



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0056491
(43) 공개일자 2011년05월30일

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7004108

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월24일
심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2011년02월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/005381

(87) 국제공개번호 WO 2010/009892

국제공개일자 2010년01월28일

(30) 우선권주장

P200802210 2008년07월24일 스페인(ES)

(71) 출원인

비씨엔 웹티드즈, 에스.에이.

스페인, 카레테라 씨-244 케이엠. 22 08777 산트
퀸티 테 메디오나 바르셀로나, 2, 폴리고노 인더
스트리얼 엘스 빈 예츠-엘스 포가스

디베르드루그스, 에제. 엘레

스페인, 17 폴. 인더스트리얼 카미 랄 08850
가바-바르셀로나, 이삭 페랄

(72) 발명자

칼레노 셀라이마, 크리스티나

스페인, 08015 바르셀로나, 27 2° 3에이, 씨/칼
라브리아

반 덴 네스트, 워

스웨덴, 08800 빌라노바 아이 라 젤트루 - 바르셀
로나, 1에이, 33. 바조스, 씨/마르퀘스 텔 두에로
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

허용록

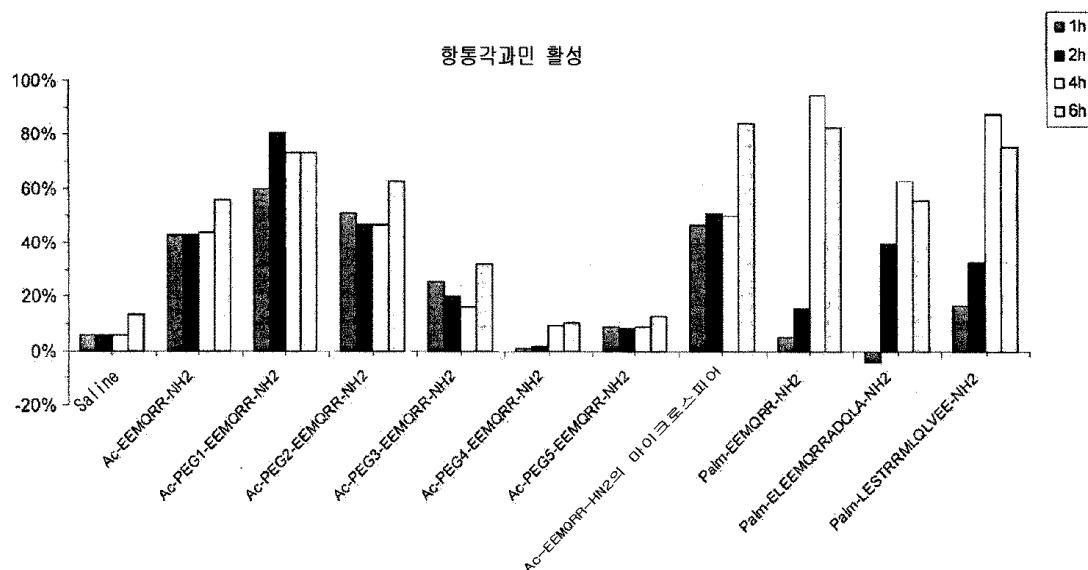
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 통증 및/또는 염증 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 적어도 하나의 화학식 R_1-AA-R_2 을 가지는 웹티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 및 화장품용으로 및 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 통증 및/또는 염증 치료용 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한, 화학식 1을 가지는 웹티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 및 화장품용으로 및 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

대 표 도



(72) 발명자

펠레르 몬티엘, 안토니오

스페인, 03540 알리칸테, 이에스씨. 3, 2° 엔, 블
로크 와이, 4, 에이브이디. 안살도

캡프루비 로베스, 마리아

스페인, 03540 파라야 데 산 주안 알리칸테, 비엘
큐 1비 4°, 글타/ 데폴티스타 셀기오 카델

페르난데즈 칼네도, 지메나

스웨덴, 베셀로나, 08950 에스플루게스 데 로브레
갓, 메스트리 조아킴 로살 6 2° 4에이

폰사티 오블리올스, 베르타

스페인, 08005 바르셀로나, 3° 2에이, 씨/ 아라바
50

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 하기 화학식 1을 가지는 팹티드, 그의 입체이성질체, 그의 혼합물, 및 화장품용 또는 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 허용가능한 보조제를 함유하는 통증 및/또는 염증 치료용 조성물에 있어서,

[화학식 1]

$R_1 - AA - R_1$

AA는 서열 ID 번호 1의 아미노산 서열에 포함되어 있는 3 ~ 40개의 인접 아미노산의 서열이며,

R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬기 및 $R_5-C(0)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

