(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0143701
(43) 공개일자 2020년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/54 (2017.01) *A61P 5/14* (2006.01)
C07F 3/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/547 (2017.08)
A61P 5/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7031803
(22) 출원일자(국제) 2019년04월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년11월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/025725
(87) 국제공개번호 WO 2019/195513
국제공개일자 2019년10월10일
(30) 우선권주장
62/652,705 2018년04월04일 미국(US)

(71) 출원인
신소닉스, 인코포레이티드
미국, 버지니아 24060, 블랙스버그, 스위트 2225, 2200 크래프트 드라이브
(72) 발명자
프라이스 존 디.
미국, 버지니아 24141, 라드포드, 724 컬티스 스트리트
피카리엘로 토마스
미국, 버지니아 24060, 블랙스버그, 2659 블로썸 트레일 이스트
물헤어 미카엘라 이.
미국, 버지니아 24073, 크리스티안스버그, 279 이스트 스트리트
(74) 대리인
특허법인한얼

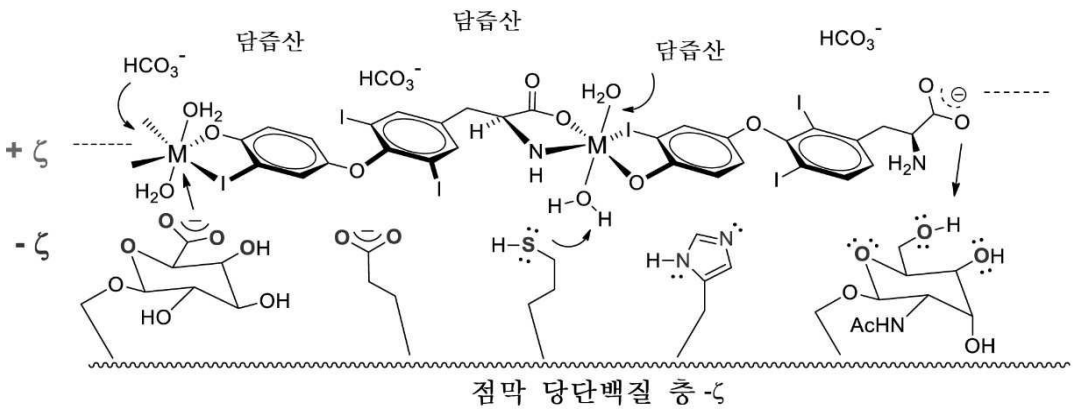
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **메탈로-리오티로닌**

(57) 요 약

본 발명은 초분자 금속 배위 리오티로닌(트리요오도티로닌, T3) 조성물, 이러한 조성물의 제조 방법, 초분자 금속 배위 리오티로닌의 정제 및 제형화 방법, 및 이러한 조성물을 사용하여 갑상선 기능저하증 및 기타 질환 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07F 3/003 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I에 따른 초분자 금속 배위 복합체에 있어서,

$[M_xD_oA_pW_q]_n$, 상기 식에서:

M은 금속 원자이고;

D는 2가 금속에 배위할 수 있는 적어도 2개의 작용기를 포함하는 생물학적 활성 모이어티고;

A는 제2 생물학적 활성 모이어티 또는 보조제이고;

W는 H_2O이고;

x는 1 내지 10의 정수이고;

o은 1 내지 10의 정수이고;

p 대 x 비는 약 1 대 1000 내지 약 1000 대 1이고;

q는 0이거나 1 내지 20의 정수이고; 그리고

n은 2 이상의 정수인, 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 수불용성인, 복합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 중합체 구조인, 복합체.

청구항 4

제1항에 있어서, 환자에 투여되는 경우 상기 생물학적 활성 모이어티가 복합체로부터 제어된 방출을 나타내는, 복합체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 작용기는 금속 배위 결합을 형성하는 헤테로원자를 포함하는, 복합체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 헤테로원자가 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는, 복합체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 금속이 s-블록 원소, 전이 금속, p-블록 금속, 란탄족, 및 악티늄족으로부터 선택되는, 복합체.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 금속이 아연, 구리, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 소듐, 니켈, 및 비스무트로부터 선택되는, 복합체.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 생물학적 활성 모이어티가 제1 작용기 및 제2 작용기를 포함하는, 복합체.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 생물학적 활성 모이어티가 제1 작용기, 제2 작용기, 및 제3 작용기를 포함하는, 복합체.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 보조제가 방향족 디카복실산, 페놀, 및 카테콜로부터 선택되는, 복합체.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 보조제가 티로신인, 복합체.

청구항 13

제1항에 있어서, x 및 o가 동일한 값인, 복합체.

청구항 14

제1항에 있어서, x 및 o가 상이한 값인, 복합체.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 생물학적 활성 모이어티가 트리요오도티로닌(T3), 아목시실린, 세포테탄, 퓨로세미드, 메토트렉세이트, 발사르탄, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 메클로사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 다노플록사신, 디플록사신, 에녹사신, 엔로플록사신, 플레록사신, 로메플록사신, 마르보플록사신, 노르플록사신, 퍼플록사신, 피페미드산, 오플록사신, 및 사라플록사신 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 복합체.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 생물학적 활성 모이어티가 트리요오도티로닌(T3)인, 복합체.

청구항 17

제16항에 있어서, $[Zn(T3)(H_2O)]_n$, $[Zn_6(T3)(tyr)_5]_n$, $[Cu(T3)(H_2O)]_n$, $[Mg(T3)\text{-}2H_2O]_n$, $[Ca(T3)\text{-}2H_2O]_n$, 및 $[Sr(T3)\text{-}4H_2O]_n$로부터 선택되는, 복합체.

청구항 18

제1항의 복합체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 생물학적 활성 모이어티의 제어된 방출을 나타내는, 조성물.

청구항 20

치료 유효량의 제1항의 복합체를 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 질병을 가진 환자를 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 질환이 갑상선 기능저하증인, 방법.

청구항 22

화학식 I에 따른 금속 배위 복합체를 형성하는 단계를 포함하는 생물학적 활성 모이어티의 점막접착 특성을 증가시키는 방법에 있어서,

$[M_xD_oA_pW_q]_n$, 상기 식에서:

M은 금속 원자이고;

D는 2가 금속에 배위할 수 있는 적어도 2개의 작용기를 포함하는 생물학적 활성 모이어티고;

A는 제2 생물학적 활성 모이어티 또는 보조제이고;

W는 H_2O이고;

x는 1 내지 10의 정수이고;

o은 1 내지 10의 정수이고;

p 대 x 비는 약 1 대 1000 내지 약 1000 대 1이고;

q는 0이거나 1 내지 20의 정수이고; 그리고

n은 2 이상의 정수인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 4월 4일에 출원된 미국 임시 특허 출원 제62/652,705호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 초분자 금속 배위 리오티로닌 조성물, 이러한 조성물의 제조 방법, 초분자 금속 배위 리오티로닌의 정제 및 제형화 방법, 이러한 조성물을 사용한 갑상선 기능저하증 및 다른 질환 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 갑상선 호르몬 대체 요법을 통한 갑상선 기능저하증의 의학적 치료는 1950년대 Synthroid®(레보티록신(T4)) 도입 후 거의 변화 없이 오랜 역사를 가지고 있다. 갑상선에서 합성되고 분비되는 두 가지 주요 호르몬(트리요오도티로닌(T3) 및 T4)은 신체의 거의 모든 기관의 대사 활성을 조절한다. 갑상선 항상성은 시상하부 및 뇌하수체 피드백 루프가 참여하는, 복잡하게 얽혀있지만 완전히 이해되지 않는 시스템을 생성하도록 진화해 왔다. 그러나, 지난 60년 동안 배운 것 중 일부가 이제 갑상선 호르몬 대체 요법을 미세조정하는 데 적용될 수 있다.

[0006] T3은 1956년부터 의약품(Cytomel®, 리오티로닌)으로 상업적으로 이용가능했지만, 현대 요법에서는 거의 사용되지 않는다. 대부분의 내분비학자 및 다른 의사들은 (a) 내인성 효소가 T4를 T3으로 전환하고 (b) 현재 T3 제품의 약동학이 건강 위험을 초래할 수 있기 때문에 T3을 피하고 T4만 처방한다.

[0007] 그러나, T4 단독 투여는, 일반적으로 혈액에서 순환하는 T3의 15 내지 20%를 차지할 만큼 충분한 T3을 방출하는 건강한 갑상선의 갑상선 호르몬 생성을 모방하지 못한다. 더욱이, 많은 환자들이 자연적으로 분비되는 T3의 부족을 보상하기 위해 필요한 만큼 T4를 T3으로 전환할 수 있지만, 일부 환자는 그렇지 못하다. 이러한 환자들은 종종 잔류 갑상선 기능저하증 증상을 경험하고 더 높은 체중 증가율, 우울증 및 무기력을 보고한다.

[0008] 결과적으로, T4 단독 복용 후에도 잔류 갑상선 기능저하증 증상을 계속 경험하는 환자들에게 T4와 함께 T3을 제공하는 이점을 연구하는 데 많은 관심이 있어왔다. T3 활용 시기 및 방법에 대한 논란이 계속되고 있지만, 오늘날 대부분의 전문가들은 현재 이용가능한 T3 화합물을 하루에 한번 초과하여 투여해야 한다는 데 동의한다. 건강한 개인의 경우, T3 혈장 농도는 비교적 일정하게 유지된다. 그러나, 의약품으로서 경구 투여 시, T3은 빠르게 흡수되어 초기 높은 최고 농도 후 낮은 최저 수준으로 이어진다. 다수의 저용량은 자연적인 T3 혈중 수준에 더 가깝게 시뮬레이션 하지만 중요한 준수 문제를 야기한다. 서방형 제제는 1일 1회 투여량으로 정상 24시간 수준을 제공하는 T3 제품에 대한 충족되지 않은 의학적 요구를 충족시킬 가능성이 더 높다.

[0009] 약국-복합 서방형(SR: sustained release) 제제가 이용가능하지만, 생체이용률과 임상적 효능은 제제 한계로 인해 다양하다. FDA에서 승인된 동급 최고(best-in-class)의 SR T3 제품은 궁극적으로 갑상선 기능저하증 환자의 상당한 부분을 위한 효과적인 치료법으로 의료계에 의해 승인되어야 한다. 또한, T3은 다른 조건을 관리하는 데 점점 더 많이 사용되고 있다.

[0010] 정상 갑상선(euthyroid) 환자에서 갑상선 호르몬을 사용하면 무증상(subclinical) 및 증상성(symptomatic) 갑상선 기능항진증을 유발할 수 있다는 널리 알려진 경고를 인정하는 동안, T3의 의학적 역할은 향후 확장될 것으로 보인다. 갑상선 호르몬의 연간 매출액은 $1B 초과로 추정된다. T4 제품 사용자의 약 20%가 차선책으로 치료받는 상황에서, T3 제품은 상당한 영향을 미칠 가능성이 높다.

[0011] 갑상선 호르몬 대체 및 기타 요법에서 사용하기 위한 리오티로닌의 "정상 갑상선(euthyroid)-모방" 투여 제형은 기존 요법의 개선이 될 것이다.

