(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월16일
(11) 등록번호 10-0822498
(24) 등록일자 2008년04월08일

(51) Int. Cl.
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7013136
(22) 출원일자 2004년08월23일
심사청구일자 2006년10월11일
번역문제출일자 2004년08월23일
(65) 공개번호 10-2004-0095228
(43) 공개일자 2004년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/005525
국제출원일자 2003년02월24일
(87) 국제공개번호 WO 2003/072046
국제공개일자 2003년09월04일
(30) 우선권주장
60/358,368 2002년02월22일 미국(US)
60/362,082 2002년03월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
논문 J.Pharm.Sci.(Vol.80, No. 12, 1991)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
샤이어 엘엘씨
미합중국 켄터키 41042 플로렌스 부룩필드 코트 9200
(72) 발명자
피카리엘로,토마스
미국 24060-2534 버지니아주 블랙버그 머피 스트리트 203
키르크,란달,제이.
미국 24143-3526 버지니아주 라드포드 피.오. 박스 3426
(74) 대리인
김영, 장수길

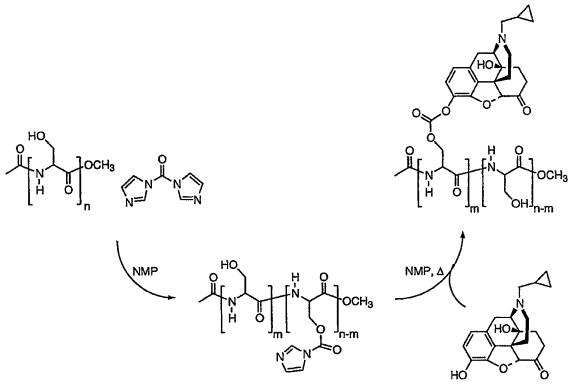
전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 이선화

(54) 규제된 물질의 남용을 방지하기 위한 새로운 서방성 약학화합물

(57) 요 약

본 발명은 그 남용 가능성을 감소시키는 방식으로 규제된 물질을 변화시키는 방법을 제공한다. 신규 화합물은 적합한 부형제와 정제로 조합되거나 경구 투여용 용액으로 제제화될 수 있다. 경구적 경로로 투여될 경우, 상기 규제된 물질은 산 가수분해 및/또는 효소 절단에 의해 시간-의존적 방식(서방성)으로 방출된다. 주사로 투여될 경우, 상기 규제된 물질은 혈청 효소에 의해 시간-의존적 방식(서방성)으로 방출된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

담체 펩티드의 C-말단에 공유적으로 부착된 하이드로코돈 또는 옥시코돈으로부터 선택되는 오피오이드 및 제약

학상 허용되는 부형제를 포함하며;

상기 담체 펩티드는 10개 미만의 아미노산을 포함하고, 상기 오피오이드가 조성물의 경구 투여 후에는 방출되고, 흡입 또는 주사에 의한 조성물의 투여 후에는 방출에 저항성 (resistant)인, 통증 치료용 제약 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 담체 펩티드가 2 내지 6개의 아미노산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

제32항에 있어서, 상기 담체 펩티드가 천연 유래 아미노산으로 이루어진 것인 조성물.

청구항 40

제32항에 있어서, 상기 오피오이드가 단일 아미노산에 부착된 것인 조성물.

청구항 41

제32항에 있어서, 치료적 효과를 수득하지만, 도취 효과는 얻지 않도록 환자에게 전달되는 조성물.

청구항 42

담체 펩티드의 C-말단에 공유적으로 부착된 오피오이드 및 제약학상 허용되는 부형제를 포함하며;

상기 담체 펩티드는 10개 미만의 아미노산을 포함하며, 상기 오피오이드가 조성물의 경구 투여 후에는 방출되고, 흡입 또는 주사에 의한 조성물의 투여 후에는 방출에 저항성인, 통증 치료용 제약 조성물.

청구항 43

제32항에 있어서, 상기 조성물이 정제, 캡슐, 경구용 현탁액 또는 경구용 용액 형태인 조성물.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 담체 펩티드가 2 내지 6개의 아미노산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 담체 펩티드가 천연 유래 아미노산으로 이루어진 것인 조성물.

청구항 46

제42항에 있어서, 상기 오피오이드가 단일 아미노산에 부착된 것인 조성물.

청구항 47

제42항에 있어서, 치료적 효과를 수득하지만, 도취 효과는 얻지 않도록 환자에게 전달되는 조성물.

청구항 48

제42항에 있어서, 상기 조성물이 정제, 캡슐, 경구용 현탁액 또는 경구용 용액 형태인 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 새로운 약학 화합물 및 더욱 특별하게는 화학적 잔기에 공유적으로 결합되고 따라서 경구 투여 후 시간-의존적 방식으로 효소 및/또는 화학적 수단에 의해 분해될 때까지는 약학적으로 비활성이 된 규제된 화합물에 관한 것이다. 조합물로부터의 지연된 방출은 약 수준의 강하를 방지하고 지연된 시간에 걸쳐 점차적인 방출을 가능하게 한다. 규제된 물질의 방출을 위해 필요한 효소 및/또는 화학적 조건은 신규의 약학 화합물이 코로, 흡입으로 또는 주사로 도입되는 경우에는 존재하지 않거나 최소의 활성을 가지며; 따라서 상기 경로에 의해 투여된 경우의 약물 강하를 방지한다. 이러한 새로운 성질을 갖는 규제된 물질은 개질된 규제된 물질의 감소된 "돌진(rush)" 효과로 인하여 쉽게 남용되지 않을 것이다. 결과적으로, 진통 효과의 지속기간을 증가시키면서 도취감을 감소시킴으로써 상기 약학 물질의 치료적 가치는 향상된다.

배 경 기 술

<2> 다수의 약리학적으로 유용한 화합물들이 또한 통상적으로 남용되는 규제된 물질이다. 특히, 급성 및 만성 통증의 관리를 위해 처방되는 진통제는 지난 수십년 동안 점점 더 많이 남용되어 왔다. 예를 들면, 지난 몇 년 동안 옥시코돈의 처방 증가는 상기 약물의 만연된 남용을 선도하였다. 암페타민은 고도로 중독성이고 흔하게 남용되는 중요한 약리학적 용도를 갖는 규제된 물질의 또다른 예이다.

<3> 처방 제품으로부터 규제된 물질의 정제된 형태를 얻는 방법을 가르쳐주는, 상당히 많은 정보가 개인에게 쉽게 입수가능하다. 이러한 기술은 다수의 웹사이트 상에 간단하고도 잘 기재되어 있다. 뜨거운 물, pH의 변화 및 다른 용매들도 기재되어 있지만, 이러한 방법의 대부분은 냉수를 사용한다. 상기 방법의 예를 이하에 기재한다.

<4> 이들 방법의 기재는 2003년 2월 인터넷 주소 http://codeine.50g.com/info/extraction.html#ex.coldw의 웹 상에서 발견되었고 이하에 알기 쉽게 기재한다. 조합 정제로부터 오피에이트/오피오이드 물질을 추출하기 위해 냉수 추출을 사용한다. 이 방법은 오피에이트가 일반적으로 찬물에 매우 용해성인 한편, 파라세타몰, 아스피린 및 이부프로펜은 단지 매우 약간만 용해성인 사실을 환기시킨다. 상기 기술은 슈도에페드린과 카페인은 수용성이고 용액 중에 남을 것이고 분산가능한 정제는 부수적 물질을 추출하기 어렵게 만든다는 것을 인식하기에 충분히 기교적이다. 필요한 장치의 기재는 상기 방법이 남용을 쉽게 얻을 수 있도록 만든다는 것을 명백하게 해준다. 장치는 최소 두 개의 유리잔 또는 컵, 종이 필터 (무표백 커피 필터도 됨) 및 계량 유리컵을 포함한다. 과정의 부분은 다음과 같이 제공된다:

<5> 1. 정제를 부수어 차가운 (20℃) 물에 용해시킨다.

<6> 2. 상기 용액을 가끔씩 저어주면서 약 5℃까지 냉각시킨다.

<7> 3. 상기 용액을 약 20 분 동안 시원한 장소에 둔다.

<8> 4. 용액을 흡수하는 것을 방지하도록 필터(들)를 매우 찬 물로 적시고, 그것을 유리잔에 놓는다. 필터를 제자리에 유지시키기 위해 용기 주위에 탄성/고무 밴드를 고정시킨다.

<9> 5. 필터를 통해 상기 용액을 부어 부수적인 물질을 코데인으로부터 걸러낸다.

<10> 6. 부수적 고체 물질이 남아 있는 사용된 필터를 버린다.

<11> 그러나, 상기 방법이 충분한 수율을 제공하지 못하는 것으로 보여진 경우, 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 유사 용매의 첨가를 단순히 필요로 하는 코데인을 추출하기 위한 개선된 방법이 고안되었다. 이 방법은 추출을 개선하기 위해 용액의 pH 국면을 변화시키는 방법을 사용하며, 상기 생성물을 재정제하는 방법에 대한 지시까지도 제공한다. 방법의 부분을 이하에 기술한다.

<12> 1. 부수지 않은 T3 또는 여타 APAP/코데인 제품을 작은 유리컵 또는 비커에 넣고, 상기 알약이 묽은 페이스트로 붕해되도록 충분한 증류수로 덮는다.

<13> 2. 무수 탄산 나트륨을 가하여 코데인 인산염을 코데인 염기로 환원시킨다. 혼합물의 pH는 약 11 또는 그 이상이어야 한다.

<14> 3. 상기 혼합물을 파이렉스 팬에 붓고 상기 비커를 몇 ml의 증류수로 헹군 다음, 상기 헹군 물을 팬의 혼합물에 가한다.

<15> 4. 건조된 물질을 커피 필터에 싸고 그 물질을 분마한다.

<16> 5. 상기 건조한 분쇄된 혼합물을 뚜껑에 회전 나사를 갖는 유리 병 안에 붓고 완전히 덮이도록 충분한 클로로포름을 붓는다.

<17> 6. 흔들고 여과한다.

<18> 남용을 방지하는 규제된 물질을 제공하기 위해 상당한 노력이 있어 왔으나, 현재의 제품들은 남용을 방지하기에 필요한 안정성을 획득하지 못하고 있다. 그러나 본 발명은 현재의 남용 방법에 적용될 경우에도 그들의 안정성을 보유하는 방법 및 조성물을 제공하며, 따라서 많이 필요하지만 덜 중독성이고/또는 쉽게 남용되지 않는 제품을 제공한다.

<19> 발명의 요약

<20> 따라서, 당 분야에서는, 한 편으로는 이들 물질의 치료적으로 유익한 효과를 수득하게 하면서 다른 한 편으로는 약물 남용을 이끄는 도취감을 피하는, 규제된 물질의 보다 "거리에서-안전한(street-safe)" 변형에 대한 필요가 명백히 존재한다. 따라서, 본 발명의 일차적 목적은 선택된 조건 하에서만 방출되고, 그런 경우에도 도취감을 일으키지 않는 조절된 속도로 방출되도록 화학적으로 개질된 규제된 물질을 제공함으로써 상기 요구를 만족시키기 위한 것이다.

<21> 더욱 특별하게는, 본 발명의 목적은, 예를 들면 위의 산성 조건 및/또는 위장관 내에 존재하는 효소 활성 하에서와 같이, 원하는 목표 위치에서 화학적 또는 효소적 수단에 의해 붕괴될 때까지는 그 자신이 비활성이고 흡수에 내성인 화학적으로 개질된 제어된 방출 물질을 제공하는 것이다.

<22> 본 발명의 또하나의 목적은 혈청에서만 방출되며 도취감을 일으키지 않는 제어된 방출 속도로 방출되는 화학적으로 개질된 조절된 방출 물질을 제공하는 것이다.

<23> 첫번째 국면에서, 본 발명은 아미노 산 또는 더욱 바람직하게는 올리고펩티드를 포함하는 화학적 잔기에 공유결합된 규제된 물질을 포함하므로 비활성 또는 실질적으로 비활성이 된 규제된 물질을 포함한다. 올리고펩티드는 바람직하게는 50 개 미만, 더욱 바람직하게는 6 개 미만의 아미노산을 갖는다.

<24> 두번째 국면에서, 본 발명은 위의 산성 조건 하에 및/또는 위장관 내에 존재하는 효소적 활성의 조건 하에 붕괴되는, 아미노산 또는 더욱 바람직하게는 올리고펩티드를 포함하는 화학적 잔기에 공유 결합된 상기 규제된 물질을 포함하므로 비활성 또는 실질적으로 비활성이 된 규제된 물질을 포함한다.

<25> 상기 정의된 경구용 조성물에서, 경구 투여 시 규제된 물질의 혈류로의 흡수는 서방성 방식으로 일어나며 의약의 최대 농도는 유사한 투여형태 및 제제에서 주어진 비-조합된 의약에 비하여 감소된다. 지연된 방출은 나아가서, 유사한 투여 경로를 통한 통상의 제제에서 활성 물질의 방출에 비하여 지연된 시간에 걸쳐 상기 활성 물질이 전신적 혈액 순환으로 방출되는 것으로 정의될 수 있다.

<26> 세번째 국면에서, 본 발명은, 상기 조성물을 환자에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 치료적이지만, 실질적으로 도취감은 아닌 효과를 수득하기 위해 환자에게 규제된 물질을 전달하기 위한 방법에 관한 것이다.

<27> 네번째 국면에서, 본 발명은 상기 조성물을 환자에게 비경구 투여하는 것을 포함하는, 치료적이지만, 실질적으로 도취감은 아닌 효과를 수득하기 위해 환자에게 규제된 물질을 전달하기 위한 방법에 관한 것이다.

<28> 본 발명을 도면 및 데이터의 표에 의해 더 설명한다. 이하는 본 발명을 상세히 기술하는 도면의 목록이다.

발명의 상세한 설명

<45> 본 발명은 규제된 물질을 그의 남용 가능성을 감소시키는 방식으로 변화시키는 방법을 제공한다. 신규의 화합물은 적절한 부형제와 함께 정제로 조합하거나 경구 투여를 위한 용액으로 제제화할 수 있다. 경구적 경로로

투여될 경우, 상기 규제된 물질은 산 가수분해 및/또는 효소 절단에 의해 시간-의존적 방식(서방성)으로 방출된다. 주사에 의해 투여될 경우, 상기 규제된 물질은 혈청 효소에 의해 시간-의존적 방식(서방성)으로 방출된다.

<46> 본 출원을 통하여 "펩티드"의 사용은 단일 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 담체 펩티드를 포함하여 의미한다. 올리고펩티드는 2 개의 아미노산 내지 70 개의 아미노산을 포함하는 것을 의미한다. 또한, 때로는 본 발명은 활성 물질 조합물에 대한 구체적인 구현예를 예시하기 위해 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드에 부착된 활성 물질로서 기재된다. 상기 조합물 및 여타 바람직한 구현예의 바람직한 길이가 여기에 기재된다. 또다른 구현예에서 아미노산의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 개의 아미노산으로부터 선택된다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 조합물의 담체 부분의 분자량은 약 2,500 미만, 더욱 바람직하게는 약 1,000 미만, 가장 바람직하게는 약 500 미만이다.