R_5 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릭, 및 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_2 \sim C_{24}$ 지방족기, 치환 또는 비치환 $C_2 \sim C_{24}$ 알리시클릴기, 또는 $R_5-C(0)-$ [여기서, R_5 는 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 또는 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기임]인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 R_1 은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 테카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 R_1 은 폴리에틸렌 글리콜 폴리머인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

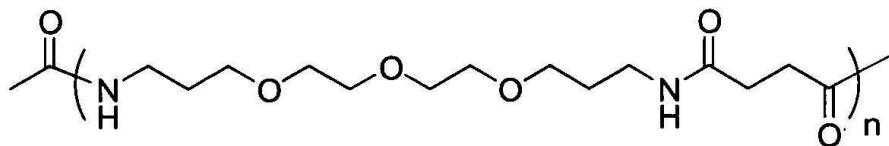
제 4 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜 폴리머는 2000 ~ 35,000 달톤의 분자량을 가지는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜 폴리머는 다음과 같은 구조를 가지는 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물:



상기 식에서, n 은 1 ~ 100 사이이다.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 n 은 1 ~ 5 사이인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 R_2 는 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$ [여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 및 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨]인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 R_3 및 R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 AA는 서열 ID 번호 4, 서열 ID 번호 5, 서열 ID 번호 6, 서열 ID 번호 7, 서열 ID 번호 8, 서열 ID 번호 9, 서열 ID 번호 10, 서열 ID 번호 11, 서열 ID 번호 12, 서열 ID 번호 13, 서열 ID 번호 14, 서열 ID 번호 15, 서열 ID 번호 16, 서열 ID 번호 17, 서열 ID 번호 18, 서열 ID 번호 19, 서열 ID 번호 20, 서열 ID 번호 21, 서열 ID 번호 22, 서열 ID 번호 23, 서열 ID 번호 24, 서열 ID 번호 25, 서열 ID 번호 26, 서열 ID 번호 27, 서열 ID 번호 28, 서열 ID 번호 29, 서열 ID 번호 30, 서열 ID 번호 31, 및 서열 ID 번호 32로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열 중의 하나에 포함되어 있는 인접 아미노산 서열인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 임체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 리포솜, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 스폰지, 소포, 교질입자, 밀리스피어, 마이크로스피어, 나노스피어, 리포스피어, 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 밀리입자, 마이크로입자 및 나노입자로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 운반 시스템 또는 지속 방출 시스템에 혼입되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 임체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 활석, 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린과 같은 유기 폴리머 또는 고상 무기물 운반체 상에 흡착되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 밤, 품, 로션, 젤, 수알코올 용액, 바르는 약(liniment), 세럼, 비누, 샴푸, 고약, 무스, 연고, 파우더, 바, 펜슬, 스프레이 및 에어로솔로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제(formulation)를 제공하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 메이크업 라인 제품에 혼입되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 직물, 부직포 또는 의료 수단에 혼입되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 직물, 부직포 또는 의료 수단은 봉대, 거즈, T-셔츠, 스타킹, 양말, 내의류, 거들, 장갑, 기저귀, 압박봉대, 드레싱, 침대 스프레드, 타월렛, 히드로겔, 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로일렉트릭 패치 및 안면 마스크로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 0.00000001 중량% ~ 20 중량%의 농도인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 0.0001 중량% ~ 5 중량%의 농도인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

산화방지제, NO-신타아제 억제제, 피부이완제, 소염제, 진통제, 살균제, 항균제 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 활성 성분을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

국소, 경장(enteral) 또는 비경구적 경로에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

국소, 경피, 입, 코 또는 흡입 경로에 의하거나, 근육내, 동맥내, 복막내 또는 피하 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 국소 또는 경피성 투여는 이온도입치료, 초음파치료, 전기천공법, 물리적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료, 미세주입법, 압력에 의한 주입, 마이크로일렉트릭 패치 또는 이들의 조합에 의해서 행해지는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

상기 통증 및/또는 염증은 신경병증성 통증, 염증성 통증, 내장 통증, 복통, 소화기 계통의 통증, 호흡기 계통의 통증, 비뇨생식기 계통의 통증, 내분비 계통의 통증, 심장통, 혀장통, 장 통증, 위 통증, 비장 통증, 혈관통증, 과민성 대장 증후군, 긴장형 두통, 부비동염(sinusitis)으로 인한 두통, 편두통, 안통, 안구건조증, 외과적 절개로 인한 수술후 통증, 뼈에 임플란트 식립으로 인한 수술후 통증, 골 대체로 인한 수술후 통증, 감염으로 인한 수술후 통증, 암으로 인한 통증, 골암으로 인한 통증, 양성 골종양과 관련한 통증, 유골골종과 관련한 통증, 골모세포종과 관련한 통증, 암 치료로 인한 통증, 근골격 통증, 경직성 근육통, 섬유근육통, 신경통, 자궁경부 이형증으로 인한 목 통증, 배통(back pain), 요통, 좌골 신경통, 신경성 염증, 피부염, 민감성 피부, 아토피피부염, 접촉성 피부염, 기저귀 발진, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 대상포진후 신경통, 말초신경병증, 환상통, 이질통, 손목터널 증후군으로 인한 통증, 화상 통증, 감각이상, 안면 통증, 삼차신경통, 당뇨로 인한 신경병증성 통증, 문신 또는 문신제거로 인한 통증, 건막류로 인한 통증, 고환 통증, 근막통, 방광통증, 요로 통증, 외음부 통증, 질 통증, 음낭 통증, 회음부 통증, 골반 통증, 외과수술 후, 펠스꽝 요법(IPL; 강한 펠스꽝)으로 치료 후, 펠스 단색꽝 요법(레이저)으로 치료 후, 화학적 박리제로 치료 후 또는 태양광이나 극도의 저온 또는 고온에의 과다 노출과 같은 공격적인 외부 물질에 과다 노출 후 통증이나 피부 자극으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