발명의 내용

[0012] 본원에 기술된 복합체 및 방법은 갑상선 기능저하증에 대해 현재 이용가능한 경구 치료의 임상적 결핍을 다룬다. 갑상선 기능저하증을 앓고 있는 사람의 약 15%가 레보티록신(T4, Synthroid®)만으로는 증상 개선이 불충분하다고 보고한다. 이는 T4를 갑상선 호르몬의 활성 형태인 T3으로 전환시키는 효소의 유전적 변이와 관련이 있는 것으로 생각된다. 리오티로닌(T3, Cytomel®)은 너무 빨리 흡수되어 T4를 효과적으로 보완하는 역할을 하기에는 수명이 너무 짧다. 이러한 환자들에게 T3과 T4를 병용하는 가치를 실현하기 위해서는, 정상(갑상선 기능 정상(euthroid))과 같은 T3 혈장 농도를 생성하는 제어 방출 제품이 필요하다. 갑상선 기능 정상 혈장 수준은 모든 조직에서 정상적인 갑상선 호르몬 농도를 달성하는 데 중요하다. 이러한 제품의 광범위하고 장기적인 목표는 환자에게 매일 1회 경구 투여로 갑상선 기능 정상-유사 T3 수준을 생성할 수 있는 새로운 갑상선 호르몬 약물 제품을 제공하는 것이다. 메탈로-T3 복합체는 T3 분자가 금속 복합체에서 점차적으로 분리되어 혈류로 들어가는 위장관을 통과하는 일시적인 시간을 연장하도록 설계되었다. 이는 전달 속도와 이에 따른 흡수 속도를 조절한다

[0013] 본원에 기술된 일 실시형태는 화학식 I에 따른 초분자 금속 배위 복합체이다:

[0014] $[M_xD_oA_pW_q]_n$, 상기 식에서:

[0015] M은 금속 원자이고;

[0016] D는 2가 금속에 배위할 수 있는 적어도 2개의 작용기를 포함하는 생물학적 활성 모이어티고;

[0017] A는 제2 생물학적 활성 모이어티 또는 보조제이고;

[0018] W는 H_2O이고;

[0019] x는 1 내지 10의 정수이고;

[0020] o은 1 내지 10의 정수이고;

[0021] p:x 비는 1/1000 내지 1000/1이고.

[0022] q는 0이거나 1 내지 20의 정수이고; 그리고

[0023] n은 2 이상의 정수이다.

[0024] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 복합체는 수불용성이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 복합체는 중합체 구조 형태이다. 다른 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)는 환자에게 투여될 때 복합체로부터 제어된 방출을 나타낸다. 일 양태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)의 작용기는 금속 배위 결합을 형성하는 헤테로원자를 포함한다. 다른 양태에서, 금속 배위 결합을 형성하는 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다.

[0025] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 금속 원자(M)는 s-블록 원소, 전이 금속, p-블록 금속, 란탄족, 및 악티늄족으로부터 선택된다. 일 양태에서, 금속 원자는 아연, 구리, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 소듐, 니켈, 및 비스무트로부터 선택된다.

[0026] 다른 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)는 제1 작용기 및 제2 작용기를 포함한다. 다른 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)는 제1 작용기, 제2 작용기, 및 제3 작용기를 포함한다.

[0027] 다른 실시형태에서, 보조제(A)는 방향족 디카복실산, 페놀, 및 카테콜로부터 선택된다. 일 양태에서, 보조제는 티로신이다.

[0028] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 x 및 o는 동일한 값이다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 x 및 o는 상이한 값이

다.

[0029] 다른 실시형태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)는 트리요오도티로닌(T3), 아목시실린, 세포테탄, 퓨로세미드, 메토트렉세이트, 발사르탄, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 메클로사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 다노플록사신, 디플록사신, 에녹사신, 엔로플록사신, 플레록사신, 로메플록사신, 마르보플록사신, 노르플록사신, 퍼플록사신, 피페미드산, 오플록사신, 및 사라플록사신 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일 양태에서, 생물학적 활성 모이어티(D)는 트리요오도티로닌(T3)이다. 다른 양태에서, 화학식 I에 따른 복합체는 $[Zn(T3)(H_2O)]_n$, $[Zn_6(T3)(tyr)_5]_n$, $[Cu(T3)(H_2O)]_n$, $[Mg(T3)\text{-}2H_2O]_n$, $[Ca(T3)\text{-}2H_2O]_n$, 및 $[Sr(T3)\text{-}4H_2O]_n$이다.

[0030] 다른 실시형태는 화학식 I의 복합체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이다. 일 양태에서, 조성물은 생물학적 활성 모이어티의 제어된 방출을 나타낸다.

[0031] 다른 실시형태는, 화학식 I에 따른 복합체의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 질환을 가진 환자를 치료하는 방법이다. 일 양태에서, 질환은 갑상선 기능저하증이다

[0032] 다른 실시형태는 화학식 I에 따른 금속 배위 복합체를 형성하는 단계를 포함하는 생물학적 활성 모이어티의 점막접착 특성을 증가시키는 방법이다

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 상부 위장관의 내인성 리간드가 가수분해 속도에 어떻게 영향을 미칠 수 있는지를 보여준다. 이는 HCl(위), 담즙산 및 카보네이트 완충액(상부 위장관)을 포함한다.

도 2는 실험적으로 결정된 pKa 값(Sirius)을 갖는 트리요오도티로닌 이온화가능한 작용기를 보여주는 예시이다. 종은 H_3T3^+; H_2T3; $HT3^-$; $T3^{-2}$으로 기록된다.

도 3은 개별 단핵 T3 복합체에 대한 배위 모드이다. 금속 중심에 대해 팔면체 형상이 표시된다. 정사각형 평면 형상이 또한 연구된 금속 일부에 대해 구현된다.

도 4는 T3의 개별(상단) 대 초분자(하단) 아연 복합체의 예이다.

도 5는 다핵 복합체에서 헤드-테일/T3-T3 배향, 및 요오드와 Sr 사이의 2차 배위 결합 상호작용을 강조하는 배위 모드의 예시이다. 이는 다핵 복합체의 이론적인 반복 단위이다. 선형 시스템으로 표시되지만, 2- 및 3-차원 모티프가 가능하다. T3의 Sr과 I3 사이의 금속-할로겐 결합의 예시가 또한 도시된다.

도 6은 $T3^{2-}$의 Zn과 리간드 공여체 원자 사이의 강력한 결합 상호작용(배위 공유 결합)을 검은색으로 나타내며; $T3^{2-}$의 요오드와 X-결합 수용체 원자 사이의 약한 결합 상호작용(할로겐 결합)은 적색 점선으로 표시된다. 두 결합 모드 모두 중합체 형성 및 안정화에 기여한다. 금속 유기 프레임워크를 포함하여, 2- 및 3-D 구조가 가능하다.

도 7은 d-T3 Zn Bis ($(HT3\text{-}d_3)_2$), d-T3 Zn 폴리 ($[Zn(T3\text{-}d_3)_n]$, 및 d-T3 Na ($Na(HT3\text{-}d_3)$)를 수컷 Sprague Dawley 래트에 경구 투여한 후 시간에 따른 T3의 농도를 나타내는 그래프이다.

도 8은 배위 중합체의 반복적 단위를 야기하는 아목시실린과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적인 구조이다. 아목시실린의 전하는 -2이며, 2개의 산성 기의 탈양성자화에 의해 수득된다. 카복실산의 pK_a는 6.71이며; 페놀의 pK_a는 9.41이다. pK_a 값은 킬레이션 효과로 인해 2 로그 단위 만큼 이동할 수 있다. 이는 탈양성자화 동안 초기 음전하를 안정화시키는 금속 양이온에 의해 발생한다.

도 9는 배위 중합체의 반복 단위를 야기하는 세포테탄의 2가 음이온과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적 구조이다. 세포테탄의 전하는 -2이며, 2개의 카복실산기의 탈양성자화에 의해 수득된다. 카복실산의 pK_a는 2 내지 3으로 추정된다.

도 10은 배위 중합체의 반복 단위를 야기하는 퓨로세미드의 2가 음이온과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적 구조이다. 카복실산의 pK_a는 3.8이며; 설폰아미드의 pK_a는 7.5이다.

도 11은 배위 중합체의 반복 단위를 야기하는 메토트렉세이트의 2가 음이온과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적 구조이다. 카복실산의 pK_a는 4.8 및 5.6이다.

도 12는 배위 중합체의 반복 단위를 야기하는 테트라사이클린의 2가 음이온과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적 구조이다. 고리 A의 에놀의 pK_a는 7.8이고; 페놀의 pK_a는 9.6이다.

도 13은 배위 중합체의 반복 단위를 야기하는 발사르탄의 2가 음이온과 2가 금속 양이온 사이의 배위 모티프를 나타내는 이론적 구조이다. 카복실산의 pK_a는 3.9이고; 테트라졸의 pK_a는 9.6이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 다음의 단락은 본원에 기술된 발명의 실시형태를 보다 상세하게 정의한다. 본원에 기재된 발명, 실시형태 또는 특정 양태의 범위로부터 벗어나지 않으면서 적합한 변형 및 적응이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에게 용이하게 명확하기에, 하기 실시형태는 본 발명을 제한하거나 이의 범위를 좁히도록 의도되지 않는다. 본원에 인용된 모든 특허 및 공보는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0035] 본 명세서를 이해할 목적을 위해, 하기 용어 및 정의가 적용될 것이고, 적절할 때마다, 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함하고 그 반대도 그럴 것이다. 하기 제시된 임의의 정의가 본원에 인용되어 포함된 임의의 문헌과 상충하는 경우, 하기 제시된 정의가 우선한다.

[0036] 용어 "환자"는 포유류 및 인간을 포함하는 임의의 대상체를 지칭한다. 환자는 질병을 갖거나 질병을 갖는 것으로 의심될 수 있고, 그러므로 약물로 치료된다. 일부 경우에, 환자는 포유류, 예컨대 개, 닭, 고양이, 말 또는 영장류이다. 일부 경우에, 용어 "환자"는 본원에 사용된 바와 같이 인간(예를 들어, 남성, 여성 또는 어린이)을 지칭한다. 일부 경우에, 용어 "환자"는 본원에 사용된 바와 같이 동물 모델 연구의 실험실 동물을 지칭한다. 환자 또는 대상체는 임의의 연령, 성별 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "활성 성분", "활성 약학 성분", "생체활성제", "생물학적 활성 모이어티", 또는 "치료제"는 약리학적, 종종 유익한 효과를 제공하는 약학 제제, 활성 성분, 화합물, 물질 또는 약물, 조성물, 이들의 혼합물을 지칭한다. 활성 성분은 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 결정질 형태 또는 다형일 수 있다.

[0038] 용어 "제형" 또는 "조성물"은 본원에 사용된 바와 같이 약학적으로 허용되는 부형제와 조합된 활성 성분 또는 약물을 지칭한다.

[0039] 용어 "투약량" 또는 "용량"은 본원에 사용된 바와 같이 단일 투여로 치료학적 효과를 생성하기에 충분한 양을 함유하는 활성 성분 제형의 임의의 형태를 나타낸다.

[0040] 본원에서 사용된 용어 "리간드 교환" 또는 "리간드 교환 반응"은 가수분해를 포함하는 모든 형태의 리간드 교환 반응을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 교환 리간드는 물이다.