<47> **정의된 용어들**

<48> 규제된 물질 - 남용의 잠재성 또는 입증된 증거 때문에; 정신적 또는 생리적 의존성에 대한 가능성 때문에; 공공의 건강에 위협을 주기 때문에; 그 약리학적 작용의 과학적 입증 때문에; 또는 다른 규제된 물질의 전구체로서의 역할 때문에, 그 제조, 판매 또는 분배의 연방적 규제를 받는 물질.

<49> 화학적 잔기 - 화학적 요소로 구성되며 정의된 분자 조성에 의해 특징되는 물질. 이는 의약 조합물의 부분으로서 존재할 수도 있고 상기 조합물로부터 분리될 수도 있다. 예로서, 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드를 들 수 있지만 임의의 수의 다른 물질일 수도 있다.

<50> 이하의 논의는 상기 규제된 물질의 경구 투여에 초점을 맞추고 있지만, 본 발명의 조성물 및 방법은 상기 규제된 물질의 주사가능한 투여에도 유사하게 적용될 수 있음이 잘 이해될 것이다.

<51> 규제된 물질에 대한 화학적 잔기의 공유적 부착은 상기 물질을 약리학적으로 비활성으로 만들어 흡수되는 것을 방해할 수 있다. 그러나 효소 또는 화학적 수단에 의한 화학적 잔기의 제거는 활성 및 흡수 능력을 회복시킬 수 있다. 따라서 위의 산성 조건 및/또는 위장관 내에 존재하는 효소 활성이 상기 활성의 규제된 물질의 방출에 영향을 줄 수 있다. 방출이 너무 신속하게 일어나지 않는다면, 약리학적 활성 물질은 경구 투여에 따르는 시간-방출 메카니즘에 의해 혈류 내에 흡수될 것이다.

<52> 본 발명의 하나의 목표는 공유결합적 개질을 통하여 경구적 연장된 방출을 이룩함으로써 남용 가능성을 감소시키기 위한 것이다. 이것이 이론적으로는 남용의 가능성을 감소시킬 것이지만, 이상적으로는 이는 아마도 경구 투여의 경우 거의 절반까지 그 가능성을 감소시킬 뿐일 것이다. 예를 들면, 뭉툭한 곡선(C_{max} - 50%)을 갖는 동일한 AUC가 경구 남용 가능성을 절반까지 감소시킬 뿐일 것이다(즉, 2 개의 남용-방지 알약이 하나의 규제 알약과 거의 같은 도취감을 아마도 유도할 것임). DEA는 남용은 경구 투여로 시작하여 결국은 내성으로 인하여 비강내 또는 정맥내 남용으로 이끈다고 보고한다. 일단 내성이 생기면 추구되는 돌진 효과는 비강내 또는 정맥내 경로를 필요로 한다.

<53> 남용될 경우, 규제된 물질은 소위 i) 비경구 주사; ii) 비강내 투여; 또는 iii) 흡입에 의해 경구적 경로 이외의 수단으로 전형적으로 투여된다. 상기 경로에 의한 투여는 혈류로 신속히 흡수되는 결과를 가져오고, 중독자에 의해 연속되는 "돌진" 효과가 추구된다. 따라서 경구 투여에 의한 그 진통 효과의 상대적인 관점에서 비교할 경우 IN 또는 IV에 의해 주어질 경우 실질적으로 경감된 도취감을 나타내는 오피오이드 조합물은 그의 남용 가능성을 감소시키는 데 가치가 있다. 따라서, 이러한 경로에 의해 주어질 경우, 본 발명의 공유결합적으로 개질된 화합물(위 또는 장관에서 분해되도록 적응된)은 i) 활성 물질의 방출에 필요한 화학적 및/또는 효소적 조건에 노출되지 않거나; ii) 요구되는 활성이 신속한 방출/흡수에 영향을 주도록 충분한 양으로 존재하지 않는다. 따라서, 상기 공유결합적으로 개질된 규제된 물질은 중독자에 의해 추구되는 도취감을 만들어내지 않는다.

<54> 본 발명의 다른 국면들, 예를 들면 서방성 등이 환자에게 부가적인 유익을 제공하지만, 본 발명의 바람직한 국면은 현재의 실용에 있어서 남용될 수 없는 합리적인 보관 수명(안전한 보관)을 갖는 오피오이드 조합물 제품의 고안에 있다. 그러나, 투여 전에는 화학적 작용에 의해 오피오이드를 방출하지 않는 오피오이드 조합물도 본 발명의 바람직한 구현예이다.

<55> 다음을 포함하는, 진통제의 남용 가능성이 감소될 수 있는 수많은 메카니즘이 있다:

<56> 1. 의약의 IN 장벽을 넘는 능력의 효율을 감소시킨다.

<57> 2. 의약의 혈액 뇌 장벽을 넘는 능력의 효율을 감소시킨다.

<58> *주: 1 과 2는 유사하게 상호관련되어 있다.*

<59> 3. 조합물이 일단 CSF에 도달하면 상기 조합물의 반감기를 증가시킨다(상기 조합물이 진통제로서 여전히 효과적인 경우. *주: CSF에 도달하는 의약-조합물을 필요로 함.*)

<60> 4. 오피오이드 조합물의 더욱 활성인 대사산물로의 변환이 감소됨(예를 들면, 코데인으로부터 모르핀으로의 변환).

<61> 오피오이드의 경우에는 모든 의약의 방출이 장에서 일어나야 할 필요는 없을 수도 있다(혹시 바람직할지라도). 의약의 일부, 또는 전부가 조합물로서 들어가는 경우에는, 그것이 CSF에 여전히 도달할 수 있고 진통 효과를 갖는다면 여전히 가치있는 치료제이다. 이와 관련하여 흡수 후에 "연장된 방출"(더욱 정확하게는 연장된 진통)이 이루어질 수 있다. 이는 1) 연장된 혈청 반감기 2) 연장된 CSF 반감기 3) 혈액 뇌 장벽을 가로질러 일시적인 흡수(그것이 결국 모 의약으로 변환되고 그 자체의 부작용을 갖지 않는다면)에 의해 이루어질 수 있다.

<62> 본 발명은 임의의 화학적 잔기에 공유적으로 부착된 임의의 규제된 물질, 예를 들면 마취제로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 상기 규제된 물질은 진통제 또는 흥분제이다. 또한, 상기 규제된 물질은 바람직하게는 코데인(codeine), 펜타닐(fentanyl), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 레보르파놀(levorphanol), 메타돈(methadone), 옥시모르폰(oxymorphone), 모르핀(morphine), 옥시코돈(oxycodone), 프로폭시펜(propoxyphene) 및 수펜타닐(sufentanyl)로 구성된 진통제의 군에 속하는 것이다. 규제된 물질은 암페타민(amphetamine) 또는 메틸페니데이트(methylphenidate)일 수도 있다. 다른 규제된 의약의 예로서 바비튜레이트(barbiturates), 벤조디아제핀(benzodiazepines), 예를 들면 메프로바메이트(meprobamate) 같은 골격 근 이완제, 및 암페타민, 메트암페타민, 메틸페니데이트, 페몰린(pemoline) 등을 포함하는 흥분제를 들 수 있다.

<63> 바람직한 구현예에서, 본 발명은 서로 결합되어 있지만 그 외에는 구조가 개질되지 않은 담체 및 활성 물질을 제공한다. 상기 구현예는 활성 물질에 대한 부착의 위치 외에는 자유로운 카르복시 및/또는 아민 말단 및/또는 측쇄 기를 갖는 담체로서 더 설명될 수 있다. 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 담체는 단일 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드이건 폴리펩티드이건 천연 유래의 아미노산으로만 구성된다.

<64> 본 발명을 구성하는 화학적 잔기는 규제된 물질을 약리학적으로 비활성으로 만드는 방식으로 상기 규제된 물질에 부착될 수 있는 임의의 화학적 물질일 수 있다. 진통제 및 흥분제는 특이적 수용체 또는 흡수(uptake) 단백질에의 결합을 통해서 그들의 약리학적 효과를 생성한다. 따라서 특정 화학적 잔기의 부착은 상기 활성물질이 그 수용체(들) 또는 그의 흡수 단백질 상의 인식 부위에 결합되는 것을 방지할 수 있다. 또한, 이론에 구애되지 않고, 상기 공유결합적 개질은 상기 의약이 혈-뇌 장벽을 넘는 것을 방지함으로써 약리학적 효과를 막는 것으로 생각된다. 바람직하게는, 상기 규제된 물질에 대한 화학적 잔기의 부착은 또한, 특히 상기 화합물이 경구 투여 이외의 경로로 투여될 경우에, 화합물의 흡수를 방지하거나 실질적으로 지연시킬 것이다.

<65> 바람직하게는, 상기 부착된 화학적 잔기는 아미노산 또는 더욱 바람직하게는 올리고펩티드이다. 올리고펩티드는 바람직하게는 50 개 미만의 아미노산, 더욱 바람직하게는 6 개 미만의 아미노산을 포함한다. 상기 올리고펩티드는 (i) 20 종의 천연 유래 아미노산 중 하나의 단독중합체, (ii) 2종 이상의 천연 유래 아미노산의 이종중합체, (iii) 합성 아미노산의 단독중합체 또는 (iv) 2종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체 또는 (v) 1종 이상의 천연 유래 아미노산과 1종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체를 포함할 수 있다.

<66> 부착된 화학적 잔기는 여타의 천연 유래의 또는 합성 물질로 구성될 수도 있다. 예를 들면, 규제된 물질은 지질, 탄수화물, 핵산 또는 비타민에 부착될 수도 있을 것이다. 이들 화학적 잔기는 폴리펩티드와 같은 작용을 하는 것으로 즉, 위장관에서의 지연된 방출을 수행하고 및 활성 물질의 신속한 흡수를 방지하는 것으로 예상될 수 있을 것이다.

<67> 하나의 구현예에서, 공유적으로 부착된 화학적 잔기는, 만일 상기 규제된 물질이 산에 약한 결합을 통해 부착되어 있다면, 위의 산성 내용물에 의해 제거된다. 더욱 바람직하게는, 상기 공유적으로 부착된 화학적 잔기는 위 및/또는 장 관에서 상기 화합물이 만나게 되는 효소의 활성에 의해 제거될 수 있다. 위 및 장관은 분해 효소로 범벅이 되어 있다. 예를 들면, 췌장은 프로테아제, 리파아제 및 아밀라아제와 같은 수많은 가수분해 효소 및 뉴클레아제를 소장 내로 방출한다. 또한, GI 관의 표면의 안을 차지하는 장의 상피 세포는 다양한 표면 결합된 및 세포내 분해 효소(예, 브러쉬 경계 펩티다아제, 에스테라아제)를 생성한다. 이들 효소는 섭취된 음식에 함유된 단백질, 지질, 탄수화물 및 핵산을 분해한다. 따라서, 적절한 효소(들)를 위장관에서 만나게 되면 상기

규제된 물질이 부착된 화학적 잔기로부터 방출될 것임을 예상할 수 있다.

<68> 본 발명의 또다른 구현예에서, 화학적 잔기는 구강(침), 비강, 허파의 표면 또는 혈청 내에서 발견되는 조건에 의해 쉽게 방출되지 않는 방식으로 규제된 물질에 부착된다. 위에서 만나게 되는 극도의 산성 조건은 인체의 다른 어떤 곳에도 존재하지 않는다. 따라서, 어떠한 산 의존적 방출 메카니즘도 경구 투여 후에만 일어날 것이다. 분해 효소가 상기 언급된 환경에서 존재할 수 있지만, 그들은 일반적으로 장관에서 발견되는 높은 농도로 존재하지 않는다. 따라서, 효소적 절단에 의한 상기 규제된 물질의 방출은 상기 신규 화합물이 경구 투여 이외의 경로에 의해 투여되는 경우에는 신속하게 일어나지 않을 것이다.

<69> 본 발명의 또다른 구현예에서는, 진통제(예, 옥시코돈 또는 하이드로코돈)가 측쇄 히드록실기를 통해 세린(또는 히드록실 측쇄를 함유하는 여타 아미노산, 예를 들면 트레오닌, 티로신)의 중합체에 부착된다. 그렇지 않으면, 글루탐산의 델타 탄소의 카르복실기를 통하여 글루탐산의 중합체에 부착된다. 수득되는 에스테르(카보네이트) 결합은 소장에서 만나게 되는 리파아제(에스테라아제)에 의해 가수분해될 수 있다. 에스테라아제는 침, 또는 비강, 폐 또는 구강의 점막 표면에 높은 수준으로 존재하지 않는다. 따라서, 본 발명에 의해 폴리글루탐산에 부착된 규제된 물질은 침에 의해, 또는 비강내 또는 흡입에 의해 투여될 경우, 신속히 방출되지 않을 것이다.

<70> 본 발명의 또다른 구현예에서, 진통제는, 바람직하게는 1 내지 5 개 사이의 아미노산으로 구성되는 올리고펩티드에 부착된다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 아미노산은 20 종의 천연 유래 아미노산의 이종 혼합물이다. 친수성 아미노산은 코의 막을 통해 진통제 펩티드 조합물의 수동적인 흡수를 방지하는 경향이 있을 것이다. 따라서, 상기 올리고펩티드 중 친수성 아미노산을 포함하는 것이 본 발명의 바람직한 구현예이다. 적정의 안정성을 위해 진통제에 친유성 아미노산이 보다 긴밀하게 부착되는 것이 본 발명의 또다른 바람직한 구현예이다. 친유성 및 친수성 성질의 양자(즉, 양쪽성)는 3 내지 5 개 사이의 아미노산으로써 만족될 수 있다. 따라서, 진통제에 부착된 올리고펩티드가 양쪽성 트리펩티드인 것이 본 발명의 더욱 바람직한 구현예이다.

<71> 바람직한 양쪽성 아미노산/올리고펩티드는 (i) 소수성 아미노산(바람직하게는 증가된 안정성을 제공하기 위해 활성 물질에 인접한 위치에); (ii) 증가된 생체이용률을 제공하기 위해 장내 효소(예, 펩신, 트립신, 키모트립신, 엘라스타아제, 카르복시펩티다아제 A 및 B, 등)에 의해 절단되도록 고안된 아미노산 서열; (iii) 증가된 안정성, 증가된 남용-방지, 예를 들면 보다 적은 막 투과성, 및 잠재적으로 더욱 효과적인 장내 소화를 위한 3 개 보다 많은 아미노산의 펩티드, 예를 들면 주요 장내 효소 목적 단백질 및 폴리펩티드, (iv) 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 하나의 바람직한 구현예에서, 상기 조합물의 담체 부분은 장내 절단을 위해 고안될 수 있다.

