(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0048462
(43) 공개일자 2009년05월13일

(51) Int. Cl.
A61K 31/195 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7003169
(22) 출원일자 2009년02월16일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년02월16일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2007/000903
국제출원일자 2007년07월17일
(87) 국제공개번호 WO 2008/010223
국제공개일자 2008년01월24일
(30) 우선권주장
60/831,192 2006년07월17일 미국(US)
60/831,195 2006년07월17일 미국(US)

(71) 출원인
라모트 앳 텔-아비브 유니버시티 리미티드
P.O박스 39296, 61392 텔아비브, 이스라엘
바-일란 유니버시티
이스라엘 라마-간 52900
(72) 발명자
누델만 아브라함
이스라엘 76284 레호보트, 밀러 스트리트 15
레파엘리 아다
이스라엘 46726 헤르즐리아, 하누리오트 10
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
황의만

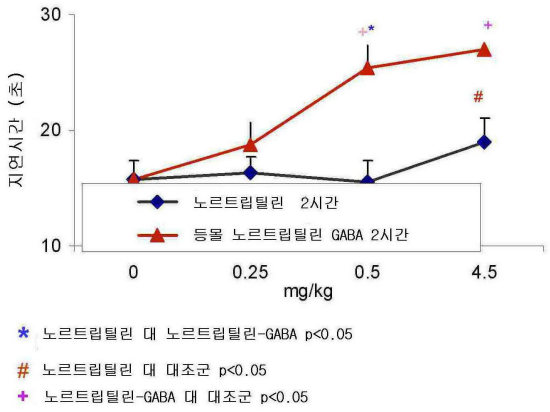
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 통증완화용 ＧＡＢＡ 접합체

(57) 요 약

통증 치료를 위한 향정신제(예를 들어, 항우울제 또는 항간질제)와 GABA와 같은 유기산의 접합체의 신규한 용도가 개시된다. 신규한 GABA 접합체 및 그의 용도가 또한 개시된다.

대 표 도



(72) 발명자

길-애드 이릿

이스라엘 46420 헤르즐리아, 하히스타드루트 스트리트 22

웨즈만 아브라함

이스라엘 69341 텔 아비브, 가이거 스트리트 8

특허청구의 범위

청구항 1

GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제, 항간질제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 통증을 치료하는 방법.

청구항 2

GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제, 항간질제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 통증 치료용 의약을 제조하기 위한 용도.

청구항 3

포장재내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약학 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서, GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제, 항간질제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하는, 통증 치료에 사용하기 위한 제조 물품.

청구항 4

향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시켜 통증을 치료하도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 통증을 치료하는 방법.

청구항 5

향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 통증 치료용 의약을 제조하기 위한 용도.

청구항 6

포장재내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약학 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서, 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하는, 통증 치료에 사용하기 위한 제조 물품.

청구항 7

GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제, 항간질제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 기벽 장애를 치료하는 방법.

청구항 8

GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제, 항간질제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 기벽 장애 치료용 의약을 제조하기 위한 용도.

청구항 9

포장재내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약학 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서, GABA 및 R-C(=O)-(식 중, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬임)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제2화학적 부분에 공유결합된 항우울제 및 항간질제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하는, 기벽 장애의 치료에 사용하기 위한 제조 물품.

청구항 10

향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시켜 기벽 장애를 치료하도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 기벽 장애를 치료하는 방법.

청구항 11

향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 기벽 장애 치료용 의약을 제조하기 위한 용도.

청구항 12

포장재내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약학 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체, 및 활성 성분으로서, 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택되는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하는, 기벽 장애의 치료에 사용하기 위한 제조 물품.

청구항 13

제4항, 제5항, 제6항, 제10항, 제11항 및 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제2화학적 부분이, 그 자체가 투여될 경우 향정신제 또는 GABA 작용제에 의해 유도되는 유해한 부작용을 감소시키도록 추가로 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 14

제4항, 제5항, 제6항, 제10항, 제11항 및 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제2화학적 부분이 GABA 작용제인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제2화학적 부분이 카르복시산 에스테르 결합, 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합, 아미드 결합, 이민 결합 및 티오에스테르 결합으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 결합을 통해 상기 제1화학적 부분에 공유결합되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 16

제4항, 제5항, 제6항, 제10항, 제11항 및 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 향정신제가 항우울제 또는 항간질제인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 제2화학적 부분이 GABA 작용제인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 18

제1항, 제2항, 제3항, 제7항, 제8항, 제9항, 제16항 및 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항우울제가 삼환계 항우울제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 가역성 모노

아민 옥시다제 억제제 및 모노아민 옥시다제 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 삼환계 항우울제가 이차 아민 삼환계 항우울제 또는 삼차 아민 삼환계 항우울제인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 이차 삼환계 항우울제가 노르트립틸린 및 데시프라민으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 삼차 아민 삼환계 항우울제가 아미트립틸린 및 이미프라민으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제가 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 에스시탈로프람 및 세르트랄린으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제가 벤라팍신인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 가역성 모노아민 옥시다제 억제제가 모클로베미드인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 모노아민 옥시다제 억제제가 페넬진 및 트라닐시프로민으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 26

제1항, 제2항, 제3항, 제7항, 제8항, 제9항, 제16항 및 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항간질제가 카바마제핀, 발프로에이트, 에토숙시미드 및 페니토인으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 27

제1항, 제2항, 제3항, 제7항, 제8항, 제9항, 제16항 및 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 항우울제가 벤라팍신, 둘록세틴 및 부프로피온으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 28

제1항 내지 제12항, 제16항 및 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 향정신제가 노르트립틸린, 플루옥세틴 및 발프로익산으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 29

제4항, 제5항, 제6항, 제10항, 제11항 및 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제1화학적 부분이 GABA 작용제인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 제2화학적 부분인 GABA인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 31

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화학적 접합체가 GABA 옥시메틸GABA, GABA-옥시메틸발프로에이트, 플루오세틴-GABA 및 노르트립틸린-GABA로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 GABA 작용제가 (±) 바클로펜(baclofen), γ-아미노부티르산(GABA), γ-하이드록시부티르산, 아미노옥시아세트산, β-(4-클로로페닐)-γ-아미노부티르산, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 피페리딘-4-설폰산, 3-아미노프로필포스포너스산, 3-아미노프로필포스핀산, 3-(아미노프로필)메틸포스핀산, 1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산(가바펜틴), y-비닐-γ-아미노부티르산(4-아미노헥스-5-에노익산, y-비닐 GABA, 비가바트린(vigabatrin)) 및 3-(2-이미다졸릴)-4-아미노부탄산으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 33

제1항 내지 제6항중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 통증이 만성 통증인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 만성 통증이 신경병증성 통증 또는 침해수용성 통증인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 35

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 통증이 급성 통증인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 36

제7항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 기벽 장애가 알코올중독 또는 흡연인 방법, 용도 또는 제조 물품.

청구항 37

제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며, 상기 화학적 부분이 각각 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 GABA 작용제가 카르복시산 에스테르 결합, 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합, 아미드 결합, 이민 결합 및 티오에스테르 결합으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 결합을 통해 그들 사이에 공유결합되는 화학적 접합체.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 결합이 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합인 화학적 접합체.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 GABA 작용제가 각각 독립적으로 (±) 바클로펜(baclofen), γ-아미노부티르산(GABA), γ-하이드록시부티르산, 아미노옥시아세트산, β-(4-클로로페닐)-γ-아미노부티르산, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 피페리딘-4-설폰산, 3-아미노프로필포스포너스산, 3-아미노프로필포스핀산, 3-(아미노프로필)메틸포스핀산, 1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산(가바펜틴), y-비닐-γ-아미노부티르산(4-아미노헥스-5-에노익산, y-비닐 GABA, 비가바트린(vigabatrin)) 및 3-(2-이미다졸릴)-4-아미노부탄산으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학적 접합체.

청구항 41

제37항에 있어서, 상기 GABA 작용제가 각각 γ-아미노부티르산(GABA)인 화학적 접합체.

청구항 42

활성 성분으로서 제37항의 화학적 접합체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 포장재내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되며, CNS 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 44

치료학적 유효량의 제29항의 화학적 접합체를 이를 필요로하는 대상에게 투여하여 CNS 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하여, CNS 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 45

약제를 제조하기 위한 제37항의 화학적 접합체의 용도.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 약제가 CNS 질환 또는 장애 치료용인 용도.

청구항 47

제43항, 제44항 및 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CNS 질환 또는 장애가 통증 장애, 운동 장애, 해리 장애, 기분 장애, 정동 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 기벽 장애 및 경련성 장애로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 조성물, 방법 또는 용도.

청구항 48

제43항, 제44항 및 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CNS 질환 또는 장애가 파킨슨병, 다발경화증, 헌팅톤 질환, 활동 떨림 및 지발성 운동장애, 공황, 불안, 우울증, 알코올중독, 불면증 및 조증, 알츠하이머병 및 간질로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약학 조성물, 방법 또는 용도.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 통증이 만성 통증인 약학 조성물, 방법 또는 용도.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 만성 통증이 신경병증성 통증 또는 침해수용성 통증인 약학 조성물 또는 방법.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 통증이 급성 통증인 약학 조성물 또는 방법.

청구항 52

제47항에 있어서, 상기 기벽 장애가 알코올중독 또는 흡연인 약학 조성물 또는 방법 또는 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 약리학의 분야, 보다 구체적으로는 통증 치료에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 부적합한 통증 관리가 널리 이루어지고 있으며, 이러한 부적합한 통증 관리는 환자에게 유해하다. 수술 후 및 외상성 통증, 암성 통증 및 만성 비암성 통증의 불충분한 제어가 다수의 연구에 의해 입증되었다. 따라서, 바람직하지 않은 효과의 가능성을 감소시키면서 고효율적으로 통증을 완화시킬 수 있는 약제에 대한 필요성이 계

속 존재하고 있다.

<3> 통증은 크게 두 가지의 범주인 급성 및 만성 으로 분류될 수 있으며, 이들은 병인학, 병태생리학, 진단 및 치료의 측면에서 다르다. 급성 통증은 본래 침해수용성이다(즉, 직접적으로 국소적인 조직 손상에 의해 발생한다). 그것은 수술, 외상 또는 급성 질환과 관련된 유해한 화학적, 열적 또는 기계적 자극에 대한 통상적인 예측가능한 생리학적 반응이다. 그것은 대개 자기-한정성(self-limited)으로서, 통증을 야기하는 조건이 해소될 때 통증이 사라지게 된다. 만성 통증은 조직 치유의 예상 기간보다 길게 지속되는 통증으로서 정의될 수 있다. 손상 또는 질환 과정이 만성 통증을 유발시킬 수 있지만, 유발 사건 이외의 다른 인자가 통증을 지속시킬 수 있다. 만성 통증은 신경병증성이거나(즉, 신경계 기능부전 또는 원발성 병소에 의해 개시되거나 야기됨) 침해수용성일 수 있다.

<4> 침해수용성 통증은 전형적으로 항염증제 또는 진통제로 치료하는 반면, 신경병증성 통증은 보통 신경전달물질에 영향을 미치는 약제로 치료한다. 이들로는 예를 들어 항우울제 및 항간질제가 포함된다. 난치성 신경병증성 통증을 가진 환자는 전형적으로 아편유사제로 치료한다.

<5> 복잡한 회로의 기본적인 통증에 관여하는 것으로 알려진 하나의 신경전달물질은 억제성 신경전달물질인 감마-아미노 부티르산(gamma-아미노 부티르산, GABA)이다. 혈액뇌장벽의 통과를 방해하는 불량한 수송 특성 때문에, GABA는 혈류에서 뇌로 효율적으로 수송되지 않는다. 그 결과, 뇌세포는 사실상 뇌에서 발견된 GABA 모두를 합성한다(피리독살 포스페이트와 글루탐산의 탈탄산반응에 의해).

<6> 특이적 막 단백질(즉, GABA 수용체)과의 결합을 통해 신경세포의 흥분도를 조절하고 이온 통로를 개방한다. 이온 통로를 통한 염화물 이온의 진입은 수용 세포의 과다분극을 초래하며, 그 결과 다른 세포에의 신경 충동(nerve impulse)의 전달을 방해한다.

<7> 불안, 근육 경련 및 간질의 치료를 위해 가장 일반적으로 사용되지만, GABA 작용제는 다수의 메카니즘을 통해 통증의 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 통증은 GABA 전달을 증강시킴으로써 감소 될 수 있다. 이는 GABA 전달체뿐만 아니라 GABA 관련 효소 및 수용체, 이를 테면 GABA-B 수용체를 표적화하는 것을 포함할 수 있다[Frediani F. Neurol Sci. 2004, Suppl 3:S161-6]. 또한, GABA 작용제는 글루탐산염-매개 흥분 전달을 감소시키고/감소시키거나 전압-의존성(voltage-activated) 이온 통로를 차단함으로써 통증을 완화시킬 수 있다. 후자의 작용 메카니즘은 신경병증성 통증 증상의 임상적 치료에서의 차세대 항간질제, 이를 테면 라모트리진(lamotrigine) 및 가바펜틴(gabapentin)에 의해 예시된다[Blackburn-Munro G., et al., Curr Pharm Des. 2005;11(23):2961-76].

<8> GABA 작용제는 전형적으로 친수성 작용기(예를 들어, 유리 카르복시산기 및 유리 아미노기)를 포함하고 있어 혈액뇌장벽(BBB)을 쉽게 통과하지 못하기 때문에, GABA 작용제의 용도는 제한된다. 따라서, GABA 작용제가 치료 효과를 가지도록 하기 위해 침습적인 전달 방법이 요구된다. 그러나, 이러한 화합물을 지방 아미노산 또는 펩티드와 화학적으로 접합시키면, BBB에의 통과를 어느 정도 용이하게 할 수 있음이 밝혀졌다[Toth I. J. Drug Target. 1994, 2, 217-39].

<9> 신규한 화합물의 개발에 상당한 진보가 이루어졌음에도 불구하고, 전신적으로 작용하는 GABA 작용제(예를 들어, 가바펜틴, 프레가발린(pregabalin) 및 다양한 벤조디아제핀)의 용도는 진정작용 및 구역과 같은 유해한 부작용에 의해 제한된다.

<10> 신경전달물질인 노르에피네프린(norepinephrine) 및 세로토닌(serotonin)은 통증 전달을 기능적으로 억제한다. 따라서, 상기 언급된 바와 같이, 항우울제 및 항간질제와 같은 모노아민 상향-조절인자가 또한 통증의 임상적 관리에 사용된다.

<11> 삼환계 항우울제는 둘 모두 하행 통증 전달경로에 영향을 미치는 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수를 억제함으로써 척수에서의 통증 전달에 작용하는 것으로 여겨진다. 또한, 히스타민 H1-수용체 친화성(진정작용과 관련이 있음)은 항우울제의 진통 효과와 상관관계가 있을 수 있다.

<12> 삼환계 항우울제는 이차 또는 삼차 아민으로서 분류될 수 있다. 노르트립틸린(nortriptyline)(Pamelor) 및 데시프라민(desipramine)(Norpramin)과 같은 이차 아민은 비교적 선택적인 노르에피네프린 재흡수의 억제를 나타낸다. 아미트립틸린(amitriptyline) 및 이미프라민(imipramine)(Tofranil)과 같은 삼차 아민은 보다 균형적인 노르에피네프린 및 세로토닌의 억제를 보이나, 이들은 항콜린작용에 의한 부작용도 매우 크다. 신규한 항우울제인 벤라팍신(venlafaxine)(Effexor) 및 둘록세틴(duloxetine)(Cymbalta)은 전형적인 삼환계 부작용의 원인이 되는 다른 신경수용체는 차단하지 않으면서 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수의 균형적인 억제를 포함한다.

부프로피온(bupropion)(Wellbutrin)의 작용 메카니즘은 확실하지 않지만, 도파민 흡수의 차단에 관여한다.

<13> 신경병증성 및 비신경병증성 통증 증후군의 경우 항우울제의 효능은 크게 다르다. 또한, 각 약제 부류 내 특정 제제는 효과에 차이가 있을 수 있다.

<14> 예를 들어, 혼합-수용체 또는 노르아드레날린 활성을 가진 항우울제는 신경병증성 통증을 가진 환자에게서 최고의 치료 효과를 가지는 것으로 보인다. 주로 세로토닌계 약물, 이를 테면 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)는 만성 통증을 치료하는데는 효과가 없다[McQuay HJ, et al., 통증 1996;68:217-27]. 아미트립틸린 및 그의 대사산물인 노르트립틸린의 효능은 신경병증성 및 비신경병증성 통증 증후군의 치료에서 가장 잘 입증되어 있다[Bryson HM, Wilde MI. Drugs Aging 1996;8:459-76]. 신규한 항우울제 부프로피온, 벤라팍신 및 둘록세틴[Wernicke J, et al., J Pain 2004;5(3 suppl 1):S48]은 신경병증성 통증을 가진 환자들에 있어서 그의 유효성이 증명되었다.

<15> 신경병증성 통증의 치료에 있어서 삼환계 항우울제의 효능은 그의 항우울증 효과와는 관계가 없는 것처럼 보이나, 통증은 가지나 우울증은 없는 환자들은 이들 제제에 반응한다[Max MB, et al., Neurology 1987; 37:589-96]. 통증 감소는 대체로 우울증을 치료하는데 필요한 용량보다 적은 용량에서 일어나지만, 그럼에도 불구하고 치료학적 용량은 졸음, 구내건조, 흐린 시력, 변비, 체중 증가, 기립 후 저혈압, 비뇨기계 문제, 두통, 발기부전, 성욕 감퇴, 떨림, 현기증, 초조 및 불면증을 비롯한 다수의 부작용과 관련이 있다

<16> 충분히 설명된 바와 같이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허출원 제20040242570호 및 국제 PCT 특허출원 공개 제WO 03/026563호 및 제WO 2005/092392호에는 향정신제에 의해 유도된 장애 및 증식성 장애를 치료하고 약물감작화를 향상시키기 위한 향정신제와 GABA의 접합제가 교시되어 있다.

발명의 상세한 설명

<17> 본 발명자들은 항우울제 및 항간질제와 같은 향정신제와 GABA 작용제와 같은 유기산의 접합체가 향정신제 단독인 경우에 비해 치료학적 활성을 개선시킬 수 있을 것이고, 따라서 통증을 치료하는데 사용될 수 있을 것임을 구상하였다.

<18> 본 발명를 실시하는 동안, 실제로 GABA 접합된 항우울제 및 항간질제가 중추 지각의 통증 및 이차 말초기의 통증 둘 다에 대해 그의 모 화합물에 비해 상승적인 효과를 나타낸다는 것을 밝혀내었다. 또한, 이들 접합체는 그의 모 화합물에 비해 예방 효과의 가속화된 발현 및 예방 효과의 지속성을 보여주었다.

