옥사이드, 2-아지도에틸 2-브로모이소부티레이트, 비스[2-(2-브로모이소부틸옥시)운데실] 다이설파이드, 비스[2-(2'-브로모이소부틸옥시)에틸]다이설파이드, 2-브로모이소부탄산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르, 2-브로모이소부틸릭 무수물, α-브로모이소부틸릭 브로마이드, 2-(2-브로모이소부틸옥시)에틸 메타크릴레이트, tert-부틸 알파-브로모이소부티레이트, 3-부틸릭 2-브로모이소부티레이트, 다이펜타에리트리톨헥사키스(2-브로모이소부티레이트), 도데실 2-브로모이소부티레이트, 에틸 α-브로모이소부티레이트, 에틸렌 비스(2-브로모이소부티레이트), 2-하이드록시에틸 2-브로모이소부티레이트, 1-(DL-1,2-이소프로필리덴글리세릴) 2-브로모이소부티레이트, 메틸 α-브로모이소부티레이트, 옥타데실 2-브로모이소부티레이트, 펜타에리트리톨테트라키스(2-브로모이소부티레이트), 1-(프탈이미도메틸) 2-브로모이소부티레이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(2-브로모이소부티레이트), 프로파르길 2-브로모이소부티레이트, 1,1,1-트리스(2-브로모이소부틸옥시메틸)에탄, 10-운데세닐 2-브로모이소부티레이트, N-tert-부틸-0-[1-[4-(클로로메틸)페닐]에틸]-N-(2-메틸-1-페닐프로필)하이드록실아민, N-tert-부틸-N-(2-메틸-1-페닐프로필)-0-(1-페닐에틸)하이드록실아민, TEMPO, TEMPO 메타크릴레이트, 2,2,5-트리메틸-4-페닐-3-아자헥산-3-니트록사이드, 3,5-비스(2-도데실티오키아노티오닐티오-1-옥소프로폭시)벤조산, 3-부테닐 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피오네이트, 4-시아노-4-[(도데실설파닐티오키아노티오)설파닐]펜탄산, 4-시아노-4-[(도데실설파닐티오키아노티오)설파닐]펜탄올, 시아노메틸 도데실, 시아노메틸 [3-(트리메톡시실릴)프로필] 트리티오키아보네이트, 2-시아노-2-프로필 도데실 트리티오키아보네이트, S,S-다이벤질 트리티오키아보네이트, 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피온산, 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피온산, 3-아지도-1-프로판올 에스테르, 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피온산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르, 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피온산 펜타플루오로페닐 에스테르, 2-(도데실티오키아노티오닐티오)프로피온산, 메틸 2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피오네이트, 펜타에리트리톨 테트라키스[2-(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피오네이트], 프탈이미도메틸 부틸 트리티오키아보네이트, 1,1,1-트리스[(도데실티오키아노티오닐티오)-2-메틸프로피오네이트]에탄, 벤질 벤조다이티오에이트, 시아노메틸 벤조다이티오에이트, 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜탄산, 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜탄산 N-숙신이미드 에스테르, 2-시아노-2-프로필 벤조다이티오에이트, 2-시아노-2-프로필 4-시아노벤조다이티오에이트, 에틸 2-(4-메톡시페닐카르보노티오닐티오)아세테이트, 에틸 2-메틸-2-(페닐티오키아노티오)프로피오네이트, 에틸 2-(페닐카르보노티오닐티오)-2-페닐아세테이트, 에틸 2-(페닐카르보노티오닐티오)프로피오네이트, 1-(메톡시카르보닐)에틸 벤조다이티오에이트, 2-(4-메톡시페닐카르보노티오닐티오)에타노익산, 2-니트로-5-(2-프로피닐옥시)벤질, 4-시아노-4-(페닐카르보노티오닐티오)펜타노에이트, 2-(페닐카르보노티오닐티오)

오)프로판산, 2-페닐-2-프로필 벤조다이티오에이트, 시아노메틸 메틸(4-피리딜)카르바모다이티오에이트, 시아노프로판-2-일 N-메틸-N-(피리딘-4-일)카르바모다이티오에이트, 메틸 2-[메틸(4-피리디닐)카르바모티오일티오]프로피오네이트, 1-숙신이미딜-4-시아노-4-[N-메틸-N-(4-피리딜)카르바모티오일티오]펜타노에이트 또는 이들의 조합을, 그 자체로 또는 반응성 기로 변형되거나 또는 중합 반응 전 또는 반응 후 타겟팅 모이어티와의 접합체 형태로서, 포함하는 군으로부터 선택될 수 있는 개시제의 단편이다.

[0069] 타겟팅 모이어티에 대한 정의 및 예들은 상기 기술된 바와 같다.

[0070] 반응성 기에 대한 정의 및 예들은 상기 기술된 바와 같다.

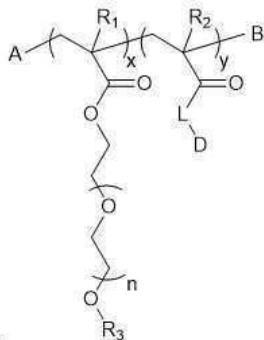
[0071] 본 명세서에 열거된 사슬 이동제 및 개시제는 본 발명을 예시하기 위한 예로서 제시되며, CTA 및/또는 개시체로서 작용할 수 있는 본 문헌의 출원 전 또는 출원 후에 공개된 임의의 화학적 화합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0072] 본 발명의 폴리머 접합체에서 약물의 함량 측정은 당해 기술 분야에 잘 공지된 통례적인 기법을 이용함으로써, 예를 들어, 폴리머-약물 접합체의 $^1\text{H-NMR}$ 로부터 약물 비율을 계산하거나 또는 강제적인 약물 해리에 의한 함량 측정을 통해, 이루어진다.

[0073] 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체는 5 kDa 내지 60 kDa의 평균 분자량을 가진다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체는 6 kDa 내지 50 kDa의 평균 분자량을 가지며, 가장 바람직한 구현예에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체는 7 kDa 내지 40 kDa의 평균 분자량을 가진다.

[0074] 본 발명의 폴리머-약물 접합체의 분자량은 당해 기술 분야에 공지된 통상적인 기법을 이용함으로써, 예를 들어, 겔 투과 크로마토그래피 (GPC)를 이용함으로써, 측정한다.

[0075] 본 발명의 다른 구현예는 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리이다:



[0076] 식 I

[0078] • R_1 및 R_2 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 로부터 선택되고;

[0079] • R_3 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 로부터 선택되고;

[0080] • x 는 1-100의 자연수이고;

[0081] • y 는 1-100의 자연수이고;

[0082] • n 은 1-50의 자연수이고;

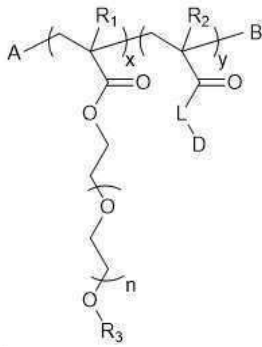
[0083] • L은 절단가능한 링커이거나, 또는 L은 생략 (null)될 수 있으며;

[0084] • D는 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신인 치료제이고;

[0085] • A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0086] • B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.

[0087] 본 발명의 다른 구현예는 하기로 정의되는 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머성 마이셀이다:



[0088]

[0089]

식 I

[0090]

• R₁ 및 R₂는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0091]

• R₃는 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0092]

• x는 1-100의 자연수이고;

[0093]

• y는 1-100의 자연수이고;

[0094]

• n은 1-50의 자연수이고;

[0095]

• L은 절단가능한 링커이거나, 또는 L은 생략될 수 있으며;

[0096]

• D는 콤프레타스타틴 또는 5-플루오로우라실 또는 겐시타빈 또는 클로로퀸 또는 독소루비신인 치료제이고;

[0097]

• A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0098]

• B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.