[0041] 본원에서 사용된 용어 "제어된 방출"은 생리학적 조건 하에서 또는 시험관 내 시험에서 즉시 방출 제제 보다는 더 느린 속도로 활성 성분을 방출하는 조성물을 지칭한다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "즉시 방출"은 투여 후 활성 성분의 대부분(예: 활성 성분의 50% 초과)을 방출하는 조성물을 지칭한다.

[0043] 용어 "서방형"은 본원에 사용된 바와 같이 초기에 활성 성분의 전부보다 적게 방출되도록 분, 시간 또는 일과 같은 일정 기간에 걸쳐 활성 성분을 방출하는 조성물을 지칭한다. 서방 방출 속도는 생리학적 조건 하에 또는 시험관내 시험에서 소정의 기간에 걸쳐 투여형으로부터 예를 들어 약물 또는 활성 성분의 소정의 규정된 양의 방출을 제공할 수 있다.

[0044] 용어 "치료하는"은 질환, 증상 또는 장애와 연관된 매개변수를 개선하기에 효과적인 양, 방식 또는 유형의 치료를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기술된 화합물은 치료가 필요한 질환을 가진 환자를 치료하는 데 사용된다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 단수의 표현은 달리 기술되지 않는 한 하나 이상을 의미한다.

[0046] 일부 실시형태는 화학식 I에 따른 초분자 금속 배위 복합체이다

[0047] $[M_xD_oA_pW_q]_n$,

[0048] 상기 식에서:

[0049] M은 금속 원자이고;

[0050] D는 2가 금속에 배위할 수 있는 적어도 2개의 작용기를 포함하는 생물학적 활성 모이어티고;

[0051] A는 제2 생물학적 활성 모이어티 또는 보조제이고;

[0052] W는 H_2O이고;

[0053] x는 1 내지 10의 정수이고;

[0054] o은 1 내지 10의 정수이고;

[0055] p 대 x의 비는 약 1/1000 내지 약 1000/1이고;

[0056] q는 0이거나 1 내지 20의 정수이고; 그리고

[0057] n은 2 이상의 정수이다.

[0058] 일 실시형태에서, A는 제2 생물학적 활성 모이어티이고; 이는 본원에서 추가로 기술되는 임의의 적합한 활성의 생물학적 활성 모이어티이다. 다른 실시형태에서, A는 본원에서 추가로 기술되는 적합한 보조제이다.

[0059] 다른 실시형태에서, x는 1이다. 다른 실시형태에서, x는 2이다. 다른 실시형태에서, x는 3이다. 다른 실시형태에서, x는 4이다. 다른 실시형태에서, x는 5이다. 다른 실시형태에서, x는 6이다. 다른 실시형태에서, x는 7이다. 다른 실시형태에서, x는 8이다. 다른 실시형태에서, x는 9이다. 다른 실시형태에서, x는 10이다.

[0060] 다른 실시형태에서, o는 1이다. 다른 실시형태에서, o는 2이다. 다른 실시형태에서, o는 3이다. 다른 실시형태에서, o는 4이다. 다른 실시형태에서, o는 5이다. 다른 실시형태에서, o는 6이다. 다른 실시형태에서, o는 7이다. 다른 실시형태에서, o는 8이다. 다른 실시형태에서, o는 9이다. 다른 실시형태에서, o는 10이다.

[0061] 다른 실시형태에서, p는 0이다. 다른 실시형태에서, p는 1 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, p는 1이다. 다른 실시형태에서, p는2이다. 다른 실시형태에서, p는3이다. 다른 실시형태에서, p는4이다. 다른 실시형태에서, p는5이다. 다른 실시형태에서, p는6이다. 다른 실시형태에서, p는7이다. 다른 실시형태에서, p는8이다. 다른 실시형태에서, p는9이다. 다른 실시형태에서, p는10이다.

[0062] 다른 실시형태에서, q는 0이다. 다른 실시형태에서, q는 1 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, q는 1이다. 다른 실시형태에서, q는 2이다. 다른 실시형태에서, q는 3이다. 다른 실시형태에서, q는 4이다. 다른 실시형태에서, q는 5이다. 다른 실시형태에서, q는 6이다. 다른 실시형태에서, q는 7이다. 다른 실시형태에서, q는 8이다. 다른 실시형태에서, q는 9이다. 다른 실시형태에서, q는 10이다. 다른 실시형태에서, q는 11이다. 다른 실시형태에서, q는 12이다. 다른 실시형태에서, q는 13이다. 다른 실시형태에서, q는 14이다. 다른 실시형태에서, q는 15이다. 다른 실시형태에서, q는 16이다. 다른 실시형태에서, q는 17이다. 다른 실시형태에서, q는 18이다. 다른 실시형태에서, q는 19이다. 다른 실시형태에서, q는 20이다.

[0063] 다른 실시형태에서, n은 1 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 2 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 5 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 10 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 50 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 100 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 100 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 500 이상의 정수이다. 다른 실시형태에서, n은 1000 이상의 정수이다.

[0064] 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:750 내지 약 750:1이다. 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:500 내지 약 500:1이다. 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:100 내지 약 100:1이다. 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:10 내지 약 10:1이다. 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:5 내지 약 5:1이다. 다른 실시형태에서, p 대 x의 비는 약 1:1이다.

[0065] 본원에 기술된 다른 실시형태는 화학식 I에 따른 금속 배위 트리요오도티로닌(T3) 복합체이다. 이러한 복합체는 1일 1회 투여량으로 정상(갑상선 기능 정상(euthroid)) 상태와 유사한 T3 혈장 농도를 생산한다. 메탈로-T3 복합체는 T3 분자가 리간드 교환 반응을 통해 금속 복합체에서 점차적으로 방출되어 혈류로 흡수되는 위장관을 통과하는 일시적인 시간을 연장하도록 설계되었다. 리간드 교환 과정은 전달 속도 및 이에 따른 흡수 속도를 조절

한다.

[0066] 이러한 조절된 흡수는 T3의 다좌 2가 음이온을 가진 2가- 및 3가 금속 이온으로 구성된 중합체 복합체를 형성함으로써 달성된다. 아미노산이 한자리, 두 자리, 또는 세 자리 리간드로서 양이온에 결합할 수 있지만, 세 자리 배위 모드는 아미노산기의 3개 리간드 원자만을 포함하는 경우 입체적으로 바람직하지 않다. 대조적으로, 천연 아미노산 중에서, Tyr 및 T3은 페놀기의 추가 참여를 통해 세 자리 리간드로서 작용할 수 있다. 페놀기는 잠재 금속 결합 부위이며 따라서 양이온 배위에 관여할 수 있다. 페놀기가 탈양성자화되는 경우, 배위 모드에 영향을 미쳐서 초분자 대 개별 구조의 형성을 선호한다. 전자의 안정성, 및 이에 따른 가수분해 동역학은 아래 설명된 바와 같이 금속의 선택과 상당한 T3 간 상호작용 현상에 의해 제어된다.

[0067] T3의 페놀(pKa 8.94)은 탈양성자화되어 2가 음이온 리간드를 생성할 수 있다. 따라서, 다른 리간드 원자가 양이온의 배위에 대해 이용가능하다. 결과적으로, 이러한 $T3^{-2}$ 2가 음이온은 반대편 말단에 음전하를 가진 2가이며, 이는 단위를 쇄에 연결하고, 더 높은 순서의 2- 및 3-차원 종을 가능케 한다. $T3^{-2}$ 2가 음이온은 분자의 머리에 있는 α-탄소, 및 꼬리에 있는 페놀산 산소에서 작용기를 통해 가교 리간드로서 작용한다 (도 4 및 도 5 참조). 이러한 배위 모티프는 다양한 금속을 가진 아미노산 티로신에 대해 관찰되었다.

[0068] 한 자리 및 두 자리 아미노산 리간드를 가진 s^2-블록 금속의 형성 상수는 낮기 때문에, 수성 매질에서 가수분해되기 쉽다. T3의 1가 종과 전이 금속의 배위 복합체는 $M^{2+}(HT3^{-1})_2$ 개별 서브유닛 사이의 분자간 결합을 통해 중합체 구조를 생성할 수 있다. 그러나, 이러한 경우 초분자 결합 메커니즘은 상대적으로 약한 수소 결합과 같은 비공유 상호작용을 수반한다. 이들은 s-블록 복합체보다 수성 매질에서 가수분해에 더 강하지만, 때때로 *생체 내*에서 T3의 충분한 서방을 생성하지 않는다.

[0069] 1가 $HT3^{-1}$ 접근법을 거부하지 않고, T3의 제어된 *생체 내* 방출에 적합한 T3의 중합체 복합체를 제조하는 새로운 접근법을 금속 이온과 결합할 수 있는 T3의 세 자리 형태를 생성함으로써 개발하였다. 2개의 이온화가능한 작용기(아미노산 및 페놀)를 통해 생성된 T3의 세 자리 형태($T3^{2-}$)는 금속과 함께 2개의 배위 공유 결합을 형성하여, 1-, 2-, 및 3-D-초분자 종을 생성할 수 있다. 중합체가 공유적으로 배위된 단량체로 구성된 이러한 유형의 복합체는 제어된 약동학적 방식으로 경구적으로 전달된 T3을 전달하기 위해 개별 복합체 간의 비-공유 상호작용을 통해 조립된 초분자 화합물보다 더 우수하다.

[0070] 따라서, 본 발명의 실시형태에서, $[M(T3)]_n$ 형태의 새로운 부류의 복합체가 제조되었고, 여기서 M = s^1- 및 s^2-블록 원소; 전이 금속; 비제한적으로 Sn, Pb, 및 Bi를 포함하는 p-블록 원소; 악티늄족 및 란탄족; 금속 클러스터; 및 다른 양이온 종이고, T3은 트리요오도티로닌의 2가 음이온($T3^{2-}$)이다. 본 발명의 추가의 실시형태에서, $[M(T3)]_n$ 형태의 이러한 초분자 복합체는 우수한 점막접착 특성을 갖는다. 본 발명의 추가의 실시형태에서, $[M(T3)]_n$ 복합체에 내재된 점막접착 및 리간드 교환 특성은 갑상선 기능저하증 환자에서 정상 갑상선(정상(euthyroid)) 상태를 생성할 수 있는 T3의 SR 제제로 해석된다.

[0071] 점막접착 및 점막접착 약물 전달 시스템의 기초.

[0072] 점막접착은 하나는 점액 또는 점막이고, 다른 하나는 약물 또는 약물 전달 시스템의 표면인 두 표면이 계면의 힘에 의해 장기간 결합되는 현상이다.

[0073] 지난 수 십년 동안, 이러한 투여 형태가 점막 표면에 부착되어 약물 적용 부위에 장기간 머무를 수 있게 하고, 치료 결과를 개선하기 위해 약물 방출 속도를 제어할 수 있기 때문에 점막접착 약물 전달이 개발되어왔다. (1) 점착이 발생하기 위해, 분자는 종종 점액-점착 계면을 가로질러 결합하며; 가장 강한 결합은 이온, 공유, 및 수소 결합으로부터 발생한다. (2) 점막접착은 장에서 더 느린 이동 시간을 초래하여 위장관에서 지속적인 흡수 기간을 부여한다.