<72> 바람직한 구현예에서, 절단 특이성은 펩신 및/또는 키모트립신에 관계된다. 바람직한 담체의 예는 XXXAA 또는 XXAAA(여기에서, X는 Arg, Lys, His, Pro 및 Met를 제외한 임의의 아미노산으로부터 선택되고, A는 Tyr, Phe, Trp 또는 Leu로부터 선택됨)를 포함한다. 더욱 바람직한 담체의 예는 XXXPheLeu (X는 Glu); XXXPheLeu (X는 Gly); XXPheLeuLeu (X는 Glu); 및 XXPheLeuLeu(X는 Gly)로부터 선택된다.

<73> 또하나의 구현예에서 절단 특이성은 트립신에 관계된다. 바람직한 담체의 예는 XXXAA 또는 XXAAA(여기에서, X는 Pro 및 Cys를 제외한 임의의 아미노산이고, A는 Arg 또는 Lys이다)를 포함한다. 더욱 바람직한 담체의 예는 XXXArgLeu (X는 Glu); XXXArgLeu (X는 Gly); XXArgLeuLeu (X는 Gly); XXXArgLeuLeu(X는 Gly)로부터 선택된다.

<74> 본 발명은 펩티드에 대한 활성 물질의 공유적 부착을 제공한다. 본 발명은, 예를 들면 약제학적 의약 및 영양소를 포함하는 활성 물질을, 여기에서 담체 펩티드라고도 불리우는 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드의 N-말단, C-말단 또는 아미노산의 측쇄에 직접 공유적으로 부착시키는 것에 의해 상기 언급된 기술로부터 구별될 수 있다.

<75> 또다른 구현예에서, 본 발명은 펩티드 및 펩티드에 공유적으로 부착된 활성 물질을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 상기 펩티드는 (i) 올리고펩티드, (ii) 20 종의 천연 유래 아미노산 (L 또는 D 이성체), 또는 그의 이성체, 상동물 또는 유도체 중 하나의 단독 중합체, (iii) 2종 이상의 천연 유래 아미노산(L 또는 D 이성체), 또는 그의 이성체, 상동물 또는 유도체의 이종중합체, (iv) 합성 아미노산의 단독중합체, (v) 2종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체 또는 (vi) 1종 이상의 천연 유래 아미노산과 1종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체이다.

<76> 본 발명은 담체 펩티드, 및 상기 담체 펩티드에 공유적으로 부착된 활성 물질을 포함하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 상기 담체 펩티드는 (i) 아미노산, (ii) 디펩티드, (iii) 트리펩티드, (iv) 올리고펩티드 또는

(v) 폴리펩티드이다. 상기 담체 펩티드는 또한 (i) 천연 유래 아미노산의 단독중합체, (ii) 2종 이상의 천연 유래 아미노산의 이종중합체, (iii) 합성 아미노산의 단독중합체, (iv) 2종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체, 또는 (v) 1종 이상의 천연 유래 아미노산 및 1종 이상의 합성 아미노산의 이종중합체일 수 있다.

<77> 또다른 구현예에서, 본 발명은 공유적으로 부착된 활성 물질을 갖는 단일 아미노산, 디펩티드 또는 트리펩티드를 포함하는 조성물을 또한 제공한다. 바람직하게는, 상기 아미노산, 디펩티드 또는 트리펩티드는 (i) 20종의 천연 유래 아미노산 (L 또는 D 이성체), 또는 그의 이성체, 상동물 또는 유도체의 1종, (ii) 2종 이상의 천연 유래 아미노산 (L 또는 D 이성체), 또는 그의 이성체, 상동물 또는 유도체의 2종 이상, (iii) 1종의 합성 아미노산, (iv) 2종 이상의 합성 아미노산 또는 (v) 1종 이상의 천연 유래 아미노산과 1종 이상의 합성 아미노산이다. 또다른 구현예에서 아미노산은 프로테아제에 의한 소화를 위해 L-아미노산으로부터 선택된다.

<78> 또다른 구현예에서, 펩티드 담체는 통상의 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 바람직한 기술은 아미노산 N-카르복시무수물의 혼합물의 공중합이다. 또다른 구현예에서, 펩티드는 재조합 미생물의 발효 공정을 통해 제조된 다음 적절한 펩티드를 수확 및 정제하여 제조될 수 있다. 그렇지 않으면, 특정 서열의 아미노산이 바람직한 경우, 구체적인 성능 특성을 위해 특정의 생리화학적 성질을 갖는 펩티드를 제조하기 위해 자동화된 펩티드 합성기가 사용될 수 있다.

<79> 또다른 구현예에서, 활성 물질을 담체 펩티드에 직접 부착하는 것이 안정한 화합물을 형성하지 못하여 활성 물질과 펩티드 사이에 결합제의 도입이 필요할 수도 있다. 결합제는 담체 펩티드에 공유적으로 부착되도록 카르복실레이트, 알코올, 티올, 옥심, 히드락손, 히드라지드 또는 아민 기와 같은 부속 작용기를 가져야 한다.

<80> 또다른 구현예에서, 본 발명은 또한 펩티드 및 상기 펩티드에 공유적으로 부착된 활성 물질을 포함하는 조성물을 인간 또는 인간 아닌 동물인 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 활성 물질을 환자에게 전달하기 위한 방법을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질은 효소 촉매에 의해 조성물로부터 방출된다. 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질은 효소-촉매된 방출의 약리역학을 기초로 하는 시간-의존적 방식으로 방출된다.

<81> 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질 조합물은 상기 조성물이 목표된 전달을 이루기 위해 특이적 수용체와 상호작용하게 고안되도록 보조제를 도입할 수 있다. 상기 조성물은 소화관의 모든 영역 및 장벽을 따라 특정 부위에서 목표한 전달을 제공한다. 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질은 목표 세포 내에 들어가기 전에 펩티드 조합물로부터 참고 활성 물질로서 방출된다. 또다른 바람직한 구현예에서, 사용되는 특정 아미노산 서열은 특정 세포 수용체에 목표화되거나 특정 유전자 서열에 의해 인식을 위해 고안되지 않는다. 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 펩티드 담체는 종양 촉진 세포에 의해 인식되도록 및/또는 인식되지 않도록 고안된다.

<82> 또다른 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질 전달 시스템은 활성 물질이 특정 세포 내에 방출되거나 세포내에 방출될 것을 필요로 하지 않는다. 바람직한 구현예에서 상기 담체 및/또는 조합물은 체내에서 특이적 인식의 결과를 가져온다. (예를 들면 암 세포에 의해, 시동체에 의해, 화학주성을 향상시키기 위해, 혈청 단백질(예. 키틴 또는 에이코사노이드)에 대한 특이적 결합 부위를 위한 서열에 의해).

<83> 또다른 구현예에서 상기 활성 물질은 활성 전달체(transporter)에 의해 인식되고 흡수된 보조제에 부착될 수도 있다. 더욱 바람직한 예에서 상기 활성 전달체는 담즙산 활성 전달체가 아니다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 전달을 위한 활성 전달체에 의해 인식되고 흡수된 보조제에 활성 물질의 접착을 필요로 하지 않는다.

<84> 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질 조합물은 고정된 담체에 결합되지 않으며, 오히려 소화 계를 통하여 운반 및 전이되도록 고안된다.

<85> 본 발명의 조성물과 조합되어 미소구/캡슐이 사용될 수 있지만, 본 조성물은 미소구/캡슐과 함께 도입되지 않는 것이 바람직하며 지연된 방출을 향상하기 위한 추가의 첨가제를 필요로 하지 않는다.

<86> 바람직한 구현예에서, 상기 활성 물질은 호르몬, 글루타민, 메토트렉세이트 (methotrexate), 다우노루비신(daunorubicin), 트립신-칼리크라인 (trypsin-kallikrein) 저해제, 인슐린, 칼모둘린(calmodulin), 칼시토닌, L-도파, 인터류킨, 고나돌리베린(gonadoliberin), 노레틴드론(norethindrone), 톨메틴(tolmetin), 발아시클로버(valacyclovir), 택솔(taxol) 또는 은 술파디아진이 아니다. 활성 물질이 펩티드성 활성 물질인 바람직한 구현예에서, 상기 활성물질은 개질되지 않는 것이 바람직하다(예를 들면, 아미노산 구조가 치환되지 않음).

<87> 바람직한 구현예에서 본 발명은 서로 결합되어 있지만 구조에 있어서 달리 개질되지는 않은 담체와 활성 물질을

제공한다. 더욱 바람직한 구현예에서, 담체는 단일 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드이건 폴리펩티드이건, 천연 유래의 아미노산 만을 포함한다.

<88> 바람직한 구현예에서, 상기 담체는 단백질 전달체(예, 히스톤, 인슐린, 트랜스퍼린, IGF, 알부민 또는 프로락틴), Ala, Gly, Phe-Gly 또는 Phe-Phe이 아니다. 바람직한 구현예에서 상기 담체는 또한 PVP, 폴리(알킬렌 옥사이드) 아미노산 공중합체 또는 알킬옥시카르보닐 (폴리아스파테이트/폴리글루타메이트) 또는 아릴옥시카르보닐메틸(폴리아스파테이트/폴리글루타메이트)와 같은 비아미노산 치환체와 함께 공중합된 아미노산이 아니다.

<89> 바람직한 구현예에서 담체 또는 조합물의 어느 것도 분석 정제, 결합 연구 또는 효소 분석을 위해 사용되지 않는다.

<90> 또다른 구현예에서, 상기 담체 펩티드는 복수의 활성 물질이 부착되는 것을 허용한다. 상기 조합물은 활성 물질의, 뿐만 아니라 다른 활성 물질과 조합된 활성물질의, 또는 전달을 더욱 개선하고, 방출, 목표화된 전달 및/또는 흡수를 향상시킬 수 있는 다른 개질된 분자의 다중 부착을 허용하는 부가의 유익을 제공한다. 또다른 구현예에서, 상기 조합물은 보조제와 조합되거나 마이크로캡슐화될 수 있다.

<91> 또다른 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 소화가능한 정제 또는 캡슐, 정맥내 제제, 근육내 제제, 피하 제제, 축적부위 이식물, 경피 제제, 경구용 현탁액, 설하 제제, 비강내 제제, 흡입제 또는 항문용 좌제의 형태이다. 또다른 구현예에서, 상기 펩티드는 pH-의존적 방식으로 상기 조성물로부터 활성 물질을 방출할 수 있다. 또다른 바람직한 구현예에서 활성 물질은 이식 및/또는 주사 이외의 수단을 통해 제조 및/또는 투여된다.

<92> 본 발명의 구현예는 바람직하게는 활성 전달체에 의해 인식 및/또는 흡수되는 보조제에 결합되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 활성 물질 조합물은 활성 전달체, 또는 세포 및 종양에서 발견되는 수용체 인식 서열과 같은 항원 물질에 부착되지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 활성 물질 조합물은 48 시간, 바람직하게는 12 내지 24 시간 사이에 생분해되지 않는 이식가능한 중합체에 연결되거나 이를 구성하지 않는다. 본 발명의 활성 물질 조합물은 바람직하게는 소화관으로부터 참고 활성 물질로서 흡수 후 혈액 내로 활성 물질을 방출하도록 바람직하게 고안된다.

<93> 본 발명의 한 구현예는 실질적으로 감소된 남용 가능성을 갖는 장기간 작용하는 마취약에 관한 것이다. 상기 활성 물질은, 활성 물질이 방출되기까지 이를 약학적으로 비활성으로 만드는 펩티드/올리고펩티드 또는 아미노산에 공유적으로 결합된다. 바람직하게는 상기 방출 메카니즘은 효소 작용이다. 경구 투여 후 장내 효소가 상기 의약을 방출한다. 규제된 물질의 방출에 필요한 효소 및/또는 화학적 조건은 상기 의약-펩티드 조합물이 흡입 또는 주사에 의해 도입될 경우에는 존재하지 않거나 최소의 활성이다. 따라서 상기 의약-펩티드 조합물이 흡입 또는 주사될 경우에는 도취감이 일어나지 않을 것으로 예상된다. 또한, 마취제의 방출을 연장하는 것이 도취감이 없거나 보다 적게 원하는 진통 효과를 제공하는 의약 수준의 강하를 방지한다. 이러한 새로운 성질을 갖는 규제된 물질은 상기 개질된 규제 물질의 감소된 "돌진" 작용으로 인하여 남용되기가 쉽지 않다. 결과적으로, 진통 작용의 지속기간을 증가시키면서 도취감을 감소시키고 남용의 경향을 감소시키는 것이 이들 약제의 치료적 가치를 증가시킨다. 본 발명은 또한 다양한 화학적 조건 하에 안정하고 감소된 도취감 및 혈류 내로의 연장된 흡수를 갖는 규제된 물질에 대하여 남용이 없는 조성물을 제조하기 위한 재현가능한 방법을 제공한다.

<94> 이하의 실시예는 예시로 주어지는 것이며, 어떤 식으로든 본 발명의 완전한 범위를 한정하는 것으로 여겨져서는 아니된다.

실 시 예

<95> **실시예 1: 날트렉손**

<96> 오피오이드 의약의 조합물이 남용의 가능성을 저하시키면서 연장된 방출을 이루어낼 수 있다는 가설을 위한 시험 조합물을 위한 모델 화합물로서, 오피오이드 길항제인 날트렉손을 선택하였다. 날트렉손은 옥시코돈 및 하이드로모르폰과 같은 경구 투여되는 진통제와 화학적으로 유사하므로 생체외 및 생체내 성능을 시험하기 위해 조합물을 합성할 만하다.

<97> **합성**

<98> 폴리세린-날트렉손 (카보네이트-결합된) 조합물을 다음 방법에 의해 합성하였다:

<99> 1) 중합체 활성화. N-아세틸화된 폴리세린-메틸 에스테르(0.69 g, 7.9 mmol)을 N-메틸피롤리딘온(15 ml)에 용

해시키고 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 카르보닐디이미다졸(CDI, 1.93 g, 11.9 mmol)을 가하고, 반응물을 아르곤 하에 밤새 교반시켰다. 다음, 100 ml의 아세토니트릴을 가하고, 혼합물을 4℃에서 2 시간 동안 놓아 두었다. 형성된 침전물을 원심분리에 의해 수거한 다음, 수득된 펠렛을 아세토니트릴에 재현탁시켰다. 상기 현탁액을 원심분리하고, 그 펠렛을 진공 하에 밤새 건조시켰다.

<100> 2) 날트렉손의 테트라부틸암모늄 염. 날트렉손 하이드로클로라이드(1.5 g, 3,979 mmol)를 물(~50ml)에 용해시키고, 이 용액을 1N LiOH로 pH ~11 내지 12까지 적정하였다. 다음, 테트라부틸암모늄 클로라이드(2.6 g, 4.0 mmol)를 가하였다. 다음, 수용액을 3 회의 같은 부피의 클로로포름(각 20 ml)으로 추출하였다. 유기 용액을 합하고 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 다음, 회전식 증발기를 이용하여 용매를 제거하고, 수득되는 고체를 고진공 하에 밤새 건조시켰다.