<19> 따라서, 본 발명에 하나의 일면에 따르면, 통증을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시켜 통증을 치료하도록 선택된다. 하나의 구체예에 따르면, 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<20> 본 발명의 다른 일면에 따르면, 통증 치료용 의약을 제조하기 위한, 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 용도가 제공되는데, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키기 위해 선택된다. 하나의 구체예에 따르며, 상기 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 상기 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<21> 본 발명의 또 다른 일면에 따르면, 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는, 통증 치료에 사용하기 위한 제조 물품이 제공되는데, 상기 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 및 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하며, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키기 위해 선택된다. 하나의 구체예에 따르며, 상기 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 상기 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<22> 본 발명의 추가의 일면에 따르면, 기벽 장애를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 제2화학적 부분에 공

유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 대상하게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시켜 통증을 치료하도록 선택된다. 하나의 구체예에 따르면, 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<23> 본 발명의 또 다른 추가의 일면에 따르면, 기벽 장애 치료용 의약을 제조하기 위한, 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체의 용도가 제공되는데, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택된다. 하나의 구체예에 따르면, 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<24> 본 발명의 또 다른 추가의 일면에 따르면, 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 약학 조성물을 포함하는, 기벽 장애의 치료에 사용하기 위한 제조 물품이 제공되는데, 상기 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 및 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하는 화학적 접합체를 포함하며, 상기 제1화학적 부분은 향정신제 및 GABA 작용제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 추가로 상기 제2화학적 부분은 유기산이며, 상기 유기산은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키기 위해 선택된다. 하나의 구체예에 따르며, 상기 제1화학적 부분은 항우울제 또는 항간질제이고, 상기 제2화학적 부분은 GABA 또는 R-C(=O)-이며, 여기서 R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 알킬이다.

<25> 아래 개시된 본 발명에 따른 구체예의 추가의 특성에 따르면, 상기 제2부분은, 그 자체로 투여된 경우 향정신제에 의해 유도된 유해한 부작용을 감소시키도록 추가로 선택된다.

<26> 개시된 바람직한 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 제2화학적 부분은 GABA 작용제이다.

<27> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 제2화학적 부분은 카르복시산 에스테르 결합, 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합, 아미드 결합, 이민 결합 및 티오에스테르 결합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 결합을 통해 제1화학적 부분가 공유적으로 결합된다.

<28> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 향정신제는 항우울제 또는 항간질제이다.

<29> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 항우울제는 삼환계 항우울제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 가역성 모노아민 옥시다제 억제제 및 모노아민 옥시다제 억제제로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<30> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 삼환계 항우울제는 이차 아민 삼환계 항우울제 또는 삼차 아민 삼환계 항우울제이다.

<31> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 이차 아민 삼환계 항우울제는 노르트립틸린 및 데시프라민으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<32> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 삼차 아민 삼환계 항우울제는 아미트립틸린 및 이미프라민으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<33> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴(fluoxetine), 시탈로프람(citalopram), 파록세틴(paroxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 에스시탈로프람(escitalopram) (lexapro) 및 세르트랄린(sertraline)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<34> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제는 벤라팍신이다.

<35> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 가역성 모노아민 옥시다제 억제제는 모클로베미드(moclobemide)이다.

<36> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 모노아민 옥시다제 억제제는 페넬진(phenelzine) 및 트라닐시프로민(tranylcypromine)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<37> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 항간질제는 카바마제핀(carbamazepine), 발프로에이트(valproate), 에토숙시미드(ethosuximide) 및 페니토인(phenytoin)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<38> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 항우울제는 벤라팍신, 둘록세틴 및 부프로피온으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<39> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 향정신제는 노르트립틸린, 플루옥세틴 및 발프로익산(valproic acid)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<40> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 제1화학적 부분은 GABA 작용제이다.

<41> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 제2화학적 부분은 GABA 작용제이다.

<42> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 GABA 작용제는 (±) 바클로펜(baclofen), γ-아미노부티르산(GABA), γ-하이드록시부티르산, 아미노옥시아세트산, β-(4-클로로페닐)-γ-아미노부티르산, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 피페리딘-4-설폰산, 3-아미노프로필포스포너스산, 3-아미노프로필포스핀산, 3-(아미노프로필)메틸포스핀산, 1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산(가바펜틴), y-비닐-γ-아미노부티르산 (4-아미노헥스-5-에노익산, y-비닐 GABA, 비가바트린(vigabatrin)) 및 3-(2-이미다졸릴)-4-아미노부탄산으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<43> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 유기산은 하기 일반식을 가진다:

<44> -R-C(=O)-

<45> 상기 식에서,

<46> R은 1-20 개의 탄소원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소, 1-20 개의 탄소원자 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소 및 R_1으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,

<47> R_1은 하기 일반식의 부분이고:

<48> $-Z-C(=O)O-CHR_2-R_3$

<49> 상기 식에서,

<50> Z는 단일 결합, 1-20 개의 탄소원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소 및 1-20 개의 탄소원자 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소로 이루어진 그룹 중에서 선택되며,

<51> R_2는 수소 및 1-10 개의 탄소원자를 가진 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고,

<52> R_3는 수소, 1-20 개의 탄소원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소 및 1-20 개의 탄소원자 및 산소, 질소 및 황으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가진 치환되거나 비치환된 탄화수소로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<53> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, R은 3-5 개의 탄소원자를 가진 치환되거나 비치환된 알킬이다.

<54> 본 발명의 구체예에 따른 대표적인 접합체로는 GABA옥시메틸GABA(본원에서 AN-214로도 언급됨), GABA-옥시메틸발프로에이트(본원에서 AN-216로도 언급됨), 플루옥세틴-GABA(본원에서 AN-227로도 언급됨) 및 노르트립틸린-GABA(본원에서 AN-228로도 언급됨)이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<55> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 통증은 만성 통증이다.

<56> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 만성 통증은 신경병증성 통증 또는 침해수용성 통증이다.

<57> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 통증은 급성 통증이다.

<58> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 기벽 장애는 알코올중독 및/또는 흡연이다.

<59> 본 발명의 추가의 일면에 따르면, 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며, 각각의 상기 화학적 부분이 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체가 제공된다.

<60> 본 발명의 추가의 일면에 따르면, 활성 성분으로서 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며 각각의 상기 화학적 부분이 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

<61> 본 발명의 또 다른 추가의 일면에 따르면, CNS 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며 각각의 상기 화학적 부분이 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

<62> 본 발명의 또 다른 추가의 일면에 따르면, 2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며 각각의 상기 화학적 부분이 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체를 포함하는 접합체의 약제를 제조하기 위한 용도가 제공된다.

<63> 아래 개시된 본 발명에 따른 구체예의 추가의 특성에 따르면, 상기 작용제는 카르복시산 에스테르 결합, 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합, 아미드 결합, 이민 결합 및 티오에스테르 결합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 결합을 통해 그들간에 공유적으로 결합된다.

<64> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 결합은 알킬옥시 카르복시산 에스테르 결합이다.

<65> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 각각의 GABA 작용제는 (±) 바클로펜(baclofen), γ-아미노부티르산(GABA), γ-하이드록시부티르산, 아미노옥시아세트산, β-(4-클로로페닐)-γ-아미노부티르산, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 피페리딘-4-설폰산, 3-아미노프로필포스포너스산, 3-아미노프로필포스핀산, 3-(아미노프로필)메틸포스핀산, 1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산(가바펜틴), y-비닐-γ-아미노부티르산 (4-아미노헥스-5-에노익산, y-비닐 GABA, 비가바트린(vigabatrin)) 및 3-(2-이미다졸릴)-4-아미노부탄산으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

<66> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 각각의 GABA 작용제는 γ-아미노부티르산(GABA)이다.

<67> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면,활성 성분으로서 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며 각각의 상기 화학적 부분이 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, CNS 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물은 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별된다.

<68> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 약제는 CNS 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이다.

<69> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 CNS 질환 또는 장애는 통증 장애, 운동 장애, 해리 장애, 기분 장애, 정동 장애, 신경변성 질환 또는 장애 및 경련성 장애로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<70> 개시된 구체예의 또 다른 추가의 특성에 따르면, 상기 CNS 질환 또는 장애는 파킨슨병, 다발경화증, 헌팅톤 질환, 활동 떨림 및 지발성 운동장애, 공황, 불안, 우울증, 알코올중독, 불면증 및 조증, 알츠하이머병 및 간질로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<71> 따라서, 본 발명은 현재 공지된 약제에 비해 효능이 우수하고 부작용이 감소되는 특징이 있는 통증, 특히 신경병증성 통증을 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 본 발명은 통증뿐만 아니라 다른 CNS 질환 및 장애에 사용될 수 있는 신규한 접합체를 추가로 제공한다.

<72> 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에 있는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기술된 것과 유사 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 아래 기술된다. 본원에 언급된 모든 공개 문헌, 특허 출원 및 특허 및 다른 참고문헌은 전체적으로 참고로 포함된다. 불일치한 경우에, 정의를 비롯한 특허 명세서는 조절될 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 설명을 위한 것일 뿐, 제한하고자 의도된 것이 아니다.

<73> 본원에 사용된 단수 형태 "부정관사(a, an)" 및 "정관사(the)"는 그 내용이 달리 명확하게 제시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다. 예를 들어 용어 "화합물(a compound)" 또는 "적어도 하나의 화합물(at least one compound)"은 복수의 화합물을 포함할 수 있으며, 이들의 혼합물도 포함한다.

<74> 본 명세서에 전체에 걸쳐, 본 발명의 다양한 일면은 범위 형식으로 표현될 수 있다. 범위 형식의 설명은 대부분 편리성 및 간결성을 위한 것이지 본 발명의 범위에 대한 불변의 제한으로서 구축되어서는 아니 됨이 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 부분적인 범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개개의 수치를 구체적

으로 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 부분적인 범위뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 구체적으로 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 이는 범위의 폭에 상관없이 적용된다.

<75> 본원에 수치적 범위가 표시된 경우, 표시된 범위 내에 있는 임의의 인용된 수(분수 또는 정수)를 포함하는 것을 의미한다. 어구 첫 번째 표시된 수 내지 두 번째 표시된 수 "사이의 범위로 정해진/~사이의 범위로 정해진다(ranging/range between)" 및 첫 번째 표시된 수 "에서(to)" 두 번째 표시된 수 "까지의 범위로 정해진/까지의 범위로 정해진다(ranging/range from)"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 첫 번째 및 두 번째 표시된 수 및 그들 사이의 모든 분수 및 정수를 포함하는 것을 의미한다.

<76> 본원에 사용된 용어 "약"은 "±10%"를 의미한다.

<77> 용어 "포함하는(comprising)"은 최종 결과에 영향을 미치지 않는 다른 단계 및 성분이 추가될 수 있음을 의미한다. 이 용어는 "~으로 이루어진(consisting of)" 및 "본질적으로, ~으로 이루어진(consisting essentially of)"을 포괄한다.

<78> 어구 "본질적으로, ~으로 이루어진(consisting essentially of)"은, 추가의 성분 및/또는 단계가 청구된 조성물 또는 방법의 기본적이고 신규한 특징을 실질적으로 변경시키지 않는다면, 조성물 또는 방법이 추가의 성분 및/또는 단계를 포함할 수 있음을 의미한다.

<79> 용어 "방법"은 주어진 임무를 수행하기 위한 방식, 수단, 기술 및 과정을 의미하는데, 이들로는 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의약 분야의 종사자들에게 공지되어 있거나 이들에 의해 공지된 방식, 수단, 기술 및 과정으로부터 쉽게 개발될 수 있는 방식, 수단, 기술 및 과정이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<80> 용어 "활성 성분"은 그의 적용후 최소한, 적어도 하나의 소망하는 약제학적 또는 치료학적 효과를 가지게 하는 임의의 천연 또는 합성 화학 물질을 비롯한 약제학적 제제를 말한다.

실 시 예

<98> 본 발명은 통증 치료를 위한, 향정신제(특히, 항우울제 및 간질제) 및 GABA와 같은 유기산의 접합체의 신규한 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 GABA 작용제의 신규한 접합체 및 CNS 질환 및 장애(예를 들어, 통증) 치료를 ○위한 그의 용도에 관한 것이다.

<99> 본 발명에 따른 화학적 접합체의 원리 및 작동은 첨부 도면 및 후술하는 기재 내용을 참고로 하여 보다 잘 이해될 것이다.

<100> 본 발명의 적어도 하나의 구체예를 상세히 설명하기에 앞서, 본 발명은 이후의 발명의 상세한 설명에 나타내었거나 도면에 나타낸 구성요소의 상세 구조 및 배열로 그의 적용이 제한되는 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 발명은 그 외에도 구체화할 수 있거나 다양한 방법으로 실행 또는 수행될 수 있다. 또한, 여기에 사용하는 표현 및 용어는 설명을 위한 것이지 제한하는 것으로서 간주되어서는 안되는 것으로 이해하여야 한다.

<101> 향정신제는 종종 단기 및 장기 유해한 부작용에 의해 방해된다. GABA 작용제와 그의 접합체는 치료학적 활성을 향상시키고 유해한 부작용의 유발을 실질적으로 감소시킨다. 따라서, 본 발명자들의 미국 특허출원 제20040242570호 및 국제 PCT 특허출원 공개 제WO03/026563호 및 제WO2005/092392에는 향정신제에 의해 유도된 장애 및 증식성 장애를 치료하고 약물감작화를 향상시키기 위한 GABA-접합된 향정신제가 교시되어 있다.

<102> 본 발명을 구상하면서, GABA와 같은 유기산과 항우울제 및 항간질제의 접합체가 이들 약물의 개별적인 항우울제 및 항간질제 치료학적 특성을 증가시킬 뿐만 아니라 다른 특징, 이를 테면 통증 완화 능력도 개선시킬 수 있다는 가설을 세웠다. 따라서, 실시예 2 및 3에서 입증된 바와 같이, GABA 접합된 항우울제 및 항간질제는 예기치 않게 중추 지각의 통증 및 이차 말초기의 통증 둘 다에 대해 그의 모 화합물에 비해 상승적인 효과를 나타내었다. GABA 접합된 약물은 향상된 통증 완화 효과를 보여주었을 뿐만 아니라, GABA 접합되지 않은 대응물에 비해 보호 효과의 개시가 촉진되고 보호 효과가 길게 지속되는 것으로 보여주었다.

<103> 임의의 특정의 이론에 결부되지 않지만, 접합체의 향상된 완화 활성은 뇌의 동일 부위에서 향정신제와 유기산이 동시에 작용하여 상승적인 통증 완효가 이루어졌기 때문이다. 또한, 접합화는 화학적 부분 모두의 뇌 투과성을 개선시키는 것으로 여겨진다.

<104> 따라서, 본 발명의 하나의 일면에 따르면, 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계에 의해 수행되는 통증을 치료하는 방법이 제공된다. 화학적 접합체는 제2화학적 부분에 공유결합된

제1화학적 부분을 포함한다. 제1화학적 부분은 향정신제 또는 GABA 작용제일 수 있는 반면, 제2화학적 부분은 향정신제 그 자체가 투여될 경우 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키고/향상시키거나 그에 의해 유도되는 부작용을 감소시키도록 선택되는 유기산이다.

<105> "그 자체가 투여되는"이란 제1부분을 구성하는 동일한 향정신제에 대응하는 접합되지 않은 향정신제가 사용된다는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 개시된 접합체는 상응하는 접합되지 않은 향정신제의 치료학적 효능에 비해 그의 치료학적 효과가 향상되고/되거나 상응하는 접합되지 않은 향정신제에 비해 유도된 부작용이 감소되도록 한다.

<106> 본원에 사용된 용어 "통증"은 급성 및 만성 통증을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "급성 통증"은 베임(cut), 골절(crush), 화상(burn)과 같은 손상에 의하거나, 칠리 페퍼(chili pepper)의 활성 성분인 캡사이신에 노출시 경험하는 것과 같은 화학적 자극에 의해 초래되는 일반적으로 아픔을 쉽게 느끼게 되는 즉각적인 통증을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "만성 통증"은 급성 통증이 아닌 통증을 의미하며, 이들 로는 신경병증성 통증, 내장 통증, 섬유근육통, 염증성 통증, 두통 통증, 근육통 및 연관 통증이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<107> 하나의 구체예에서, 본 발명의 접합체는 "신경병증성 통증"을 치료하기 위해 사용되며, 여기서 신경병증성 통증은 본원에 사용된 바와 같이 손상 내지 신경으로부터 야기되는 통증을 의미한다. 신경병증성 통증은, 작은 피부신경 또는 근육내 또는 결합조직내 작은 신경을 비롯한 급성 조직 손상에 의해 야기된 통증인 침해수용성 통증과 구별될 수 있다. 신경병증성 통증과는 반대로, 침해수용성 통증은 통상적으로 조직 회복의 기간이 제한되며, 통상적으로 입수가능한 진통제 또는 아편유사제에 의해 완화될 수 있다[Myers, Regional Anesthesia 20:173-184 (1995)].

<108> 신경병증성 통증은 전형적으로 장기지속성이거나 만성으로서 초기 급성 조직 손상 이후 수 일 또는 수 개월 진행될 수 있다. 신경병증성 통증은 지속적인 자발 통뿐만 아니라, 보통 고통스럽지 않은 자극에 대한 동통성 반응인 이질통, 또는 바늘에 찔리는 것과 같이 보통 사소한 고통스럽지 않은 자극에 대한 증강된 반응인 통각 과민을 포함할 수 있다. 신경병증성 통증은 일반적으로 아편유사제 치료제에 내성을 나타낸다[Myers, (1995) supra].

<109> 본원에 사용된 용어 "화학적 부분"은 그의 작용성을 유지하는 화학적 화합물로부터 유래된 부분을 말한다.

<110> 본원에 걸쳐, 화학적 부분이 개시되어 있는 경우, 달리 명시하지 않는한, 접합체 내에 있는 다른 화학적 부분에 결합되는 화학적 부분의 일부로서 이해되어야 한다.

<111> 따라서, 어구 "향정신제"는 접합체내 제1부분에 대하여 사용된 경우, 그 용어가 상기에 정의된 바와 같은 다른 화학적 부분에 공유결합된 향정신제의 주요부를 말한다.

<112> 상기 개시된 바와 같이, 어구 "향정신제"는 중추신경계에서 활성을 가하여 각종 중추신경계 질환 또는 장애의 치료에 사용될 수 있는 임의의 제제 또는 약물을 포괄한다.

<113> 따라서, 본 발명에 따른 향정신제는 벤조디아제핀, 페노티아진 및 부티로페논, MAO 억제제, 항우울제, 항간질제, 항경련제(진경제라고도 함), 항파킨슨병약 및 아세틸콜린 에스테라제 억제제와 같으나 이들에 한정되지 않는 항불안제로부터 유래된 부분을 포함한다.

<114> 본 발명에 따른 바람직한 향정신제는, 이들 용어가 이하에 정의된 바와 같이 유기산 또는 그의 반응성 유도체와 반응할 수 있는 아민기, 티올기 또는 하이드록실기를 가진 것들이다. 이러한 기는 접합체에 혼입되기 전에 유리 작용기로서 또는 다른 작용기의 일부로서, 예를 들어 이들 용어가 이하에 정의된 바와 같이 아미드기, 카르복시산기 등으로서 향정신제에 존재할 수 있다.