[0074] 점막접착제는 일반적으로 음으로 하전된 점막 표면과 상호작용할 수 있는 다수의 수소 결합 형성기를 함유하는 거대분자이다. (Smart, 2005) 점막 표면에는 전자 공여 기능을 가진 리간드인 당단백질 및 올리고사카라이드가 풍부하다. 이는 시알산, 시알로글리코단백질, 우로네이트, 아미노산 예컨대 히스티딘(이미다졸), 및 시스테인(티올레이트)을 포함한다.

[0075] 금속 배위 복합체를 통한 약물의 제어된 방출.

[0076] 단일 접근법에 의해 제한되지 않고, 일반적으로 제어된 방출을 만들기 위해, 약물 리간드의 금속 배위를 통해 경구로 전달되는 약물 제품은 점막접착 및 배위 화학원리의 공지된 원리를 활용한다. (Lawrance, 2010) 오직 예시적 목적으로, 금속 배위 약물(MCP: Metal Coordinated Pharmaceutical)을 전구 약물로 고려한다. 이어서 변형된 약물 방출 및 흡수 과정은 3개의 개별 과정을 포함하는 것으로 볼 수 있다: A) 위장관 영역에 대한 점막접착; B) MCP로부터 약물의 제어된 리간드 교환, 후 C) 방출된 참조 약물의 흡수.

[0077] I. 금속 배위 T3 복합체의 점막접착.

[0078] 점막접착제는 일반적으로 음으로 하전된 점막 표면과 상호작용할 수 있는 다수의 수소 결합 형성기를 함유하는 거대분자이다. 점막 표면에는 전자 공여 기능을 가진 리간드인 당단백질 및 올리고사카라이드가 풍부하다. 이는 시알산, 시알로글리코단백질, 우로네이트, 아미노산 예컨대 히스티딘(이미다졸), 및 시스테인(티올레이트)을 포함한다.

[0079] 금속 배위 약제는 이들이 (1) 중합체이거나 클러스터를 형성하거나; (2) 점막과 상호작용하는 경우 점막접착 특성을 갖는다.

[0080] 1. 배위 중합체, 중합체 네트워크 및 클러스터는 적어도 2개의 공여 부위를 가진 중성 또는 음이온성 리간드(즉, 다토피 리간드)로부터 제조된다. 이러한 리간드는 적어도 2개의 수용체 부위를 가진 금속 이온 또는 응집체에 배위되어, 적어도 1-차원 배열이 가능하다. 공여자 원자의 수 및 링커에서 이들의 배향, 및 노드의 배위 수에 따라, 상이한 1 (1D)-, 2 (2D)- 및 3 (3D)-차원 구조를 합성할 수 있다. 배위 중합체는 또한 리간드가 다중 금속 중심 사이에서 가교로서 작용하는 다수의 배위 부위를 갖는 경우 형성될 수 있다. 예컨대, 티로신은 금속 배위 결합을 형성할 수 있는 세 가지 작용기를 가지고 있으며; 배위의 2개 부위가 가능하고(아미노산 및 페놀레이트); 티로신의 배위 중합체가 알려져 잇다. T3은 이러한 요건을 만족하며 동일한 배위 모티프(아미노산 및 페놀)를 가지고 있다. 티로신과 달리 T3은 초분자 구조에 기여할 수 있는 다른 결합 방식을 도입하여 금속-할로겐 결합을 또한 형성할 수 있다.

[0081] 본 발명의 실시형태에서, 특정 조건 하에서 및/또는 특정 금속으로, T3의 불용성 중합체 금속 배위 복합체가 생성된다. 이러한 메탈로-T3 복합체의 불용성 특성은 금속 배위 T3(MC-T3)의 위장관으로의 경구 전달 수단을 제공하며, 여기서 이는 리간드 교환을 통해 흡수 및 방출된다. 또한, 초분자 물질에 의해 부여된 결합 부위의 다양성으로 인해, 초분자 MC-T3은 매우 강한 점막접착 특성을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 교시에 따른 일부 실시형태에서, MC-T3 복합체는 중합체 또는 초분자 구조를 갖는다.

[0082] 2. 점막접착은 루이스 산으로서 작용하는 금속과 점막의 음이온성 성분과의 상호작용으로 인한 다수의 금속 복합체의 특성이다. 점막접착은 금속, 복합체의 구조, 및 약물 입자의 크기 및 전하에 따라 달라진다. 점막접착은 위장관에서 약물의 보유 시간을 연장시킨다. MC-T3은 비제한적으로 배위 공유 결합, 수소 결합, 할로겐 결합, 금속-할로겐 결합, 정전기적 상호작용, 및 입자 크기를 포함하여 다양한 추가 기작에 의해 점막과 상호작용한다.

[0083] 2a. 배위 공유 결합: 양으로 하전된 금속 중심은 점막 표면에서 발견되는 리간드와 공유 배위 결합을 형성하여 점막에 결합할 수 있다. 이는 두 표면 사이의 점막접착을 위한 추가의 미개발된 메커니즘이다. 예컨대, 비스무트-레보도파 배위 중합체인 비스무트 서프도페이트(BSD: bismuth subdopate)는 다양한 동물 모델에서 레보도파의 점착 및 서방을 보여주었다. T3(아미노산 및 페놀)은 레보도파(아미노산 및 카테콜)와 유사한 배위 모드를 가지며, T3의 배위 복합체는 유사하게 작용한다. T3과 비스무트 사이에 중합체 복합체를 형성하는 것은 어려웠지만(아마도 비스무트와 T3의 요오딘-3 사이의 입체 장애로 인해), 광범위한 보다 작은 금속을 가진 복합체가 본 발명의 실시형태이다. (비스무트는 주기율표에서 가장 큰 비-방사성 금속이다.) 이러한 금속은 또한 뮤신 리간드와 상호작용한다.

[0084] 2b. 수소 결합. 점막 당단백질 층을 포함하여 일반적으로 당단백질은 T3의 수소 결합 수용체(O, N, I)와 결합할 수 있는 수소 결합 공여자를 보유하고 있다. 갑상선 호르몬의 고체 상태 결정 패킹은 일반적으로 아민기, 4'-OH 기, 카복실산기 및 H_2O의 결정화를 포함하는 광범위한 H-결합을 보여준다. 이러한 T3 모이어티는 본 발명의 실시형태로서 점막과 상호작용한다.

[0085] 2c. 할로겐 결합. 점막 층은 T3의 요오드와 할로겐 결합을 형성할 수 있는 다수의 할로겐 결합 수용체(O, N, S)로 구성된다. (Mugesh, 2016) 한 수용체의 음전위가 할로겐 원자의 하전된 σ-홀과 상호작용하기 때문에 이러

한 상호작용은 할로겐 결합이라고 지칭된다. 갑상선 호르몬의 결정 패킹의 흥미로운 특징은 I···I 비공유 상호작용이며, 여기서 할로겐은 할로겐 결합 수용체와 공여체 둘 모두로 작용할 수 있다. 상호작용에 관여하는 할로겐 원자의 각도 접촉에 따라, 두 가지 종류의 X···X 상호작용이 제안되었다. 유형 II 접촉은 일반적으로 C-X 결합의 수직 배열, 즉 θ1 ≈ 180° 및 θ2 ≈ 90°로 인식된다. 하나의 할로겐의 측부 음전위가 다른 할로겐 원자의 양으로 하전된 σ-홀과 상호작용하기 때문에 이러한 상호작용은 할로겐 결합이라고 지칭된다. 유형 I 상호작용의 경우, |θ1 - θ2|는 0°와 15° 사이여야 하는 반면, 유형 II 상호작용의 경우, |θ1 - θ2|는 30° 초과여야 한다.

[0086] 2d. 금속-할로겐 결합: 금속-할로겐 결합은 비공유의 약한 결합(수소 결합의 순서로)을 기술한다. 결합은 할로겐에 유도된 음전하와 상호작용하는 금속의 양전하 사이에 형성된다. 할로겐의 양전하는 시그마-홀로 알려진 영역에 고도로 국한되어 있다. 나머지 원자는 할로겐의 전기적음성도로 인해 순 음전하를 띤다. 금속-할로겐 결합은 금속이 용매 분자, 즉 배위 복합체에 의해 보호되지 않는 분자 네트워크에서 가장 강력할 것으로 예상된다. 염에서, 물 분자는 금속-할로겐 결합의 강도를 최소화하기 위해 금속의 내부 배위 영역에 있다.

[0087] 2e. 정전기적 상호작용: 점막접착은 점막의 점액 층과 점막접착 중합체 사이의 상호작용의 결과이다. 이들의 전하를 포함하여 점액과 고분자 구조에 크게 의존한다. 장 점막 표면을 덮는 글리코사미노글리칸 층이 고도로 음으로 하전되어 있음이 또한 알려져 있다.

[0088] 따라서, 중합체 분산액의 제타 전위를 측정하여 점막접착 중 정전기적 상호작용에 대한 통찰력을 얻을 수 있다. 예컨대, 비스무트와 레보도파 사이에서 제조된 배위 중합체의 제타 전위(ζ)는 양수(ζ = +17 mV)로 결정되었다. BSD를 소 결장 조직에서 수동적으로 적용하였을 때, 모의 장액으로 세척한 후 물질이 조직에 부착되었다. 배위되지 않은 레보도파는 유지되지 않았다. 이러한 실험은 본 발명의 실시형태인 초분자 금속 배위 복합체에 내재된 점막접착 특성을 입증한다.

[0089] 2f. 입자 크기: 일반적으로, 입자가 작을수록, 이의 질량에 비해 입자 표면적이 더 커지며, 따라서 점막접착력이 더 커진다,

[0090] 본 발명의 실시형태는 기술된 모든 결합 유형이 금속 배위에 의해 야기된 T3 분자의 클러스터링에 의해 강화되는 것이다. 이러한 동일한 상호작용의 대부분은 MC-T3 분자 사이에서 발생할 때 고차원의 구조의 형성을 담당한다. 본 발명의 추가의 실시형태는 이러한 결합의 증가된 강도가 가용성을 최소화한다는 것이다. 본 발명의 추가의 실시형태는 중합체 금속 T3 복합체와 글루코사 당단백질 층 사이의 향상된 부착 지점과 결합된 낮은 가용성이 중합체 금속 T3 복합체에 대해 독특하고 예기치 못한 점막접착 특성을 부여한다는 것이다. MC-T3 분자와 생물학적 점막 사이의 비공유 결합 상호작용은 이러한 물질의 점막접착 특성을 담당한다. 분자와 점막 내벽 사이의 결합 부위가 많을수록, 점막접착력이 더 커진다. 따라서, 본 발명에서 구현되는 것과 같은 중합체 구조는 이들의 개별적인 단핵 동족체보다 더 강한 점막접착 특성을 갖는다. 본 발명의 실시형태는 점막접착 및 더 큰 구조의 형성이 MC-T3 화합물이 장으로 전달될 때 T3 흡수 및 흡수 속도에 큰 영향을 미친다는 것이다.

[0091] II. 금속 배위 T3 복합체로부터의 제어된 약물 방출.

[0092] MCP를 통한 제어된 약물 방출에 대한 일반적인 접근법은 알려진 배위 화학의 원리를 활용하여 배위 매트릭스에서 약물 리간드의 가수분해(방출) 속도를 조정하는 것이다. 가수분해는 다음을 포함하는 다수의 요인에 따라 달라진다:

[0093] 1. 복합체의 열역학적 안정성

[0094] 2. pH

[0095] 3. 내인성 리간드

[0096] 1. T3 배위 복합체의 열역학적 안정성.