<101> 3) 조합물 반응. 단계 1로부터의 고체 물질을 15 ml의 N-메틸피롤리딘온에 용해/현탁시키고 수득되는 용액을 아르곤 하에 두었다. 단계 2로부터의 날트렉손 염을 가하고, 상기 반응물을 ~50 내지 60℃로 가온시켰다. 다음 반응물을 상기 조건 하에 2일 동안 교반시키고, 그 시점에 물을 가하였다(~200 ml). 수용액을 초여과(1000 mw 중단)에 의해 농축시켰다. 농축된 용액(~5 ml)을 물을 이용하여 50 ml 부피로 희석하였다. 수용액을 1N HCl을 이용하여 pH 3까지 적정한 다음 초여과에 의해 농축시켰다. 상기 과정을 2 회 더 반복하였다. 마지막 농축 후, 회전식 증발기와 고진공을 이용하여 수용액(~5 ml)으로부터 용매를 제거하였다. 수득되는 고체를 고진공 하에 밤새 보관하였다. 이로써 50 mg의 갈색 고체가 수득되었다. 핵 자기 공명(NMR)에 의해 약 1:6 (BB272) 및 1:10 (BB301)의 세린:날트렉손 비가 추정되었다. 합성의 반응식을 도 1에 나타낸다.

<102> **실시예 2: 폴리세린-날트렉손 조합물의 생체내 성능 (쥐 모델)**

<103> 폴리세린-날트렉손 조합물을 스프라그-돌리 쥐(~250 g)에서 시험하였다. 정의된 투여량을 정제된 건조 분말 폴리세린-날트렉손 조합물 또는 날트렉손을 함유하는 젤라틴 캡슐로 경구 투여시켰다. 캡슐에 부형제는 첨가되지 않았다.

<104> 폴리세린-날트렉손 조합물 BB272 중 날트렉손의 함량은 NMR에 의해 측정된 날트렉손:세린의 1:6 비를 기준으로 할 때 30%로 추정되었다. 폴리세린-날트렉손 조합물을, 3.6 mg의 날트렉손이 함유된 12 mg의 투여량으로 4 마리의 쥐에게 투여하였다. 조합물의 날트렉손 함량에 해당하는 날트렉손(3.6 mg)의 투여량을 4 마리의 쥐에 또한 투여하였다. 캡슐 투여 주사기를 이용하여 캡슐을 0-시점에 쥐에게 경구 투여하였다. 캡슐 투여 2, 4, 6, 9 및 12 시간 후에 쥐로부터 혈청을 수거하였다. 혈청 날트렉손 농도는 시판되는 키트(Nalbuphine, product #102819, Neogen Corporation, Lansing MI)를 이용하여 ELISA에 의해 측정하였다.

<105> <표 1>

<106> BB272 폴리세린-날트렉손 조합물(콘주게이트: conjugate) 대 날트렉손을 공급받은 개개의 쥐(래트)의 혈청 농도 (ng/ml)

<107>

	폴리세린-날트렉손				날트렉손			
시간	쥐 #1	쥐 #2	쥐 #3	쥐 #4	쥐 #1	쥐 #2	쥐 #3	쥐 #4
2	58	35	22	22	33	91	37	22
4	66	46	14	27	6	25	12	3
6	34	21	11	26	13	10	8	6
9	22	13	4	10	3	6	2	1
12	8	16	3	5	1	2	1	2

<108> 개개의 동물의 혈청 수준을 표 1에 나타낸다. 평균 혈청 수준을 표 3에 나타낸다. (실시예 2). 도 2에 나타나듯이, 폴리세린-날트렉손 조합물로서 투여된 의약의 경우(4 시간)에 비하여 날트렉손의 경우(2 시간)에 더 먼저 혈청 수준이 강하되었다. 폴리세린-날트렉손 조합물의 경우 날트렉손의 혈청 수준은 날트렉손의 경우보다 상당히 긴 시간 동안 높게 유지되었다. 또한, 최고 수준은 폴리세린-날트렉손 조합물의 경우가 실질적으로 더 낮았다. 2 시간 시점이 날트렉손 혈청 수준의 첫번째 측정이었음을 주목해야 한다. 이것이 날트렉손에 대하여 측정된 최고 수준이었으므로, 그보다 앞서 더 높은 농도에서 수준의 최고점에 달했는지 여부는 결정될 수 없다. 결과적으로, 본 실험에서는 C_{max} 또는 날트렉손에 대한 혈청 농도 곡선(AUC) 하의 면적을 정확히 측정하는 것이

불가능하였다.

<109> **실시예 3: 폴리세린-날트렉손 조합물의 생체내 성능**

<110> 폴리세린-날트렉손 조합물을 스프라그-돌리 쥐(~250 g)에서 시험하였다. 정의된 투여량을 정제된 건조 분말 폴리세린-날트렉손 조합물 또는 날트렉손을 함유하는 젤라틴 캡슐로 경구 투여시켰다. 캡슐에 부형제는 첨가되지 않았다.

<111> 폴리세린-날트렉손 조합물 BB272 중 날트렉손의 함량은 NMR에 의해 측정된 날트렉손:세린의 1:6 비를 기준으로 할 때 30%로 추정되었다. 폴리세린-날트렉손 조합물을, 3.6 mg의 날트렉손이 함유된 12.9 mg의 투여량으로 5 마리의 쥐에게 투여하였다. 폴리세린-날트렉손(BB 301)의 배치에 함유된 날트렉손 함량에 해당하는 투여량을 5 마리의 쥐에 또한 투여하였다. 추가로, 5 마리의 쥐에게는 0-시점에 동등한 투여량의 절반(1.8 mg)을 투여하고 6.5 시간에 두번째 절반-투여량을 투여하였다.

<112> 캡슐 투여 주사기를 이용하여 캡슐을 0-시점에 쥐에게 경구 투여하였다. 폴리세린-날트렉손(BB301) 및 동등한 날트렉손 투여된 쥐에 대하여, 캡슐 투여 0.5, 1.5, 3, 5, 8, 12, 15 및 24 시간 후에 혈청을 수거하였다. 0 및 6.5 시간에 절반에 해당하는 투여량을 투여한 쥐들에 대해서는 캡슐 투여 후 0.5, 1.5, 3, 5, 8, 11.5 14.5 및 24 시간 후에 혈청을 수거하였다. 혈청 날트렉손 농도는 시판되는 키트(Nalbuphine, product #102819, Neogen Corporation, Lansing MI)를 이용하여 ELISA에 의해 측정하였다.

<113> <표 2>

<114> BB301 폴리세린-날트렉손 조합물 대 날트렉손을 공급받은 개개의 쥐의 혈청 농도 (ng/ml)

<115>

	폴리세린-날트렉손					날트렉손 (동일 투여량)				
시간	쥐 #1	쥐 #2	쥐 #3	쥐 #4	쥐 #5	쥐 #1	쥐 #2	쥐 #3	쥐 #4	쥐 #5
0.5	0	0	0	1	0	141	128	126	142	39
1.5	5	4	12	38	23	85	79	46	95	102
3	21	12	24	16	52	62	44	30	46	91
5	20	17	23	38	37	193	16	8	19	45
8	22	14	32	32	13	6	2	5	4	19
12	10	47	29	19	7	1	2	3	2	3
15	8	7	13	9	5	1	1	2	2	4
24	4	4	4	4	3	1	1	3	2	2

<116> <표 3>

<117> 폴리세린-날트렉손 BB301 대 날트렉손 (동일 투여량) 대 날트렉손 (1/2 투여량 X2)의 평균 혈청 농도

<118>

시간	폴리세린-날트렉손	날트렉손 (동일)	날트렉손 (1/2 X2)
	(ng/ml +/- SD)	(ng/ml +/- SD)	(ng/ml +/- SD)
0.5	0	115 +/- 47	72 +/- 69
1.5	17 +/- 14	82 +/- 25	44 +/- 46
3	25 +/- 16	55 +/- 26	13 +/- 11
5	27 +/- 10	56 +/- 26	4 +/- 3
8	23 +/- 9	7 +/- 8	68 +/- 32
11.5	NA	NA	11 +/- 9
12	22 +/- 16	2 +/- 1	NA
14.5	NA	NA	10 +/- 3
15	8 +/- 3	2 +/- 1	NA
24	4 +/- 0.4	2 +/- 1	6 +/- 1

<119> 개개의 동물의 혈청 수준을 표 2에 나타낸다. 평균 혈청 수준을 표 3에 나타낸다. 도 3에 나타나듯이, 날트렉

손 혈청 수준은 폴리세린-날트렉손 조합물로서 투여된 의약의 경우(5 시간)에 비하여 날트렉손의 경우(0.5 시간)에 더 먼저 강하되었다. 폴리세린-날트렉손 조합물의 경우 날트렉손의 혈청 수준은 날트렉손 대조(< 8 시간)의 경우보다 상당히 긴 시간 동안(> 12 시간) 높게 유지되었다. 혈청 농도 곡선은 약 7 시간에 교차되었다. 또한, 최고 수준 농도(C_{max})의 평균은 조합된 날트렉손의 경우 실질적으로 더 낮았다(표 4). 또한, 최고 농도(T_{max})까지의 평균 시간은 폴리세린-날트렉손 조합물의 경우 실질적으로 더 길었다(표 4). 폴리세린-날트렉손 조합물의 평균 AUC는 날트렉손 평균 AUC의 약 75%였다(표 4). 통계적으로 평균 AUCs는 유의하게 다르지 않았다($P< 0.05$). 0 시점 및 6.5 시간에 절반-투여량(1.8 mg)을 공급받은 쥐들의 혈청 수준을 폴리세린-날트렉손 조합물을 공급받은 쥐들의 결과와 비교하였다. 농도 수준은 두번째 날트렉손 투여량의 경우에 비하여 조합물의 경우 높게 유지되었고, 상기 곡선은 약 2.5 시간에 교차되고 약 11 시간에 다시 교차되었다(혈청 농도 곡선의 2중 교차).

<120> <표 4>

<121> BB301 폴리세린-날트렉손 대 날트렉손의 평균 약리역학적 변수

<122>

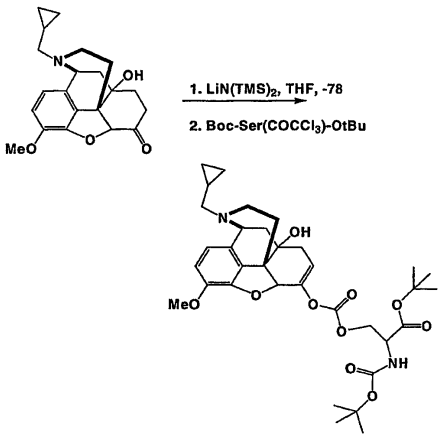
투여 형태	C_{max} +/- SD (ng/ml)	T_{max}+/- SD (hours)	AUC 0-24h +/- SD (ng h/ml)
폴리세린-날트렉손	38.2 +/- 11.9	7.3 +/- 3.1	356 +/- 66
날트렉손	124.5 +/- 16.6	0.75 +/- 0.5	477 +/- 183

<123> **실시예 4: 하이드로코돈의 상동물의 합성**

<124> 하이드로코돈, 6-O-에톡시카르보닐 하이드로코돈(EtOCO하이드로코돈) 화합물의 합성된 상동물을 하이드로코돈의 에놀레이트와 에틸클로로포르메이트의 반응에 의해 제조하였다. 하이드로코돈 부분은 넓은 범위의 pH 및 온도하에 방출되지 않았다. EtOCO하이드로코돈을 쥐 모델에서 연구하였고, 그 약리역학은 참고 의약의 것과 거의 동일하였다(도 4). 에톡시카르보닐하이드로코돈의 AUC는 하이드로코돈의 AUC의 90%이다. EtOCO하이드로코돈은 주사할 경우 남용없는 마취제(즉, 안정성 및 생체내 방출)에 대한 기준에 부합된다.

<125> 또한, 하이드로코돈의 6-O 위치에 글루탐산, 로이신, 프롤린, 리신, 세린 및 글리신의 C-말단을 부착시키고, 글루탐산의 C-말단을 옥시코돈의 6-O 위치에 부착시켰다. 도 5는 옥시코돈 및 하이드로코돈을 예로 사용하여 어떻게 아미노산/마취제 조합물이 합성되는지에 대한 일반적 반응식을 보여준다. 옥시코돈(또는 하이드로코돈)의 음이온을 각 아미노 산의 보호된 N-히드록시숙신이미드 에스테르(OSu)와 반응시키고, 이를 HCl/디옥산 중에서 완전히 탈보호하여 최종 생성물을 수득하였다. 예를 들면, 옥시코돈의 에놀레이트를 BocGlu(OtBu)OSu와 반응시켜 6-O-BocGlu(OtBu)-옥시코돈을 수득하고, 이를 탈보호하면 6-O,α-글루타밀옥시코돈이 수득된다. 상기 옥시코돈 유도체는 유사한 약리역학을 보였고 쥐 모델에서 모 의약에 비해 20% 더 큰 AUC를 가졌다(도 6)

<126> **실시예 5: 메틸화된 오피오이드 조합물의 합성**



<127>

<128> Boc-Ser(CO-메틸 날트렉손)-OtBu

<129> 78℃의 THF 중 메틸 날트렉손(1.00 g, 2.82 mmol)의 용액에 $LiN(SiMe_3)_2$ (THF 중 1.0M, 5.92 mmol)를 주사기를 통해 적가하였다. 상기 용액을 -78℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 별도의 반응에서, Boc-Ser-OtBu(0.220 g, 0.84 mmol)를 THF(5 ml)에 용해시키고 NMM(0.10 ml, 0.92 mmol)과 트리포스젠(0.250 g, 0.84 mmol)을 가하였다. 상기 용액을 -78℃에서 30 분 동안 교반하였다. 첫번째 반응물을 두번째 것에 -78℃에서 서서히 가하였다. 합쳐진 반응물을 주위 온도까지 따뜻하게 하고 18 시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(10 ml)을 가하였다. 용매를 제거하고 잔사를 $CHCl_3$/물 (각 50 ml) 사이에서 분할하고 $CHCl_3$(50 ml)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수(50 ml), pH 8의 물(50 ml)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 용매를 제거하였다. 제조용 TLC를 행하였다(100% $CHCl_3$). TLC 물질의 NMR이 생성물의 존재를 확인하였다.