[0099]

다른 구현예에서, 본 발명에 따른 어셈블리는 치료학적 분자를 캡슐화하는데 사용되며, 즉, 폴리머 사슬에 부착된 것 이외의 다른 치료제를 캡슐화하는 식 I의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는 본 발명의 다른 구현예이다.

[0100]

용어 "캡슐화"는 게스트 분자를 가두는 것을 의미하며, 예를 들어 호스트 분자, 예를 들어 식 I의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리의 공동 (cavity) 안에 치료제를 가두는 것을 의미한다. 캡슐화는 바람직하게는 본 발명의 폴리머 어셈블리와 치료학적 분자의 비-공유적인 상호작용을 통해 이루어진다.

[0101]

용어 "치료제"는 질병 치료에 사용하기 적합한 임의의 화합물을 의미한다. 용어 "치료제", "화학요법제", "항암제" 및 "항신생물제" 모두 질병을 치료하는데 사용하기 적합한 화합물을 의미하며, 이들 용어는 상호 호환적으로 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 질병은 암이다.

[0102]

아울러, "치료제"는 또한 질환, 예를 들어 암 치료에 사용하기 적합한 임의의 물질을 지칭한다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체에 직접 또는 간접적으로 부착될 수 있는 임의의 치료제가 사용될 수 있다. 미국 특허 6,342,221은 또한 항암제와 관련된 제제들을 개시하고 있으며, 이 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 항암제는 비-제한적으로 화학요법제, 세포독소, 항-대사산물, 알킬화제, 단백질 키나제 저해제, 안트라사이클린, 항생제, 항-유사분열제 (antimitotic agent) (예, 항-튜블린 제제), 코르티코스테로이드, 방사성 약제 및 단백질 (예, 사이토카인, 효소 또는 인터페론)로 분류될 수 있다. 항암제에 대한 구체적인 예로는, 예를 들어, 도세탁셀 (docetaxel), 겐시타빈 (gemcitabine), 이마티닙 (imatinib), 5-플루오로우라실, 9-아미노캄프토테신 (camptothecin), 아민-변형된 겐다나마이신 (amine-modified geldanamycin), 독소루비신, 파클리탁셀, 프로카바진 (procarbazine), 하이드록시우레아, 메조 e-클로린 (meso e-chlorin), 시스플라틴 (cisplatin) 및 방사핵종 (예, I-131, Y-90, In-111 및 Tc-99m)이 있다. 당해 기술 분야에 공지된 그외 항암제들도 다수 존재하며, 계속적으로 많이 개발되고 있으며, 이들 제제들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[0103]

또한, 치료제는, 비-제한적인 예로, 뉴클레오시드 유사체, 항-폴레이트, 기타 대사산물, 토포이소머라제 I 저해제, 안트라사이클린, 포도필로톡신, 탁산, 빈카 알칼로이드, 알킬화제, 백금산염, 항-호르몬제, 방사성 약제, 단일클론 항체, 티로신 키나제 저해제, 포유류의 라파마이신 타겟 (mTOR) 저해제, 레티노이드, 면역조절제, 히스톤 데아세틸라제 저해제 및 기타 제제를 포함하는 하위 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0104] 뉴클레오시드 유사체는, 비-제한적인 예로, 아자시티딘 (azacitidine), 클라드리빈 (cladribine), 클로파라빈 (clofarabine), 시타라빈 (cytarabine), 데시타빈 (decitabine), 플록스우리딘 (floxuridine), 플루다라빈 (fludarabine), 겐시타빈 (gemcitabine), 머캅토프린, 넬라라빈 (nelarabine), 펜토스타틴 (pentostatin), 티오구아닌, 트리플루리딘 (trifluridine), 티피라실 (tipiracil)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0105] 항-폴레이트는, 비-제한적인 예로, 메토크세이트 (methotrexate), 페메트렉세드 (pemetrexed), 프랄라트렉세드 (pralatrexed), 랄티트렉세드 (raltitrexed)를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0106] 기타 대사산물은, 비-제한적인 예로, 하이드록시카르바미드를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0107] 토포이소머라제 I 저해제는, 비-제한적인 예로, 이리노테칸 (irinotecan) 및 토포테칸 (topotecan)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0108] 안트라사이클린은, 비-제한적인 예로, 다우노루비신 (daunorubicin), 독소루비신, 에피루비신 (epirubicin), 이다루비신 (idarubicin), 미톡산트론 (mitoxantrone), 발루비신 (valrubicin)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0109] 포도필로톡신은, 비-제한적인 예로, 에토포시드 (etoposide) 및 테니포시드 (teniposide)를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0110] 타산은, 비-제한적인 예로, 카바지탁셀 (cabazitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 파클리탁셀을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0111] 빈카 알칼로이드는, 비-제한적인 예로, 빈블라스틴 (vinblastine), 빈크리스틴 (vincristine), 빈데신 (vindesine), 빈플루닌 (vinflunine), 비노렐빈 (vinorelbine)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0112] 알킬화제는, 비-제한적인 예로, 벤다무스틴 (bendamustine), 클로람부실 (chlorambucil), 다카르바진 (dacarbazine), 멜팔란 (melphalan), 스트렙토조톡신 (streptozotocin), 트라벡테딘 (trabectedin)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0113] 항-호르몬 화합물은, 비-제한적인 예로, 아비라테론 (abiraterone), 바이칼루타미드 (bicalutamide), 시프로테론 (cyproterone), 데가렐릭스 (degarelix), 엑세메스탄 (exemestane), 풀베스트란트 (fulvestrant), 고세렐린 (goserelin), 히스트렐린 (histrelin), 루프롤라이드 (leuprolide), 미페프리스톤 (mifepristone), 트립토텐린 (triptorelin)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0114] 티로신 키나제 저해제는, 비-제한적인 예로, 아파티닙 (afatinib), 액시티닙 (axitinib), 보수티닙 (bosutinib), 코비메티닙 (cobimetinib), 트리조티닙 (crizotinib), 다사티닙 (dasatinib), 에를로티닙 (erlotinib), 게피티닙 (gefitinib), 이마티닙 (imatinib), 라파티닙 (lapatinib), 닐로티닙 (nilotinib), 오시메르티닙 (osimertinib), 파조파닙 (pazopanib), 룩솔리티닙 (ruxolitinib), 수니티닙 (sunitinib), 반데타닙 (vandetanib)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0115] 라파마이신 포유류 타겟 (mTOR) 저해제는, 비-제한적인 예로, 에베롤리무스 (everolimus), 템시롤리무스 (temsirolimus)를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0116] 레티노이드는, 비-제한적인 예로, 알리트레티노인 (alitretinoin), 벅사로텐 (bexarotene), 이소트레티노인 (isotretinoin), 타미바로텐 (tamibarotene), 트레티노인 (tretinoin)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0117] 면역조절제는, 비-제한적인 예로, 레날리도미드 (lenalidomide), 포말리도미드 (pomalidomide), 탈리도미드 (thalidomide)를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0118] 히스톤 데아세틸라제 저해제는, 비-제한적인 예로, 벨리노스타트 (belinostat), 파노비노스타트 (panobinostat), 발프로에이트 (valproate), 보리노스타트 (vorinostat)를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0119] 백금산염은, 비-제한적인 예로, 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 네다플라틴 (nedaplatin)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0120] 기타 제제로는, 비-제한적인 예로, 아나그렐리드 (anagrelide), 세리티닙 (ceritinib), 다브라페닙 (dabrafenib), 이델랄리시브 (idelalisib), 이브루티닙 (ibrutinib), 팔보시클립 (palbociclib), 베크라페닙 (vemurafenib), 블레오마이신 (bleomycin), 보르테조미브 (bortezomib), 닥티노마이신 (dactinomycin), 에리블린