[0097] T3은 아미노산이다. 각각의 분자는 리간드 공여체 원자로 작용할 수 있는 적어도 3개의 고도로 전기적으로 음성인 원자(카복실기의 2개의 산소 원자 플러스 아미노기의 1개의 질소 원자)를 가지고 있기 때문에, 아미노산은 리간드로서 상당한 유연성을 제공한다. 이는 상이한 화학적 특성(예컨대 전하 또는 이온 반경)을 가진 양이온의 배위를 가능케한다. 금속과의 몇 가지 배위가 알려져 있다. 아미노산은 한 자리, 두 자리, 세 자리, 및 가교 리간드로서 작용할 수 있다. 가교 리간드로서, 이들은 하나의 가교 원자(O, O로 표시) 또는 2개의 상이한 가교 원자(O, N 또는 O, OO로 표시)를 통해 결합할 수 있다.

[0098] 일반적으로 아미노산은 (O, N) 공여체 원자 세트를 사용하여 두 자리 배위 화합물을 형성한다. 본 발명의 실시형태는 두 자리 $T3^{2-}$ 리간드로 초분자 배위 복합체를 형성하는 데 사용되는 금속이 s^1- 및 s^2-블록 원소; 전이 금속, Sn 및 Bi를 포함하는 p-블록 금속; 및 란탄족 및 악티늄족을 포함하는 것이다.

[0099] 금속 양이온의 배위 다면체 내에서 상이한 연결성의 범위는 상당하다. 개별적인 단위, 예컨대 단핵, 이핵, 삼핵 복합체 등이 빈번하다. 또한, 금속 플러스 주변 리간드의 배위 다면체는 고차원 구조가 발생하는 화학적 구성 요소를 형성할 수 있다. 이러한 단위는 1차원 사슬, 2차원 층, 또는 3차원 프레임워크와 같은 무한 배위 공유 구조로 조립될 수 있는 이산 배위 복합체로 구성된다.

[0100] 이러한 금속 배위 아미노산 구성 요소를 중합체 복합체를 포함하여 고차원 구조로 조립하는 것이 개별적인 복합체 간의 비공유 결합 상호작용에 의해 주로 제어된다. 이들 중에는 수소- 및 할로겐-결합, 금속-할로겐 결합, 방향족 π-π 상호작용, 및 금속-방향족 고리 상호작용이 있다.

[0101] 트리요오도티로닌은 L-티로신과 유사한 코오디포어(coordiphore)를 갖는다. L-티로시네이트의 경우, 몇몇 복합체가 보고되었으며, 이들 모두는 2개의 1가 Tyr^{-1} 음이온과 조합된 2가 양이온을 포함한다. 비스-(L-티로시나토)-구리가 사슬 구조를 가지고 있지만, 대부분의 종은 니켈과 팔라듐 복합체에서와 같이 분리된 단위를 포함한다.

[0102] 구성 요소로서 개별적인 배위 복합체를 기준으로 1-차원 배위 중합체 구조의 설명적인 예가 $\{[Zn(tyr)_2(H_2O)]H_2O\}_n$ 및 $[Cu(tyr)_2]_n$에 존재한다. 따라서, 티로신은 가교 리간드로서 작용한다. Zn 예에서의 경우, 배위 중합체는 카복실레이트기의 트랜스 배위와 함께 비가닥(unstranded) 사슬로서 생성된다. Zn-의 비가닥 1D 중합체 구조와는 달리, $[Cu(tyr)_2]_n$는 왼손방향 나선형 배열을 가지고 있다. Zn-Tyr의 비가닥 구조 형성과 Cu-Tyr의 나선형 구조에 대한 가장 중요한 이유는 Zn^{2+} 및 Cu^{2+} 이온의 배위 영역에서 가교 카복실레이트기의 상이한 입체 기하학이다. 트랜스 배위는 비가닥 사슬을 생성하는 반면, 시스 배위는 나선형 구조를 촉진한다.

[0103] 금속 이온과의 L-티로시네이트 음이온 상호작용에 대한 연구는 고체 상태 및 용매에서 복합체 형성 및 이의 복합체의 안정성에 대한 이해로 이어진다. 복합체 형성은 pKa 값(COOH의 경우 2.2 및 NH_3^+ 기의 경우 9.1)과 관련된 용액 산성도에 의해 제어된다. L-티로신의 가장 전형적인 배위 모드는 카복실레이트기의 μ-가교 모드가 동반될 수 있는 카복실레이트기의 N 아미노 및 O 원자 중 하나를 통하는 것이다. 이러한 기의 가교 모드의 다양성은 단량체, 이량체 및 금속-유기 프레임워크(MOF: metal-organic framework)를 생성한다. 흥미롭게도, 페놀레이트 산소 원자는 또한 페녹시기의 탈양성자화를 위해 pH 9 내지 10의 용매 열 조건에서 합성을 적용함으로써 금속 이온과의 배위에 관여하였다.

[0104] 본 발명에 기술된 화합물은 금속 유기 물질(MOM: Metal Organic Material) 및/또는 금속 유기 프레임워크(MOF)를 구성할 수 있다. 본 발명의 추가의 실시형태는 이러한 MOM 및/또는 MOF에 내재된 T3의 다수의 혼합된-리간드 복합체가 티로신과 같은 구조적으로 유사한 분자로 제조될 수 있다는 것이다. 혼합된 리간드, 또는 삼원 복합체는 금속 이온이 배위 영역에 두 가지 이상의 유형의 리간드를 갖는 복합체이다. T3과 티로신(x/y)의 혼합물로 구성된 금속 유기 물질로부터 나온 이러한 혼합된 리간드 화합물 T3은 T3(x = 1) 대 리간드(y = 1 내지 ∞)의 비에 의해 더 지연되고 제어되는 방출을 가질 것이다.

[0105] 아미노산 금속 복합체의 공지된 화학, 및 다수의 합성된 MCP의 *시험관 내* 용해 연구는 리간드 가수분해가 일반적으로 pH에 대해 이상(biphasic)임을 나타낸다. 위에서의 더 낮은 pH 범위에서, 가수분해는 신속하다. 섭식/금식 상태에 따라 pH가 매우 가변적이기 때문에(pH 1 내지 pH 5), 방출 동역학도 또한 가변적이다. 그러나, 십이지장에서는, pH가 더 높고(> 5.5) 섭식/금식 상태에 따라 최소한으로 변동한다. 약물 방출은 더 느리고 덜 가변적이다. 위(겔 캡) 또는 십이지장(Eudragit®-코팅된 캡슐)으로 전달하면 약물 방출 부위에서 pH를 제어할 수 있다. 높은 pH(> 10)에서 가수분해가 또한 발생한다.

[0106] 3. 내인성 리간드:

[0107] 배위에 대해 경쟁하는 내인성 리간드의 존재도 또한 가수분해 속도에 영향을 미친다. 위장관에서의 경쟁 리간드는 HCl(위), 담즙산 및 카보네이트 완충액(상부 장)을 포함한다. 도 1의 이론적인 도시는 다수의 이러한 인자를 예시한다.

[0108] 본 발명의 추가의 실시형태는 2가 금속(즉, 두 자리)에 배위할 수 있는 2개의 작용기를 가진 약물이 본 문서에

기술된 바와 같은 초분자 구조를 형성할 수 있다는 것이다. 두 자리이고 따라서 2가 또는 다가 금속과 함께 초분자 복합체를 형성할 수 있는 약물의 추가의 비제한적인 예는 아목시실린, 세포테탄, 퓨로세미드, 메토트렉세이트, 테트라사이클린 및 발사르탄(도 8 내지 도 13 참조)이다.

[0109] 약물, 예컨대 발사르탄 및 중성 pH 범위에서 가용성인 화합물을 제조하는 산(pKa = 4.73) 및 카복실(pKa = 3.9) 기를 함유하는 다른 테트라졸 유도체가 본원에서 기술된 초분자 금속 배위 복합체에 대한 후보이다. 화합물의 이러한 pKa 값으로 인해, 발사르탄은 해리되지 않은 산, 모노-음이온 및 디-음이온과 같이 생리학적 pH 값에서 용액으로서 존재한다. pH를 4에서 6으로 증가시키면 발사르탄의 용해도가 약 1000배 증가하지만, 음이온 형태를 선호하고 친유성을 감소시키므로 발사르탄의 흡수율은 위장관을 따라 장 pH에 영향을 받는다. 시험관 내 용해는 pH 5.0 이상에서 완전하고 신속하다. 발사르탄은 pH 의존적 용해도를 가지고 있기 때문에, 바이오의약품 및 흡수 특성과 관련하여 약물을 분류하는 제안된 일반적인 분류 시스템의 특별한 경우에 속한다. 바이오의약품 분류 시스템에서, 발사르탄은 투과성이 낮고 신진대사가 불량하며 용해도가 높은 3등급 (Class III) 약물로 분류되어 왔다. 발사르탄의 pKa는 ACN:물 혼합물에서 아세토니트릴의 비율에 따라 변하며, 60% ACN에서, 카복실기의 pKa는 5.321이고 테트라졸의 pKa는 6.189이고, 55%의 ACN에서 카복실기의 pKa는 5.143이고 테트라졸기는 6.163의 pKa를 갖는다. 50%의 ACN의 영향 하에 카복실기의 pKa는 4.982이고 테트라졸의 pKa는 6.6130이다. 발사르탄은 이의 산성 특성으로 인해 약 25%의 생체이용률을 가지고 있다. 본질적으로 산성이기 때문에, GIT의 산성 환경에서 형편없이 용해되며 자연에서 산성인 GIT의 상부로부터 흡수되고 발사르탄은 25℃에서 수용성인 0.18 g/L이다. 완충된 용액에서, 이의 용해도가 증가하여 2가 음이온 염이 형성된다. 인산염 완충액(pH 8.0)에서, 발사르탄은 25℃에서 16.8 g/L 가용성이다.

[0110] 퀴놀론은 본원에 기술된 초분자 금속 배위 복합체를 형성하는 데 사용될 수 있는 다른 예시적인 부류의 화합물을 나타낸다. 예컨대, 피페라지늄기는 pKa1에서 탈양성자화되어 중성 아민만을 남긴다. 2가 음이온은 아니지만, 이러한 화합물은 중성 아민 N 및 카복실레이트 O와 전이금속과의 결합을 통해 여전히 배위 중합체를 형성할 수 있다. 상기 예에 의해 제한되지 않도록, 다음의 약물은 또한 두 자리이고 2가 또는 다가 금속과 함께 초분자 구조를 형성할 수 있으며, 따라서, 또한, 본 발명의 다른 실시형태가 하기 표 1에 제공되어 있다.