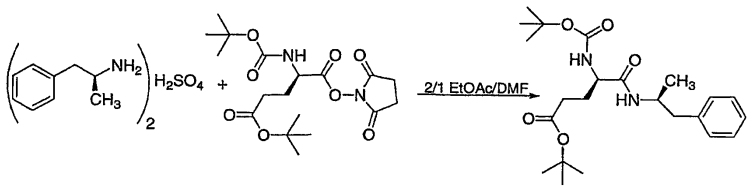
<130> 실시예 1 내지 3의 결과는 날트렉손의 카보네이트 결합을 통한 세린 중합체에 대한 조합은 의약의 강하(C_{max} 감소)를 방지하고 지연된 방출(거의 동일한 AUC를 유지하면서 T_{max}를 증가시킴)을 이룰 수 있다. 또한, 실시예 4는 카보네이트 결합된 화합물이 산, 염기 및 프로테아제에 대한 노출에 의해 날트렉손의 방출을 실질적으로 저지함을 보여준다. 다른 오피오이드 조합물이 유사한 방식으로 합성되어 유사한 특성을 얻을 수 있다. 실시예 5는 오피오이드 카보네이트 조합물이 합성될 수 있는 추가의 합성 방법을 제공한다. 특히, 상기 방법은 카보네이트 결합을 통한 옥시코돈에 대한 조합을 가능하게 한다.

<131> **실시예 6: (S)-암페타민의 아미노산 조합물을 위한 합성 프로토콜**

<132> 보호된 조합물의 합성, 예 = BOC-Glu(OtBu)-SAMP

<133> 이들 모든 합성을 위한 출발 물질은 시그마/알드리히(Sigma/Aldrich)로부터 입수된 덱스트로암페타민 설페이트이다. "덱스트로"라는 용어에 의해 의미되는 상대적 배열은 조합물에는 관계되지 않을 수도 있고, 상기 물질은 여기에서 (S)-이성체라고 칭한다. 상기 절대적인 배열은 반응 순서 도중 변하지 않는다.

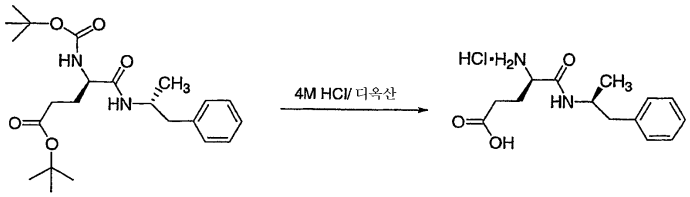
<134> 오븐-건조된 50 mL 플라스크에서 Ar 대기 하에 실온에서 교반 중인 무수 DMF 5 mL 중 S-암페타민 설페이트(750 mg, 4.07 mmol)의 용액에 2.11 mL의 디이소프로필에틸아민(DIPEA, 12.21 mmol)을 가하였다. 5 분 후, 10 mL의 무수 EtOAc 중 BOC-Glu(OtBu)-OSu (1.709 g, 4.07 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC(9/1 $CHCl_3$/MeOH)는, 기준선 상의 UV-활성 반점이 더 이상 존재하지 않으므로 암페타민 출발 물질이 없어진 것을 나타낸다.

<135> 

<136> 상기 반응 혼합물을 30 mL의 EtOAc에 붓고 2 X 50 mL의 묽은 염산 수용액(pH 3)과 50 mL의 포화 NaCl로 세척하였다. $MgSO_4$로 건조시킨 후, 상기 용액을 여과하고 회전식 증발에 의해 용매를 감소시켰다. 잔사를 최소량의 메틸렌 클로라이드 중에 취하고 50/1 CH_2Cl_2/MeOH(점차 더 많은 MeOH를 가하여) 에서 30/1 CH_2Cl_2/MeOH까지로 용리하는 실리카 플래쉬 컬럼을 통과시켰다. 빠르게 진행되는 생성물은 더 극성인 성분부터 쉽게 분리되었다. 용매를 회전 증발시키고 고진공에서 밤새 건조시킨 후, 정제된 생성물(1.625 g, 95%)을 다음 반응에 그대로 사용하였다. $CDCl_3$ 중 NMR은 구조와 일치하였다.

<137> **탈보호된 조합물의 합성, 예 = Glu-SAMP-HCl**

<138> BOC-Glu(OtBu)-SAMP(1.36 g, 3.23 mmol)과 디옥산 중 4M HCl 용액 10 mL의 혼합물을 오븐-건조된 플라스크 중 실온에서 Ar 대기 중 밤새 교반하였다. 이때, 빠른-이동의 보호된 중간체는 TLC 상에서 더 이상 보이지 않았다. 회전식 증발에 의해 용매를 제거하고 상기 물질을 고진공 하에 건조시키면 886 mg(91%)의 HCl 염을 남긴다. NMR(DMSO-d_6)는 생성물과 일치하였다.



<139>

<140> 암페타민과 펩티드 조합물을 비교하는 쥐 약리역학 실험에서의 결과

<141> 실험은 d-암페타민 설페이트(암페타민)의 용액 또는 펩티드 조합물 중 하나의 동몰 용액으로 경구 급식에 의해 0 시점에 투여된 수컷 스프라그-돌리 쥐(체중 250-300 g)를 수반하였다. 혈청 시료를 안구 출혈에 의해 수득하고 ELISA 분석에 의해 농도를 결정하였다(도 7 및 8).

<142> **실시예 7: 암페타민 조합물의 생체내 성능**

<143> 경구 투여에 의한 약리역학

<144> 펩티드-암페타민 조합물 및 조합물 중에 함유된 모 암페타민의 동등한 양을 별도로 수컷 스프라그-돌리 쥐(~250 g)에 경구 투여하였다. 약물은 경구용 수용액으로 투여하였다. 각 조합물의 암페타민 함량을 NMR 분석에 의해 측정하였다. 암페타민의 혈청 수준을 ELISA(Neogene, Lexington, KY, 암페타민 키트. 109319)에 의해 분석하였다.

<145> GluGlu-암페타민 및 Phe-암페타민은 모 의약의 것과 거의 동일한 C_{max} 및 AUC를 가졌다(표 5). 혈청 농도 곡선을 도 8에 나타낸다. 암페타민 조합물의 경우 곡선 모양에 변화가 관찰되지 않았다.

<146> <표 5>

<147> 펩티드-암페타민 조합물의 약리역학적(약동학적) 파라미터(변수)

<148>

의약	C_{max}	암페타민 백분율	AUC 0-12 h	암페타민 백분율
암페타민	193 +/- 113	100	530	100
GluGlu-Amp	189 +/- 153	98	448	84
Ser-Amp	146 +/- 85	76	290	55
Phe-Amp	175 +/- 77	91	505	95

<149> **실시예 8: 마취제 조합물의 생체 내 성능**

<150> **경구 투여에 의한 약리역학**

<151> 펩티드-마취제 조합물 및 상기 조합물에 함유된 모 마취제(하이드로코돈 또는 옥시코돈)의 동등한 양을 별도로 수컷 스프라그-돌리 쥐(~250g)에 경구 투여하였다. 의약은 경구용 수용액 또는 인산염 완충된 염수 또는 젤라틴 캡슐 중 고체로 투여되었다. 각 조합물의 마취제 함량을 HPLC 분석에 의해 측정하였다. 하이드로코돈 및 옥시코돈의 혈청 수준을 ELISA(Neogene, Lexington, KY, 옥시모르폰/옥시코돈 키트. 102919 및 하이드로모르폰/하이드로코돈 키트. 106610-I)에 의해 분석하였다.

<152> <표 6>

<153> 경구 투여된 오피오이드 조합물의 생체 내 성능

<154>

화합물 부류	화합물	로트 번호	경구 투여 - 혈청			
			% AUC	% C_{max}	최고 시간	곡선의 형태
단일 AA	Glu-Oxy	TMB12	121/110	66/55	2X/3X	교차(crossover)
단일 AA	Boc-Lys(Boc)-HC	BB2-102	74	62	1X	변화 없음

단일 AA	Boc-Glu(OtBu)-HC	BB2-129	72	67	1X	변화 없음
디펩티드	Boc-Glu(OtBu)-Pro-HC	TMB15	18	31	1X	+ 정돈
디펩티드	Boc-Glu(OtBu)-Leu-HC	TMB16	62	64	3X	편평한 잘림 교차(flat c/out crossover)
디펩티드	Boc-Ala-Pro-HC	TMB14	60	97	1X	++ 정돈(clearance)
디펩티드	Ala-Pro-HC	TMB19	48	106	1X	++ 정돈
디펩티드	Glu-Glu-HC	BB2-121A	98	124	1X	변화 없음
트리펩티드	GluGluGlu-HC	DL124	117	111	1X	변화 없음
트리펩티드	GluGluGlu-HC	DL124	NA	314	NA	단일 시점
트리펩티드	GluGluGlu-HC	TMB40	NA	164	NA	단일 시점
트리펩티드	ProProGlu-HC	DL126	65	66	1X	변화 없음
트리펩티드	Boc-Gly-Gly-Leu-HC	DL120	68	96	1X	+ 정돈
트리펩티드	Gly-Gly-Leu-HC	TMB35	82	126	1X	+ 정돈
Misc. 에스테르	C8-HC	BB2-97	53	76	1X	+ 정돈
카보네이트	에틸 카보네이트-HC	TM302	90	92	1X	변화 없음
카보네이트	갈락토오스-HC	TMB20	70	61	3X	교차 (겨우)
카보네이트	갈락토오스 (보호된)-HC	TMB18	80	68	3X	교차 (겨우)
카보네이트	리보오스-HC	TMB34	106	132	1X	변화 없음

<155> 경구적 생물학적 등가량

<156> 경구적 연구를 표 6에 요약한다. 17종의 마취제 조합물이 모 의약에 대하여 경구적 생체이용률에 관해 시험되었다. 이들은 13종의 펩티드 조합물, 2종의 단당류 조합물 및 2종의 지질 조합물을 포함한다. 9종의 펩티드 조합물 중 11개는 AUC를 기준으로 60% 이상의 생체이용율을 가졌다. 모 의약의 동등한 투여량과 비교된 경우의 예는, 121% 생체이용 가능한 Glu-옥시코돈(도 6); 82% 생체이용 가능한 GlyGlyLeu-하이드로코돈(도 9), 및 117% 생체이용 가능한 GluGluGlu-HC(도 10)이었다. 리보오스-HC 조합물은 모 의약의 동등한 투여량과 비교할 때 106%였다(도 11).

<157> 경구 역학

<158> 아미노산 조합물의 하나인 Glu-옥시코돈으로 지연된 방출 윤곽을 관찰하였다(도 6). 상기 화합물은 최대 농도까지의 시간(T_{max})에서 2-배의 증가 및 거의 동등한 AUC가 조합된 뭉툭한 곡선(C_{max}의 감소)을 나타내었다. 그러나 Glu-옥시코돈은 남용-방지 제품으로서의 고려를 정당화하기에 충분히 안정하지 않다. 이제까지 시험된 어떠한 다른 마취제 화합물도 동일한 AUC를 갖는 지연된 방출 역학을 나타내지 않았다. 하나의 다른 화합물인 보호된 Glu-Leu-HC가 동일한 AUC는 갖지 않으면서 T_{max}의 증가를 나타냈다.

<159> 비강내 투여에 의한 약리역학

<160> <표 7>

<161> 비강내 투여된 오피오이드 컨주게이트의 생체내 성능

화합물 군	화합물	로트 번호	비강내 투여-혈청				
			%AUC	$\%C_{max}$	피크 타임	평가	완충제
모 약물	하이드로코돈	NA	100	100	1X	빠른 흡수	PBS
단일 AA	Glu-HC	BB2-131	60	55	6X	플랫 곡선 c/아웃 크로스오버	PBS
디펩티드	Glu_{pyro}-Glu-HC	BB2-132	42	65	1X	빠른 흡수	PBS
디펩티드	Glu-Glu-HC	BB2-121A	23	22	6X	플랫 곡선 c/아웃 크로스오버	PBS
트리펩티드	Glu-Glu-Glu-HC	DL124	36	33	6X	플랫 곡선 c/아웃 크로스오버	PBS
트리펩티드	Glu-Glu-Glu-HC	TMB40	47	58	1X	곡선에 변화 없음	PBS
트리펩티드	Glu-Glu-Glu-HC	TMB40	70	88	1X	곡선에 변화 없음	물
트리펩티드	Gly-Gly-Leu-HC	TMB35	77	62	6X	플랫 곡선 c/아웃 크로스오버	PBS
카르보네이트	에틸 카르보네이트 -HC	TM302	150	145	1X	빠른 흡수	PBS
카르보네이트	갈락토오스-HC	TMB20	83	86	1X	빠른 흡수	PBS
카르보네이트	리보오스-HC	TMB34	20	34	1X	곡선에 변화 없음	PBS

<162>

<163> 비강내 생체이용률

<164> 비강내(IN) 연구를 표 7에 요약한다. 이제까지 시험된 모든 펩티드 조합물은 비강내 경로에 의해 감소된 흡수를 가졌다. 예비적 데이터는 흡수의 저해는 1) 펩티드의 길이, 2) 극성 및 3) 전하와 상호연관이 있음을 시사한다. GluGlu-HC 및 GluGluGlu-HC가 Glu-HC보다 더 많이 저해되었다. 비교적 친유성인 트리펩티드 GlyGlyLeu는 보다 극성인 트리펩티드 GluGluGlu-HC 만큼 저해되지 않았다. Glu*pyro*Glu-HC는 보다 큰 총 (음)전하를 갖는 GluGlu-HC보다 더 신속하게 흡수되었다(도 12).

<165> 리보오스-HC의 IN 흡수(도 13)는 상당히 저해되었다(약 80%). 이 특별한 화합물은 여전히 소량의 유리 하이드로코돈을 함유하였고; 따라서, 흡수의 저해가 실질적으로 완성될 수 있었을지도 모른다.

<166> IN 모델을 물 및 염수(PBS, pH 7.4) 중에서 EEE-HC의 흡수를 시험하기 위해 사용하였다. IN 흡수의 저해는 물에서보다 PBS 중에서 더욱 현저하게 저해되었다. 따라서 다른 화합물들이 물 및 아마도 다른 완충액 중 IN 모델에서 시험되어야 한다.

<167> **실시예 9: 마취제 조합물의 안정성**

<168> 보다 큰 펩티드에 결합시킴으로써 임의의 불안정한 조합물을 더 안정화시키는 것이 또한 가능하다. 이러한 점을 설명하기 위해, 표 8 및 표 9에 나타난 바와 같이 실온에서 및 가열된 조건에서 물에 완전히 안정한 합성 전구체, 6-O-BocGlu(OtBu)하이드로코돈 및 6-O-BocLys(NHBoc)-하이드로코돈을 사용했다. 상기 조합물은 또한 넓은 범위의 pH에서도 안정하다.