<115> 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 제1화학적 부분이 유도되는 향정신제는 통증에 대한 그의 치료학적 효과, 예를 들어 항우울제 또는 항간질제로 알려져 있다. 항우울제 및 항간질제 모두 통증, 더욱 구체적으로는 신경병증성 통증의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다.

<116> 본원에 사용된 어구 "항우울제"는 그의 작용 메카니즘에 상관없이 우울증의 원인 및/또는 증상을 완화시키는 것으로 공지된 임의의 약물을 말한다.

<117> 본원 및 당업계에서 "항간질제", "진경제" 또는 "경련방지 약물"로도 언급되는 어구 "항간질성 약물"은 경련, 특히 간질에 의해 야기되는 경련의 원인 및/또는 증상을 완화시키는 것을 공지된 임의의 약물을 말한다.

<118> 다음에 오는 실시부에 설명된 바와 같이, 다양한 향정신제의 접합체가 시험되었고, 그것에 의해 영향을 받는 경

로 또는 그와 상호작용하는 수용체의 경로에 상관없이, 각각의 비접합체 약물에 비해 치료학적 활성이 향상되는 것으로 알려졌다. 따라서, 예를 들어 완전히 다른 경로에 작용하는 두 가지 공지된 항우울제 플루옥세틴 및 노르트립틸린(각각 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 및 선택적인 노르에피네프린 재흡수 억제제)의 접합체가 마우스 생체내 연구에서 통증 완화를 유발하는 것으로 나타났음이 입증되었다.

<119> 또한, GABA 경로에 작용하는 공지된 항간질제(발프로익산)가 또한 통증의 완화에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이는 발프로익산이 BBB를 통과할 수 있는 약물이므로, 발프로에이트-GABA 접합체(예를 들어, GABA-옥시메틸발프로에이트)는 GABA를 뇌에 운반할 수 있고, 이어 GABA는 발프로익산의 활성을 증강시킬 수 있다는 것이 제시되었다.

<120> 따라서, 본 발명의 이러한 일면에 따르면, 상기 항우울제는 삼환계 항우울제(예를 들어, 이차 아민 삼환계 항우울제 또는 삼차 아민 삼환계 항우울제), 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 가역성 모노아민 옥시다제 억제제 및 모노아민 옥시다제 억제제일 수 있다.

<121> 항우울제의 비한정적인 예로는 노르트립틸린, 데시프라민, 아미트립틸린, 이미프라민, 플루옥세틴, 시탈로프람, 파록세틴, 플루복사민, 에스시탈로프람(lexapro), 세르트랄린, 벤라팍신, 모클로베미드, 페넬진, 둘록세틴 및 트라닐시프로민이 포함된다.

<122> 본 발명의 이러한 측면의 바람직한 구체예에 따르면, 상기 항우울제는 노르트립틸린 또는 플루옥세틴이다.

<123> 항간질제의 예로는 카바마제핀, 발프로에이트(발프로익산), 에토숙시미드 및 페니토인이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<124> 통증을 완화시키는 것으로 알려진 추가의 향정신제는 GABA 작용제이다[Blackburn-Munro G., et al., Curr Pharm Des. 2005;11(23):2961-76]. 따라서, 제1화학적 부분은 다르게는 GABA 작용제일 수 있다. GABA 작용제의 예가 아래 기술되어 있다. 서로 결합된 두 GABA 작용제의 접합체는 지금까지 결코 개시된 바 없다.

<125> 본원에 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 향정신제는 유기산인 제2화학적 부분에 공유결합된다.

<126> 어구 "유기산"은 유리 카르복시기를 포함하는 유기산으로부터 유도되는 것으로서 본원에 정의된 바와 같은 부분을 말한다.

<127> 용어 "유리 카르복시기"는 그의 프로톤화된 상태 또는 그의 이온화된 상태 또는 염 상태인 "-C(=O)OH"기를 포함한다.

<128> 본 발명에 따른 개시된 접합체내 제2부분을 구성하는 유기산은 예를 들어 일반식 -R-C(=O)-의 가진 부분으로서, 여기서 R은 예를 들어 1-20 개의 탄소원자를 가진 탄화수소일 수 있다.

<129> 본원에 사용된 용어 "탄화수소"는 그의 주쇄로서 그들 사이에 공유적으로 결합된 탄소원자 및 수소원자의 사슬을 포함하는 유기 화합물을 말한다.

<130> 따라서, 본 발명에 따른 탄화수소는 예를 들어 알킬 또는 사이클로알킬일 수 있다.

<131> 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 기를 비롯한 지방족 포화 탄화수소를 말한다.

<132> 본원에 수치적 범위, 예를 들어 "1-20"가 언급된 경우, 이것은 기, 이 경우 알킬기가 1 개의 탄소원자, 2 개의 탄소원자, 3 개의 탄소원자, 등 및 20 개의 탄소원자까지 포함할 수 있음을 의미한다. 보다 바람직하게는, 알킬은 1 내지 10 개의 탄소원자를 가진 중간 크기의 알킬이다. 가장 바람직하게는, 알킬은 3 내지 5 개의 탄소원자를 가진다.

<133> 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 하나 이상의 환이 완전 접합된 파이-전자 시스템을 갖지 않는 모든-탄소의 모노사이클릭 또는 융합 환(즉, 인접하는 탄소 원자의 쌍을 공유하는 환) 기를 의미한다. 사이클로알킬기의 비한정적인 예로는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산, 사이클로헥사디엔,사이클로헵탄, 사이클로헵타트리엔 및 아다만탄이 포함된다.

<134> 본 발명에 따른 탄화수소는 직쇄이거나 분지쇄일 수 있다. 탄화수소는 추가로 포화되거나 불포화될 수 있다. 포화된 경우, 탄화수소는 그의 탄소 사슬 내에 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다.

<135> 본원에 사용된 "아릴"기는 완전 접합된 파이-전자 시스템을 가진 모든-탄소의 모노사이클릭 또는 융합 환 폴리사이클릭(즉, 인접하는 탄소원자의 쌍을 공유하는 환) 기를 말한다. 비한정인 예로 페닐, 나프탈레닐 및 안트

라세닐이 포함된다.

<136> 탄화수소는 추가로 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기는 예를 들어, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로, 옥소, 아미도 및 아미노일 수 있다.

<137> "헤테로아릴"기는 환(들) 내에 예를 들어 질소, 산소 및 황과 같은 하나 이상의 원자를 가지며 또한 완전 접합된 파이-전자 시스템을 가진 모노사이클릭 또는 융합 환(즉, 인접하는 원자의 쌍을 공유하는 환) 기를 말한다. 비한정적인 헤테로아릴기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 푸린이 포함된다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기기는 예를 들어 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로, 옥소, 아미도 및 아미노일 수 있다.

<138> "헤테로알리사이클릭"기는 환(들) 내에 예를 들어 진소, 산소 및 황과 같은 하나 이상의 원자를 가진 모노사이클릭 또는 융합 환기를 말한다. 이 환은 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 그러나, 환은 완전 접합된 파이-전자 시스템을 갖지 않는다. 헤테로사이클릭은 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 경우, 치환기는 예를 들어 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 트리할로메틸, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 옥소, 아미도 및 아미노일 수 있다.

<139> "하이드록시"기는 -OH기를 말한다.

<140> "알콕시"기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-알킬기 및 -O-사이클로알킬기 둘 다를 말한다.

<141> "아릴옥시"기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-아릴기 및 -O-헤테로아릴기 둘 다를 말한다.

<142> "옥소"기는 R'가 예를 들어 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴일 수 있는 -C(=O)-R'를 말한다.

<143> "할로"기는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 말한다.]

<144> "트리할로메틸"기는 X가 본원에 정의된 바와 같은 할로기인 $-CX_3-$기를 말한다.

<145> "아미노" 또는 "아민"기는 $-NH_2$기를 말한다.

<146> "아미도" 또는 "아미드"기는 Ra 및 Rb가 예를 들어 수소, 알킬, 사이클로알킬 및 아릴일 수 있는 -C(=O)-NRaRb기를 말한다.

<147> 본 발명에 따른 탄화수소는 추가로 그 사슬에 산재 된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 헤테로원자는 예를 들어 산소, 질소 및/또는 황일 수 있다.

<148> 유기산은 추가로 일반식 $-Z-C(=O)O-CHR_2-R_3$을 가지며, 여기서 Z는 예를 들어 단일 결합 또는 치환되거나 비치환된 본원에 개시된 바와 같은 탄화수소일 수 있고; R_2는 예를 들어 수소 또는 1-10 개의 탄소원자를 가진 알킬일 수 있으며; R_3는 예를 들어 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 탄화수소일 수 있다.

<149> 따라서, 본 발명에 따른 유기산 부분으로부터 유래될 수 있는 유기산의 대표적인 예로는 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 말산, 푸마르산, 프탈산, 이소프탈산, 테트라프탈산, 부티르산, 4-페닐부티르산, 4-아미노부티르산(GABA), 발레산, 프로피온산, 레틴산, 아세틸살리실산 및 이부프로펜이 포함된다.

<150> 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 화학적 접합체의 제2화학적 부분은 GABA 작용제이다. 상기 언급된 바와 같이, GABA 작용제 단독은 통증을 완화시키는 것으로 알려져 있으므로, 이러한 부분을 포함하는 접합체는 뇌에서 GABA 작용제를 방출할 수 있고, 이로써 GABA 작용제 및 향정신제 둘 다에서 생성되는, 이중의, 바람직하게는 상승적인 통증 완화 효과를 발휘할 수 있다.

<151> 본원에 사용된 어구 "GABA 작용제"는 GABA 수용체에 직접 결합하거나 GABA 시스템에 영향을 미치는 임의의 다른 수용체에 결합하는 화합물을 비롯하여, 뇌에서 직접적이거나 간접적으로 GABA 시스템을 활성화시켜 GABA에 약리학적으로 관여할 수 있는 화합물을 말한다. 용어 "GABA 작용제"는 따라서 GABA 자체를 포함하는 것으로 이해된다.

<152> 따라서, 본 발명에 따른 GABA 작용제는 GABA(γ-아미노부티르산) 자체 이외에 향정신제와 공유결합할 수 있는 다른 GABA 작용제를 포함한다.

<153> 이러한 GABA 작용제의 예로는 (±) 바클로펜(baclofen), ɣ-아미노부티르산(GABA), ɣ-하이드록시부티르산, 아미노옥시아세트산, β-(4-클로로페닐)-ɣ-아미노부티르산, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 피페리딘-4-설폰산, 3-아미노프로필포스포너스산, 3-아미노프로필포스핀산, 3-(아미노프로필)메틸포스핀산, 1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산(가바펜틴), y-비닐-ɣ-아미노부티르산 (4-아미노헥스-5-에노익산, y-비닐 GABA, 비가바트린(vigabatrin)) 및 3-(2-이미다졸릴)-4-아미노부탄산으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<154> 본 발명에 따른 유기산은 향정신제에 의해 유도되는 치료학적 효과를 향상시키도록 선택된다. 또한, 유기산은 향정신제가 단독으로 투여된 경우 유도될 수 있는 부작용을 감소시키도록 선택될 수 있다.

<155> 본원에 사용된 어구 "치료학적 효과를 향상시키도록"은 본 발명의 접합체의 통증 완화 활성의 향상을 말하는 것으로, 이는 그 자체가 투여되는 경우 접합제를 형성하는 유기산 및/또는 향정신제의 활성보다 크다. 다음에 오는 실시부에서 입증된 바와 같이, 이러한 향상된 치료학적 활성은 전형적으로 접합되지 않은 향정신제 및/또는 유기산의 유효 농도에 비해 특정의 치료학적 활성을 달성하는데 필요한 약물의 감소된 유효 농도에 의해 특징지워진다.

<156> 본원에 사용된 어구 "부작용"은 특정의 약물, 특히 향정신제를 대상에게 투여한 결과로서 발달될 수 있는 유해한 증상을 말한다.

<157> 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 화학적 접합체의 제2화학적 부분은 예를 들어 카르복시산 에스테르 결합, 옥시알킬 카르복시산 에스테르 결합, 아미드 결합 또는 티오에스테르 결합과 같은 결합을 통해 제1화학적 부분에 공유결합된다.

<158> 본원에 사용된 어구 "카르복시산 에스테르 결합"은 "-O-C(=O)-" 결합을 포함한다.

<159> 본원에 사용된 어구 "옥시알킬 카르복시산 에스테르 결합"은 "-R-O-C(=O)- 결합"을 포함하며, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 바람직하게도, R은 메틸이다.

<160> 어구 "아미드 결합"은 "-NH-C(=O)-" 결합을 포함한다.

<161> 어구 "티오에스테르 결합"은 "-S-C(=O)-" 결합을 포함한다.

<162> 이러한 결합은 에스테르분해효 및 아미다제와 같은 뇌 유래 효소에 의해 가수분해가능한 것으로 알려져 있으며, 따라서, 본 발명의 화학적 접합체는 뇌에서 대사되는 전구약물로서 작용함으로써 향정신제 및 유기산을 동시에 방출할 수 있어 향정신제 및 유기산에 대해 유리한 공-약물동태학을 제공하는 것으로 추정된다.

<163> 다르게는, 본 발명의 화학적 접합체에서 제2화학적 부분은 이민 결합을 통해 제1화학적 부분에 공유결합된다.

<164> 본원에 사용된 용어 "이민 결합"은 "=NH-결합-"으로 개시한다. 이만 결합은 또한 "쉬프 염기(Schiff base)"로서 당업계에 공지되어 있다.

<165> 본원에서 용어 "치료하는"은 통증의 진행을 통증의 발증을 폐기하거나 실질적으로 억제하거나 지연시키거나 역전시키는 것 또는 통증의 발증을 실질적으로 예방하는 것을 포함한다.

<166> 본원에 사용된 용어 "투여하는"은 통증에 영향을 미치는 뇌의 영역 또는 부위에 본 발명의 화학적 접합체를 가져오는 방법을 말한다.

<167> 본 발명의 화학적 접합체는 복강내 투여될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 경구적으로 투여된다.

<168> 용어 "대상"은 동물, 전형적으로는 인간을 비롯한 혈액뇌장벽을 가진 포유동물을 말한다.

<169> 용어 "치료학적 유효량"은 통증의 감각을 어느 정도 완화시키도록, 투여되는 화학적 접합체의 양을 말한다.

<170> 따라서, 예를 들어 노르트립틸린-GABA의 치료학적 유효량의 범위는 체중 1 kg 당 0.05 mg 내지 20 mg, 더욱 바람직하게는 체중 1 kg 당 0.1 mg 내지 4 mg, 가장 바람직하게는 체중 1 kg 당 0.2 mg 내지 1.0 mg이다. 플루옥세틴-GABA의 치료학적 유효량의 범위는 체중 1 kg 당 1 mg 내지 40 mg, 더욱 바람직하게는 체중 1 kg 당 5 mg 내지 40 mg, 가장 바람직하게는 체중 1 kg 당 10 mg 내지 30 mg이다. 바람직하게도, 본 발명의 접합체의 치료학적 유효량은 유사한 효과를 발휘하도록 모 화합물에 의해 사용된 것보다 적다.

<171> 본 발명의 추가의 일면에 따르면, 본 발명의 접합체는 기벽 장애를 치료하는데 사용된다. 본원에 사용된 어구 "기벽 장애"는 기분 변화 물질의 섭취에 대한 병리적 반응에 의해 야기되는 증상(즉, 증후군)의 수집에 의해 특징지워지는 장애를 말한다. 증상으로는 다행감, 갈망, 제어력 상실, 금단 및 절제 능력 저하가 포함된다. 기

벽 장애의 예로는 식이 장애, 마약 중독, 알코올 중독 및 흡연이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<172> 항우울제(예를 들어 노르트립틸린)은 경피적 니코틴과 병용시 금단 증상에 큰 영향을 미치지 않으면서 금연율을 증가시키는데 효과적인 것으로 알려졌다[Prochazka et al., Arch Intern Med. 2004;164:2229-2233]. 따라서, 본 발명의 GABA 접합체는 또한 항우울제의 고유한 치료학적 특징을 향상시킨다.

<173> 마찬가지로, 항우울제 및 진경제 모두 알코올 의존증의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다[Williams S. American Family Physician, November 1, 2005, Volume 72, Number 9]. 따라서, 본 발명의 GABA 접합체는 또한 항우울제 및 진경제의 고유한 일면을 향상시킨다.

<174> 또한, 본 발명의 접합체는 항우울제 또는 진경제에 의해 효과적으로 치료되는 다른 질환 또는 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 돌연사 증후군의 마우스 모델에서, 항우울제는 호흡 중지의 발생률을 감소시키는 것으로 알려져 있다[Tupal, S. Epilepsia, 47(1):21-6, 2006, Blackwell Publishing, Inc.C 2006 International League Against Epilepsy]. 따라서, 본원에 개시된 바와 같은 항우울제-GABA 접합체는 간질의 이러한 부작용을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

<175> 본 발명의 다른 일면에 따르면, 제2화학적 부분에 공유결합된 제1화학적 부분을 포함하며, 화학적 부분이 각각 독립적으로 GABA 작용제인 화학적 접합체가 제공된다. 본 발명의 이러한 일면의 하나의 구체에 따르면, 상기 화학적 접합체는 카르복시산 에스테르 결합에 의해 결합된 두 개의 독립적인 γ-아미노부티르산(GABA)을 포함한다.

<176> 이들 화학적 접합체는 미국 특허출원 제20040242570호 및 제 WO 2005/092392에 개시된 일반적인 과정에 따라 합성될 수 있다. 본 발명의 이러한 일면에 따른 예시적인 접합체의 합성법이 아래 실시부의 실시예에 개시되어 있다.

<177> 본 발명의 이러한 측면에 따르는 접합체는 다양한 CNS-관련 질환 및 장애를 치료하는데 유리하게 사용될 수 있으며, 특히 뇌내 GABA 수준의 저하와 관련이 있는 CNS-관련 질환을 치료하는데 유리한다. 이들로는 예를 들어 통증 장애, 운동 장애 이를 테면 파킨슨병, 다발경화증, 활동 떨림 및 지발성 운동장애, 해리 장애, 기분 장애 이를 테면 공황, 불안, 우울증, 기벽 장애, 조증, 정동 장애, 신경변성 질환 또는 장애 이를 테면 알츠하이머병 및 경련성 장애 이를 테면 간질이 포함된다.

<178> 따라서, 본 발명의 다른 일면에 따르면, 본 발명의 명세서에 개시된 바와 같은 치료학적 유효량의 화학적 접합체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계에 의해 수행되는 CNS 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

<179> 따라서, 이들 화학접 접합체는 약제, 바람직하게는 CNS 질환 또는 장애의 치료용 약제를 제조하기 위해 사용된다.