(eribulin), 에스트라무스틴 (estramustine), 익사베필론 (ixabepilone), 미토마이신 (mitomycin), 프로카바진 (procarbazine), 알렉티닙 (alectinib), 플룩시메스테론 (fluxymesterone), 이오벤구안 (iobenguane), 이미구 이모드 (imiguimod), 인터페론, 이사조밍 (ixazomib), 란레오티드 (lanreotide), 렌티난 (lentinan), 옥트레오티드 (octreotide), 오마세탁신 (omacetaxine), 테가푸르 (tegafur), 기메라질 (gimerazil), 오테라실 (oteracil), 우라실, 콤프레타스타틴, 클로로퀸을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

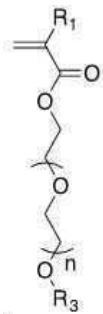
[0121] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 치료제는 탁산, 항-폴레이트, 티로신 키나제 저해제, 안트라사이클린, 뉴클레오시드 유사체 또는 그외 물질로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 치료제는 도세탁셀, 페메트렉세드, 클로로퀸, 콤프레타스타틴, 잼시타빈, 독소루비신, 플루오로우라실 (5-FU), 5'-데옥시 5-플루오로시티딘 (5'-DFCR), 라파티닙을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0122] 본 발명의 일 구현예에서, 치료제는 도세탁셀이다.

[0123] 본 발명의 일 구현예에서, 치료제는 카보플라틴이다.

[0124] 본 발명의 일 구현예에서, 치료제는 독소루비신이다.

[0125] 본 발명의 다른 구현예는, (i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계를 포함하며, 추가적으로 (ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L-D 모노머 (식 IIIa)와 반응시켜 식 I의 폴리머-약물 접합체를 제조하는 단계를 포함하는, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 (식 I)의 제조 방법 (방법 I)이다:



[0126]

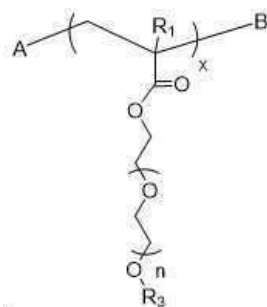
[0127] 식 II

[0128] 상기 식 II에서,

[0129] • R₁은 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0130] • R₃는 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0131] • n은 1-50의 자연수이다.



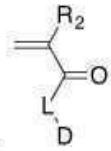
[0132]

[0133] 식 IIa

[0134] 상기 식 IIa에서,

[0135] • A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0136] • B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.



식 IIIa

상기 식 IIIa에서,

- R_2 는 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있으며;
- D는 콤프레타스타틴, 5-FU, 겐시타빈, 클로로퀸, 독소루비신을 포함하는 군으로부터 선택되는 치료제이다.

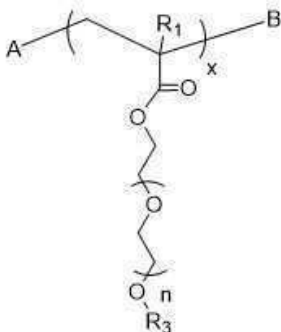
다른 측면에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 (식 I)의 제조 방법 (방법 II)은, (i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계; 추가적으로 (ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L 모노머 (식 IIIb)와 반응시켜 식 IIb로 표시되는 코폴리머를 제조하는 단계; 및 (iii) 식 IIb를 콤프레타스타틴, 5-FU, 겐시타빈, 클로로퀸, 독소루비신을 포함하는 군으로부터 선택되는 치료제 (D)와 반응시켜 식 I으로 표시되는 폴리머 접합체를 제조하는 단계를 포함한다.



식 II

상기 식 II에서,

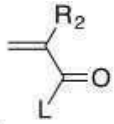
- R_1 은 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- R_3 는 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- n은 1-50의 자연수이다.



식 IIa

상기 식 IIa에서,

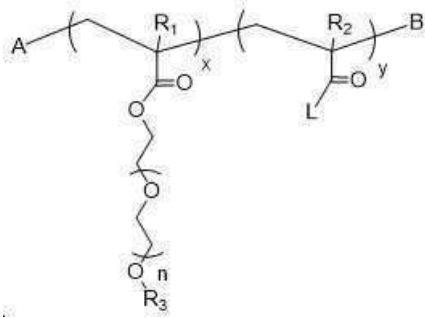
- A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;
- B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.



식 IIIb

상기 식 IIIb에서,

- R_2 는 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- L은 절단가능한 링커이거나, 또는 L은 생략될 수 있다.

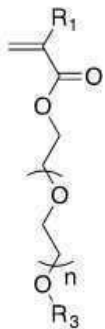


식 IIb

상기 식 IIb에서,

- x는 1-100의 자연수이고;
- y는 1-100의 자연수이다.

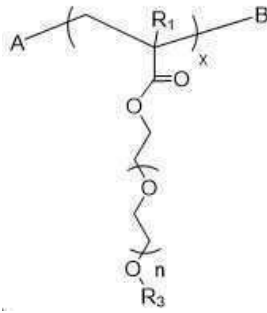
본 발명의 다른 구현에는, (i) PEG (메트)아크릴레이트 모노머 (식 II)를 중합하여 식 IIa의 폴리머를 제조하는 단계; 추가적으로 (ii) 식 IIa를 (메트)아크릴레이트-L-D 모노머 (식 IIIa)와 반응시켜 블록 코폴리머를 제조하는 단계; 및 (iii) 형성된 블록 코폴리머를 타겟팅 모이어티와 반응시켜 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체를 제조하는 단계를 포함하는, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 (식 I)의 제조 방법 (방법 III)이다:



식 II

상기 식 II에서,

- R_1 은 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- R_3 는 H 또는 $-CH_3$ 로부터 선택되고;
- n은 1-50의 자연수이다.



[0172]

[0173]

식 IIa

[0174]

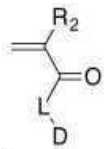
상기 식 IIa에서,

[0175]

· A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0176]

· B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.



[0177]

[0178]

식 IIIa

[0179]

상기 식 IIIa에서,

[0180]

· R₂는 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0181]

· L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있으며;

[0182]

· D는 콤프레타스타틴, 5-FU, 겐시타빈, 클로로퀸, 독소루비신을 포함하는 군으로부터 선택되는 치료제이다.

[0183]

용어 "아크릴레이트"는 아크릴산의 유도체를 의미한다. 이 유도체는 모 산 (CH₂CHCO₂H) 및 에스테르를 포함하며, 즉, 용어 "아크릴레이트계"는 전술한 아크릴레이트 유도체들 중 임의의 유도체를 가진 관능기로 정의된다.

[0184]

용어 "메타크릴레이트"는 메타크릴산의 유도체를 의미한다. 이 유도체는 모 산 (CH₂C(CH₃)CO₂H) 및 에스테르를 포함한다. 즉, 용어 "메타크릴레이트계"는 전술한 메타크릴레이트 유도체들 중 임의의 유도체를 가진 관능기로 정의된다.

[0185]

용어 "(메트)아크릴레이트"는 용어 "아크릴레이트" 및 "메타크릴레이트"를 의미한다. 즉, 용어 "(메트)아크릴레이트"는 "아크릴레이트" 및 "메타크릴레이트"와 상호 호환적으로 사용될 수 있으며, 전술한 바와 같이 이들 용어에 대한 모든 특징들을 포함한다. 용어 "(메트)아크릴레이트"는 "메타크릴레이트 및/또는 아크릴레이트"를 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

[0186]

방법 I, II 및 III에서 단계 (i)은 사슬 이동제 및/또는 개시제의 사용을 추가로 포함할 수 있다.