표 1

표 1			
화합물	**pKa 1**	**pKa 2**	**pKa 3**
테트라사이클린			
클로르테트라사이클린	3.33	7.55	9.33
데메클로사이클린	3.37	7.36	9.44
독시사이클린	3.02	7.97	9.15
메클로사이클린	4.05	6.87	9.59
옥시테트라사이클린	3.22	7.46	8.94
테트라사이클린	3.32	7.78	9.58
퀴놀론			
시프로플록사신	6.42	8.29	
다노플록사신	6.07	8.56	
디플록사신	5.66	7.24	
에녹사신	6.00	8.50	
엔로플록사신	3.85	6.19	
플레록사신	5.46	8.00	
로메플록사신	5.00	6.25	9.00
마르보플록사신	5.69	8.02	
노르플록사신	6.22	8.38	
페플록사신	6.21	7.87	
피페미드산	5.42	8.18	
오플록사신	6.22	7.81	
사라플록사신	5.62	8.18	
기타 약물			
아목시실린	6.71	9.41	
세포테탄	약 2	약 3	
퓨로세미드	3.8	7.5	
메토트렉세이트	4.8	5.6	
발사르탄	3.9	4.7	

[0111]

[0112] **실시예**

[0113] 실시예 1.

[0114] Zn(HT3)$_2$의 제조. Bis-T3 아연. Na(HT3) (250 mg, 0.371 mmol)을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 메탄올 (35 mL) 중에 용해시켰다. 메탄올 중의 $ZnCl_2$ 용액(25.2 mg, 0.185 mmol, 노트 1)을 적하방식으로(8분에 걸쳐 200 μL) 첨가하였다. 침전이 즉시 형성되었다. 반응을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 없이 여과하고; 메탄올로 세척하고(2 x 10 mL) 진공(RT, 0.5 torr) 하에 건조시켜 무색 고체를 수득하였다. 수율 189.1 mg (추정 Zn(HT3)$_2$ 기준으로 0.139 mmol, 1365.4 g/mol); 37%.

[0115] 노트 1: 2 드람 바이알에 $ZnCl_2$ (0.7 M, 265 μL, 0.185 mmol)의 THF 용액을 농축하고 메탄올(5 mL)을 첨가하여 메탄올 $ZnCl_2$ 용액을 제조하였음.

[0116] 노트 2: H_2T3 및 NaHT3을 Aldrich로부터 입수하여 추가 정제 없이 사용하였음. H_2T3 분석: H_2T3 (HPLC)에 대한 분석은 92.2%이다 (Zn(HT3)$_2$-MeOH에 대한 이론치는 93.1%임). C, H, N, Zn 분석: Galbraith, Jasper 사용에 가장 적합함. Zn(HT3)$_2$-MeOH의 경우 관찰(이론) C 26.06 (26.65); H 1.83 (1.88); N 1.96 (2.00); Zn 4.51 (4.68). ^{1}H NMR: (d_6-DMSO) 화합물은 가용성이다 (5 mg/mL). δ 7.84 (s; 2H), 7.03 (d; J=4.0 Hz; 1H), 6.81

(d; J=8.0 Hz; 1H), 6.62 (dd; J=4.0 Hz, 8.0 Hz; 1H), 3.51 (br s; 1H), 3.23 (br m; 1H), 2.66 (br m; 1H

[0117] 실시예 2.

[0118] [Zn(T3)(H_2O)]$_n$의 제조. 폴리-아연-T3, 추정 다핵 복합체. H_2T3 (200 mg, 307 μmol)을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 메탄올 (20 mL) 중에 현탁하였다. 1 M 수성 NaOH(615 μL, 615 μmol)를 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. MeOH 중의 $ZnCl_2$(5.00 mL, 308 μmol; 노트 1 참조)를 교반하며 Na_2T3 용액(8분에 걸쳐 한 번에 200 μL)에 적하방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었고 반응을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 없이 여과하고, 메탄올(2 x 10 mL)로 세척하고, 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다. 수율 207 mg (283 μmol, [Zn(T3)(H_2O)]$_n$ 기준으로 92.2%, 732.4 g/mol).

[0119] 노트 1: THF 중의 440 μL (308 μmol)의 0.7 M $ZnCl_2$를 2 드람 바이알에 첨가하고; 질소 하에 건조시킨 후에; 5 mL의 메탄올에 재용해시켜 $ZnCl_2$ (61.6 mM)의 메탄올 용액을 제조하였다. 노트 2: 화합물은 MeOH, DMSO, 또는 H_2O 중에 눈에 띄게 용해되지 않았다. MeOH 중의 Na_2T3의 용해도는 50.0 mg/mL 초과이다 (71.9 mM; 695 g/mol). $ZnCl_2$의 메탄올 용해도는 8.40 mg/mL 초과이다 (61.6 mM; 136.4 g/mol). H_2T3 분석: H_2T3에 대한 분석(HPLC)은 87.3%이다 (Zn (T3)(H_2O)에 대한 이론치는 88.6%임). C, H, N, Zn 분석: Galbraith, Jasper 사용에 가장 적합함. Zn(T3)(H_2O)의 경우, 관찰(이론): C 24.41 (24.60); H 1.45 (1.65); N 1.79 (1.91); Zn 8.20 (8.93).

[0120] 실시예 3.

[0121] [Zn_6(T3)(tyr)$_5$]$_n$의 제조. 폴리-(헥사아연-T3-펜타티로신). H_2T3 (250 mg, 384 μmol) 및 H_2tyr (티로신, 348.4 mg, 1923 μmol)을 200 mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 메탄올(100 mL) 중에 현탁하였다. 리간드(H_2T3 + H_2tyr)의 총량은 2307 μmol이고, H_2T3/H_2tyr의 비는 1/5였다. 1 M 메탄올 KOH (4615 μL, 4615 μmol)를 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 고체가 용해될 때까지(30분) 교반하였다. MeOH 중의 $ZnCl_2$(노트 1, 20.0 mL, 2307 μmol; 노트 1 참조)를 15분에 걸쳐 첨가 깔때기에 의해 적하 방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었고 반응을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 없이 여과하고, 메탄올(2 x 20 mL)로 세척하고, 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다. 수율 476 mg (283 μmol, [Zn_6(T3)(tyr)$_5$]$_n$ 기준으로 64.3% (1937.4 g/mol).

[0122] 노트: 바이알 중의 $ZnCl_2$ (0.7 M, 3296 μL, 2307 μmol)의 THF 용액을 농축하고 메탄올 (20.0 mL)을 첨가하여 메탄올 $ZnCl_2$ 용액을 제조하였다. 아연 함량: Hach 적정법에 의한 아연 함량은 8.95%이다 (Zn(T3)(H_2O)에 대한 이론치는 8.93%임). ^{1}H NMR: (d_6-DMSO, D_2O, $CDCl_3$, CD_3OD) 화합물은 불용성이다.

[0123] 실시예 4.

[0124] [Cu(T3)(H_2O)]$_n$, 폴리-구리-T3의 제조. H_2T3 (201 mg, 0.308 mmol)을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 메탄올 (20 mL) 중에 현탁하였다. 1 M 수성 NaOH(615 μL, 615 μmol)를 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. MeOH(371 mg, 0.308 mmol, 4 mL MeOH) 중의 $Cu(ClO_4)_2$ -6H_2O를 교반하며 Na_2T3 용액(8분에 걸쳐 한 번에 200 μL)에 적하방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었고 반응을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 침전물을 진공 없이 여과하고; 메탄올로 세척하고(10 mL), 이어서 H_2O (10 mL)로 세척하고, 진공(RT, 0.5 torr) 하에 건조시켰다. 수율 152 mg (72%).

[0125] 노트1: T3의 Na-염을 상용 염(NaHT3)으로 사용하거나 상기와 같이 H_2T3과 NaOH의 반응을 통해 제자리에서 생성하는 것이 중요하다. 다른 Na-염기는 조사되지 않았다 (예컨대 $NaOCH_3$/MeOH, 등). K 염기는 만족스러운 결과를 제공하지 않는다. H_2T3 분석: H_2T3 (HPLC)에 대한 분석은 92.6%이다 (Cu(T3), MW 712.51 g/mol에 대한 이론치는 91.1%임). ^{1}H NMR: (d_6-DMSO, D_2O, $CDCl_3$, CD_3OD) 화합물은 불용성이다.

[0126] 실시예 5.

[0127] [Mg(T3)-2H_2O]$_n$의 제조. 폴리-마그네슘 T3. H_2T3 (200 mg, 307 μmol)을 50mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 무수 메탄올(10 mL) 중에 현탁하였다. 메탄올 KOH (1.0 M, 615 μL, 615 μmol)을 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. K_2T3을 추가 15분 동안 교반하였다. MeOH (29.17 mg, 307 μmol; 15 mL) 중의 $MgCl_2$ 용액을 교반하며 Na_2T3 용액(5분에 걸쳐 한 번에 200 μL)에 적하방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 즉시 형성되었고 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올로 세척하고(2 x 10 mL) 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다. 수율은 Mg(T3)- 2(H_2O), (709.3 g/mol)을 기준으로 180.6 mg (255 μmol, 83%)이었다. 화합물은 MeOH, DMSO, 또는 H_2O 중에 눈에 띄게 용해되지 않았다.

[0128] MeOH 중의 Na_2T3의 용해도는 10.7 mg/mL 초과이다 (15.4 mM; 695 g/mol). $SrCl_2$-6H_2O의 메탄올 용해도는 > 5.4 mg/mL 이다(76.9 mM; 266.5 g/mol). 마그네슘 함량: Hach 적정법에 의한 마그네슘 함량은 3.9%이다 (theoretical for Mg(T3)-2(H_2O), 709.3 g/mol에 대한 이론치는 3.4%임). C, H, N, Mg 분석: Galbraith, Jasper 사용에 가장 적합함. Mg(T3)-2H_2O-0.35H_2O의 경우: 관찰 (이론치) C 24.89 (25.18); H 1.79 (2.07); N 1.91 (1.96); Mg 3.77 (3.40).

[0129] ^{1}H NMR: (d_6-DMSO, D_2O, $CDCl_3$, CD_3OD) 화합물은 불용성이다.

[0130] 실시예 6.

[0131] [Ca(T3)-2H_2O]$_n$. 폴리-칼슘-T3. H_2T3(200 mg, 307 μmol)을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 무수 메탄올(10 mL) 중에 현탁하였다. 메탄올 KOH (1.0 M, 615 μL, 615 μmol)을 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. K_2T3을 추가 15분 동안 교반하였다. MeOH (33.9 mg, 307 μmol; 5 mL) 중의 $CaCl_2$ -2H_2O 용액을 교반하며 K_2T3 용액(5분에 걸쳐 한 번에 200 μL)에 적하방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 즉시 형성되었고, 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올로 세척하고(2 x 10 mL) 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다. 수율은 Ca(T3)- 2(H_2O), (761.1 g/mol)을 기준으로 140.7 mg (185 μmol, 60%)이었다.

[0132] 화합물은 MeOH, DMSO, 또는 H_2O 중에 눈에 띄게 용해되지 않았다. MeOH 중의 K_2T3의 용해도는 50 mg/mL 초과이다 (68.9 mM; 727g/mol). $CaCl_2$-2H_2O의 메탄올 용해도는 > 6.8 mg/mL 이다 (61.4 mM; 147.0 g/mol).

[0133] 칼슘 함량: Hach 적정법에 의한 칼슘 함량은 5.3%이다 (Ca(T3)-4(H_2O), 761.1 g/mol에 대한 이론치는 5.3%임).