<180> 본원에 개시된 접합체로 유리하게 치료될 수 있는 CNS 질환 또는 장애의 대표적인 예로는 통증 장애, 운동 장애, 해리 장애, 기분 장애, 정동 장애, 신경변성 질환 또는 장애 및 경련성 장애가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<181> 이러한 조건의 더욱 구체적인 예로는 파킨슨병, 다발경화증, 헌팅톤 질환, 활동 떨림 및 지발성 운동장애, 공황, 불안, 우울증, 알코올중독, 불면증 및 조증, 알츠하이머병 및 간질이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<182> 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 화학적 접합체는 그 자체로, 또는 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.

<183> 생리학적으로 적합한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학적 성분과 본원에 사용된 "약학 조성물"은 본원에 개시된 화학적 접합체 중 하나 이상의 제제를 말한다. 약학 조성물의 목적은 대상에 대한 화합물 투여를 촉진하는 것이다.

<184> 이후에서, "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상에 유의적인 자극을 일으키지 않으며 생물학적 활성 및 투여되는 화합물의 특성을 파괴하지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다. 담체의 비한정적인 예는 프로필렌 글리콜, 식염수, 유제 및 물과 유기 용매의 혼합물이다.

<185> 본원에서 용어 "부형제"는 화합물의 투여를 더욱 촉진하기 위해 약학 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 의미한다. 부형제의 비한정적인 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 각종 당, 및 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 야채유 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

<186> 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 약제학적 담체는 락트산의 수용액이다.

<187> 약물의 제형화 및 투여에 대한 기술은 본원에 참고로서 포함되는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 최종판]에서 찾아볼 수 있다.

<188> 적합한 투여 경로는 예를 들어 경막내, 직접 내실내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안내 주사 뿐만 아니라 근육내, 피하 및 골수 주사를 포함하여 경구, 직장, 경점막, 특히 경비, 장 또는 비경구 전달을 포함할 수 있다. 또한, 예를 들어 환자 몸의 특정 영역내로 직접 제제의 주사를 통해 전신적이 아닌 국소적으로 제제를 투여할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 당업계에 잘 알려진 방법, 예를 들어 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정화, 분말화, 유화, 캡슐화, 인트래핑(entrapping) 또는 동결건조 방법에 의해 제조될 수 있다.

<189> 본 발명에 따라 사용하기 위한 약학 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제내로의 활성 화합물의 진행을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화 될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여경로에 따라 달라진다.

<190> 주사용의 경우, 본 발명의 화학적 접합체는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 유기 용매를 사용하거나 사용하지 않고 수성 용액, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액, 이를테면 핸크 용액(Hank's solution), 링거액, 또는 생리학적 염수 완충액으로 제형화 될 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투할 장벽에 적합한 침투제가 제형화에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 널리 알려져 있다.

<191> 경구 투여의 경우, 화학적 접합체는 활성 화합물을 당업계에 잘 알려진 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 쉽게 제형화 될 수 있다. 적합한 담체는 환자의 경구 섭취를 위해 본 발명의 화합물을 정제, 환제, 당의정, 캡슐제, 액제, 겔, 시럽제, 슬러리, 현탁제 등으로서 제형화 할 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 약리학적 제제는 고형 부형제를 사용하고 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 필요에 따라 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충진제(filler), 예컨대 락토스, 슈크로스, 만니톨 또는 솔비톨을 비롯한 당; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트리가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카보메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 제제; 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 생리학적으로 허용되는 폴리머이다. 필요에 따라, 붕괴제, 이를테면 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 소듐 알기네이트와 같은 그의 염이 첨가될 수 있다.

<192> 적합한 코팅에 의해 당의정 코어가 제공된다. 이를 위해, 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티탄, 래커(lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액이 사용될 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량이 상이한 배합물임을 특징화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가될 수 있다.

<193> 경구적으로 사용될 수 있는 약학 조성물로는 젤라틴과 글리세롤 또는 솔비톨과 같은 가소제로 제조된 연성 밀봉 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴으로 제조된 압입형 캡슐제(push-fit capsule)가 포함된다. 압입형 캡슐제는 락토스와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 포함할 수 있다. 연성 캡슐제의 경우, 활성 성분은 적합한 액체, 예컨대 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 선택되는 투여 경로에 적합한 용량이어야 한다.

<194> 구강 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제형화 된 정제 또는 로젠지(lozenge) 형태를 취할 수 있다.

<195> 비강내 흡인에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용하기 위한 화학적 접합체는 적합한 분사제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로테트라플루오로에탄 또는 이산화탄소를 사용함으로써 가압팩 또는 분무기로부터 통상 에어로졸 분무제의 형태로 전달된다. 가압형 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 디스펜서로 사용하기 위해 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재와 화합물의 분말 혼합물을 함유하는 예를 들어 젤라틴의 캡슐제 및 카트리지로 제형화 될 수 있다.

<196> 본원에 기술된 화학적 접합체는 비경구 투여를 위해 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 제형화 될 수 있다. 주사용 제형은 임의로 첨가되는 방부제와 함께 단위 투여형, 예를 들어 앰풀(ampoule) 또는 다중투여(multidose) 용기로 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클의 현탁제, 용액제 또는 에멀젼일 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제(formulatory agent)를 함유할 수 있다.

<197> 비경구 투여용 약학 조성물은 활성 제제의 수용액을 수-가용성 형태로 포함한다. 또한, 활성 성분의 현탁제는 적합한 오일 또는 수 기재 주사 현탁제로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클로는 참깨유와 같은 지방유, 또는 에틸 올레에이트, 트리글리세리드 또는 리포솜과 같은 합성 지방산 에스테르가 포함된다. 수성 주사 현탁제는 현탁제의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 솔비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁제는 또한 적합한 안정화제 또는 활성 성분의 용해도를 증가시켜 고농도의 용액제를 제조가능케 하는 제제를 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용하기 전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원이 없는 수 기재 멸균 용액과 함께 구성하기 위해 분말 형태일 수 있다.

<198> 본 발명의 화학적 접합체는 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상의 좌제 기재를 사용하여 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장형 조성물로 제형화 될 수 있다.

<199> 본원에 개시된 약학 조성물은 또한 겔 상의 담체 또는 부형제의 적합한 고체 형태를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 각종 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

<200> 본 발명과 관련하여 사용하기에 적합한 약학 조성물은 의도하는 목적을 달성하는데 유효한 양으로 활성 성분이 함유된 조성물을 포함한다. 더욱 구체적으로, 치료학적 유효량은 통증을 예방, 경감 또는 약화시키는데 효과적인 화학적 접합체의 양을 의미한다.

<201> 치료학적 유효량은 당업자들의 능력 범위 내에서, 특히 본원에 제공된 상세한 설명에 비추어 결정한다.

<202> 본 발명의 방법에 사용되는 임의의 화학적 접합체의 경우, 치료학적 유효량 또는 용량은 먼저 세포 배양액 및/또는 동물에서 활성 분석으로부터 산출될 수 있다. 예를 들어 접합체의 효능은 L5/L5 척수신경 결찰 외과 수술을 받은 래트에서 분석될 수 있다. 특히, 마취한 래트의 L4 내지 S2의 수준에서 가시 돌기로부터 좌측 척추측방근을 절개하고 그의 L5 및 L6 척수신경을 분리한다. 각 척수신경을 후퇴신경절에 대해 말초측에 예를 들어 4-0 견사봉합으로 견고하게 결찰한다. 척수신경의 결찰후, 상처를 봉합하여 피부를 닫는다. 척수신경을 결찰하고 10 내지 14일에, 래트를 통상적으로 개개의 상승되는 철망위에 플렉시글래스 챔버에 배치하고 이들이 순응하도록 한다. 순응 기간 후, 래트를 신경 손상 부위와 동축인 좌측 후족부 바닥을 일련의 조정된 본 프레이(von Frey) 필라멘트를 가하여 접촉성 이질통에 대해 시험한다. 평균 50% 도피 역치(도피 역치)(g)를 결정한다[Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Pain. 2000;85(3):493-502]. 약물투여 전(predrug) 도피 역치>4 g을 나타내는 래트는 일반적으로 이질통이 아닌 것으로 보고 연구로부터 배제한다. 약물투여 전 도피 역치를 결정하기 위해, 래트를 본 발명의 접합체 또는 매개체로 처리할 수 있고, 접촉성 이질통에 대한 효과를 시간간격, 이를테면 주입하고 30분 후, 60분 후, 90분 후 및 120 분에 대하여 후족부 도피 역치를 측정하여 경시적으로 결정한다.

<203> 본 발명의 접합체를 또한 아래 실시예 2, 3 및 5에 각각 개시한 봐 같이 핫 플레이트 시험 또는 포르말린 시험을 사용하여 래트 또는 마우스에 대하여 시험한다.

<204> 또한 아래 실시예 6에 개시된 바와 같이 염증성 사이토카인의 분비를 예방하는 능력에 대하여 본 발명의 접합체를 분석하여 시험하였다.

<205> 예를 들어, 활성 분석법에 의해 결정된 IC50을 포함하는 순환 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 용량은 구체화될 수 있다(예를 들어, 증식 활성의 반치 억제(half-maximal inhibition)를 달성하는 시험 화합물의 농도). 이러한 정보를 사용하여 인간에게 유용한 용량을 더 정확하게 결정할 수 있다.

<206> 본원에 개시된 화학적 접합체의 독성 및 치료 효능은 실험실 동물에서 표준 약제학적 방법에 의해, 예를 들어 특허대상 화합물의 IC50 및 LD50(시험 동물의 50%를 죽음에 이르게 하는 치사량)를 결정함으로써 결정될 수 있다. 이들 활성 분석 및 동물 연구으로부터 얻은 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여 범위를 체계화하는데 사용될 수 있다.

<207> 통증 완화에 효과적인 용량에서 본 발명의 접합체의 부작용은 당업계에 공지된 표준 분석법을 사용하여 분석될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 접합체의 가능한 비특이적 근육이완 또는 진정 효과를 조사하기 위해, 마우스 또는 래트를 본 발명의 접합체로 처리한 다음, 운동성에 대하여 로타로드상에서 시험할 수 있다. 이러한 장치는 마우스의 경우 3.5 cm 및 래트의 경우 7 cm인 직경을 가지며 네 구획으로 세분된 막대로 이루어진다. 막대는 일정 속도 0.5-22 회전수/분으로 회전하고, 동물이 막대로부터 떨어지는데 걸린 시간을 평가한다. 동물은 24 시간 전에 선택될 수 있고, 이때 60 초 동안 막대에 남아있지 않은 동물들은 배제한다. 결과는 전형적으

로 로타로드 막대 상에 남아있는 동물의 시간 길이로서 표현된다.

<208> 투여량은 사용되는 투여 경로 및 사용하는 투여 형태에 따라 변할 수 있다. 적합한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자 상태를 고려하여 의사 개인에 의해 선택될 수 있다. (참조예. Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1).

<209> 투여량 및 간격은 최소 유효 농도(minimal effective concentration, MEC)라 하는, 통증 완화 효과를 유지하기에 충분한 활성 부분의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각각의 제제에 따라 변할 것이며, 본원에 개시된 바와 같이 시험관내 및/또는 생체내 데이터로부터 추정될 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개개의 특징 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. HPLC 분석 또는 생물정량법이 혈장 농도를 결정하는데 사용될 수 있다.

<210> 투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정될 수 있다. 제제는 시간의 10-90%, 바람직하게는 30-90%, 가장 바람직하게는 50-90% 동안 MEC 이상의 혈장 수준을 유지하는 요법을 사용하여 투여되어야 한다.

<211> 치료할 통증의 중증도 및 반응도에 따라, 수일 내지 수주 내내 또는 병을 고치거나 증상이 감퇴될 때까지 치료하는 과정으로서 느리게 방출되는 상술된 조성물의 단일 투여일 수 있다.

<212> 투여되는 조성물의 양은 물론 치료할 대상, 통증의 정도, 투여 방식, 처방하는 의사의 판단 등에 따라 달라질 것이다.

<213> 본 발명의 조성물은 필요에 따라 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 담을 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치, 이를테면 FDA에 의해 승인된 키트(kit)로 제시될 수 있다. 발포(blister) 팩과 같은 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 포일(foil)을 포함할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치에는 투약 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서에는 또한 약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 행정기관에 의해 규정된 형태의 용기와 연관된 통지서를 첨부될 수 있으며, 이 통지서는 조성물의 형태 또는 인간 또는 가축 투여에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 통지서는 예를 들어 처방약에 대한 미국 식품의약청의 승인 라벨이거나 승인된 제품 전단일 수 있다. 적합한 약제학적 담체에서 제형화 되는 본 발명의 화학적 접합체를 포함하는 조성물은 또한 제조하여 적절한 용기에 넣고 처방된 상태를 써넣은 라벨을 붙일 수 있다. 두 개의 GABA 작용제의 접합체를 포함하는 조성물은 또한 다른 장애, 예를 들어 운동 장애, 이를 테면 파킨슨병, 헌팅톤 질환, 다발경화증, 활동 떨림 및 지발성 운동장애, 해리 장애, 기분 장애, 이를 테면 공황, 불안, 우울증, 알코올중독, 불면증 및 조증, 정동 장애, 신경변성 질환 또는 장애, 이를 테면 알츠하이머병 및 경련성 장애, 이를 테면 간질을 치료하기 위해 라벨을 붙일 수 있다.

<214> 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 약학 조성물은 통증을 완화시키기 위해 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별된다.

<215> 본 발명의 추가의 일면에 따르면, 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 상기 개시된 바와 같은 약학 조성물을 포함하며, 본원에 개시된 바와 같은 통증의 치료에 사용하기 위한 제조 물품이 제공된다. 약학 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체, 및 본원에 개시된 화학적 접합체 중 어느 것을 포함한다.

<216> 본 발명의 또 다른 추가의 일면에 따르면, 포장재 내에 포장되고 상기 포장재 위 또는 그 안의 인쇄물에 의해 식별되는 상기 개시된 바와 같은 약학 조성물을 포함하며, 본원에 개시된 바와 같은 기벽 장애의 치료에 사용하기 위한 제조 물품이 제공된다.

<217> 본 발명의 추가의 목적, 장점 및 신규한 특징은 비한정적인 하기 실시예의 실험을 통해 당업자들에게 자명할 것이다. 또한 상기 설명되고 이하 청구 범위에서 청구하는 본 발명의 다양한 일례 및 일면은 하기 실시예를 통해 실험적으로 입증될 것이다.

<218> 상기 설명과 함께 본 발명을 비한정적인 방식으로 설명하는 하기 실시예가 이하에 참고로 기술된다.

<219> **실시예 1**

<220> ***항우울제 및 항간질제의 GABA 접합체의 제조***

<221> ***2-프로필-펜탄산(발프로익산) 4-아미노부티릴옥시메틸 에스테르 염산염(AN-216)의 합성:*** 아세트산에틸 중 2-프로필-펜탄산 N-t-boc-4-아미노-부티릴옥시메틸 에스테르(AN-217, WO 2005/092392에 개시된 바와 같이 제조됨, 1.7 그램, 4.7 밀리몰)의 용액에 아세트산에틸 중 4N HCl을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 4 시간 동

안 교반하고, 그 후, 용매를 증발시킨 다음 잔류물을 고진공하에 추가로 건조시켰다. 잔류물을 에테르에 용해시키고, 헥산을 첨가하여 목적하는 생성물 AN-216 (0.75 그램, 62 %)을 융점 35-37℃의 무정형 고체로서 침전시켰다.

<222> ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ = 0.9 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2 개의 CH_3), 1.2-1.64 (m, 8H, 2 개의 CH_2CH_2Me), 1.95 (q, J = 7.5 Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.4-2.5 (m, 1H, CHCO), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CO), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2N), 5.77 (s, 2H,OCH_2O).

<223> ^{13}C-NMR (CD_3OD): δ = 14.2 δ (2 개의 CH_3), 21.5 (2 개의 $MeCH_2$), 23.5 ($CH_2CH_2CH_2$), 31.3 ($COCH_2$), 35.5 (2 개의 CH_2CH), 39.9 (NCH_2), 46.2 (CH), 80.6 (OCH_2O), 172.5 (CH_2CO), 176.4 ($CHCO_2$).

<224> MS (CI/NH_3): m/z (%) = 260 (MH^+, 100).

<225> ***N-(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-페닐프로필)-4-아미노-N-메틸부탄아미드염산염(AN-227):***

<226> tert-부틸 3-(N-(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-3-페닐프로필)-N-메틸카바모일)프로필 카바메이트(AN-229)를 WO 2005/092392에 개시된 바와 같이 제조하였다. AN-229(0.5 밀리몰)를 EtOAc 중 HCl의 용액(35 ㎖)에 첨가고, 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시켜 생성물 AN-227을 정량적 수율로 수득하였다.

<227> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.9 (quint, J = 7.25 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (m, t J = 7.38 Hz, 2H, 미량), 2.93 (s, 3H, NMe 미량), 2.97 (t, J = 7.13 Hz, 3H, NMe, 대량), 3.03 (s, 3H, 미량), 3.59-3.67 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 8.6, 4.18 Hz, 1H, 대량), 5.42 (dd, J = 8.57, 4.12 Hz, 1H, 미량), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.24-7.49 (m, 7H) ppm.

<228> ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 23.7 (대량), 23.9 (미량), 30.9 (미량), 31.5 (대량), 33.8 (미량), 36.1 (대량), 37.1 (대량), 37.9 (미량), 40.42, 46.3 (대량), 47.5 (미량), 78.5 (미량), 79.4 (대량), 117.2, 124.1, 127.3, 127.8, 129.0 (대량), 129.2 (미량), 129.7, 129.9 ppm.

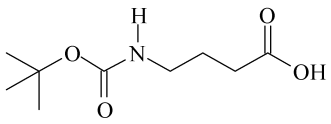
<229> ***10,11-디하이드로-5-(3-메틸아미노프로필리덴)-5H-디벤조[a,d][1,4]사이클로헵텐 4-아미노-N-부탄아미드 염산염(AN-228)의 합성:***

<230> tert-부틸 3-(10,11-디하이드로-5H-디벤조[a,d] 사이클로헵탄-5-일리덴-N-메틸-1-프로판아민-3-(메틸카바모일)프로필 카바메이트(AN-230)는 WO 2005/092392에 개시된 바와 같이 제조하였다. AN-230(0.5 밀리몰)을 EtOAc 중 HCl 용액(35 ㎖)에 첨가하고 생성된 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시켜 두 가지 회전이성질체의 형태로 생성물을 정량적으로 수득하였다.

<231> ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.8 (t, J = 7.07 Hz, 1H), 2.1-2.35 (m, 2H), 2.4 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.6-2.9 (m, 5H), 3.3-3.4 (m, 2H), 5.76 (dt, J = 7.86, 7.76 Hz, 1H), 6.7-7.3 (m, 8H) ppm.