[0187]

다른 측면에서, 본 발명은 방법 I, II 및 III 중 임의의 한가지 방법에 의해 제조된 식 I의 폴리머-약물 접합체에 관한 것이다.

[0188]

다른 구현예에서, 본 발명은, 방법 I이 고도로 규정된 폴리머 구조 및 약물 함량을 가진 폴리머-약물 접합체를 제공하므로, 방법 I에 의해 제조된 식 I의 폴리머-약물 접합체에 관한 것이다. 또한, 이 방법으로 제조된 폴리머-약물 접합체는 약물 분자와 접합되지 않은 채 남아있는 자유로운 반응성 기들을 측쇄에 가지지 않는다.

[0189]

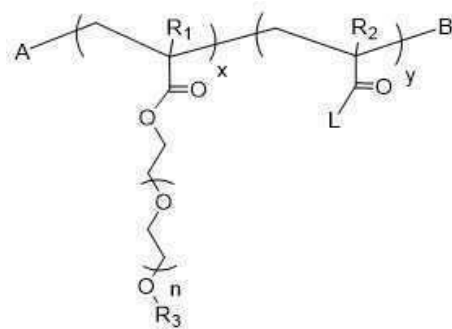
일 구현예에서, PEG (메트)아크릴레이트 (식 II)는 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 메타크릴레이트 (CAS No: 26915-72-0), 폴리에틸렌 글리콜 메타크릴레이트 (CAS No: 25736-86-1), 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 아크릴레이트 (CAS No: 32171-39-4) 및 폴리 에틸렌 글리콜 아크릴레이트 (CAS No: 9051-31-4)를 포함하는 군으로부터 선택되며, 이들 화합물의 구조는 표 1을 참조한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, R₁ 및 R₃가

둘다 -CH₃인 폴리에틸렌 글리콜 메틸 에테르 메타크릴레이트를 사용한다.

[0190] 본 발명의 일 구현예에서, PEG (메트)아크릴레이트 (식 II)는 50-2000 g/mol의 평균 분자량을 가진 것이 사용된다. 바람직한 구현예에서, PEG (메트)아크릴레이트 (식 II)는 100-1500 g/mol의 평균 분자량을 가지며, 가장 바람직한 구현예에서, PEG (메트)아크릴레이트 (식 II)는 150-1000 g/mol의 평균 분자량을 가진다. 본 발명의 PEG (메트)아크릴레이트 (식 II)는 예를 들어 60, 70, 80, 80, 100, 150, 200, to 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 g/mol의 평균 분자량을 가질 수 있다.

[0191] 본 발명에 따른 절단가능한 링커는 상업적인 소스로부터 입수하거나 또는 문헌에 제시된 공지 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0192] 다른 측면에서, 본 발명은 식 I의 폴리머-약물 접합체를 합성하는데 사용하기 위한 식 IIb의 블록 코폴리머에 관한 것이다.



[0193]

[0194] 식 IIb

[0195] 상기 식 IIb에서,

[0196] - x는 1-100의 자연수이고;

[0197] - y는 1-100의 자연수이고;

[0198] - R₁ 및 R₂는 독립적으로 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0199] - R₃는 H 또는 -CH₃로부터 선택되고;

[0200] - n은 1-50의 자연수이고;

[0201] - L은 절단가능한 링커이거나 또는 L은 생략될 수 있으며;

[0202] - A는 말단 기이거나, 또는 A는 생략될 수 있으며;

[0203] - B는 말단 기이거나, 또는 B는 생략될 수 있다.

[0204] 전술한 바와 같이, 식 I의 폴리머-약물 접합체의 제조 방법 (방법 I, II 및 III)은 식 II의 모노머와 식 IIIa 또는 식 IIIb의 모노머를 중합하는, 2 이상의 중합 단계를 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서, 이러한 중합 단계들은 개시제 및/또는 중합제 및/또는 용매를 더 포함할 수 있다.

[0205] 본 발명의 폴리머-약물 접합체는 공지된 임의의 중합 방법에 의해 제조할 수 있다. 당해 기술 분야에 공지된 임의의 적절한 개시제 및/또는 촉매가 본 발명의 폴리머-약물 접합체를 제조하는데 사용될 수 있다. 중합 개시제를 사용하는 경우, 개시제 또는 이의 단편은 제조되는 폴리머-약물 접합체에 존재할 수 있다.

[0206] 본 발명에 따른 폴리머-약물 접합체의 폴리머 백본은 예를 들어 당해 기술 분야에 공지된 벌크 중합, 용액 중합 및/또는 현탁 중합 기법에 의해 수득할 수 있다.

[0207] 본 발명에 따른 폴리머-약물 접합체를 제조하기 위해 사용되는 중합 기법들은 유리-라디칼 중합 (free-radical polymerization)을 통해 또는 제어된/리빙 유리 라디칼 중합 (controlled/living free radical polymerization)을 통해 진행될 수 있다. 본원에서, 용어 "제어된/리빙 유리 라디칼 중합"은 ATRP (atom transfer radical polymerization), RAFT (reversible addition fragmentation chain transfer) 중합, ITP (iodine transfer polymerization), 셀레늄 중심의 라디칼 매개 중합 (selenium centered radical mediated

polymerization), TERP (telluride mediated polymerization), NMP (nitroxide mediated polymerization)를 의미한다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 제조에 RAFT 중합을 이용한다.