<169> <표 8>

<170> 수중 아미노산/마취제 조합물(나르코틱 콘주게이트)의 가수분해율

<171>

	수중 마취제의 방출 % (중성 pH)			
아미노산/마취제 조합물	0 시간	1 시간	6 시간	24 시간
6-O-Glu-하이드로코돈	0	4	19	42
6-O-Gly-하이드로코돈	6	8	11	32
6-O-Pro-하이드로코돈	4	11	25	71
6-O-Glu-옥시코돈	3	5	22	55

<172> <표 9-1>

오피오이드 콘주게이트의 안정성				
화합물 군	화합물	로트 번호	남용 저항 시험	
			H2O (24h, RT)	H2O (1h, 90C)
단일 AA	Ser-HC	TMB10	45	98
단일 AA	Glu-Oxy	TMB12	55	n/a
단일 AA	Glu-HC	BB2-131(99)	79	100
단일 AA	Gly-HC	TM304f	26	63

<173>

<174> <표 9-2>

단일 AA	Pro-HC	TMB9	71	97
단일 AA	Phe-HC	BB2-158		54
단일 AA	Leu-HC	CM171	10	49
단일 AA	Ile-HC	BB2-154	16	46
단일 AA	Aib-HC	BB2-153	0	45
디펩티드	Ala-Pro-HC	TMB19	100	100
디펩티드	Glu_{pyro}-Glu-HC	BB2-132	11	50
디펩티드	Glu-Glu-HC	BB2-121A	45	n/a
트리펩티드	Gly-Gly-Leu-HC	TMB35	5	16
트리펩티드	Gly-Gly-Glu-HC	BB2-147	13	97
트리펩티드	Gly-Gly-Ile-HC	BB2-163		0
트리펩티드	Gly-Gly-Phe-HC			
트리펩티드	Gly-Gly-Aib-HC	BB2-160		9
트리펩티드	Gly-Leu-Ile-HC			
트리펩티드	Gly-Phe-Ile-HC			
트리펩티드	Gly-Leu-Leu-HC			
트리펩티드	Gly-Phe-Leu-HC			
트리펩티드	Leu-Pro-Glu-HC	DL125	3	65
트리펩티드	Leu-Pro-Leu-HC	DL127	0	2
트리펩티드	Leu-Pro-Phe-HC			
트리펩티드	Pro-Pro-Glu-HC	DL126	1	51
트리펩티드	Pro-Pro-Leu-HC	DL128	0	1
트리펩티드	Pro-Pro-Ile-HC	BB2-165		0
트리펩티드	Pro-Pro-Phe-HC			
트리펩티드	Glu-Glu-Glu-HC	DL124	19	61
트리펩티드	Leu-Leu-Glu-HC			
트리펩티드	Leu-Leu-Leu-HC			
펜타펩티드	Glu5-HC	DL1-147		53
펜타펩티드	Gly4-Leu-HC			
펜타펩티드	Gly4-Ile-HC			
펜타펩티드	Gly4-Aib-HC			
펜타펩티드	Gly4-Phe-HC			
펜타펩티드	Gly2-Glu3-HC			
펜타펩티드	Glu2-Gly2-Aib-HC			
펜타펩티드	Glu2-Gly2-Leu-HC			
펜타펩티드	Glu2-Gly2-Ile-HC			
펜타펩티드				
펜타펩티드				
펜타펩티드				
혼합 에스테르	C18-HC	TM301	0	

<175>

<176> <표 9-3>

혼합 에스테르	C8-HC	BB2-97	0*	
카르보네이트	에틸 카르보네이트-HC	TM302	0	
카르보네이트	갈락토오스-HC	TMB20	7	
카르보네이트	갈락토오스(보호된) -HC	TMB18	0*	
카르보네이트	리보오스(보호된) -HC	TMB28	n/a	n/a
카르보네이트	리보오스-HC	TMB34	4	
	나르코틱 방출에 기초한 수			
	* H_2O중의 빈 용해성			

<177>

<178> 보호된 아미노산-하이드로코돈 화합물을 전형적인 쥐 모델에서 시험하였다. 6-O-BocGlu(OtBu)-하이드로코돈 및 6-O-BocLys(NHBoc)하이드로코돈이 공급된 쥐 혈청 중 하이드로코돈의 이중 흡수가 관찰되었다(도 14). 두 아미노산/하이드로코돈 조합물 모두 AUC's는 하이드로코돈의 AUC의 75%이다.

<179> 아미노산/마취제 조합물의 안정성은 이를 아미노산 잔기 상의 질소를 통하여 더 큰 펩티드에 연결시킴으로써 증가될 수 있다. 이는 또한 경구 투여된 의약의 흡수를 연장할 것이다. 예를 들면, 하이드로코돈에 첨가된 디펩티드는 GluGlu, LeuGlu, AlaPro, GluPro 및 GluLeu를 포함한다.

<180> **실시예 10: Ala-Pro-하이드로코돈의 제조**

<181> 프로-하이드로코돈 —Boc-Ala-OSu→ Boc-Ala-프로-하이드로코돈 —디옥산 중 4N HCl→ Ala-프로-하이드로코돈

시약	MW	중량	mmoles	몰당량
Pro-하이드로코돈	468	0.25g	0.53	1.0
Boc-Ala-OSu	286	0.33g	1.2	2.26
NMM	101	0.50ml	5.38	10.2
DMF	-	10ml	-	-

<182>

<183> Ala-Pro-하이드로코돈

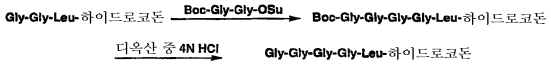
<184> DMF 중 Pro-하이드로코돈의 용액에 NMM에 이어 Boc-Ala-OSu를 가하였다. 상기 용액을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC(Phenomenex Luna C18, 30X250mm, 5μM, 100Å; 구배: 100 물/0 0.1% TFA-MeCN → 0/100; 30 ml/min)를 이용하여 정제하였다. 고체가 담황색 분말(0.307 g, 85% 수율)로 수거되었다:

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.16 (d, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.51 (m, 2H), 1.86-2.10 (m, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 9.91 (br s, 1H).

<185> Boc-Ala-Pro-하이드로코돈(0.100 g)에 디옥산 중 4N HCl 용액 10 ml를 가하였다. 수득되는 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 최종 생성물을 진공 하에 건조시켰다. 고체가 담황색 고체(0.56 g, 71% 수율)로 수거되었다:

<186> **^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 3H), 1.48 (t, 1H), 1.80-2.29 (m, 8H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.96 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (s,1H), 4.22 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 8.25 (br s, 3H).**

<187> **실시예 11: Gly-Gly-Gly-Gly-Leu-하이드로코돈의 제조**

<188> 

<189>

시약	MW	중량	mmoles	몰당량
Gly-Gly-Leu-하이드로코돈	599	0.580g	0.970	1.0
Boc-Gly-Gly-OSu	329	0.638g	1.94	2.0
NMM	101	1.06ml	9.70	10
DMF	-	20ml	-	-

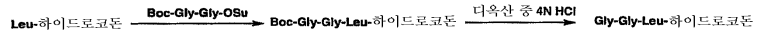
<190> Gly-Gly-Gly-Gly-Leu-하이드로코돈

<191> Gly-Gly-Leu-하이드로코돈의 DMF 중 용액에 NMM에 이어 Boc-Gly-Gly-OSu를 가하였다. 상기 용액을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC(Phenomenex Luna C18, 30X250mm, 5μM, 100Å; 구배: 85 물/15 0.1% TFA-MeCN → 50/50; 30 ml/min)를 이용하여 정제하였다. 고체가 담황색 분말(0.304 g, 37% 수율)로 수거되었다.

<192> Boc-Gly-Gly-Gly-Gly-Leu-하이드로코돈(0.304 g)에 디옥산 중 4N HCl 용액 25 ml를 가하였다. 수득되는 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 최종 생성물을 진공 하에 건조시켰다. 고체가 담황색 고체(0.247 g, 97% 수율)로 수거되었다:

<193> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.87 (m, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.51-1.86 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 10H), 4.22 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.74 (dd, 2H), 8.16 (br s, 4H), 8.38 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 11.42 (br s, 1H).

<194> **실시예 12: Gly-Gly-Leu- 하이드로코돈의 제조**

<195> 

<196>

시약	MW	중량	mmoles	몰당량
Leu-하이드로코돈	484	2.21g	4.56	1.0
Boc-Gly-Gly-OSu	329	3.00g	9.12	2.0
NMM	101	5.0ml	45.6	10
DMF	-	100ml	-	-

<197> Gly-Gly-Leu-하이드로코돈

<198> Leu-하이드로코돈의 DMF 중 용액에 NMM에 이어 Boc-Gly-Gly-OSu를 가하였다. 상기 용액을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 조 물질을 제조용 HPLC(Phenomenex Luna C18, 30X250mm, 5μM, 100Å; 구배: 90 물/10 0.1% TFA-MeCN → 0/100; 30 ml/min)를 이용하여 정제하였다. 고체가 담황색 분말(2.08 g, 73% 수율)로 수거되었다:

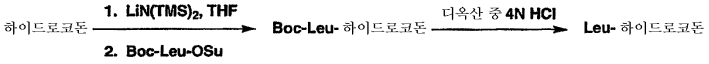
<199> ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.88 (dd, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.53-1.72 (m, 5H), 1.89 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.56 (d, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.98 (s, 1H), 4.35 (q, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.99 (br s, 1H).

<200> Boc-Gly-Gly-Leu-하이드로코돈(2.08 g)에 디옥산 중 4 N HCl 용액 50 ml를 가하였다. 수득되는 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 최종 생성물을 진공 하에 건조시켰다. 고체가 담황색 고체로 수거되었다(1.72 g, 86% 수율):

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.89 (dd, 6H), 1.50-1.87 (m, 5H), 2.26 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 5H), 3.21 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.88 (m, 5H), 4.37 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 8.07 (br s, 3H), 8.54 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 11.29 (br s, 1H).

<201>

<202> **실시예 13: Leu-하이드로코돈의 제조**



<203>

시약	MW	중량	mmoles	몰당량
1. 하이드로코돈	299	1.00g	3.34	1.0
1. THF 중 $LiN(TMS)_2$	1M	10.5ml	10.5	3.15
1. THF	-	25ml	-	-
2. Boc-Leu-OSu	328	3.28g	10.0	3.0

<204>

<205> Leu-하이드로코돈

<206> 하이드로코돈의 THF 중 용액에 $LiN(TMS)_2$의 THF 중 용액을 주사기를 통해 가하였다. 상기 용액을 주위 온도에서 5 분 동안 교반한 다음 Boc-Leu-OSu를 가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 6M HCl로 pH 7까지 중화시켰다. 용매를 제거하였다. 조 물질을 $CHCl_3$(100 ml) 중에 취하고, 포화 $NaHCO_3$(3X100ml)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과한 다음 용매를 제거하였다. 고체가 황색 분말로 수거되었다(1.98 g, 95% 수율):

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.86 (dd, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.46 (s, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (dt, 1H), 2.07 (dt, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (dt, 1H), 4.03 (dt, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.90 (s, 1H).

<207>

<208> Boc-Leu-하이드로코돈에 디옥산 중 4N HCl 용액 25 ml를 가하였다. 수득되는 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 최종 생성물을 진공 하에 건조시켰다. 고체가 담황색 고체로 수거되었다(1.96 g, 97% 수율):

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.94 (d, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.22 (dt, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.64 (q, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.95-3.23 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.07 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 8.73 br s, 3H).

<209>

<210> **실시예 14: 피하 주사된 GlyGlyGlu-HC 및 ProProLeu-HC 대 HC 의 진통작용**

<211> 펩티드-마취제 조합물 GlyGlyGlu-HC 및 ProProLeu-HC 및 상기 조합물에 함유된 HC의 동등한 양을 별도로 수컷 스프라그-돌리 쥐(~250 g)에 피하 투여하였다. 진통의 수준은 기재된 바와 같은(Tomkins, D.M. 등 J. Pharmacol Experimental Therapeutics, 1997, 280: 1374-1382) 열판 자극 모델을 이용하는 PLL(발 핥기 잠재성)법에 의해 점수매겨진다. 표 10은 GlyGlyGlu-HC 대 HC의 잠재성 반응을 나타낸다. 처치되지 않은 쥐의 바닥 PLL 횟수를 조합물 및 하이드로코돈 PLLs에서 감하였다. 바닥 수준 위의 PPLs를 HC와 비교할 때, 30 분에 GlyGlyGlu-HC의 진통작용은 54%였고, 45 분에는 8%였으며, 부착된 트리펩티드에 의해 진통작용이 상당히 저해되었음을 나타낸다. ProProLeu-HC 대 HC의 잠재성 반응을 도 15 및 표 11에 나타낸다. 전처리된 쥐의 0 시점 바닥 수준 위의 PLL 회수를 15, 30, 45 및 60 분에 점수매겼다. 진통작용의 30분 피크에서 ProProLeu-HC는 하이드로코돈의 9%였다. ProProLeu-HC의 PPL 잠재성 점수는 시간 경과에 따라 점차 상승하였으나, 60분에 여전히 하이드로코돈의 43%에 불과하였다. (주: 동물에 어떠한 유해를 극소화하기 위해 PLL 점수에서 45초의 차단 시간(cutoff time)을 사용하였다. 대부분의 하이드로코돈 처리된 동물은 최고 진통작용에서 최대 45초에 달했다.)

<212> <표 10>

GlyGlyGlu-HC 대 하이드로코돈의 발 핥기 잠복

시료	30분			45분		
	PLL	Delta	분율	PLL	Delta	분율
대조군	6.5	0	NA	6.8	0	NA
HC	40	34	100	26.7	19.9	100
GGE-C	24.5	18	54	8.4	1.6	8

<213>

<214> <표 11>

ProProLeu-HC 대 하이드로코돈의 발 핥기 잠복

약물	바닥 (0h)	15분	30 분	45 분	60 분
하이드로코돈	5.5	25.5	42.4	36.3	26.6
PPL-HC	6.0	10.3	9.4	13.7	15.1

<215>

<216> LeuLeuLeu-HC, ProProIle-HC, GlyGlyGlyGlyLeu-HC 및 GlyGlyGlyGly-HC (2X 동등한 투여량)의 잠재성 반응을 표 12 및 도 16에 나타낸다. 전처리된 쥐의 0 시점 바닥 수준 위의 PLL 회수를 15, 30 및 60 분에 점수매겼다. 진통작용의 30분 피크에서 하이드로코돈만이 어떤 반응을 보인 유일한 시험군이었다. 펩티드 조합물의 PPL 잠재성 점수는, 하이드로코돈 대조 투여량의 두 배를 받은 GlyGlyGlyGly-HC 처리된 군을 포함하여, 바닥 반응 위로 상승하지 않았다.

<217> <표 12>

펩티드-HC 대 하이드로코돈의 발 핥기 잠복				
약물	바닥 (0h)	15 분	30 분	60
하이드로코돈	5.6	31.9	24.5	15.1
LLL-HC	4.1	5.7	3.9	3.2
PPI-HC	4.1	4.9	5.2	5.6
GGGGL-HC	7.5	6.8	5.6	3.6
GGGGL-HC2X	2.2	3	5.6	5

<218>

<219> **실시예 15: 활성 물질 목록**

<220> 담체 펩티드에 부착된 활성 물질은 하나 이상의 상이한 작용기를 가질 수 있다. 상기 작용기는 아민, 카르복실산, 알코올, 케톤, 아미도 (또는 그의 화학적 등가물), 티올 또는 설페이트를 포함한다. 상기 활성 물질의 예, 그들의 작용기 및 담체 펩티드에 대한 부착 부위를 이하의 부분에 제공한다. 당업자는 본 출원에 기재된 대로 펩티드를 활성 물질에 공유적으로 부착하는 데 필요한 기술을 인식할 것이다.