<232> ***GABA 옥시메틸GABA(AN-214)의 합성:***

<233> ***4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산의 제조:***

<234> 

<235> H_2O(3 ㎖/그램) 및 t-BuOH(4 ㎖/그램) 중 γ-아미노부티르산(1 당량)의 용액에 NaOH(1 당량) 및 BOC_2O(1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산 및 물 사이에 분배하였다. 수성층을 $KHSO_4$ 1N으로 산성화시켜 pH = 2에 도달하였고, 그 후 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유

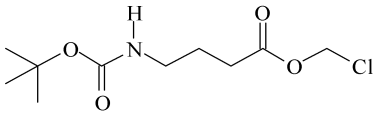
기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 목적하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였다(85% 수율).

<236> ^{1}H-NMR (200 MHz) $CDCl_3$: δ = 1.44 (s, 9H, t-Bu), 1.81 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2CO_2), 3.17 (m, 2H, CH_2NH), 4.71 (bs, 1H, NH) ppm.

<237> ^{13}C-NMR (200 MHz) $CDCl_3$: δ = 25.3 ($CH_2CH_2CH_2$), 28.4 (Me_3C), 31.1 (CH_2CO_2H), 39.7 (CH_2NH), 79.65 (CMe_3), 156.2 (NCO_2), 176.9 (CO_2H) ppm.

<238> MS (CI/NH_3): m/z (%) = 204 (MH^+, 24.3), 148 (MH^+- C_4H_8, 100), 130 (MH^+-$C_4H_{10}O$).

<239> ***4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산 클로로메틸에스테르의 제조:***

<240> 

<241> 클로로메틸클로로설페이트(1.1 당량) 및 4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산(1 당량)의 혼합물에 물/CH_2Cl_2(1:1) 중 Bu_4NHSO_4(촉매량) 및 $NaHCO_3$(3.6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 유기상을 분리하고 수성상을 CH_2Cl_2(3회)로 추출하였다. 유기층을 모아 $NaHCO_3$(x3), 염수(x3)로 세척하고 $MgSO_4$를 사용하여 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다.

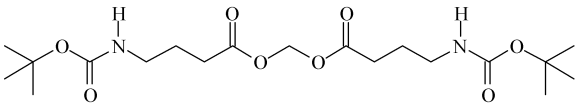
<242> 생성물을 용리액으로서 5:1 헥산:EtOAc을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하고 황색 오일로서 분리하였다(64% 수율).

<243> ^{1}H-NMR (200 MHz) $CDCl_3$: δ =1.44 (s, 9H, t-Bu), 1.86 (quint, J = 6.3 Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.44 (t, J = 6.93 Hz, 2H, CH_2CO_2), 3.18 (m, 2H, CH_2NH), 4.75 (bs, 1H, NH), 5.69 (s, 2H, CH_2Cl) ppm.

<244> ^{13}C-NMR (300 MHz) $CDCl_3$: δ = 24.9 ($CH_2CH_2CH_2$), 28.3 (Me_3C), 31.1 (CH_2CO_2), 39.4 (CH_2NH), 68.6 (CH_2Cl), 79.2 (CMe_3), 155.9 (NCO_2), 171.3 (CO_2H) ppm.

<245> MS (ES+): m/z (%) = 274 (MNa^+, 40.6), 252 (MH^+, 40.2), 196 (MH^+- C_4H_8, 25.9).

<246> ***4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산 4-tert-부톡시카보닐아미노-부티롤옥시메틸 에스테르의 제조:***

<247> 

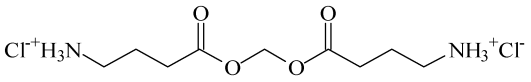
<248> 무수 에틸메틸케톤(EMK) 중 상기 개시된 클로로메틸에스테르(1 당량) 및 4-tert-부톡시카보닐아미노-부티르산(1.2 당량)의 혼합물을 트리에틸아민(1.2 당량)을 한 방울씩 첨가하면서 질소 대기하에 교반하고, 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 그 후, 형성된 백색 침전물을 여과하고 EtOAc로 세척한 다음 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 $NaHCO_3$(x3) 및 염수(x3)로 세척한 다음 $MgSO_4$를 사용하여 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 조 생성물(갈색 오일)을 용리액으로서 8:1 헥산:EtOAc 혼합물을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(38% 수율).

<249> ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (s, 18H, 2 개의 t-Bu), 1.83 (quint, J = 7.1 Hz, 4H, 2 개의 $CH_2CH_2CH_2$), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 4H, 2 개의 CH_2CO_2), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 4H, 2 개의 CH_2NH), 4.67 (bs, 2H, 2 개의 NH), 5.75 (s, 2H, OCH_2O) ppm.

<250> ^{13}C-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.0 ($CH_2CH_2CH_2$), 28.4 (Me_3C), 31.1 (CH_2CO_2), 39.7 (CH_2NH), 79.3 (OCH_2O), 155.9 (NCO_2), 172.9 (CO_2CH_2) ppm.

<251> MS (ES+): m/z (%) = 441 (MNa^+, 17.3), 319 (MH^+-BOC, 19), 196 (MH^+-BOC- C_4H_8, 25.9).

<252> ***4-아미노-부티르산 4-아미노-부티릴옥시메틸 에스테르 이염산염(AN-214)의 제조:***



<253>

<254> EtOAc 중 N-tert-Boc 보호된 화합물의 용액에 EtOAc 중 4N HCl 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 조 생성물을 제공하였다. 조 생성물을 MeOH-에테르 혼합물로부터 재결정화하고 여과한 다음 진공하에 P_2O_5상에서 건조시켜 순수한 생성물을 고체로서 수득하였다(90% 수율).

<255> mp: 155-158℃.

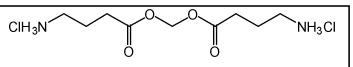
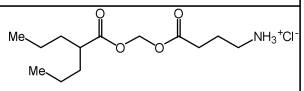
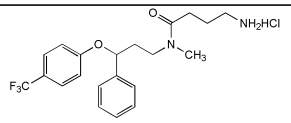
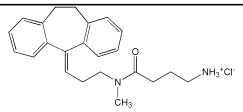
<256> ^{1}H-NMR (200 MHz, CD_3OD): δ = 1.96 (quint, J = 7.37 Hz, 4H, 2 개의 $CH_2CH_2CH_2$), 2.55 (t, J = 7.15 Hz, 4H, 2 개의 CH_2CO_2), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 4H, 2 개의 CH_2NH), 5.76 (s, 2H, OCH_2O) ppm.

<257> ^{13}C-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 23.4 ($CH_2CH_2CH_2$), 31.3 (CH_2CO_2), 39.9 (CH_2NH_2), 80.8 (OCH_2O), 172.7 (CO_2CH_2).

<258> MS (ES+): m/z (%) = 219 (MH^+, 100), 242 (MNa^+, 90), 104 (MH^+-$C_5H_{10}O_2N$, 85) ppm.

<259> 아래 표 1은 상기 개시된 방법에 의해 합성된 화학적 접합체를 나타낸다.

표 1

AN-214 GABA 옥시메틸**GABA**	$C_9H_{20}Cl_2N_2O_4$ 291.17	
AN-216 **GABA-**옥시메틸- 발프로에이트	$C_{13}H_{26}ClNO_4$ 295.80	
AN-227 플루옥세틴**-GABA**	$C_{21}H_{26}ClF_3N_2O_2$ 430.16 C, 58.54; H, 6.08; Cl, 8.23; F, 13.23; N, 6.50; O, 7.43	
AN-228 노르트립틸린- GABA	$C_{23}H_{29}ClN_2O$ 384.2 C, 71.76; H, 7.59; Cl, 9.21; N, 7.28; O, 4.16	

<260>

<261> ***실시예 2***

<262> ***핫 플레이트 시험에 의해 결정된 GABA-항우울제 및 GABA-항간질제 접합체의 효과***

<263> 중추 지각의 통증을 핫 플레이트에 대한 진통 반응에 의해 평가하였다. 열에 대한 반응지연(latency in response)을 측정하는데 사용된 핫-플레이트 시험은 본질적으로 문헌[Eddy and Leimbach (1953)]에 개시된 방법에 따라 수행되었다.

<264> ***재료 및 방법***

<265> ***동물:*** Balb-c 수컷 마우스(8-14 주령)를 이스라엘 소재 할란(Harlan)으로부터 얻었다. 마우스를 12 시간 명/12 시간 암 주기로 온도(23±3℃) 및 습도(55±5%)가 조절되는 조건하에 수용하였다. 모든 실험은 국제통증학회(International Association for the Study of PAIN) 및 텔아비브 유니버시티(Tel Aviv University)의 실험실 동물 관리 및 사용 위원회(Committee on the Care and Use of Laboratory Animals)의 윤리 지침에 따라 수행되었다.

<266> ***실험 과정:*** 노르트립틸린(시그마(Sigma), 알드리치(Aldrich)), 플루옥세틴, GABA(시그마(Sigma), 이스라엘(Israel)), 노르트립틸린-GABA 접합체(AN-228), 플루옥세틴-GABA 접합체(AN-227) 및 발프로일옥시메틸-GABA 접합체(AN-216)를 염수에 용해시키고 위관영양(gastric gavage)에 의해 마우스에 투여하였다. 지시된 시간이 지난 후, 동물을 52±1℃로 유지되는 핫 플레이트(MRC, model-MH-4, 230 V / 50 Hz, 750 W) 위에 두었다. 열감에 대한 반응 시간은 다음의 반응 중 하나 이상에 의해 검출되었다: 발 들어올리기, 발 핥기, 점프 또는 달리기. 항침해수용성 또는 진통 반응은 마우스의 발을 열적 자극에 노출시킴으로써 유발된 도피 지연(latency to withdrawal)으로서 측정되었다. 데이터를 다음의 시점에서 수집하였다: -60분, 0분, 약물 투여하고 120분, 180분, 240분 및 300 분.

<267> ***통계적 분석:*** 데이터는 평균±SD로서 나타내었다. 데이터는 스튜던트 T-검정(Student's t-test)에 의해 분석하였다. $P<0.05$ 값은 통계학적으로 유의한 것으로 고려하였다.

<268> ***실험 결과***

<269> Balb-c 수컷 마우스(그룹당 6 마리)를 지시된 용량의 노르트립틸린, 각각 등몰 용량의 노르트립틸린-GABA 접합체 또는 매개체를 가지고 경구적으로 처리하였다. 2 시간 후, 동물을 핫-플레이트(52±1℃)의 표면에 배치하였다. 발 흔들기 또는 발 핥기, 또는 점프에 의해 발현된 열에 대한 반응을 반응지연의 지수로서 기록하였다.

<270> 도 1에 나타낸 바와 같이, 0.5 mg/kg의 노르트립틸린은 투여하고 2 시간 후 등몰 용량의 GABA 접합체 보다 그 효과가 상당히 약했다. 이러한 용량에서, 노르트립틸린은 매개체만으로 처리한 대조군 마우스와 그다지 유의차가 없었다($p > 0.05$). 4.5 mg/kg 노르트립틸린 및 등몰 용량의 그의 GABA 접합체의 용량에서, 매개체로 처리한 대조군 마우스에 비해 유의적인 반응지연을 나타내었다($p< 0.05$). 이러한 결과에 의해, 노르트립틸린의 이점이 입증된 노르트립틸린의 농도보다 낮은 농도에서 GABA-노르트립틸린 접합체가 항침해수용성 활성을 제공하였음이 입증된다. 0.5 mg/kg의 등몰 용량은 4.5 mg/kg의 등몰 용량과 그다지 유의차가 없었기 때문에, 노르트립틸린 GABA에 의한 반응포화가 보였다.

<271> 노르트립틸린(0.25 mg/kg 및 0.5 mg/kg) 및 등몰 용량의 노르트립틸린-GABA(각각 0.32 mg/kg 및 0.64 mg/kg)으로 처리한 마우스에 의한 열 반응에 대한 경시적 변화를 도 2A-B에 도시하였다. 0.25 mg/kg의 용량에서, 처리하고 4 시간 후 노르트립틸린 및 그의 GABA 접합체의 진통 효과는 미처리 마우스에 비해 반응지연이 크게 증가하였다(도 2A). 접합체는 처리하고 4 및 6 시간 후에 미처리 마우스에 비해 반응지연이 크게 증가하였고, 처리하고 4 시간 후에 그의 항침해수용성 효과가 노르트립틸린에 비해 크게 증가하였음을 나타내었다. 이는 노르트립틸린-GABA가 노르트립틸린에 비해 더욱 강력한 진통제이고 그의 효과가 더 길게 지속된다는 것을 나타내는 것이다. 0.5 mg/kg 처리하고 2 시간 후, 도 2B에 나타낸 바와 같이 접합체는 (노르트립틸린 및 매개체 처리 마우스에 비해) 유의적인 항침해수용성 효과를 야기하였다. 다른 한편으로는, 비접합된 노르트립틸린은 4 시간 후에만 (매개체 처리 동물에 비해) 유의적인 지연을 제공하였다. 이는 추가의 GABA 부분이 항침해수용성 활성을 증가시킬 뿐만 아니라 보호 효과의 개시를 촉진시킨다는 것을 나타내는 것이다.

<272> 마우스(그룹당 6 마리)에서 등몰 용량의 노르트립틸린(0.2 mg/kg) 및 그의 GABA 접합체(AN-228)에 대하여 열에의 반응에 대한 반복적인 약물의 경구 처리의 효과를 시험하였다. 약물은 15일간 매일 투여하였고, 열감에 대한 처리 효과는 1 주에 두 번씩 측정하였다. 도 3A에 나타낸 바와 같이, 첫째 주 동안, 처리하기 전(0 시간) 열감에 대한 동물들의 반응은 변하지 않았고 처리에 의한 영향은 없었다. 8 일째부터, 처리하기 전 및 대체로 노르트립틸린-GABA 접합체에서 지속적인 반응지연을 보였고, 노르트립틸린 처리 마우스에서 다소 적은 정도의 반응지연을 보였다. 처리하고 3 일째부터 및 시험 5 시간 동안(도 3B-E), 전형적으로 접합체는 미처리 동물 또는 노르트립틸린으로 처리된 동물에 비해 상당히 우수한 항침해수용성 효과를 제공하였다. 미처리 동물 및 노르트립틸린으로 처리한 동물과 비교해 상당히 개선된 항침해수용성 효과는 처리 1 일째부터 일일허용량으로 처리하고 4 및 5 시간 후에 관찰되었다. 이러한 결과는 노르트립틸린-GABA 접합체가 노르트립틸린 보다 지속적이고 보다 유효한 진통 반응을 생성하였음을 나타내는 것이다. 반복 투여는 항침해수용성 효과의 개시를 단축했을 뿐만 아니라 반응지연을 증가시켰다.

<273> SSRI 플루옥세틴 및 그의 GABA 접합체(AN-227)의 항침해수용성 효과를 핫-플레이트 시험에서 시험하고 비교하였다. 플루옥세틴(10 ㎎/㎏) 및 등몰 용량의 플루옥세틴-GABA로 처리한 마우스에 의한 열 반응에 대한 경시적 변화를 도 4에 도시하였다. 처리하고 2, 3 및 4 시간 후에, 마우스에 대한 플루옥세틴-GABA 접합체의 진통 효과는 미처리 마우스 또는 등몰 용량의 GABA 또는 플루옥세틴으로 처리한 마우스 보다 크게 증가하였다. 이러한 관찰은 플루옥세틴-GABA가 플루옥세틴에 비해 더욱 강력한 진통제이고 그의 효과가 더 길게 지속된다는 것을 나타내는 것이다.

<274> 열에의 반응에 대한 플루옥세틴 및 그의 GABA 접합체의 반복 처리의 효과를 시험하였다. 결과를 도 5A-E에 나타내었다. 등몰 용량의 플루옥세틴(10 ㎎/㎏) 및 그의 접합체를 11 일 동안 매일 경구적으로 마우스에 제공하고, 열감에 대한 처리 효과를 3, 7, 9 및 11 일째에 시험하였다. 플루옥세틴-GABA을 받은 마우스에서 열감에 대한 지연된 반응이 처리 이전 3, 9 및 11 일째에 나타났다(도 5A). 매개체 처리 동물에 비해 플루옥세틴 처리 마우스는 11 일째에만 지연을 보였다. 전형적으로, 처리 11 일 동안, GABA-플루옥세틴 접합체는 플루옥세틴 또는 미처리 동물에 비해 크게 항침해수용성 효과를 크게 개선하였다. 플루옥세틴 처리 마우스 또한 미처리 동물에 비해 상당히 우수한 항침해수용성 효과를 보여주었다. 이러한 결과는 플루옥세틴-GABA 접합체가 플루옥세틴보다 지속적이면서 보다 효과적인 진통 반응을 생성한다는 것을 나타내는 것이다.

<275> 발프로에이트 및 GABA 및 그의 유사체를 포함하는 항간질제는 효과적인 진통제인 것으로 알려져 있다. 발프로익산은 BBB를 통과하므로, 발프로에이트-GABA 접합체는 GABA를 뇌로 운반할 수 있었고, 이어 GABA는 발프로익산의 활성을 증강시킬 수 있다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 0.2 ㎎의 발프로일옥시메틸 GABA의 경구 투여하고 3, 4 및 5 시간 후, 열감에 대한 반응에서 미처리 대조군 마우스에 비해 상당한 지연이 관찰되었다. 동시에, >10-배 이상의 용량(2.39 ㎎/㎏)을 투여한 GABA는 아무런 활성을 가지지 않았다.

<276> 통증 완화 활성에 대하여 두 개의 독립적인 GABA(AN-214)을 포함하는 접합체를 또한 분석하였다. Balb/c 수컷 마우스를 5 일 연속 GABA옥시메틸GABA(n=11), 등몰 용량의 발프로일옥시에틸 GABA(n=11) 또는 매개체(n=8)로 경구적으로 처리하였다. 도 7에 나타낸 바와 같이, 전체 기간 동안 항침해수용성 활성이 전혀 검출되지 않았다.

<277> 도 8에 나타낸 바와 같이, GABA의 장기 투여는 진통에 축적적인 영향도 없었고 항침해수용성 효과에도 기여하지 않았다. 마우스를 세 가지의 상이한 용량의 GABA로 연속 5 일 동안 처리하였다. 전체 기간 동안 항침해수용성 활성이 전혀 검출되지 않았다.

<278> ***실시예 3***

<279> ***포르말린 시험에 의해 결정된 GABA-항우울제 및 GABA-항간질제 접합체의 효과***

<280> 포르말린의 백서 족부 주입(Intraplantar injection)을 사용하여 이차적 말초상 통증을 평가하였다.

<281> ***재료 및 방법***

<282> ***동물:*** 10 및 12 주령의 Balb-c 마우스를 이스라엘 소재 할란(Harlan)으로부터 얻었다. 마우스를 12 시간 명/12 시간 암 주기로 온도(23±3℃) 및 습도(55±15%)가 조절되는 조건하에 수용하였다. 모든 실험은 국제통증학회(International Association for the Study of PAIN) 및 텔아비브 유니버시티(Tel Aviv University)의 실험실 동물 관리 및 사용 위원회(Committee on the Care and Use of Laboratory Animals)의 윤리 지침에 따라 수행되었다.