- [0208] 적합한 중합 개시제는 본 문헌에 제공된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0209] RAFT 중합을 이용하는 경우, 본원에 제시된 방법 I, II 또는 III에 따라 본 발명의 폴리머-약물 접합체를 제조하기 위해 CTA 및 개시제를 함께 사용할 수 있다.
- [0210] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및 이로부터 제조된 폴리머 어셈블리는 타겟팅 기를 더 포함할 수 있다. 본원에서, 용어 "타겟팅 기"는 세포, 바람직하게는 상보적인 수용체를 가진 종양 세포에 특이적으로 결합하는 종양 특이적인 리간드를 지칭한다.
- [0211] 용어 "타겟팅 기"는 원하는 활성을 위해 본 발명의 폴리머-약물 접합체를 특정 부위에 전달하기 위해 사용하는 분자를 의미하며, 즉, 이는 화합물의 국소화 (localization)를 제공해준다. 국소화는 분자 결정기의 특이적인 인지, 타겟팅 물질 또는 접합체의 분자 크기, 이온성 상호작용, 소수성 상호작용 등에 의해 매개된다. 물질을 특정 조직 또는 영역으로 타겟팅하는 그의 기전들이 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있다. 타겟팅 리간드로는 예를 들어 타겟화된 세포 표면 상의 분자에 결합하는 분자 등이 있다. 타겟팅 리간드의 예로는 항체, 항체 단편, 소형 유기 분자, 펩타이드, 펩토이드 (peptoid), 단백질, 폴리펩타이드, 올리고당, 트랜스페린 (transferrin), HS-당단백질, 응고 인자 (coagulation factor), 혈청 단백질, 베타-당단백질, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, EPO 등이 있다. 본 발명의 예시적인 구현예에서, 타겟팅 시스템은 RGDfK, EPPT1 펩타이드, 비스포스포산 또는 플레이트와 같은 타겟팅 리간드를 담체 분자 또는 링커에 공유 결합시키는 것을 포함한다.
- [0212] 특정 구현예에서, 본 발명은 타겟팅 리간드를 포함 또는 비-포함하는 폴리머-약물 접합체를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 타겟팅 리간드는 RGDfK, EPPT1, 비스포스포산 또는 플레이트일 수 있다.
- [0213] 본 발명의 다른 구현예는 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체를 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료제의 전달 방법을 제공한다.
- [0214] 본 발명의 다른 구현예는 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리를 유효량으로 개체에 투여하는 것을 포함하는 치료제의 전달 방법을 제공한다.
- [0215] 본 발명의 다른 구현예는 항암제 또는 유사 제제의 전달이 필요한 다양한 장애를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 폴리머-약물 접합체에 관한 것이다.
- [0216] 본 발명의 다른 구현예는 항암제 또는 유사 제제의 전달이 필요한 다양한 장애들을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리에 관한 것이다.
- [0217] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 암 치료용 약제로서 사용하기 위한 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체에 관한 것이다.
- [0218] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 암 치료용 약제로서 사용하기 위한 식 I으로 표시되는 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리에 관한 것이다.
- [0219] 본원에서, "치료한다" 또는 "치료하는"은, 병태에 의해 위협을 받는 또는 병태를 앓고 있는 개체에서, 병리학적 병태로 특징되는 하나 이상의 증상을 저해, 경감, 조절, 완화 또는 차단하는 것을 의미한다. 암에 대한 여러가지 타입의 비-제한적인 리스트는 다음과 같다: 암종, 고형 조직의 암종, 편평 세포암, 선암종, 육종, 신경교종, 고 등급의 신경교종, 모세포종, 신경모세포종, 형질세포종, 조직구종, 흑색종, 선종, 저산소성 종양 (hypoxic tumour), 골수종, 전이암 또는 일반적인 암. 치료를 위해 기술된 조성물을 사용할 수 있는 암에 대한 구체적인 예로는 B 세포 림프종, T 세포 림프종, 균상 식육종, 호지킨병, 방광암, 뇌암, 신경계 암, 두경부 암, 두경부의 편평 세포암, 신장암, 폐암, 예를 들어, 소 세포성 폐암 및 비-소 세포성 폐암, 신경모세포종/교모세포종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 피부암, 간암, 흑색종, 구강, 목, 후두의 편평 세포암, 결장암, 자궁경부암, 자궁경부암종, 유방암 및 상피암, 신장암, 비뇨생식기 암, 폐암, 식도 암종, 두경부 암종, 대장암, 조혈 암 (hematopoietic cancer); 고환암; 결장직장암, 전립선 암 또는 췌장 암 등이 있다.
- [0220] 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는 또한 경부 및 항문 이형성증, 기타 이형성증, 중증 이형성증, 과형성증, 비정형 과형성증 및 신생물증과 같은 전암성 상태를 치료하는데 사용할 수 있다.
- [0221] 본원에서, 용어 "암" 및 "암성"은 통제되지 않은 세포 증식을 특징으로 하는 생리학적 증상을 나타내거나 또는

악성 종양을 지칭한다.

- [0222] 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는 암 치료 및/또는 예방 용도를 가진다. 이러한 용도를 위해, 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다.
- [0223] 이에, 본 발명은 식 I에 따른 폴리머-약물 접합체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 및/또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 용어 "치료"는 치료학적 테라피 또는 예방학적 테라피를 모두 포함한다.
- [0224] 또한, 본 발명에서는 식 I에 따른 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리와 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 및/또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0225] 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리를 포함하는 조성물은 환자에게 이를 투여하는 바람직한 방법에 따라 임의의 적절한 형태를 취할 수 있다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리를 포함하는 조성물은 경구로, 예를 들어 액체 분산제 또는 수성 또는 오일성의 현탁액의 형태로 투여되도록 제형화될 수 있거나, 또는 비경구 투여용으로, 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 복막내, 진피내, 경피 또는 그외 주입 기법용으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리를 포함하는 조성물은 또한 흡입기 또는 네블라이저를 사용해 투여하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태로 흡입에 의해 투여하도록 제형화될 수 있다. 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는 바람직하게는 개체에게 경피, 피하, 비강내, 정맥내, 근육내, 종양내 또는 흡입을 통해 투여된다. 임의의 주어진 사례에서의 가장 적절한 투여 경로는 본 발명의 폴리머-약물 접합체에 존재하는 구체적인 치료제, 개체, 질병의 특성과 중증도 및 개체의 신체 상태에 따라 결정될 것이다.
- [0226] 본 발명의 폴리머-약물 접합체 및/또는 본 발명의 폴리머-약물 접합체로 형성된 폴리머 어셈블리는, 항암제일 수 있거나 또는 면역조절제, 항바이러스제, 항감염제, 항미생물제, 항감염제 또는 마취제 또는 이들의 조합일 수 있는, 하나 이상의 다른 치료학적 활성 화합물과, 병용하여, 예를 들어, 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.
- [0227] 본 발명의 폴리머 어셈블리는 상기 제시된 리스트로부터 선택되는 제2 치료제를 캡슐화할 수 있으며, 부가적으로, 또한, 항암제일 수 있거나 또는 면역조절제, 항바이러스제, 항감염제, 항미생물제, 항감염제 또는 마취제 또는 이들의 조합일 수 있는, 하나 이상의 다른 치료학적 활성 화합물과, 병용하여, 예를 들어, 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여될 수 있다.
- [0228] 제2 치료제는 진술한 치료제들로부터 선택될 수 있으며, 단 본 발명의 폴리머-약물 접합체에 존재하는 치료제와는 상이한 것이다.
- [0229] 본 명세서에서 "포함하는"은 함유하는 의미로 의도된다.
- [0230] 기술적으로 적절한 경우, 본 발명의 구현예들은 조합될 수 있다.
- [0231] 구현예들이 특정 특징/요소를 포함하는 것으로 본원에서 기술된다. 기술 내용은 또한 이러한 특징/요소로 구성되거나 또는 이들로 필수적으로 구성되는 별개의 구현예로 확장된다.
- [0232] 특허 및 출원과 같은 기술적인 참조문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0233] 본원에서 구체적이고 명시적으로 언급된 임의의 구현예들은 단독으로 또는 하나 이상의 또 다른 구현예들과 조합하여 면책의 근간을 구성할 수 있다.
- [0234] 이제 본 발명이 후술한 실시예들을 참조하여 설명될 것이나, 하기 실시예들은 주로 예를 들기 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0235] 실시예
- [0236] 아래 실시예들은 식 I의 폴리머-약물 접합체 및 이의 폴리머 어셈블리의 단계별 제조 방법을 제시한다.
- [0237] **실시예 1A: 중합가능한 콤브레타스타틴-A4 모노머 (CombMA) 합성**
- [0238] 25 mL 둥근 바닥형의 플라스크에서, 콤브레타스타틴-A4 (300 mg, 0.95 mmol), 트리에틸 아민 (TEA, 191 mg,

1.89 mmol), 메타크릴로일 클로라이드 (198 mg, 1.89 mmol)를 드라이 다이클로로메탄 (DCM, 10 mL)에 용해하였다. 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 조산물을 NaHCO_3 포화 용액 (20 mL x 2) 및 멸균수 (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. CombMA 모노머는 실리카 상에서 헥산을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0239] **실시예 1B: 반응성 관능기를 가진 사슬 이동제 (CTA) 제조**

[0240] 4-시아노펜탄산 다이티오펜타노에이트 (CPDB)는 CTA로서, 이 CTA를 하기 절차에 따라 반응성 관능기인 N-하이드록시숙신이미드 (NHS)를 가지도록 변형시켰다;