<221> **아세트아미노펜과 코데인**

<222> 아세트아미노펜은 경미한 아픔과 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 그 화학명은 N-아세틸-p-아미노페놀이다. 이는 종종 화학명이 7,8-디데하이드로-4,5-α-에폭시-3-메톡시-17-메틸메포르니난-6α-올인 코데인과 조합되어 사용된다. 이 둘은 모두 시판되며 반포된 합성 도식을 이용하여 당업자에 의해 쉽게 제조된다.

<223> 본 발명에서, 아세트아미노펜 및 코데인은 그들의 히드록실 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<224> **코데인**

<225> 코데인은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 부착된 코데인을 포함한다.

<226> 본 발명에서, 코데인은 히드록실 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<227> **디하이드로코데인**

<228> 디하이드로코데인은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 디하이드로코데인을 포함한다.

<229> 본 발명에서, 디하이드로코데인은 히드록실 기를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<230> **코데인 및 과이페네신(guaifenesin)**

<231> 코데인 및 과이페네신은 기침의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 각 활성 물질의 히드록실을 통해 펩티드에 공유적으로 부착된 코데인 및 과이페네신을 포함한다.

<232> **코데인 및 프로메타진**

<233> 코데인 및 프로메타진은 기침의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 상기 활성 물질의 각각의 카테고리에서 특정화된 작용기들을 통해 펩티드에 공유적으로 부착된 코데인 및 프로메타진을 포함한다.

<234> **코데인, 과이페네신 및 슈도에피드린**

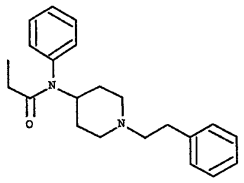
<235> 코데인, 과이페네신 및 슈도에피드린은 기침 및 감기의 치료에 사용된다. 본 발명의 조성물은 상기 활성 물질의 각각의 카테고리에서 특정화된 작용기들을 통해 펩티드에 공유적으로 부착된 코데인, 과이페네신 및 슈도에피드린을 포함한다.

<236> **코데인, 페닐에프린 및 프로메타진**

<237> 코데인, 페닐에프린 및 프로메타진은 기침 및 감기의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 활성 물질의 각각의 카테고리에서 특정화된 작용기들을 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된 코데인, 페닐에프린 및 프로메타진을 포함한다.

<238> **펜타닐**

<239> 펜타닐은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 이는 시판되기도 하며 반포된 합성 도식을 이용하여 당업자에 의해 쉽게 제조되기도 한다. 그 구조는 다음 화학식과 같다:

<240> 

<241> 본 발명에서, 펜타닐 또는 개질된 펜타닐은 결합제를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다. 상기 결합제는 2-6 개의 탄소 및 하나 이상의 작용기(아민, 아미드, 알코올 또는 산 등)를 함유하는 작은 분자이거나, 아미노산 또는 탄수화물의 단쇄로 구성될 수 있다.

<242> **아세트아미노펜 및 하이드로코돈**

<243> 아세트아미노펜 및 하이드로코돈은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 아세트아미노펜의 화학명은 N-아세틸-p-아미노페놀이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 아세트아미노펜 및 하이드로코돈을 포함한다.

<244> **클로르페니라민 및 하이드로코돈**

<245> 클로르페니라민 및 하이드로코돈은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 클로르페니라민 및 하이드로코돈을 포함한다.

<246> **과이페네신 및 하이드로코돈**

<247> 과이페네신 및 하이드로코돈은 기침의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 활성 물질 각각의 카테고리에서 구체적으로 기재된 작용기를 사용하여 펩티드에 공유적으로 부착된 과이페네신 및 하이드로코돈을 포함한다.

<248> **히마트로핀 및 하이드로코돈**

<249> 히마트로핀 및 하이드로코돈은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 활성 물질 각각의 카테고리에 구체적으로 기재된 작용기를 사용하여 펩티드에 공유적으로 부착된 히마트로핀 및 하이드로

코돈을 포함한다.

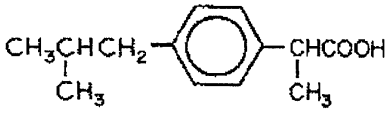
<250> **하이드로코돈 및 페닐프로판올아민**

<251> 하이드로코돈 및 페닐프로판올아민은 기침 및 감기의 치료에 사용된다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 하이드로코돈 및 페닐프로판올아민을 포함한다.

<252> 본 발명에서, 하이드로코돈 및 페닐프로판올아민은 히드록실 기 중 하나를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다. 그렇지 않으면, 페닐프로판올아민은 아미노 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착될 수도 있다.

<253> **이부프로펜 및 하이드로코돈**

<254> 이부프로펜 및 하이드로코돈은 통증의 치료에 사용된다. 이부프로펜의 구조는 다음 화학식과 같다:

<255> 

<256> 본 발명의 조성물은 활성 물질 각각의 카테고리에 구체적으로 기재된 작용기를 사용하여 펩티드에 공유적으로 부착된 이부프로펜 및 하이드로코돈을 포함한다.

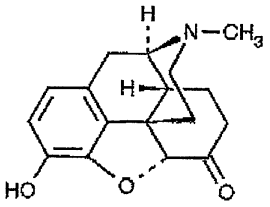
<257> **하이드로코돈**

<258> 하이드로코돈은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 하이드로코돈을 포함한다.

<259> 본 발명에서, 하이드로코돈은 케톤 기와 결합제를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다. 상기 결합제는 하나 이상의 헤테로 원자 및 하나 이상의 작용 기(아민, 아미드, 알코올 또는 산 등)를 갖는 2-6 개의 원자를 함유하는 작은 직쇄상 또는 고리형 분자일 수 있다. 예를 들면, 포도당이 결합제로서 적합할 것이다. 그렇지 않으면, 하이드로코돈은 에놀레이트를 통해 직접 부착될 수도 있다.

<260> **하이드로모르폰**

<261> 하이드로모르폰은 기침 및 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 그 구조는 다음 화학식과 같다:

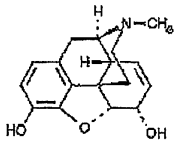
<262> 

<263> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부탁된 하이드로모르폰을 포함한다.

<264> 본 발명에서, 하이드로모르폰은 히드록실 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<265> **모르핀**

<266> 모르핀은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 그 구조는 다음 화학식과 같다:

<267> 

<268> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 모르핀을 포함한다.

<269> 본 발명에서, 모르핀은 히드록실 기 중 임의의 것을 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<270> **디아세틸모르핀**

<271> 디아세틸모르핀은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 디아세틸모르핀을 포함한다.

<272> 본 발명에서, 디아세틸모르핀 또는 개질된 디아세틸모르핀은 결합제를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다. 상기 결합제는 2-6 개의 탄소 및 하나 이상의 작용 기(아민, 아미드, 알코올 또는 산 등)를 함유하는 작은 분자이거나 아미노산 또는 탄수화물의 단쇄로 구성될 수 있다.

<273> **디하이드로모르핀**

<274> 디하이드로모르핀은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 디하이드로모르핀을 포함한다.

<275> 본 발명에서, 디하이드로모르핀은 히드록실 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<276> **에틸 모르핀**

<277> 에틸모르핀은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 에틸모르핀을 포함한다.

<278> 본 발명에서, 에틸모르핀은 히드록실 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

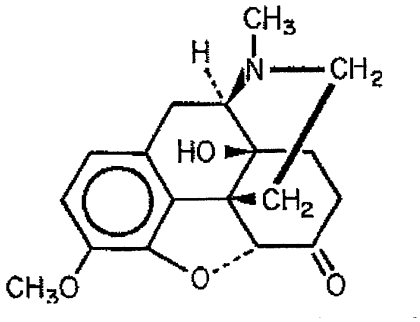
<279> **옥시코돈 및 아세트아미노펜**

<280> 옥시코돈 및 아세트아미노펜은 통증의 치료에 함께 사용된다.

<281> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 옥시코돈 및 아세트아미노펜을 포함한다.

<282> **옥시코돈**

<283> 옥시코돈은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 옥시코돈의 구조는 다음 화학식과 같다:

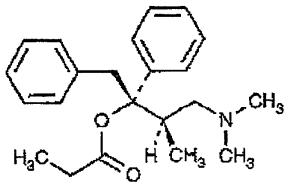
<284> 

<285> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 옥시코돈을 포함한다.

<286> 본 발명에서, 옥시코돈은 케톤 기 및 결합제를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다. 상기 결합제는 2-6 개의 원자를 함유하고 하나 이상의 헤테로원자 및 하나 이상의 작용 기(아민, 아미드, 알코올 또는 산 등)을 갖는 작은 직쇄상 또는 고리형 분자일 수 있다. 예를 들면, 포도당이 결합제로서 적합할 것이다. 그렇지 않으면, 옥시코돈은 에놀레이트를 통해 직접 부착될 수도 있다.

<287> **프로폭시펜**

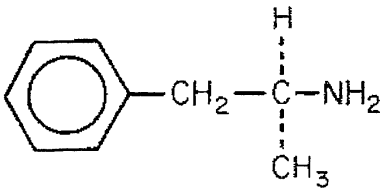
<288> 프로폭시펜은 통증의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 이는 약한 마취성 진통제이다. 이는 시판되기도 하며 반포된 합성 도식을 이용하여 당업자에 의해 쉽게 제조될 수도 있다. 프로폭시펜의 구조는 다음 화학식과 같다:

<289> 

<290> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 프로폭시펜을 포함한다. 본 발명에서, 프로폭시펜 또는 개질된 프로폭시펜은 결합제를 통하여 펩티드에 공유적으로 부착된다. 상기 결합제는 2-6 개의 탄소 및 하나 이상의 작용 기(아민, 아미드, 알코올 또는 산 등)를 함유하는 작은 분자이거나 아미노산 또는 탄수화물의 단쇄로 구성된 것일 수 있다.

<291> **덱스트로암페타민**

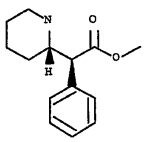
<292> 덱시트로암페타민은 발작수면 및 주의력결핍 과다활동장애의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 이는 시판되기도 하며 반포된 합성 도식을 사용하여 당업자에 의해 쉽게 제조될 수도 있다. 그 구조는 하기 화학식과 같다:

<293> 

<294> 본 발명에서, 덱스트로암페타민은 아미노 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<295> **D-메틸페니데이트**

<296> D-메틸페니데이트는 주의결핍 장애의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 화학명은 (αR,2R)-α-페닐-2-피페리딘아세트산 메틸 에스테르이다. 그 구조는 다음 화학식과 같다:

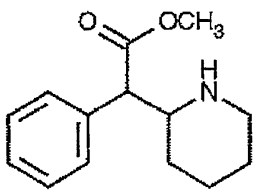
<297> 

<298> D-메틸페니데이트는 미국 특허 제 2,507,631 호(1950) 및 미국 특허 출원 제 937684 호(1997)에 근거한 WO 99/16439 (1999)의 주제이며, 상기 의약의 제조 방법을 기술하는 상기 문헌의 각각은 여기에 참고문헌으로 도입된다.

<299> 본 발명에서, D-메틸페니데이트는 아미노 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

<300> **메틸페니데이트**

<301> 메틸페니데이트는 주의결핍 장애의 치료에 사용되는 공지의 약학 물질이다. 그 구조는 하기 화학식과 같다:

<302> 

<303> 본 발명의 조성물은 펩티드에 공유적으로 부착된 메틸페니데이트를 포함한다.

<304> 본 발명에서, 메틸페니데이트는 아미노 기를 통해 펩티드에 공유적으로 부착된다.

도면의 간단한 설명

<29> 도 1은 폴리세린-날트렉손(카보네이트-결합된) 조합물의 합성을 도시하고;

<30> 도 2는 BB272 폴리세린-날트렉손 조합물 대 날트렉손으로 경구 투여된 쥐(래트)의 평균 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<31> 도 3은 BB301 폴리세린-날트렉손 조합물 대 날트렉손(동일 투여량) 대 날트렉손(0 시점 및 6.5 시간에 1/2 투여량)으로 경구 투여된 쥐의 평균 혈청 농도 곡선을 도시하고;

<32> 도 4는 하이드로코돈 대 에틸카보네이트/하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<33> 도 5는 아미노산/마취제 조합물이 합성될 수 있는 방법을 도시하고;

<34> 도 6은 옥시코돈 대 글루타메이트/옥시코돈 조합물 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<35> 도 7은 암페타민 대 Glu-암페타민 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하고;

<36> 도 8은 펩티드-암페타민 조합물 대 암페타민의 혈청 농도 곡선이며;

<37> 도 9는 하이드로코돈 대 GGL-하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하고;

<38> 도 10은 하이드로코돈 대 EEE-하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<39> 도 11은 하이드로코돈 대 리보오스-하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하고;

<40> 도 12는 하이드로코돈 대 E-하이드로코돈 대 EE-하이드로코돈 대 EEE-하이드로코돈 대 EpE-하이드로코돈 대 GGL-하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<41> 도 13은 하이드로코돈 대 리보오스-하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하고;

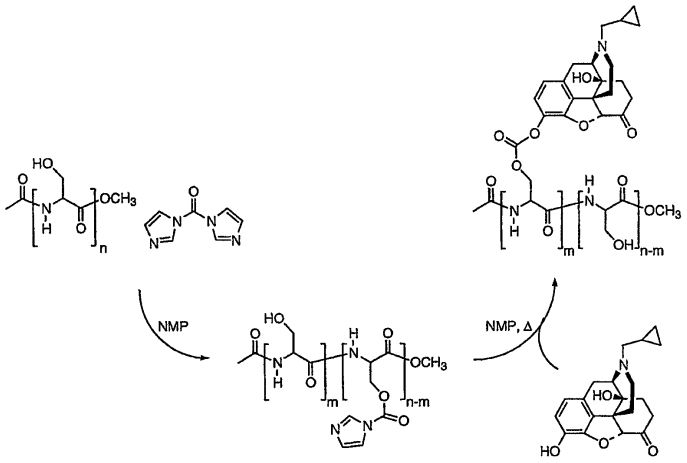
<42> 도 14는 하이드로코돈 대 부틸화 아미노산/하이드로코돈 조합물의 혈청 농도 곡선을 도시하며;

<43> 도 15는 ProProLeu-HC 및 하이드로코돈의 발 핥기 잠재성을 시간에 대하여 도시하고;

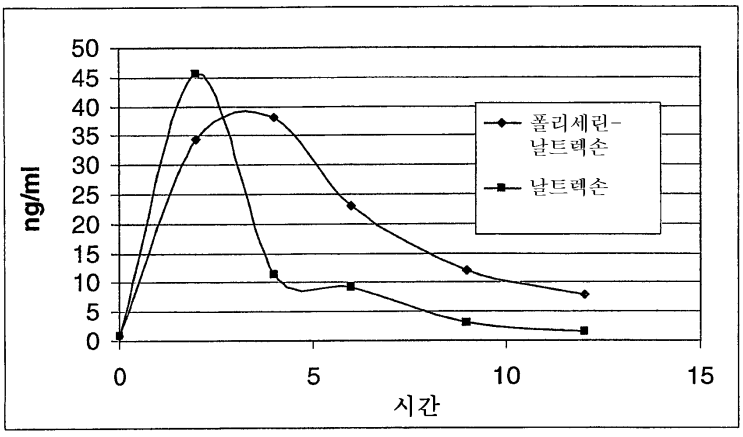
<44> 도 16은 LeuLeuLeu-HC 대 ProProLIle-HC 대 GlyGlyGlyGlyLeu-HC 대 GlyGlyGlyGlyLeu-HC(2x) 대 하이드로코돈의 발 핥기 잠재성(Paw Lick Latency)을 시간에 대하여 도시한다.