<283> ***실험 과정***

<284> ***(A) 플루옥세틴:*** 각 그룹당 5 마리의 마우스를 사용하였고, 플루옥세틴(10 또는 30 ㎎/㎏) 또는 등몰 용량의 플루옥세틴 접합체(AN-227)를 경구 투여하고 3 시간 후에 1% 포르말린 용액을 우측 후족부 후면에 피하투여하였다.

<285> ***(B) 노르트립틸린:*** 각 그룹당 8 마리의 마우스를 사용하였고, 노르트립틸린(0.5 또는 5 ㎎/㎏) 또는 등몰 용량의 노르트립틸린 접합체(AN-228)를 경구 투여하고 3 시간 후에 1% 포르말린 용액을 우측 후족부 후면에 피하투여하였다.

<286> 포르말린은 주입된 발의 이상성 움츠림 거동(biphasic flinching behavior)을 유도하였다. 동물을 유리 챔버에 복귀시킨 후 동물이 주입된 발을 핥거나 물 때까지 소요된 총 시간을 계산하였다. 통증-관련 거동의 빈도는 조기(주입하고 0-5 분) 및 후기(주입하고 25-35 분)에 기록하였다.

<287> ***실험 결과***

<288> 도 9A-B에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 플루옥세틴 접합체은 용량 둘 모두에서 통증에 대한 조기 신경성 반응을 플루옥세틴 단독인 경우에 비해 유의적으로($p<0.05$) 감소시켰고, 플루옥세틴 접합체(30 mg/kg에 상당)의 용량이 높을수록 후기 염증성 말초 반응을 유의적으로($p<0.05$) 감소시켰다. 도 10A-B에 추가로 나타낸 바와 같이, 본 발명의 노르트립틸린 접합체(0.5 내지 5 mg/kg에 상당)는 용량 둘 모두에서 통증에 대한 후기 염증성 말초 반응을 노르트립틸린 단독인 경우에 비해 유의적으로 감소시켰다($p<0.05$).

<289> ***실시예 4***

<290> ***카라개넌(carrageenan)-유도 발부종 시험에 의해 결정된 GABA-플루옥세틴 접합체의 효과***

<291> 카라개넌의 백서 족부 주입을 사용하여 GABA-플루옥세틴 접합체(AN-227)의 항염증성 효과를 평가하였다.

<292> ***재료 및 방법***

<293> ***실험 과정:*** 모니터링할 발 영역을 명확히 하기 위해, 위스터(Wistar) 래트(340-400g)의 좌측 후족부 발목에 유성 마커로 표시하였다. 플루옥세틴 40 mg/kg(n=8) 및 등몰 농도의 플루옥세틴 GABA(n=6) 및 대조군 매개체(n=8)를 가지고 래트를 경구적으로 처리하였다. 3 시간 후, 생리식염수 중의 λ-카라개넌(미국 소재 시그마(Sigma)) 1% 용액 100㎕를 래트의 좌측 후족부 바닥에 주입하여 발부종을 유발시켰다. 2 및 4 시간 후에 캘리퍼(caliper)를 사용하여 부종 유발 면적을 측정하였다. 부종의 길이 및 폭의 측정치에 의해 계산된 부종 면적(면적=LXW)으로서 항염증성 활성을 나타내었다.

<294> ***실험 결과***

<295> 본 발명의 플루옥세틴-GABA 접합체는 대조군 및 플루옥세틴 단독의 경우에 비해 2 시간 및 4 시간 모두에서 부종을 감소시켰다(도 11). 40 mg/kg의 플루옥세틴은 염증 면적을 감소시키는데 아무런 영향을 미치지 않았고, 플루옥세틴 GABA 접합체는 염증 면적을 상당히 감소시켰다. 이러한 동물 모델에서 고용량의 플루옥세틴이 래트의 부종 반응을 감소시키는 것을 알려져 있지만(Omar et al. Pharmacol. Res. 49 (2004) 119-131), 본 실시예는 좌우 비교시 플루옥세틴 GABA 접합체가 더 적은 용량에서 작용한다는 것을 교시한다.

<296> ***실시예 5***

<297> ***카라개넌-유발 발부종 시험 및 핫 플레이트 시험에 의해 결정된 가바펜틴 및 노르트립틸린과 비교한 GABA-노르트립틸린 약물 접합체의 효과***

<298> 카라개넌의 백서 족부 주입 및 핫 플레이트 시험을 사용하여 노르트립틸린 단독의 경우 및 가바펜틴(1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산)의 경우와 비교한 GABA-노르트립틸린의 항염증성 효과를 평가하였다.

<299> ***재료 및 방법***

<300> ***실험 과정:*** 12 주령 위스터 래트(250-300g; 이스라엘 소재 할란(Harlan))를 4 개의 그룹으로 나누어(n=8-10) 다음과 같이 처리하였다:

<301> 1. 대조군 - 매개체

<302> 2. 노르트립틸린 5 mg/kg, 경구. (14 mg + 2.8 mℓ DDW)

<303> 3. 노르트립틸린-GABA(AN-228), 몰당량 내지 5 mg/kg, 경구, ((14.4 mg*1.28) 18.432 mg + 2.8 mℓ DDW).

<304> 4. 가바펜틴 100 mg/kg, 경구.

<305> 모니터링할 발 영역을 명확히 하기 위해, 위스터 래트(250-300g)의 좌측 후족부 발목에 유성 마커로 표시하였다. 상기 개시된 바와 같이 래트를 처리하였다. 3 시간 후, 생리식염수 중의 λ-카라개넌(미국 소재 시그마(Sigma)) 1% 용액 100㎕를 래트의 좌측 후족부 바닥에 주입하여 발부종을 유발시켰다. 특정 시점에 캘리퍼를 사용하여 부종 유발 면적을 측정하였다. 높이의 증가를 분석하여 항염증성 활성을 측정하였다.

<306> 또한, 동물을 핫-플레이트에서 -60분, 0분, 120분, 240분, 24 시간 및 48 시간에 시험하였다.

<307> ***실험 결과***

<308> 도 12에 나타낸 바와 같이, 주입하고 4 시간 후 노르트립틸린 단독 및 가바펜틴에 비해 노르트립틸린-GABA를 받은 래트에서 열감에 대해 상당히 지연된 반응을 보였다.

<309> 도 13A에 나타낸 바와 같이, 부종 유발하고 4 시간, 24 시간 및 48 시간 후 노르트립틸린 단독 및 대조군에 비해 노르트립틸린-GABA를 받은 래트에서 발 높이가 크게 감소하였다. 도 13B에 나타낸 바와 같이, 부종 유발하고 24 시간 및 48 시간 후 노르트립틸린 단독, 가바펜틴 및 대조군에 비해 노르트립틸린-GABA를 받은 래트에서 발 높이가 크게 감소하였다.

<310> ***실시예 6***

<311> ***염증성 사이토카인 분비에 의해 결정된 가바펜틴 및 노르트립틸린과 비교한 GABA-노르트립틸린 접합체의 효과***

<312> 사이토카인 분비를 사용하고 노르트립틸린 단독 또는 가바펜틴 (1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산)과 비교하여 GABA-노르트립틸린(AN-228)의 항염증성 효과를 평가하였다.

<313> ***재료 및 방법***

<314> ***마우스 발 피부에서의 TNF-α 및 INF-γ의 측정:*** Balb-c 마우스를 4 개의 그룹으로 나누었다(n=8). 포르말린 주입하기 2 시간 전에, 이들을 0.5 mg/kg 노르트립틸린, 등몰 용량의 AN-228 노르트립틸린-GABA, 0.5 mg/kg 노르트립틸린과 등몰 용량의 GABA의 혼합물 및 50 mg/kg 가바펜틴을 가지고 경구적으로 처리하였다. 4 시간 후, 마우스를 희생시키고 주입 부위로부터 조직을 수집하고, TNF-α 또는 INF-γ에 대하여 분석하였다. 수집한 조직을 0.4 mM NaCl, 0.05 % Tween 20, 0.1 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및 0.1 mM 프로테아제 억제제 칵테일(독일 다름슈타트 소재 칼바이오켐(Calbiochem))을 함유하는 빙냉 PBS 300㎕에서 균질화시켰다. 균질액을 물을 4℃에서 30 분 동안 10,000 g 원심분리하였다. 상청액을 제거하고 마우스 TNF-α 엘리사 키트(ELISA kit)(미국 캘리포니아 소재 비디 옵트에이아(BD OptEIA)) 및 마우스 INF-γ 면역분석(미국 미네소타 미네애폴리스 소재 알앤디 시스템즈(R&D Systems))에 의해 제조자의 지침에 따라 분석하였다. 결과를 단백질 1 mg 당 ng TNF-α 또는 INF-γ으로서 나타내었다.

<315> ***실험 결과***

<316> 등몰 용량의 노르트립틸린 또는 등몰 용량의 노르트립틸린+GABA로 처리한 마우스에서 보다 AN-228노르트립틸린-GABA로 처리한 마우스에서 INF-α(도 14A)의 양 및 TNF-γ(도 14B)의 양 모두가 크게 감소하였다.

<317> 명확하게 하기 위해 별도의 구체예의 문맥에 기술된 본 발명의 특정의 특성은 또한 하나의 구체예에 함께 제공될 수 있음이 인지될 것이다. 반대로, 요약하여 하나의 구체예의 문맥에 기술된 본 발명의 다양한 특성은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 서브컴비네이션에 제공될 수 있다.

<318> 본 발명은 그의 특정 구체예와 함께 기술되었지만 다양한 대안, 수정 및 변형도 본 분야의 기술자에게 자명할 것이라는 것은 명백하다. 따라서, 첨부되는 청구범위의 정신 및 광범위한 범위 내에 포함되는 모든 대안, 수정 및 변형도 포함시키고자 한다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개 문헌, 특허 및 특허 출원은 이들 각각의 공개 문헌, 특허 및 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 이들 본 명세서에서 전체적으로 참고문헌으로서 인용되는 것까지도 본 명세서에서 전체적으로 참고문헌으로서 포함된다. 추가로, 본 명세서에서 참고 문헌의 인용 또는 확인은 상기 문헌이 본 발명의 선행 기술로서 이용가능하다는 것을 허가하는 것으로 이해되어서는 안된다.

도면의 간단한 설명

<81> 도면의 간단한 설명

<82> 본 발명은 첨부된 도면과 관련하여 단지 일례로서 여기에 기술된다. 도면과 관련하여 상세하게는 도시한 도면은 일례로서, 단지 본 발명의 바람직한 실시예를 예시적으로 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 원리 및 개념적 양상을 가장 유용하고 쉽게 이해할 수 있게 설명하도록 하기 위해 나타낸다. 이 점에서, 본 발명을 근본적으로 이해하는데 필요한 설명보다 더 상세하게 본 발명을 구조적으로 설명하고자 하는 시도는 이루어지지 않았지만, 도면에 의한 설명은 본 발명의 일부 형태가 실제로 어떻게 구체화될 수 있는지를 당업자들에게 명백하게 한다.

<83> 도면에서:

<84> 도 1은 노르트립틸린 및 등몰 용량의 노르트립틸린-GABA 접합체(AN-228)를 가지고 경구처리한 마우스의 열에 대한 침해수용성 반응지연을 설명하는 용량 반응 플롯를 비교한 것이다. Balb-c 수컷 마우스(그룹당 6 마리)는 표시 용량의 노르트립틸린, 각각 등몰 용량의 노르트립틸린-GABA 접합체 또는 매개체를 가지고 경구투여하였다. 2 시간 후, 동물을 핫-플레이트(52±0.2℃)의 표면에 두었다. 발 흔들기 또는 발 핥기 또는 점프에 의해 발현된 열에 대한 반응을 반응지연의 지수로서 기록하였다.

<85> 도 2A-B는 노르트립틸린 및 각각 등몰 용량의 접합체 노르트립틸린-GABA(AN-228)을 가지고 처리한 마우스의 열에 대한 침해수용성 반응지연을 경시적으로 설명하는 플롯을 나타낸 것이다. 도 2A에서, Balb-c 수컷 마우스는 0.25 ㎎/㎏ 노르트립틸린, 등몰 용량의 그의 GABA 접합체(0.32 ㎎/㎏) 또는 매개체를 가지고 경구적으로 처리하였다. 도 2B에서, Balb-c 수컷 마우스는 0.5 ㎎/㎏ 노르트립틸린, 등몰 용량의 그의 GABA 접합체(0.64 ㎎/㎏) 또는 매개체로 경구적으로 처리하였다. 모든 실험 그룹에서 6 마리의 마우스를 사용하였다. 52±0.2℃의 핫 플레이트를 사용하고 지시된 처리 전후에 동물의 열에 대한 반응지연시간(초)을 측정하였다.

<86> 도 3A-E는 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 노르트립틸린(0.2 ㎎/㎏) 및 등몰 용량의 그의 GABA 접합체(AN-228)의 장기 투여 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. 침해수용성 반응지연시간을 처리 이전(도 3A); 처리하고 2 시간 후(도 3B); 처리하고 3 시간 후(도 3C); 처리하고 4 시간 후(도 3D); 및 처리하고 5 시간 후(도 3E)에 측정하였다.

<87> 도 4는 플루옥세틴, 등몰의 GABA 및 등몰의 플루옥세틴-GABA 접합체(AN-227)의 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. Balb-c 수컷 마우스를 핫-플레이트의 표면에 두고, 동물 배치와 동물 반응 사이의 시간을 반응지연의 지수로서 기록하였다. 반응은 매개체(n=18); 플루옥세틴 10 ㎎/㎏(n=11); 등몰의 플루옥세틴-GABA 접합체(n=11); 및 등몰의 GABA(n=8)를 경구 투여하고 -60분, 0분, 60분, 120분, 180분, 240분, 300분 후에 기록하였다.

<88> 도 5A-E는 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 플루옥세틴(10 ㎎/㎏) 및 등몰 용량의 그의 GABA 접합체(AN-227)의 장기 투여(경구투여)의 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. Balb-c 수컷 마우스(처리 그룹당 n=11 및 대조군의 경우 n=10)를 2 주 동안 주 5 회 처리하였다. 침해수용성 반응지연시간을 처리 이전(도 5A); 처리하고 2 시간 후(도 5B); 처리하고 3 시간 후(도 5C); 처리하고 4 시간 후(도 5D); 및 처리하고 5 시간 후(도 5E)에 측정하였다.

<89> 도 6은 열감의 경시적 변화에 대한 GABA-옥시메틸발프로에이트(AN-216) 0.24 ㎎/㎏ 및 등몰 용량의 GABA(2.39 ㎎/㎏)의 효과를 설명하는 그래프이다. 열에의 반응지연시간은 -60분, 0분, 처리하고 60분 후, 120분 후, 180분 후, 240분 후 및 300분 후에 기록하였다.

<90> 도 7A-E는 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 GABA-옥시메틸GABA(AN-214) 0.2 ㎎/㎏ (n=11) 및 등몰 용량의 GABA-옥시메틸발프로에이트(AN-216)(n=8)의 5 일간 처리의 효과를 설명하는 그래프이다. 침해수용성 반응지연시간은 1 일, 3 일 및 5 일째 처리 이전(도 7A); 처리하고 2 시간 후(도 7B); 처리하고 3 시간 후(도 7C); 처리하고 4 시간 후(도 7D); 및 처리하고 5 시간 후(도 7E)에 측정하였다.

<91> 도 8A-E은 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 GABA 의 5 일간 처리의 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. Balb-c 수컷 마우스(n= 그룹당 8 마리)를 표시된 용량의 GABA로 5 일 동안 매일 처리하였다. 침해수용성 반응지연시간은 처리 이전(도 8A); 처리하고 2 시간 후 (도 8B); 처리하고 3 시간 후(도 8C); 처리하고 4 시간 후(도 8D); 및 처리하고 5 시간 후(도 8E)에 측정하였다.

<92> 도 9A-B는 포르말린 시험에 의해 측정된, 통증에의 조기 신경성 반응 및 후기 염증성 말초 반응 둘 다에 대한 플루옥세틴 및 플루옥세틴-GABA 접합체(AN-227)의 통증 완화 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. Balb/c 마우스(그룹당 5 마리)를 매개체(DDW), 10 ㎎/㎏ 플루옥세틴, 30 ㎎/㎏ 플루옥세틴 및 이들 각각의 등몰 용량의 플루옥세틴-GABA 접합체로 처리하였다. 3 시간 후에 1% 포르말린 용액(20 ㎖)을 우측 후족부에 백서 족부 주입(intraplantar injection)하였다. 주입 즉시, 마우스를 관찰용 플렉시글래스 챔버에 두었다. 주입된 발을 핥을 때까지 소요된 시간의 양을 침해수용성의 정량적 지표로서 기록하였다. (A) 조기 신경성 반응(침해수용성 반응)은 포르말린 주입하고 0-5 분 사이에 측정하였고, (B) 후기 신경성 반응은 포르말린 주입하고 20-30 분에 측정하였다(침해수용체 및 염증성 침해수용성 반응).

<93> 도 10A-B은 포르말린 시험에 의해 측정된 조기 신경성 반응 및 후기 염증성 말초 반응 둘 다에 대한 노르트립틸린 및 노르트립틸린-GABA 접합체(AN-228)의 통증 완화 효과를 설명하는 그래프를 나타낸다. Balb/c 마우스(그룹당 5 마리)를 매개체(DDW), 0.5㎎/㎏ 노르트립틸린, 5 ㎎/㎏ 노르트립틸린 및 이들 각각 등몰 용량의 노르트립틸린-GABA 접합체를 가지고 처리하였다. 3 시간 후에 1% 포르말린 용액(20 ㎖)을 우측 후족부 후면에 백서 족부 주입하였다. 주입 즉시, 마우스를 관찰용 플렉시글래스 챔버에 두었다. 주입된 발을 핥을 때까지 소요된 시간의 양을 침해수용성의 정량적 지표로서 기록하였다. (A) 조기 신경성 반응(침해수용성 반응)은 포르말린 주입하고 0-5 분 사이에 측정하였고, (B) 후기 신경성 반응은 포르말린 주입하고 20-30 분에 측정하였다(침해수용체 및 염증성 침해수용성 반응). 결과는 두 실험의 평균이다.

<94> 도 11은 카라개넌-유발 발부종 시험에 의해 측정된 플루옥세틴 및 플루옥세틴-GABA 접합체(AN-227)의 항염증성 효과를 설명하는 그래프를 나타낸 것이다. 위스터 래트(250-350 g)를 플루옥세틴 40 ㎎/㎏(n=8), 등몰의 플루옥세틴-GABA 접합체(n=6) 및 매개체(n=8)를 가지고 경구적으로 처리하였다. 3 시간 후에 1% 카라개넌 용액 100 ㎕를 우측 후족부 바닥에 주입하였다. 2 시간 및 4 시간 후에, 주입된 영역에서 생긴 부종을 캘리퍼에 의해 측정하였다.