[0241] 간략하게는, CPADB (200 mg, 0.72 mmol) 및 N-하이드록시숙신이미드 (125 mg, 1.07 mmol)를 무수 DCM (4 mL)에 용해하였다. 다이사이클로헥실카르보다이미드 (DCC) (177 mg, 0.86 mmol)를 무수 DCM (1 mL)에 용해하였다. 2종의 용액 혼합물을 혼합한 다음, 반응 혼합물을 16시간 동안 암 조건 하 실온에서 교반하였다. 불용성의 백색 부산물 다이사이클로헥실우레아 (DCU)를 여과 제거하였다. 수득한 용액을 진공 건조하고, 조산물을 실리카 상에서 헥산 및 EtOAc를 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0242] **실시예 1C: POEGMEMA 및 NHS-POEGMEMA 호모폴리머 합성**

[0243] POEGMEMA 및 NHS 활성화된 POEGMEMA (NHS-POEGMEMA) 호모폴리머 합성에 가역적인 첨가-분열 사슬 이동 (reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT) 중합을 이용하였다. POEGMEMA 폴리머를 합성하기 위해, DMF (3 mL) 중의 OEGMA (600 mg, 2.0 mmol) 및 CPADB (20.12 mg, 0.072 mmol) 용액에 AIBN (1.31 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N_2 를 퍼징하여 O_2 를 제거하고, 중합물을 70°C에서 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. POEGMEMA 폴리머는 다이에틸 에테르 중에 석출시켜 정제하였다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 약 35개의 OEGMEMA 반복 단위를 수득하였다 (460 mg, 수율 77%). NHS-POEGMEMA 호모폴리머를 합성하기 위해, 사슬 이동제로서 SCPDB (27.10 mg, 0.072 mmol)를 이용해 동일한 절차를 적용하여, 약 35개의 OEGMEMA 반복 단위를 수득하였다 (480 mg, 수율 80%).

[0244] **실시예 1D: POEGMEMA-co-CombMA 및 NHS-POEGMEMA-co-CombMA 블록 코폴리머의 합성**

[0245] POEGMEMA-*b*-PCombMA 및 NHS-POEGMEMA-*b*-PCombMA 블록 코폴리머를 합성하기 위해 RAFT 중합을 이용하였다. DMF (0.75 mL) 중의 CombMA (100 mg, 0.26 mmol) 및 마크로 사슬 이동제로서 POEGMEMA 폴리머 (50 mg, 0.005 mmol) 용액에, AIBN (0.15 mg, 0.00092 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N_2 를 퍼징하여 O_2 를 제거하고, 중합물을 65°C에서 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. 조산물을 다이에틸 에테르 중에 석출시켰다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 약 32개의 CombMA 반복 단위를 수득하였다 (98 mg, 수율 65%). NHS-POEGMEMA-*b*-PCombMA 블록 코폴리머를 합성하기 위해, 마크로 사슬 이동제로서 NHS-POEGMEMA (50 mg, 0.005 mmol)를 이용해 동일한 절차를 적용하여, 약 33개의 CombMA 반복 단위를 수득하였다 (105 mg, 수율 70%).

[0246] **실시예 1E: 타겟화된 블록 코폴리머의 합성**

[0247] NHS-POEGMEMA-*b*-PCombMA (50 mg, 0.002 mmol) 및 cRGDFK (6.4 mg, 0.01 mmol)를 DMF (0.25 mL)에 함께 용해하고, *N,N*-다이소프로필에틸아민 (6.5 mg, 0.05 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 24시간 교반하였다. 조산물을 다이에틸 에테르 중에 석출시켰다. 폴리머 석출물을 감압 하에 건조하여, cRGDFK-POEGMEMA-*b*-CombMA를 수득하였다 (41 mg, 수율 82%). cRGDFK-POEGMEMA-*b*-CombMA 블록 코폴리머의 제조 방법을 나타낸 전체 과정을 도 1에 나타낸다.

[0248] **실시예 1F: 타겟화된 폴리머 어셈블리 및 비-타겟화된 폴리머 어셈블리의 제조**

[0249] 본원에서, "타겟화된"은 cRGDFK-POEGMEMA-*b*-CombMA 블록 코폴리머로 제조된 폴리머 어셈블리를 의미하고, "비-타겟화된"은 POEGMEMA-*b*-PCombMA 블록 코폴리머로 제조된 폴리머 어셈블리를 의미한다.

[0250] 타겟화된 어셈블리와 비-타겟화된 어셈블리를 수득하기 위해, 용액 2종을 준비하였다. 비-타겟화된 어셈블리를 제조하기 위해, POEGMEMA-*b*-PCombMA 블록 코폴리머 2.3 mg을 유리 바이알에서 THF 500 μL 에 용해하고, 물 3 mL을 이 용액에 첨가하였다. 그런 후, 바이알 내 THF를 실온에서 24시간 동안 개방된 분위기 하에 증발시켜 마이셀을 제조하였다. 타겟화된 어셈블리는 cRGDFK-POEGMEMA-*b*-PCombMA 및 POEGMEMA-*b*-PCombMA 혼합물 (1/5, w/w)을 사용해 동일한 방식으로 제조하였다. 비-타겟화된 어셈블리 및 타겟화된 어셈블리의 제조 과정은 도 2 및 도 3에 개략적으로 도시된다.