[0134] H_2T3 분석: H_2T3에 대한 분석(HPLC)은 84.0%이다 (Ca(T3)-4(H_2O), 761.1 g/mol에 대한 이론치는 85.3%임). ^{1}H NMR: (d_6-DMSO, D_2O, $CDCl_3$, CD_3OD) 화합물은 불용성이다.

[0135] 실시예 7.

[0136] [Sr(T3)-4H_2O]$_n$. 폴리-스트론튬-T3. H_2T3(200 mg, 307 μmol)을 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 무수 메탄올(10 mL) 중에 현탁하였다. 메탄올 KOH (1.0 M, 615 μL, 615 μmol)을 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. K_2T3을 추가 15분 동안 교반하였다. MeOH (81.7 mg, 307 μmol; 5 mL) 중의 $SrCl_2$ -6H_2O의 용액을 교반하며 K_2T3 용액(5분에 걸쳐 한 번에 200 μL)에 적하방식으로 첨가하였다. 백색 침전물이 즉시 형성되었고, 반응을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올로 세척하고(2 x 10 mL) 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다. 수율은 Sr(T3)- 4(H_2O), (808.6 g/mol)을 기준으로 217 mg (268 μmol, 87%)이었다.

[0137] 화합물은 MeOH, DMSO, 또는 H_2O 중에 눈에 띄게 용해되지 않았다. MeOH 중의 K_2T3의 용해도는 50 mg/mL 초과이다 (68.9 mM; 727g/mol). $SrCl_2$-6H_2O의 메탄올 용해도는 > 16.3 mg/mL이다 (61.2 mM; 266.5 g/mol).

[0138] 스트론튬 함량: Hach 적정법에 의한 스트론튬 함량은 10.8%이다 (Sr(T3)-4(H_2O), 808.6 g/mol에 대한 이론치는 10.8%임). H_2T3 분석: H_2T3에 대한 분석(HPLC)은 79.6%이다 (Sr(T3)-4(H_2O), 808.6 g/mol에 대한 이론치는

80.3%임). C, H, N, Sr 분석: Galbraith, Jasper 사용에 가장 적합함. Sr(T3)-1.3H_2O의 경우: 관찰 (이론치) C 23.80 (23.71); H 1.66 (1.67); N 1.74 (1.84); Sr 10.19 (11.53). Sr(T3)-4H_2O의 경우: Sr 10.19 (10.84). ^1H NMR: (d_6-DMSO, D_2O, $CDCl_3$, CD_3OD) 화합물은 불용성이다.

[0139] 실시예 8.

[0140] Na_2(T3)의 제조. 디소듐-T3. H_2T3 (200 mg, 307 μmol)을 50mL 둥근 바닥 플라스크에 칭량하고 메탄올(20 mL) 중에 현탁하였다. 1 M 수성 NaOH(615 μL, 615 μmol)를 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 T3이 용해될 때까지(5분) 교반하였다. 추가 30분 동안 교반을 계속하고, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체만을 남겨두었다. 이를 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다.

[0141] 실시예 9.

[0142] K_2(T3)의 제조. D디포타슘 T3. H_2T3 (250 mg, 384 μmol) 1M 메탄올 KOH (768 μL, 768 μmol)를 피펫으로 적하방식으로 첨가하고 모든 고체가 용해될 때까지(30분) 교반하였다. 추가 30분 동안 교반을 계속하고, 용매를 감압 하에 제거하여 백색 고체만을 남겨두었다. 이를 진공 오븐(RT, 0.5 torr)에서 건조시켰다.

[0143] 실시예 10.

[0144] *생체 내* 연구. 혈장 농도 대 시간 곡선 (혈장 프로파일)을 경구 투여 후 수컷 Sprague Dawley 래트에서 중수소 표지된 리오티로닌 화합물을 사용하여 수득하였다. 내인성 호르몬과 투여된 약물을 구별하기 위해 표지된 리오티로닌을 사용하였다. 실시예 1 및 2에서와 같이 금속 배위 T3-d_3 샘플을 제조하기 위해 중수소화된 물질(H_2T3-d_3)을 사용하였다: Zn(HT3-d_3)$_2$; 및 [Zn(T3-d_3)$_n$]. 금속 배위 리오티로닌 시험 화합물과의 비교를 가능케 하기 위해 시뮬레이션된 Cytomel로 Na(HT3-d_3)를 제조하였다.

[0145] 시험 물질을 경구로(PO) 수컷 Sprague-Dawley 래트에 투여하였다. 경정맥 카테터(JVC: jugular vein catheter)로부터 혈액 샘플을 채취하고 분석을 위해 혈장 샘플을 생성하였다. 어떤 동물도 연구 치료에 대해 부작용을 나타내지 않았다. Sprague-Dawley 수컷 래트를 펜실베니아주 스코트데일 15683 소재의 Hilltop Lab Animals로부터 입수하고; 수술용 카테터를 ASLP에 의해 이식하였다. Hashimoto 절차를 변형하여 중수소화된 T3 (H_2T3-d_3)을 제조하였다. (Makoto Hashimoto, 2013)

[0146] 투약 캡슐(Torpac, 크기 9 래트 캡슐)은 Synthonics에 의해 제조되었다. Cytomel®을 시뮬레이션하기 위해, Na(HT3-d_3)은 코팅하지 않은 반면, 복합체는 Eudragit L100-55로 코팅하여 위에서 금속 배위 복합체의 조기 산 가수분해를 피하고, 십이지장에서 그 내용물이 방출되게 하였다.

[0147] 래트의 무게는 345 g 내지 354 g이었다. 연구 개시 전에 동물에게 물과 상업적 설치류 사료를 자유롭게 공급하였다. 연구 전 최소 12시간 동안 및 연구 기간 동안, 투여 후 4시간 동안 음식이 반환될 때까지 동물에게 음식을 보류하였다. 물을 자유롭게 공급하였다. 적합한 날 0시에 동물에게 PO로 투여하였다. 최종 혈액 샘플을 수집한 후 동물을 이산화탄소(CO_2)로 안락사시켰다.

[0148] JVC를 통해 혈액 샘플(약 400 μL)을 수집하고 항응고제로서 소듐 헤파린을 함유하는 냉각된 혈액 수집 튜브에 넣고, 원심분리할 때까지 얼음 위에서 유지시켰다. 혈액 샘플을 3,000 *g*에서 2 내지 8℃의 온도에서 5분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후 혈장 샘플을 수집하였다. 혈장 샘플을 드라이 아이스 상에서 즉시 동결시키고 분석을 위해 후원사에 배송될 때까지 -60℃내지 -80℃에서 보관하였다. 혈장 샘플을 드라이 아이스 상에서 동결된 상태로 Synthonics로 배송되어 검증된 LC-MS-MS 방법을 사용하여 d-T3 농도를 결정하기 위해 이들을 분석하였다. 연구 설계가 표 2에 나타나 있으며 결과적인 약동학적 파라미터가 표 3에 나타나 있다.

표 2

[0149]

표 2 *생체 내* 연구 설계:						
군 #	시험 물질	투약 경로	동물 N=	투여량 (μg/mL)	캡슐 코팅	샘플링 시점
1	Na(HT3-d_3)	PO	8	12	겔 캡, 비코팅	30, 60, 90 분 2, 4, 6, 10, 12 시간
2	Zn(HT3-d)$_2$	PO	8	12	Eudragit L100-55	30, 60, 90 분 2, 4, 6, 10, 12 시간
3	[Zn(T3-d)]$_n$	PO	8	12	Eudragit L100-55	30, 60, 90 분 2, 4, 6, 10, 12 시간

표 3

주요 약동학 (PK) 파라미터

[0150]

표 3 주요 약동학(PK) 파라미터		
시험 약물	**C_{max} +/- SD(ng/mL)**	**t_{max}(시간)**
Na(HT3-d_3)	1.14 (0.82)	4
Zn(d-HT3)$_2$	0.64 (0.31)	4
[Zn(d-T3)]$_n$	0.95 (1.08)	6

[0151] 도 7의 데이터는 시뮬레이션된 Cytomel과 관련하여 금속 배위 리오티로닌에 대한 명확한 이점을 보여준다. [Zn(d-T3)]$_n$은 최대 농도까지 지연된 시간을 나타낸다(t_{max} = 6 시간 대 4 시간). [Zn(T3)]$_n$은 10시간에 교차가 발생하는 블런트 Cmax를 나타냈다. 이러한 데이터는 아연 배위 리오티로닌 화합물에 대한 약동학적 특성의 유용한 변형을 설명한다.

[0152] 실시예 11.

[0153] 실시예 10에 기술된 것과 유사한 일련의 실험에서, 경구 투여 후 수컷 Sprague Dawley 래트에서 Na(HT3), Zn(HT3)2, 및 [Zn(T3)]$_n$에 대한 혈장 농도 대 시간 곡선(혈장 프로파일)을 생성하였다. 제어된 방출 성능, Cmax, FWHM, 및 AUC 평가와 관련된 약동학적 파라미터를 측정하여 표 4에 나타냈다.

[0154] 십이지장 표적화(D)는 pH 약 5.5에서 십이지장에 용해되도록 설계된 Eudragit L100-55 (Acryl-Eze, 물 용매)로 캡을 손으로 코팅하여 수행하였다. 위 표적화(S)는 코팅되지 않은 겔 캡을 사용하는 것이다.

[0155] 폭이 시간 축에 따라 측정되고, 반값 최대(Half Maximum)가 ½ Cmax인 반치전폭(FWHM: Full Width at Half Maximum)은 약물 흡수의 연장된 방출 정도를 평가하는 데 사용되는 파라미터이다. 아연 배위 리오티로닌 화합물은 시뮬레이션된 Cytomel보다 더 큰 흡수 상을 나타낸다. Zn(HT3)$_2$는 유사한 AUC를 가진 시뮬레이션된 Cytomel과 관련하여 블런트 Cmax를 나타낸다.