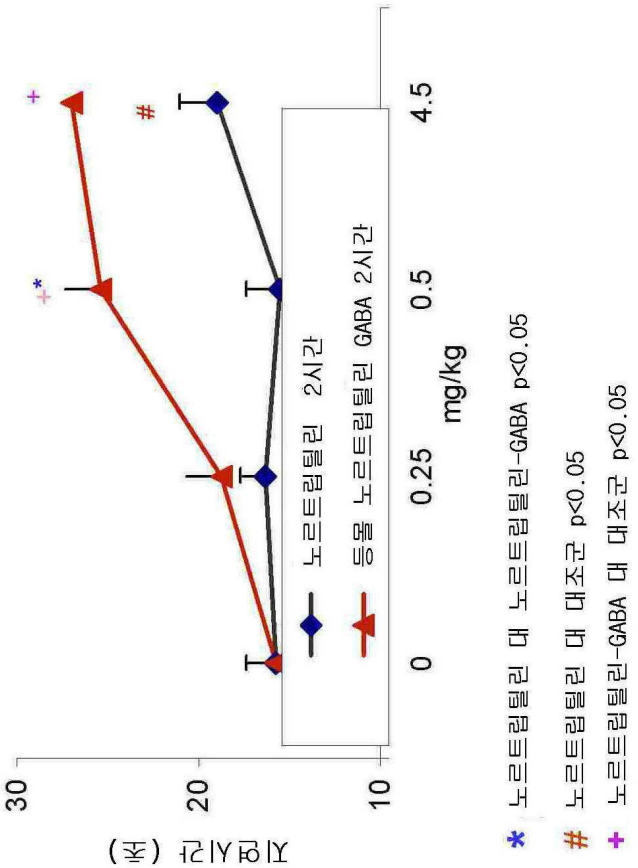
<95> 도 12는 주입하고 2-48 시간 후에 노르트립틸린 단독 및 가바펜틴 (1-(아미노메틸)사이클로헥산아세트산)과 비교한, 열에의 침해수용성 반응지연에 대한 노르트립틸린-GABA(AN-228) 처리의 효과를 설명하는 그래프이다.

<96> 도 13A-B는 주입한 후 특정 시점에서 노르트립틸린 단독 및 대조군(도 13A) 및 노르트립틸린 단독, 대조군 및 가바펜틴(도 13B)과 비교한, 발 높이에 대한 노르트립틸린-GABA(AN-228) 처리의 효과를 설명하는 막대 그래프이다.

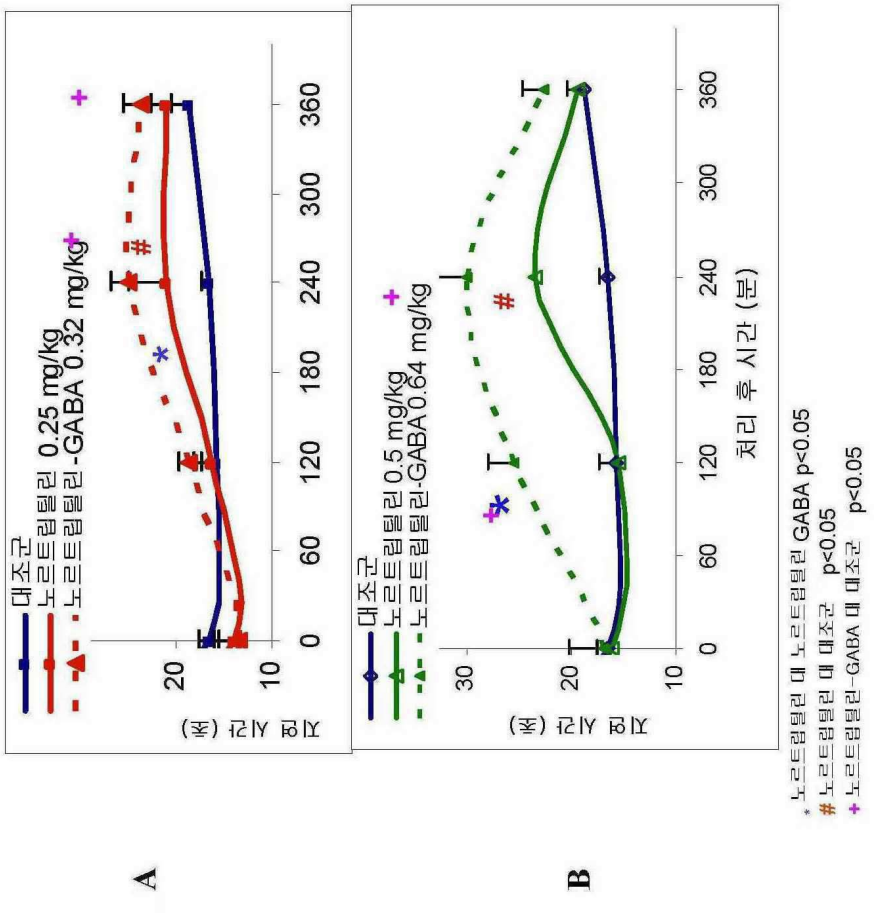
<97> 도 14A-B는 노르트립틸린 단독, 대조군, 가바펜틴 및 노르트립틸린과 GABA의 혼합물과 비교한, INF-α 분비(도 14A) 및 TNF-γ 분비(도 14B)에 대한 노르트립틸린-GABA(AN-228) 처리의 효과를 설명하는 막대 그래프이다.

도면

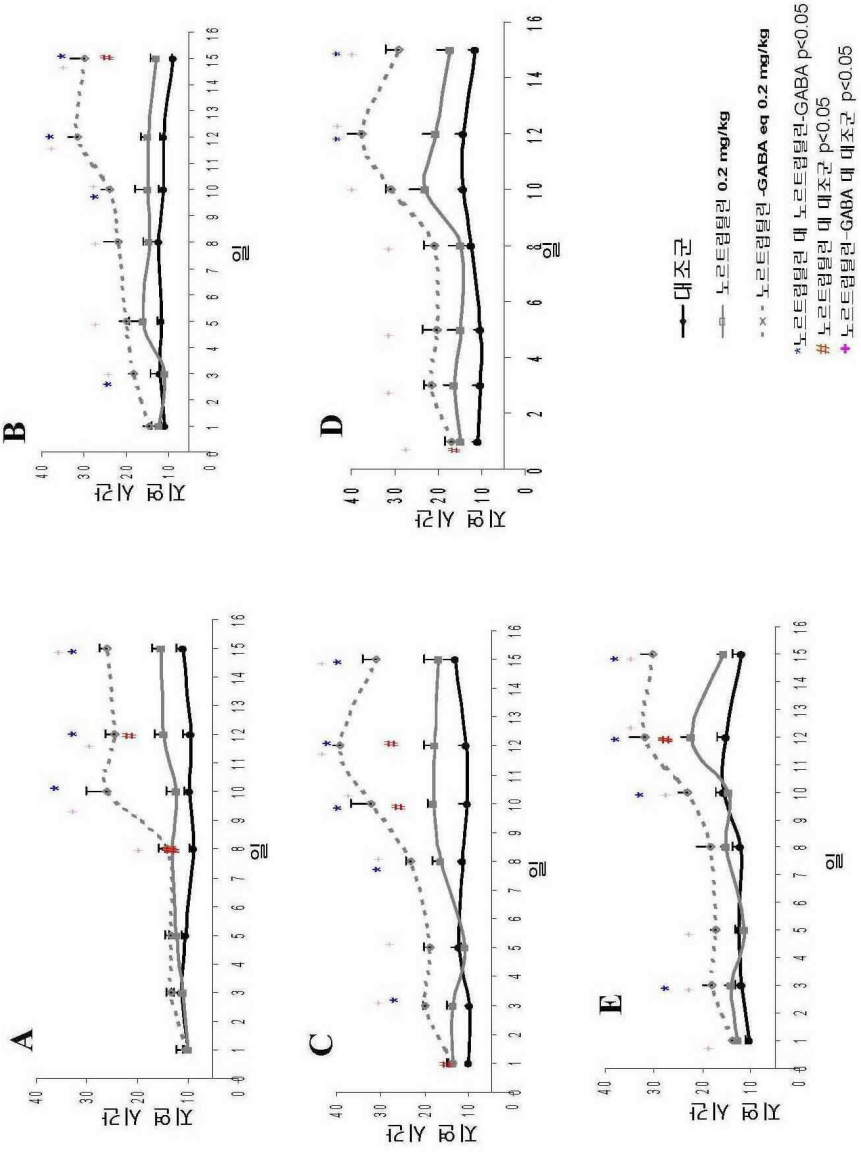
도면1



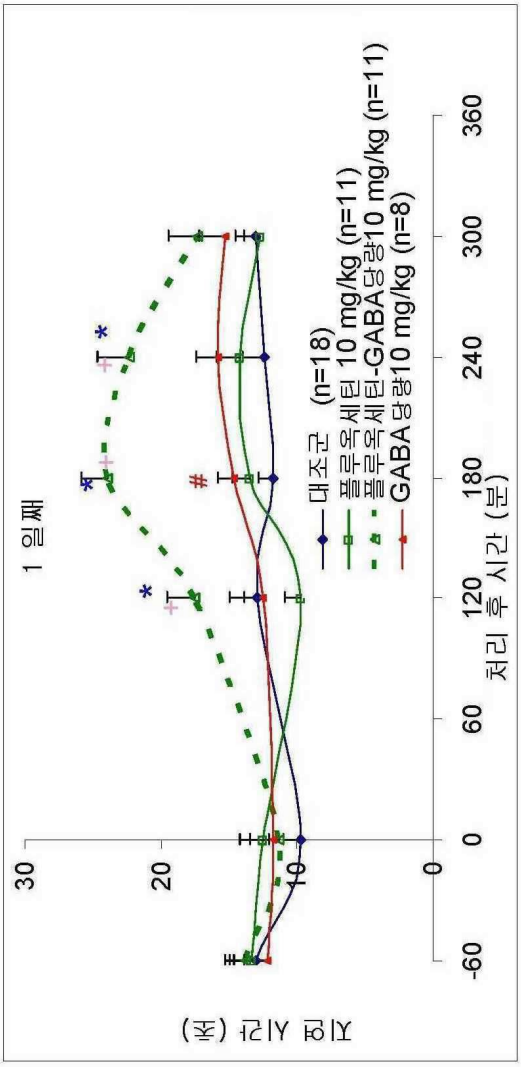
도면2


A
대조군
노르트립틸린 0.25 mg/kg
노르트립틸린-GABA 0.32 mg/kg
지연 시간 (초)
10
20
0
60
120
180
240
300
360
B
대조군
노르트립틸린 0.5 mg/kg
노르트립틸린-GABA 0.64 mg/kg
지연 시간 (초)
10
20
30
0
60
120
180
240
300
360
처리 후 시간 (분)
* 노르트립틸린 대 노르트립틸린 GABA p<0.05
# 노르트립틸린 대 대조군 p<0.05
+ 노르트립틸린-GABA 대 대조군 p<0.05

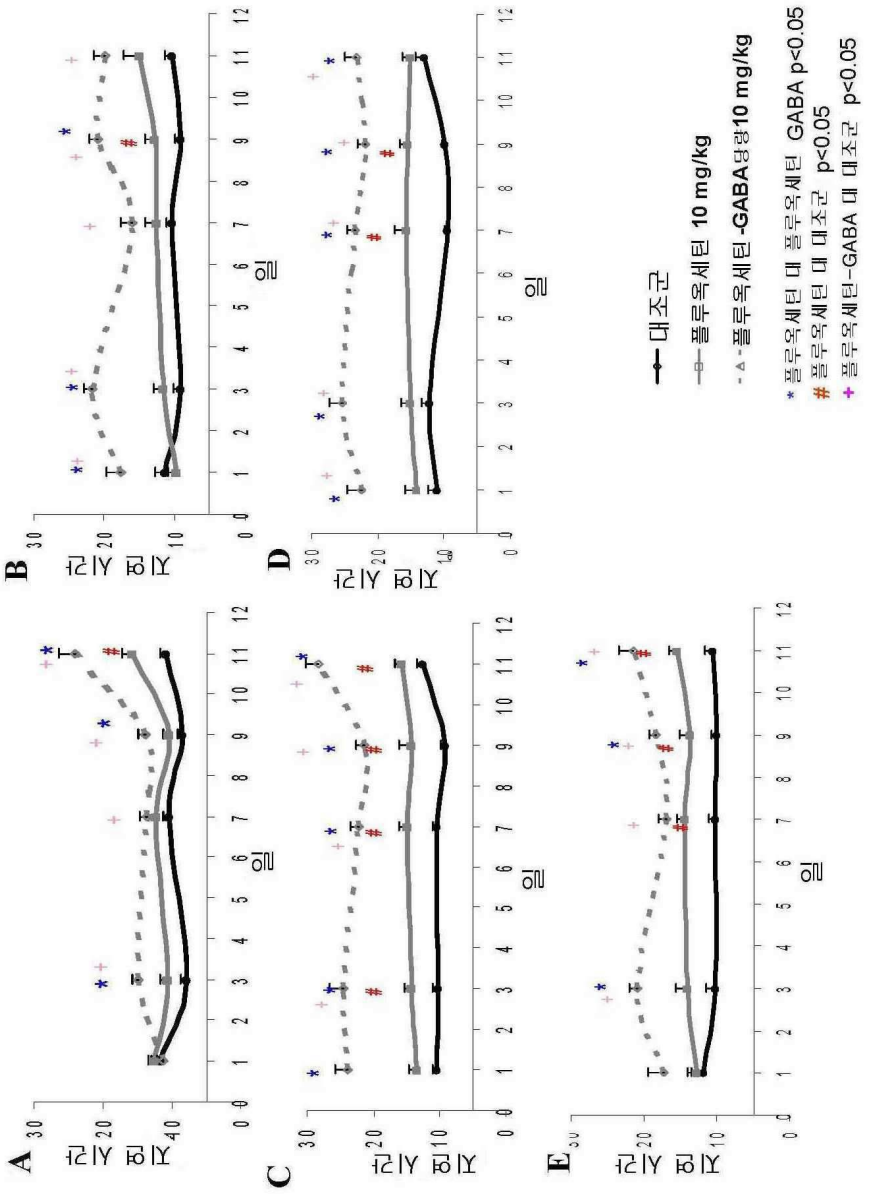
도면3


A
B
C
D
E
지연 시간
일
대조군
노르트립틸린 0.2 mg/kg
노르트립틸린 -GABA eq 0.2 mg/kg
*노르트립틸린 대 노르트립틸린-GABA p<0.05
노르트립틸린 대 대조군 p<0.05
노르트립틸린-GABA 대 대조군 p<0.05

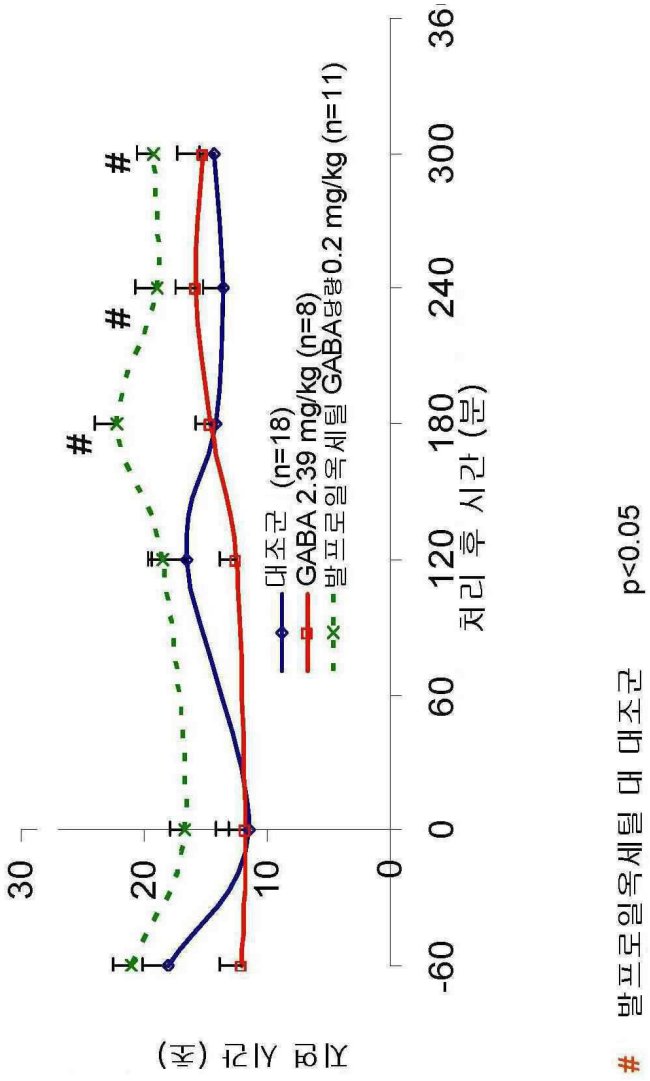
도면4


지연 시간 (초)
30
20
10
0
-60
0
60
120
180
240
300
360
처리 후 시간 (분)
1 일째
대조군 (n=18)
플루옥세틴 10 mg/kg (n=11)
플루옥세틴-GABA당량10 mg/kg (n=11)
GABA 당량10 mg/kg (n=8)
* 플루옥세틴 대 플루옥세틴 GABA p<0.05
# 플루옥세틴 대 대조군 p<0.05
+ 플루옥세틴-GABA 대 대조군 p<0.05

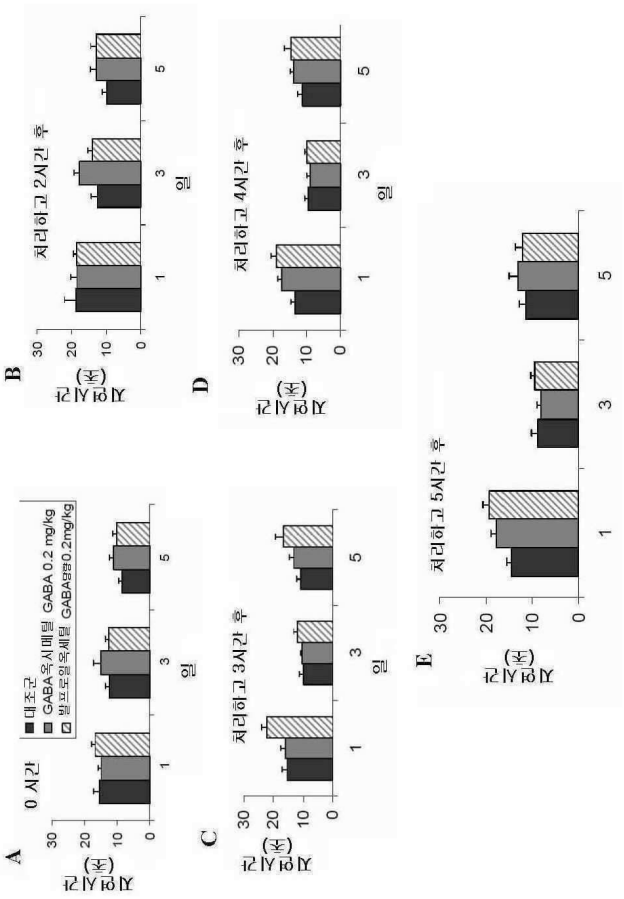
도면5


A
B
C
D
E
지연 시간
일
대조군
플루옥세틴 10 mg/kg
-GABA당량10 mg/kg
* 플루옥세틴 대 플루옥세틴 GABA p<0.05
# 플루옥세틴 대 대조군 p<0.05
+ 플루옥세틴-GABA 대 대조군 p<0.05