- [0251] 실시예 1G: 임계 마이셀 농도 (CMC) 측정
- [0252] 타겟화된 어셈블리 및 비-타겟화된 어셈블리의 CMC 값을 구하기 위해 형광 프로브 방법을 이용하였다. 블록 코폴리머 용액 (450 μL)을 상기와 같이 바이얼에서 연속 희석을 이용해 THF 중에 준비하였다. THF (0.03 mg/mL) 중의 Nile Red 50 μL 를 각 바이얼에 넣은 다음 물 3 mL을 첨가하였다. THF를 개방된 대기에서 완전히 증발시키고, 물 3 mL 중의 1×10^{-9} 내지 1×10^{-5} M 범위의 샘플 16종에 대한 최종 농도 값을 구하였다. 형광 측정값을 여기 파장 550 nm에서 형광 분광광도계에 의해 기록하였으며, 방출은 580 - 660 nm에서 모니터링하였다.
- [0253] 자가-조립을 통해 마이셀 타입의 폴리머 구조를 형성하기 위한 양친성 폴리머의 최소 필수 농도를 결정하기 위해, 폴리머 농도에 대한 함수로서 Nile Red의 형광 강도를 추적함으로써 블록 코폴리머의 CMC 값을 계산하였다.
- [0254] 비-타겟화된 어셈블리 및 타겟화된 어셈블리에서 Nile Red의 형광 방출 스펙트럼을 여기 파장 550 nm에서 입수하였으며, 방출은 580 - 660 nm에서 모니터링하였다 (각각 도 4 및 도 5).
- [0255] CMC 값을 구하기 위해, 코폴리머 농도 log에 따른 612 nm에서의 방출 세기 그래프를 작성하였다. 상대적으로 일정한 값을 가진 세기 비율인 추세선과 빠르게 증가하는 세기 비율인 추세선의 교차에 의해, 비-타겟화된 어셈블리 및 타겟화된 어셈블리 형성의 CMC 값을 계산하였다 (각각 도 6 및 도 7). 비-타겟화된 어셈블리 및 타겟화된 어셈블리 형성을 위한 CMC 값은 각각 1.796×10^{-6} M 및 1.566×10^{-6} M으로 확인되었다.
- [0256] 실시예 2A: 중합가능한 5FU 모노머 (5FU-MA) 합성
- [0257] 5-플루오로우라실 (250 mg, 1.92 mmol) 및 37% 포르말린 (244 μL)을 2시간 동안 60°C에서 반응시켰다. 그런 후, 혼합물은 냉각시키고, 완전히 동결건조시켜 점성 화합물을 수득하였다. 제2 단계로서, 이 산물 (315 mg, 1.97 mmol)을 무수 아세트니트릴 (5.8 mL)에 용해한 다음 이 용액에 트리에틸아민 (422 μL , 3.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시킨 후, 메타크릴로일 클로라이드 (232 μL , 2.38 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응을 밤새 실온에서 진행한 다음 백색 석출물을 여과 제거하였다. 휘발성 물질들 모두 진공 증발시키고, 조산물은 다이클로로메탄 (20 mL)으로 용해한 다음 1M HCl (2x10 mL), 1M NaHCO₃ (10 mL) 및 브린 (10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 농축한 후, 산물을 실리카 상에서 에틸아세테이트: 헥산 혼합물 (30:70 v/v)로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 순수한 형태로 분리하였다. 산물을 점성의 무색 오일로서 수득하였다 (305 mg, 수율 68%).
- [0258] 실시예 2B: POEGMEMA 호모폴리머 합성
- [0259] POEGMEMA 호모폴리머 합성에 가역적인 첨가-분열 사슬 이동 (reversible addition-fragmentation chain transfer, RAFT) 중합을 이용하였다. POEGMEMA 폴리머를 합성하기 위해, DMF (2.5 mL) 중의 OEGMA (500 mg, 1.66 mmol) 및 CPADB (11.97 mg, 42.85 μmol) 용액에 AIBN (0.78 mg, 4.76 μmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N₂를 퍼징하여 O₂를 제거하고, 중합물을 70°C에서 16시간 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. POEGMEMA 폴리머는 다이에틸 에테르 중에 석출시켜 정제하였다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 폴리머 95 mg을 수율 19%로 수득하였다.
- [0260] 실시예 2C: POEGMEMA-co- 5FU-MA 블록 코폴리머의 합성
- [0261] POEGMEMA-b-P5FU-MA 블록 코폴리머를 합성하기 위해 RAFT 중합을 이용하였다. DMF (0.30 mL) 중의 5FU-MA (17.9 mg, 78.6 μmol) 및 마크로 사슬 이동제로서 POEGMEMA 폴리머 (40 mg, 3.93 μmol) 용액에, AIBN (0.13 mg, 0.786 μmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N₂를 퍼징하여 O₂를 제거하고, 중합물을 70°C에서 16시간 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. 조산물을 다이에틸 에테르 중에 석출시켰다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 폴리머 16 mg을 수율 28%로 수득하였다.
- [0262] 실시예 3A: 중합가능한 콤프레타스타틴-A4 모노머 (Comb^{ss}-MA)의 합성
- [0263] 100 mL 둥근 바닥형 플라스크에서, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 (500 mg, 3.8 mmol), 4,4'-다이티오다이부티르산 (1.83 g, 7.6 mmol), N,N''-다이사이클로헥실카르보디이미드 (1.59 mg, 7.8 mmol), 4-(다이메틸아미노)피리딘 (281 mg, 2.3 mmol)을 N₂ 하에 무수 다이클로로메탄 (DCM) (54 mL)에 용해하였다. 반응을 실온에서 16시간 교반하였다. 조산물을 차가운 다이에틸 에테르에서 석출시키고, -20°C에서 20분간 두었다. 산물을 실리카 상에서 에틸아세테이트 및 헥산 혼합물 (20:80 v/v)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (426

mg, 수율 32%).

[0264] 그런 후, 25 mL 둥근 바닥형 플라스크에서, 수득한 산물 (300 mg, 0.85 mmol)과 콤레타스타틴-A4 (270 mg, 0.85 mmol)를 무수 다이클로로메탄 (DCM) (6 mL)에 DIPC (129 mg, 1.02 mmol) 및 DMAP (104 mg, 0.85 mmol)와 함께 N₂ 하에 용해하였다. 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 산물을 실리카 상에서 에틸아세테이트 및 헥산 혼합물 (30:70 v/v)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (195 mg, 수율 35%).

[0265] **실시예 3B: POEGMEMA 및 Comb-_{ss}-MA-POEGMEMA 호모폴리머 합성**

[0266] POEGMEMA 합성에 가역적인 첨가-분열 사슬 이동 (RAFT) 중합을 이용하였다. POEGMEMA 폴리머를 합성하기 위해, DMF (5 mL) 중의 OEGMA (1.0 g, 3.3 mmol) 및 CPADB (36.88 mg, 0.133 mmol) 용액에 AIBN (2.17 mg, 0.0013 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N₂를 퍼징하여 O₂를 제거하고, 중합물을 70℃에서 16시간 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. POEGMEMA 폴리머는 다이에틸 에테르 중에 석출시켜 정제하였다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 폴리머 715 mg을 수율 69%로 수득하였다.

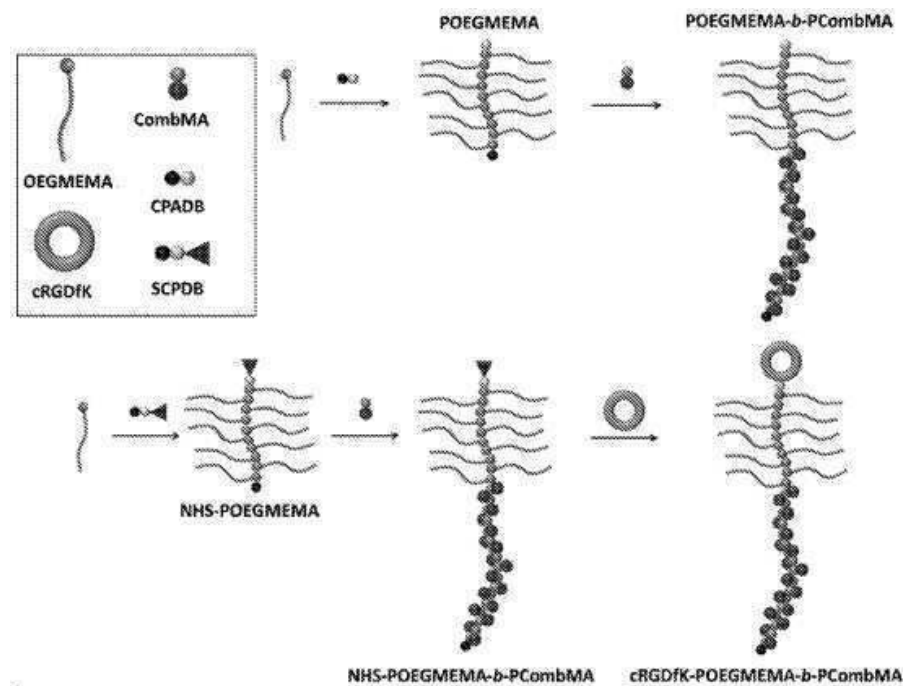
[0267] **실시예 3C: POEGMEMA-co-Comb-_{ss}-MA 블록 코폴리머 합성**

[0268] POEGMEMA-*b*-PComb-_{ss}-MA 블록 코폴리머를 합성하기 위해 RAFT 중합을 이용하였다. DMF (1.07 mL) 중의 Comb-_{ss}-MA (80 mg, 0.20 mmol) 및 마크로 사슬 이동제로서 POEGMEMA 폴리머 (134 mg, 0.020 mmol) 용액에, AIBN (0.68 mg, 0.004 mmol)을 첨가하였다. 혼합물에 N₂를 퍼징하여 O₂를 제거하고, 중합물을 65℃에서 교반하였다. 냉각 및 공기 노출에 의해 중합을 중단시켰다. 조산물을 다이에틸 에테르 중에 석출시켰다. 폴리머 석출물을 진공 건조하여, 폴리머 98 mg을 수율 65%로 수득하였다.