표 4

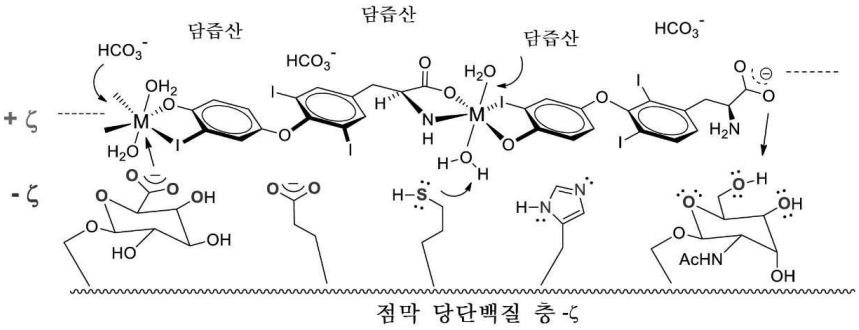
[0156]

표 4. 시험된 화합물의 평균 Cmax, FWHM, 및 AUC.					
실험 번호	화합물	Cmax(ng/mL) 평균	FWHM (시간) 평균	AUC (ng- hr/mL) 평균	표적
1	Zn(HT3)$_2$	0.24	16.6	3.45	D
2	[Zn(T3)]$_n$	0.76	12.3	9.09	D
3	Na(HT3)	0.45	4.9	3.71	S

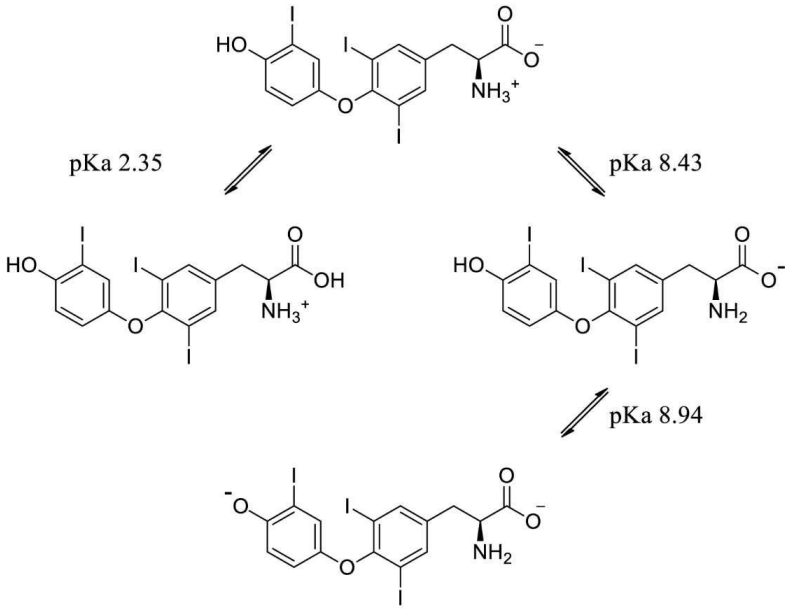
[0157] 본원에서의 발명이 이의 기재된 실시형태와 연결되어 기재되어 있지만, 구체적으로 기재되지 않은 부가, 변형, 치환 및 결실이 첨부된 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 정신 및 사상으로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다고 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 전술한 상세한 설명은 제한적이라기 보다는 예시적인 것으로 간주되고, 본 발명의 사상 및 범위를 정의하기 위한 모든 것은 모든 등가물을 포함하는 다음의 청구범위임을 이해해야 한다.

도면

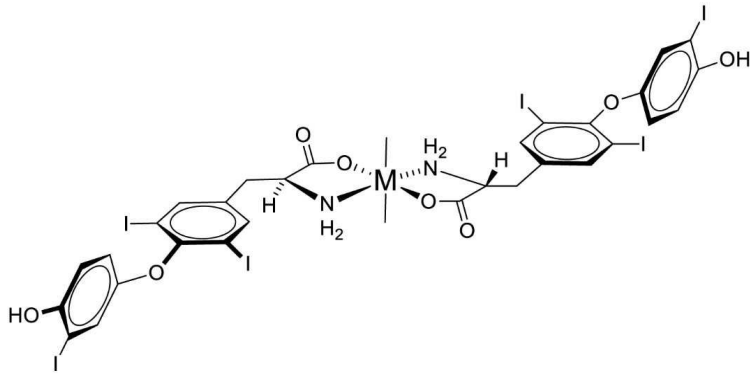
도면1



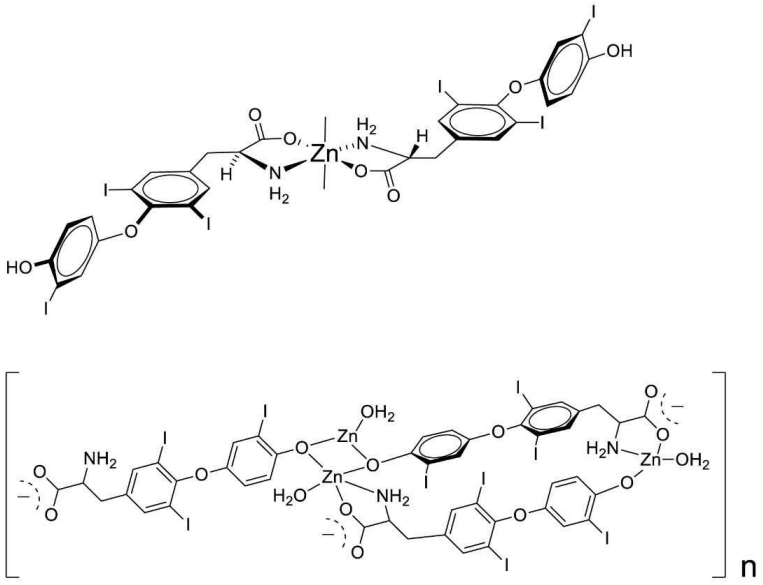
도면2



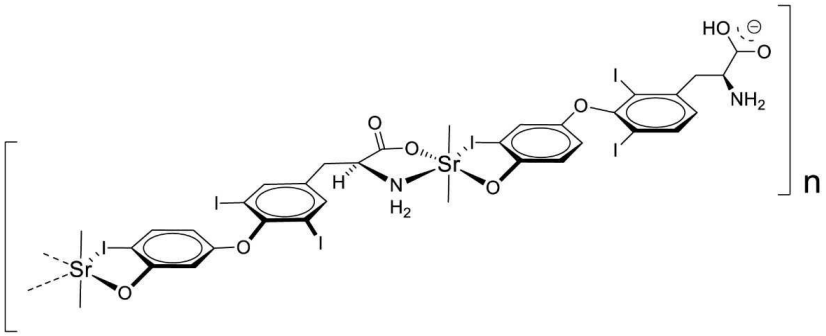
도면3


I
OH
O
I
I
O
M
H2
N
H
O
O
H
N
H2
I
O
I
HO
I

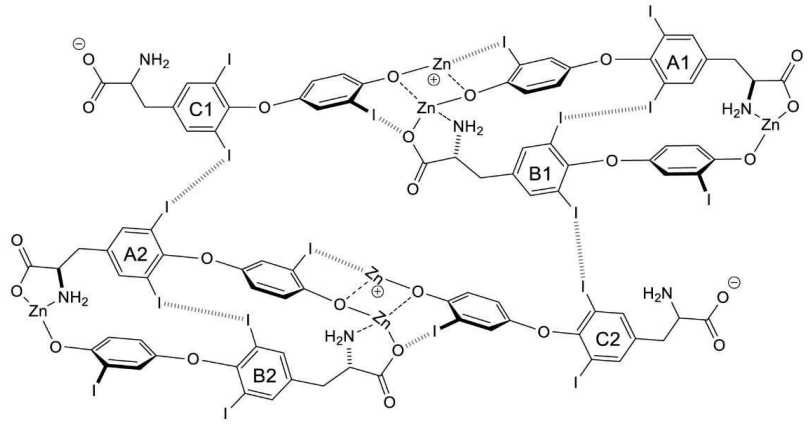
도면4


I
OH
O
I
I
O
Zn
H2
N
H
O
O
H
N
H2
I
O
I
HO
I
OH2
Zn
NH2
O
O
H2O
Zn
O
O
H2N
Zn
OH2
NH2
O
O
n

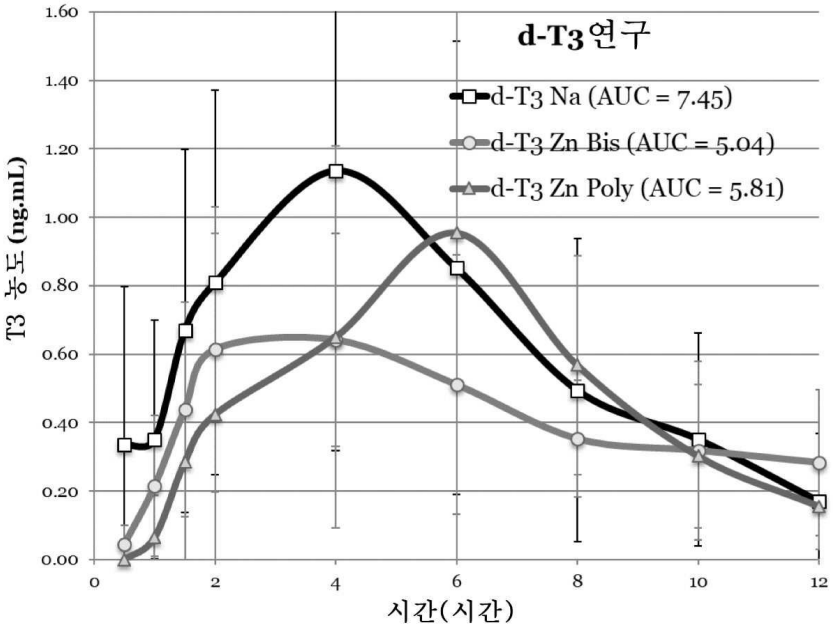
도면5


HO
O
I
NH2
O
I
I
Sr
O
H
N
H2
I
O
I
Sr
O
n

도면6

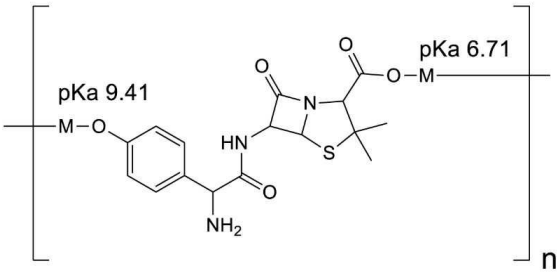


도면7



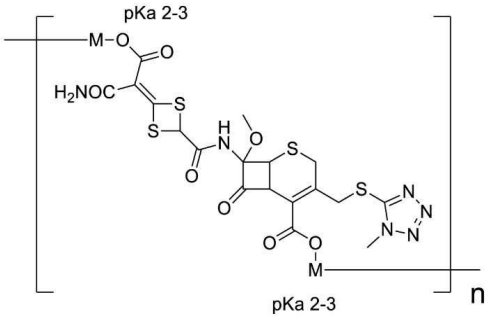
도면8

다중 메탈로 아목시실린



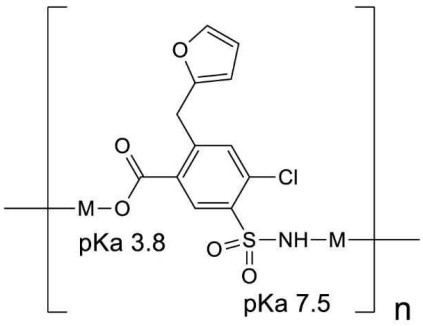
도면9

다중 메탈로 세포테탄



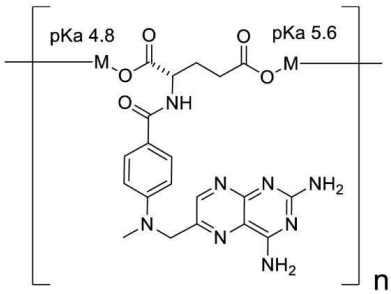
도면10

다중 메탈로 퓨로세마이드



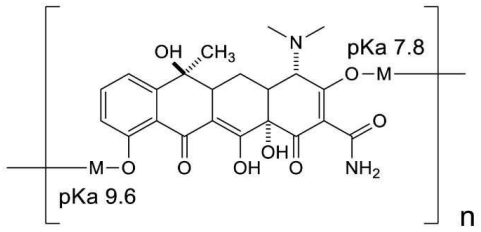
도면11

다중 메탈로 메토트렉세이트



도면12

다중 메탈로 테트라사이클린



도면13

다중 메탈로 발사르탄