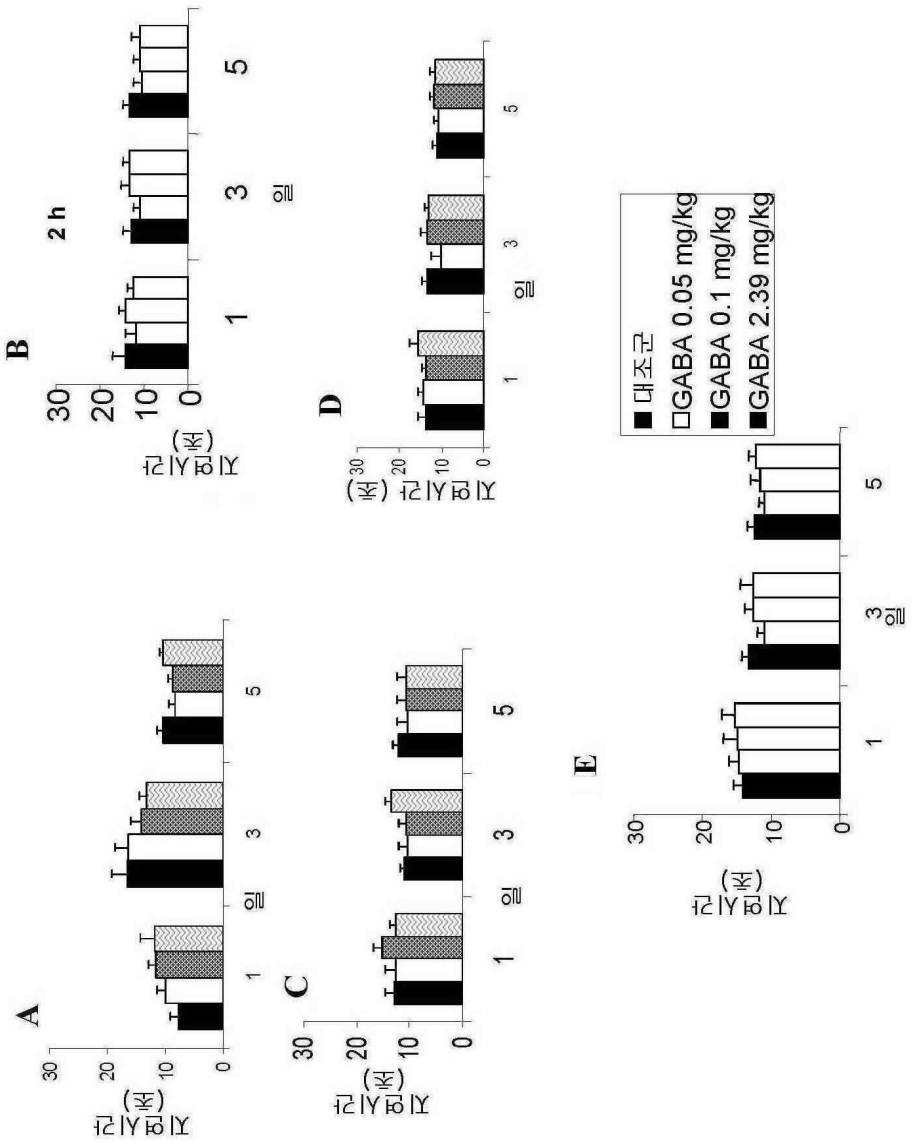
도면6


지연 시간 (초)
30
20
10
0
-60
0
60
120
180
240
300
36
처리 후 시간 (분)
대조군 (n=18)
GABA 2.39 mg/kg (n=8)
발프로일옥세틸 GABA당량0.2 mg/kg (n=11)
#
#
#
발프로일옥세틸 대 대조군 p<0.05

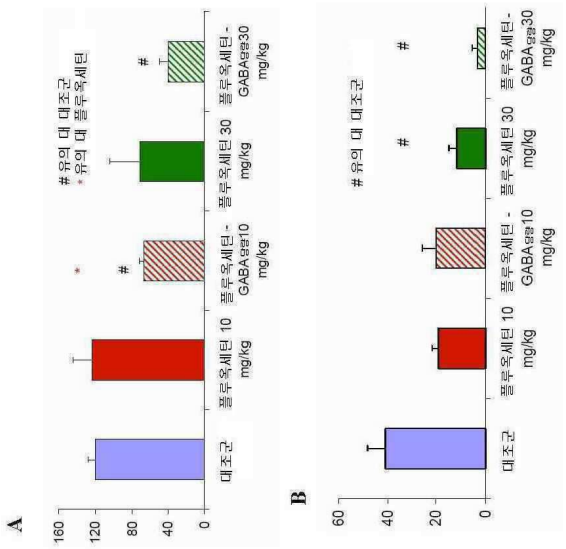
도면7


A
0 시간
대조군
GABA옥시메틸 GABA 0.2 mg/kg
발프로일옥세틸 GABA양0.2mg/kg
B
처리하고 2시간 후
C
처리하고 3시간 후
D
처리하고 4시간 후
E
처리하고 5시간 후
지연시간 (초)
일

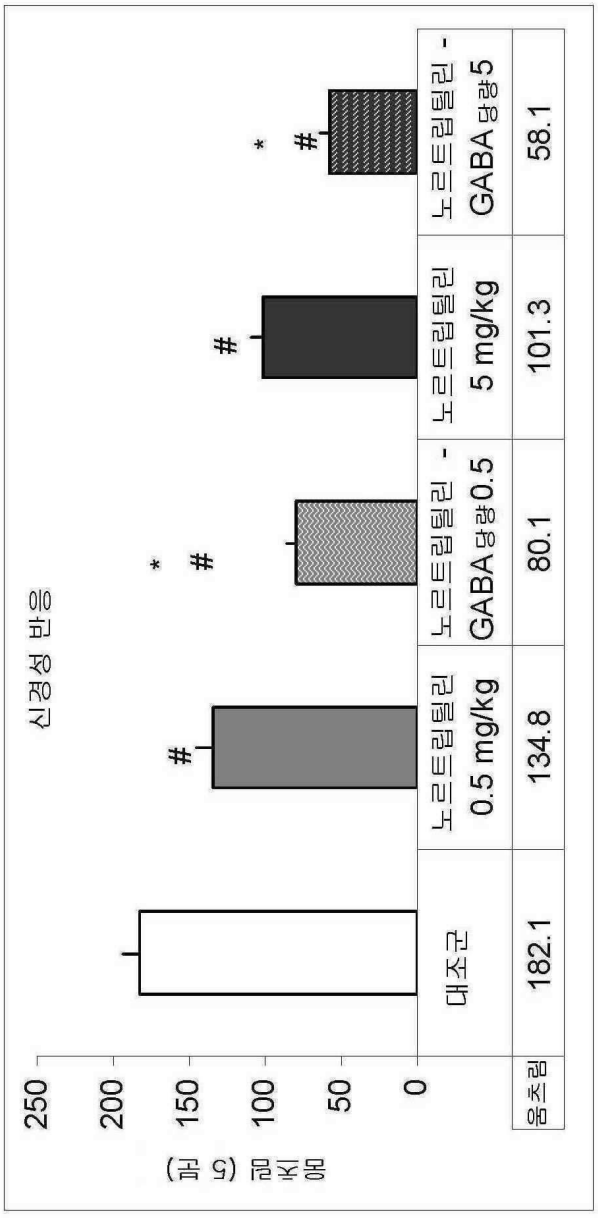
도면8



도면9


A
#유의 대 대조군
*유의 대 플루옥세틴
160
120
80
40
0
대조군
플루옥세틴 10 mg/kg
플루옥세틴 - GABAsal10 mg/kg
플루옥세틴 30 mg/kg
플루옥세틴 - GABAsal30 mg/kg
B
#유의 대 대조군
60
40
20
0
대조군
플루옥세틴 10 mg/kg
플루옥세틴 - GABAsal10 mg/kg
플루옥세틴 30 mg/kg
플루옥세틴 - GABAsal30 mg/kg

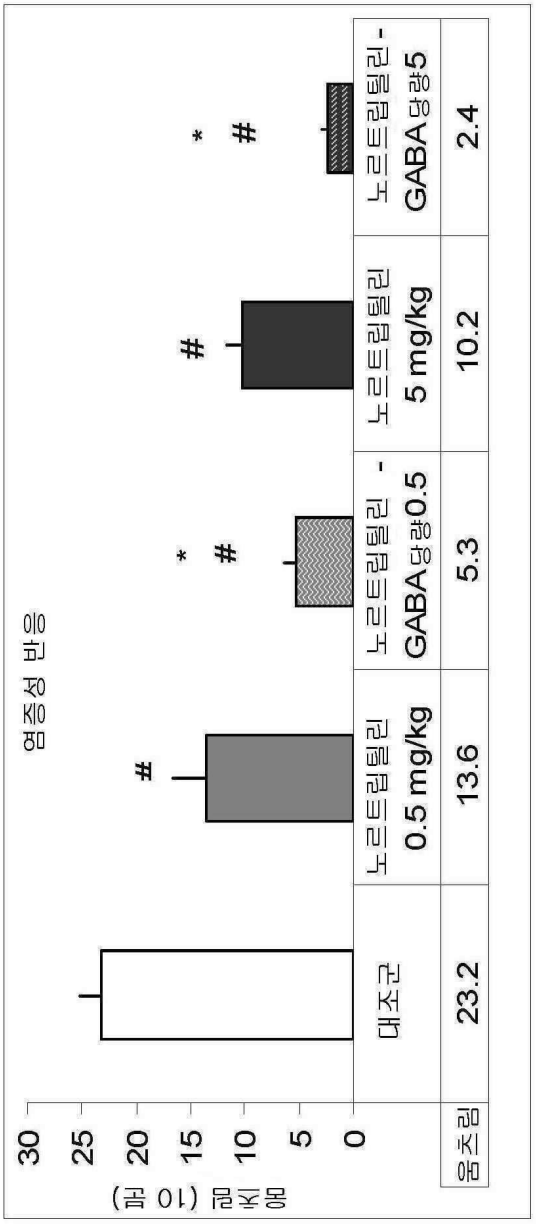
도면10A



	대조군	노르트립틸리 0.5 mg/kg	노르트립틸리 - GABA 당량0.5	노르트립틸리 5 mg/kg	노르트립틸리 - GABA 당량5
움츠림	182.1	134.8	80.1	101.3	58.1

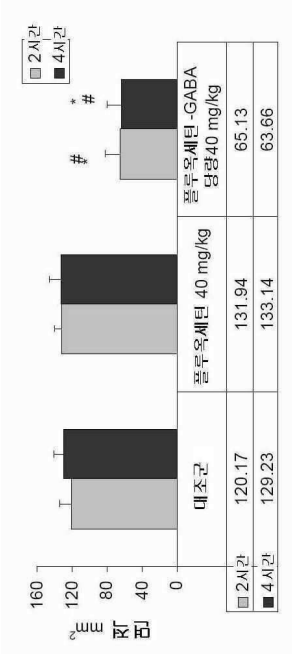
유의 대 대조군* 대 노르트립틸리

도면10B

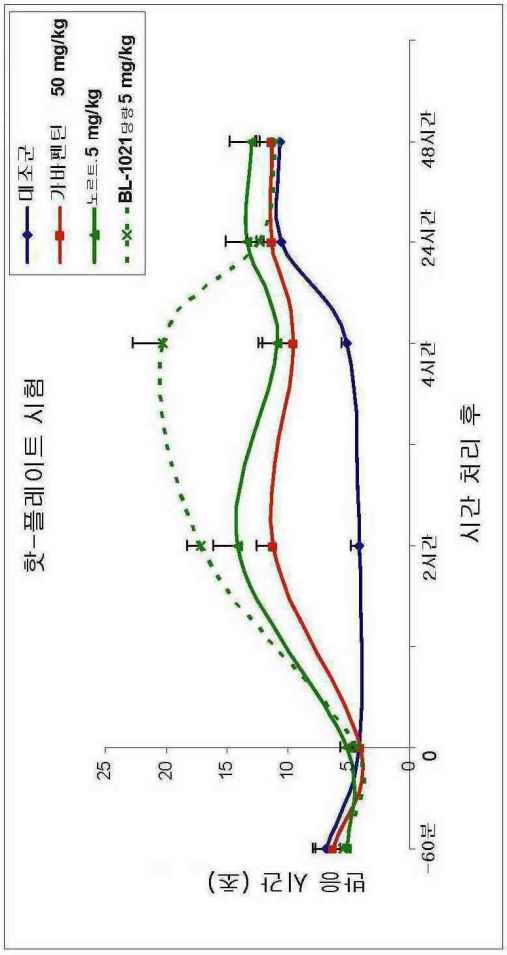


#유의 대 대조군 * 대 노르트립틸린

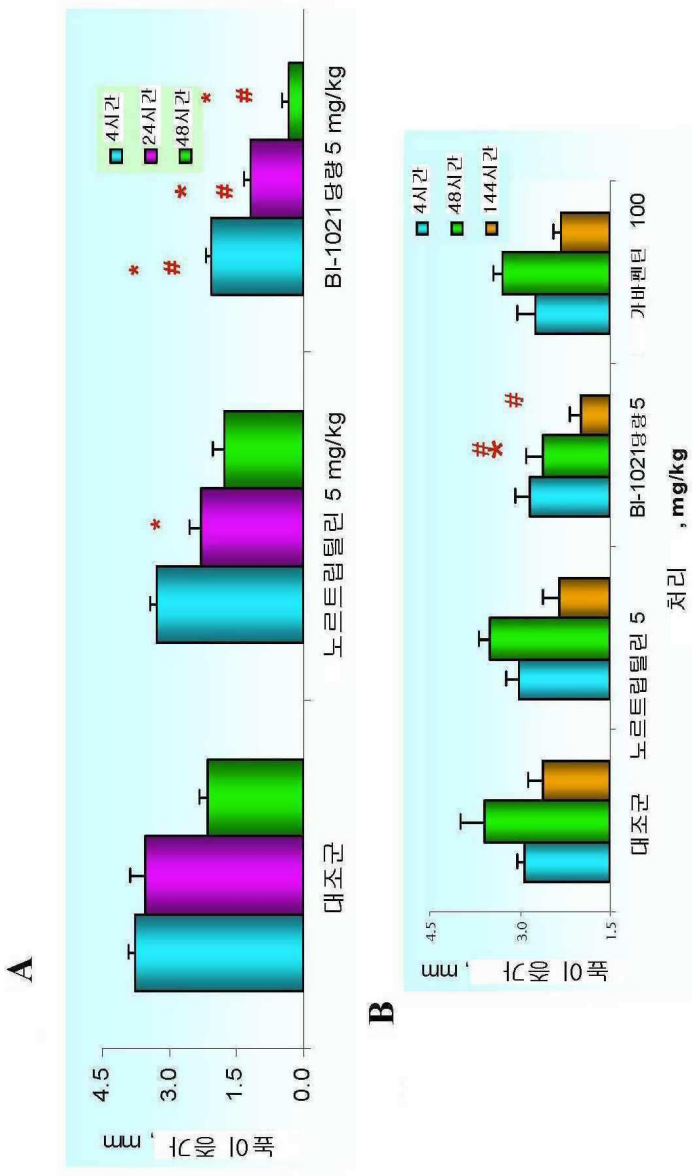
도면11


2시간
4시간
면적 ㎟
160
120
80
40
0
대조군
플루옥세틴 40 mg/kg
플루옥세틴 -GABA 당량40 mg/kg
2시간 120.17 131.94 65.13
4시간 129.23 133.14 63.66
*
# #

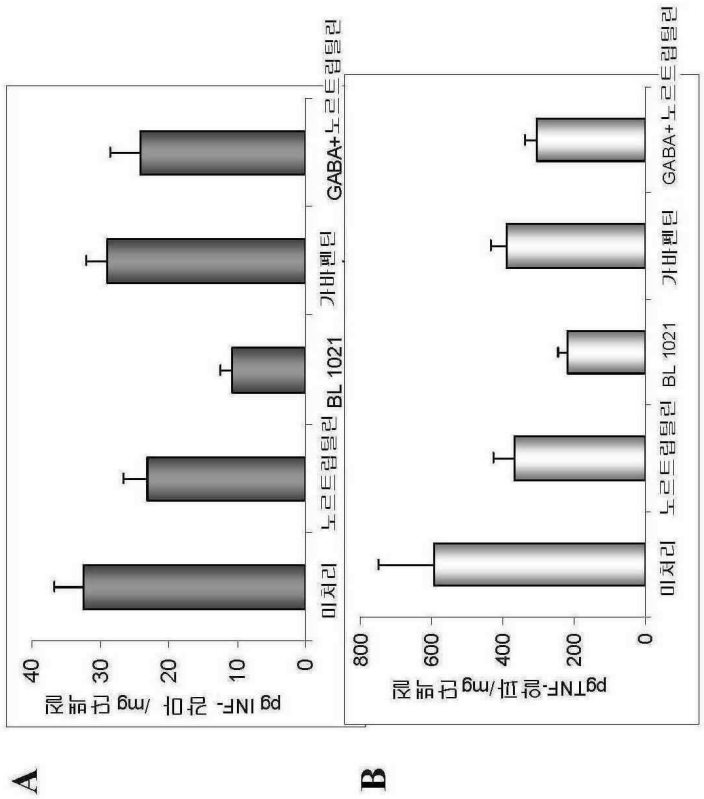
도면12


대조군
가바펜틴 50 mg/kg
노르트 5 mg/kg
BL-1021 5 mg/kg
핫-플레이트 시험
반응 시간 (초)
25
20
15
10
5
0
-60분
0
2시간
4시간
24시간
48시간
시간 처리 후

도면13


A
4시간
24시간
48시간
4.5
3.0
1.5
0.0
대조군
노르트립틸린 5 mg/kg
BI-1021 당량 5 mg/kg
B
4시간
48시간
144시간
4.5
3.0
1.5
대조군
노르트립틸린 5
BI-1021당량5
가바펜틴 100
처리 , mg/kg

도면14


A
B
pg INF- 감마 /mg 단백질
pgTNF-알파/mg 단백질
0
10
20
30
40
200
400
600
800
미처리
노르트립틸린
BL 1021
가바펜틴
GABA+노르트립틸린