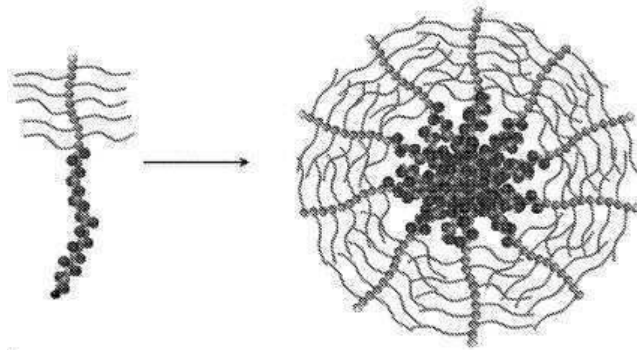
[0269] 전술한 실시예들은, 본 발명이 다이설파이드 및 아세탈과 같은 다양한 여러가지 링커들과 콤레타스타틴 및 5-FU와 같은 여러가지 약물 분자에 적용가능하다는 것을, 보여준다.

도면

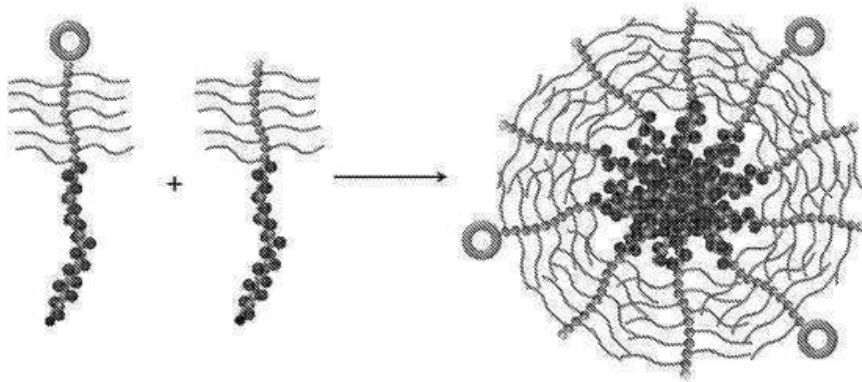
도면1



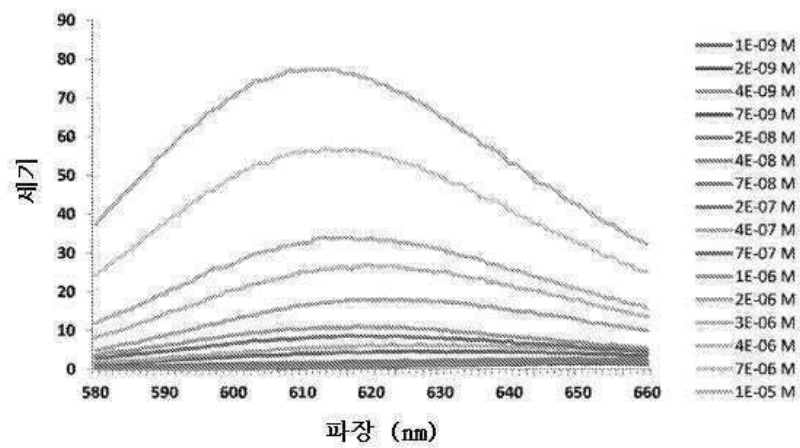
도면2



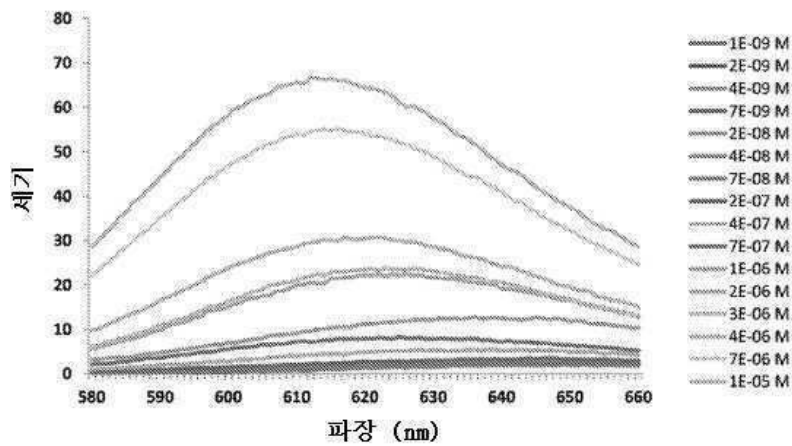
도면3



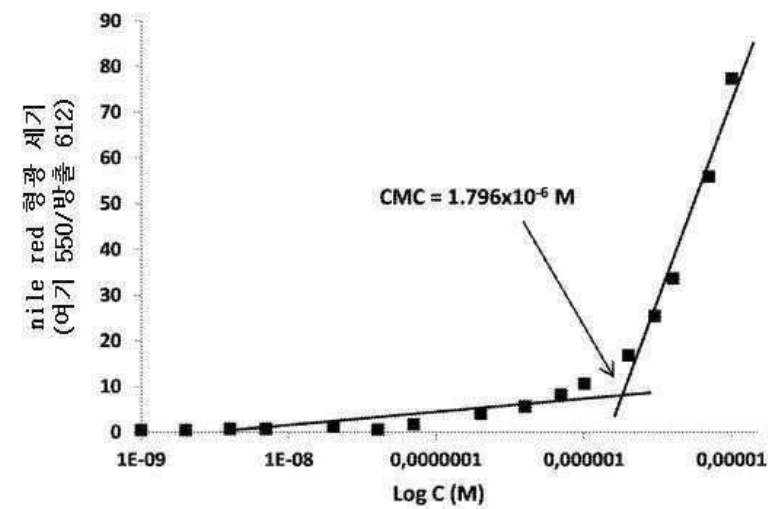
도면4



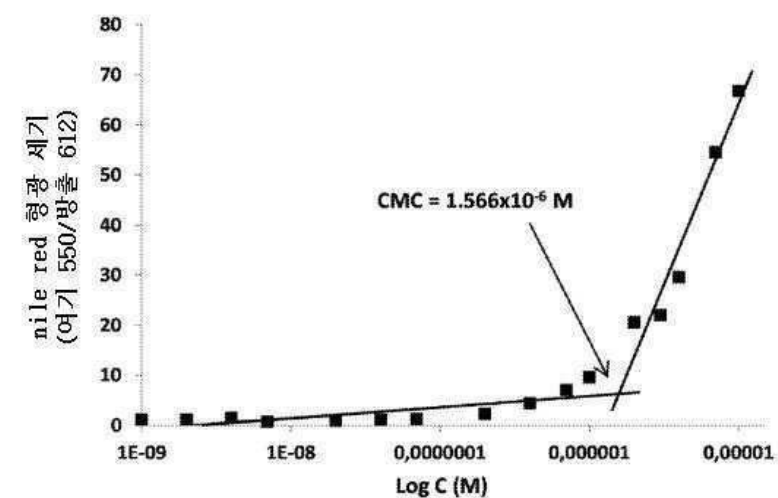
도면5



도면6



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> RS ARASTIRMA EGITIM DANISMANLIK ILAC SANAYI TICARET LTD. STI.

<120> SELF-ASSEMBLED DIBLOCK COPOLYMERS COMPOSED OF PEGMEMA AND DRUG BEARING POLYMERIC SEGMENTS

<130> RS-02-GB

<160> 3

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Seq ID No 1

<400> 1

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SEQ ID NO 2

<400> 2

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CYCLIC

<400> 3

Arg Gly Asp Phe Lys

1

5