도면

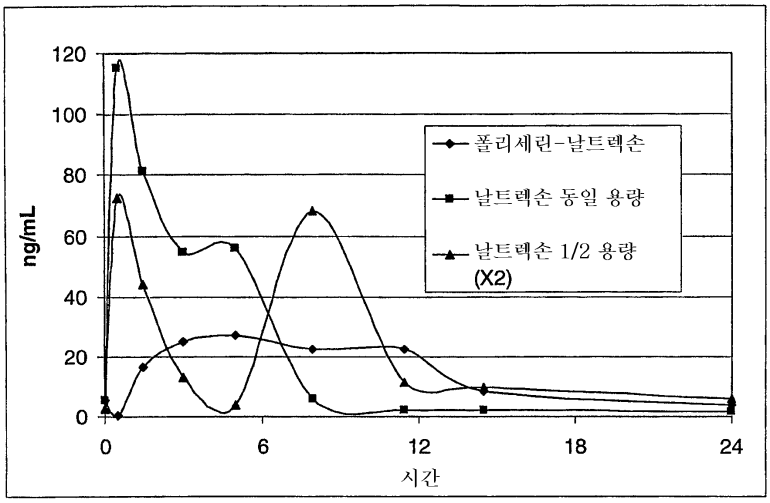
도면1



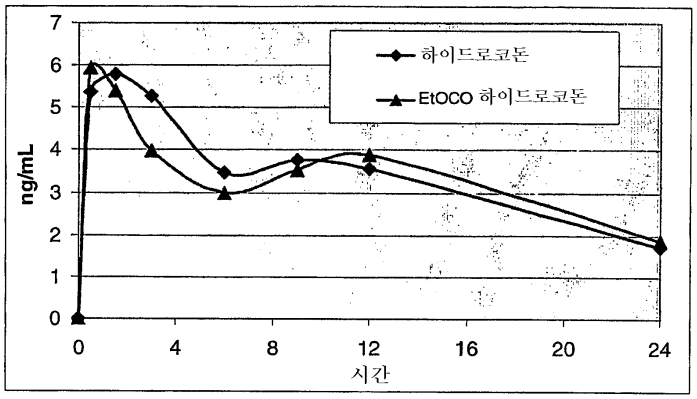
도면2



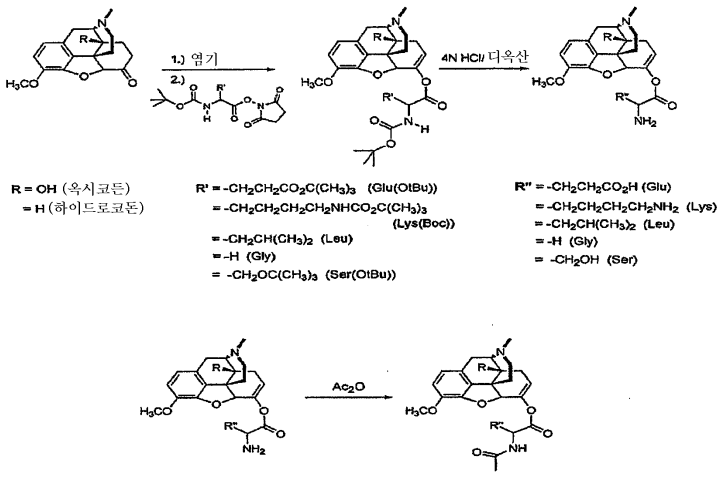
도면3


120
100
80
60
40
20
0
ng/mL
0
6
12
18
24
시간
폴리세린-날트렉손
날트렉손 동일 용량
날트렉손 1/2 용량
(X2)

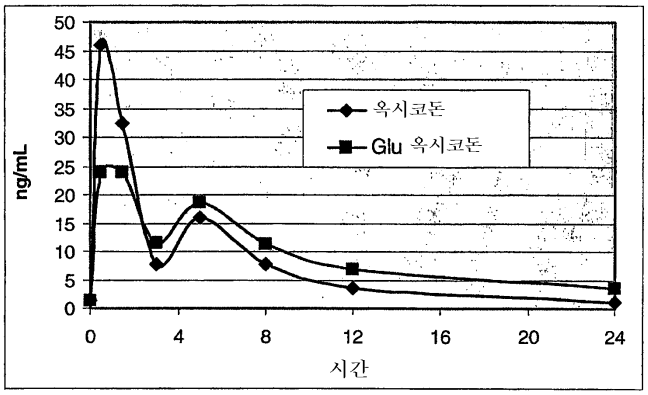
도면4


7
6
5
4
3
2
1
0
ng/mL
0
4
8
12
16
20
24
시간
하이드로코돈
EtOCO 하이드로코돈

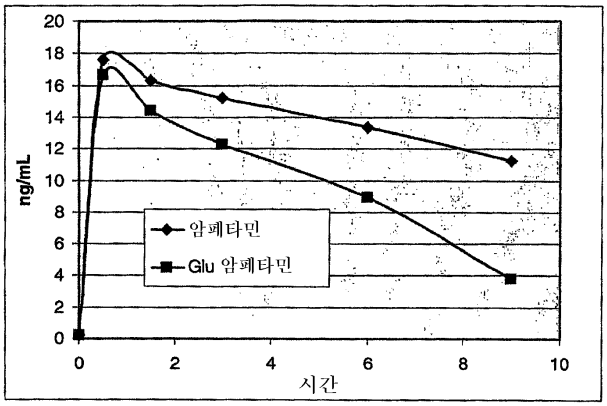
도면5


1.) 염기
2.)
4N HCl/ 디옥산
R = OH (옥시코돈)
= H (하이드로코돈)
R' = -CH2CH2CO2C(CH3)3 (Glu(OtBu))
= -CH2CH2CH2CH2NHCO2C(CH3)3 (Lys(Boc))
= -CH2CH(CH3)2 (Leu)
= -H (Gly)
= -CH2OC(CH3)3 (Ser(OtBu))
R'' = -CH2CH2CO2H (Glu)
= -CH2CH2CH2CH2NH2 (Lys)
= -CH2CH(CH3)2 (Leu)
= -H (Gly)
= -CH2OH (Ser)
Ac2O

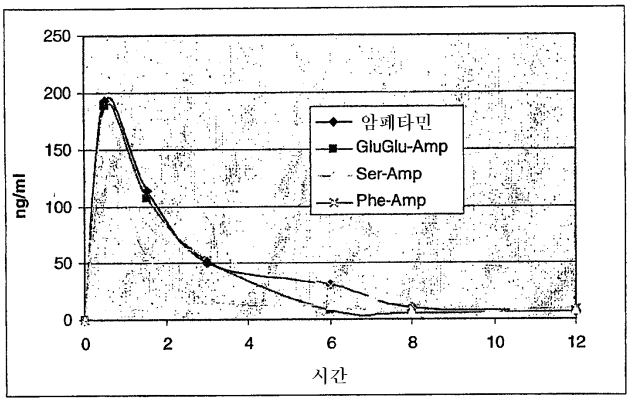
도면6


50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
ng/mL
0
4
8
12
16
20
24
시간
옥시코돈
Glu 옥시코돈

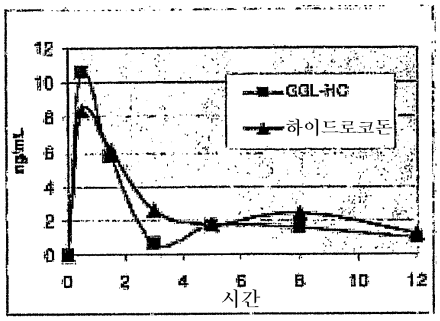
도면7


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
ng/mL
0
2
4
6
8
10
시간
암페타민
Glu 암페타민

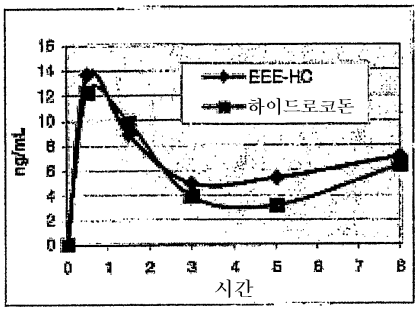
도면8


250
200
150
100
50
0
ng/ml
0
2
4
6
8
10
12
시간
암페타민
GluGlu-Amp
Ser-Amp
Phe-Amp

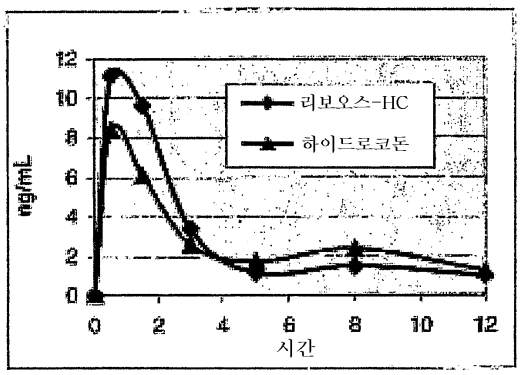
도면9



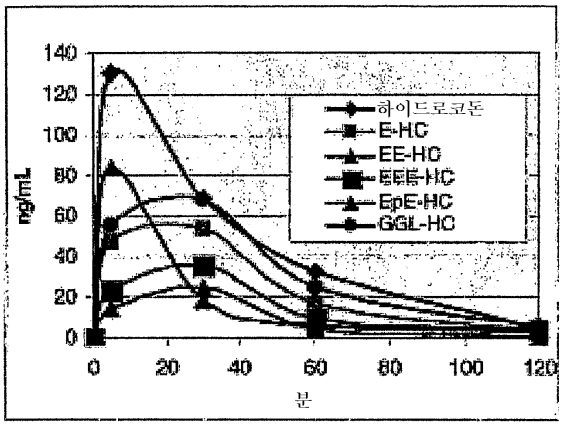
도면10



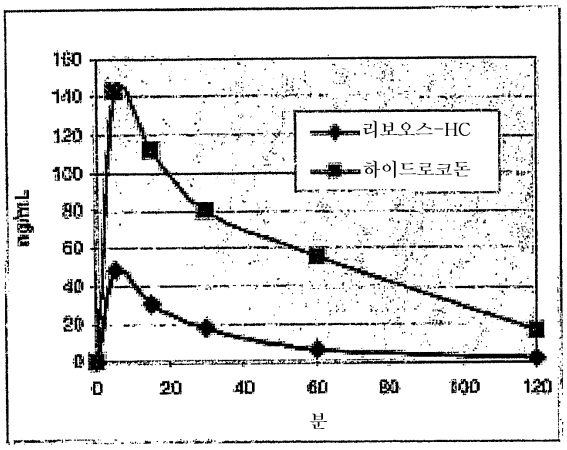
도면11



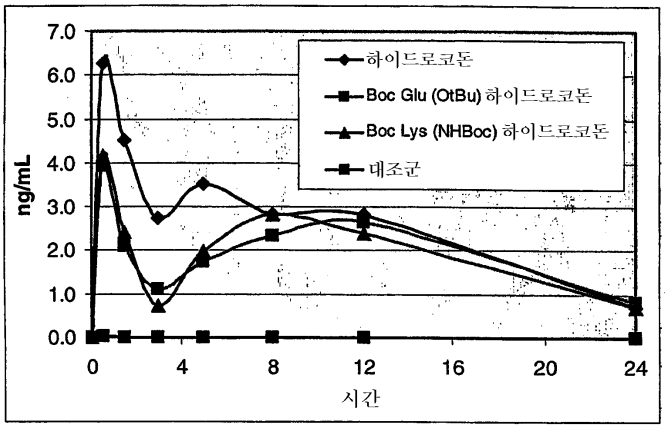
도면12



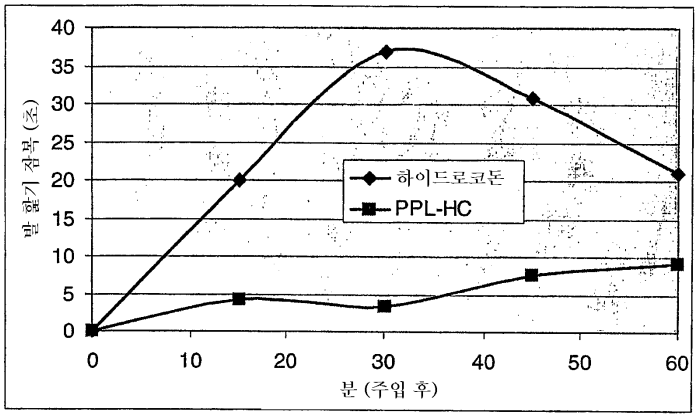
도면13



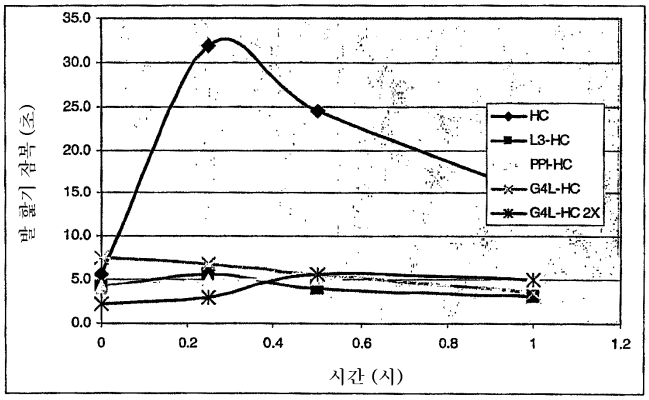
도면14



도면15


40
35
30
25
20
15
10
5
0
발 핥기 잠복 (초)
0
10
20
30
40
50
60
분 (주입 후)
하이드로코돈
PPL-HC

도면16


35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
발 핥기 잠복 (초)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
시간 (시)
HC
L3-HC
PPI-HC
G4L-HC
G4L-HC 2X