통증 및 염증 치료에 사용하기 위한, 하기 화학식 1을 가지는 팹티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 및 화장품 용으로 및 약학적으로 허용가능한 염에 있어서,

[화학식 1]

$R_1 - AA - R_1$

AA는 아미노산 서열 서열 ID 번호 1에 포함되어 있는 3 ~ 40개의 인접 아미노산의 서열이며,

R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬기 및 $R_5-C(O)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

R_5 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릭, 및 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 팹티드.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_2 \sim C_{24}$ 지방족기, 치환 또는 비치환 $C_2 \sim C_{24}$ 알리시클릴기, 또는 $R_5-C(O)-$ [여기서, R_5 는 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 또는 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기임]인 것을 특징으로 하는 팹티드.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 R_1 은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 27

제 24 항에 있어서,

상기 R_1 은 폴리에틸렌 글리콜 폴리머인 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 28

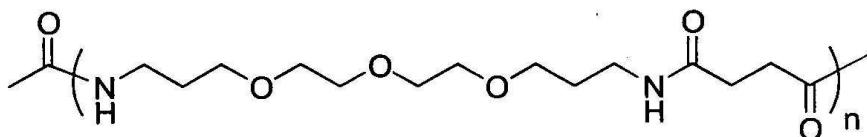
제 27 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜 폴리머는 2000 ~ 35,000달톤의 분자량을 가지는 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌 글리콜 폴리머는 다음과 같은 구조를 가지는 화합물인 것을 특징으로 하는 웨티드:



상기 식에서, n 은 1 ~ 100 사이이다.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 n 은 1 ~ 5 사이인 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 31

제 24 항에 있어서,

상기 R_2 는 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$ [여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 C_1 ~ C_{24} 지방족기, 및 치환 또는 비치환 C_1 ~ C_{24} 알리시클릴기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨]인 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

상기 R_3 및 R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 웨티드.

청구항 33

제 24 항에 있어서,

상기 AA는 서열 ID 번호 4, 서열 ID 번호 5, 서열 ID 번호 6, 서열 ID 번호 7, 서열 ID 번호 8, 서열 ID 번호 9, 서열 ID 번호 10, 서열 ID 번호 11, 서열 ID 번호 12, 서열 ID 번호 13, 서열 ID 번호 14, 서열 ID 번호 15, 서열 ID 번호 16, 서열 ID 번호 17, 서열 ID 번호 18, 서열 ID 번호 19, 서열 ID 번호 20, 서열 ID 번호 21, 서열 ID 번호 22, 서열 ID 번호 23, 서열 ID 번호 24, 서열 ID 번호 25, 서열 ID 번호 26, 서열 ID 번호

27, 서열 ID 번호 28, 서열 ID 번호 29, 서열 ID 번호 30, 서열 ID 번호 31, 및 서열 ID 번호 32로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열 중의 하나에 포함되어 있는 인접 아미노산 서열인 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 34

제 24 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 1을 가지는 웹티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 리포솜, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 스폰지, 소포, 교질입자, 밀리스피어, 마이크로스피어, 나노스피어, 리포스피어, 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 밀리입자, 마이크로입자 및 나노입자로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 운반 시스템 또는 지속 방출 시스템에 혼입되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 35

제 24 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

활석, 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린과 같은 유기 폴리머 또는 고상 무기물 운반체 상에 흡착되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 36

제 24 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,

크림, 다중 에멀젼, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 밤, 폼, 로션, 젤, 수알코올 용액, 바르는 약, 세럼, 비누, 샴푸, 고약, 무스, 연고, 파우더, 바, 웬슬, 스프레이 및 에어로솔로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제에 함유되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 37

제 24 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

메이크업 라인 제품에 혼입되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 38

제 24 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서,

직물, 부직포 또는 의료 수단에 혼입되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

상기 직물, 부직포 또는 의료 수단은 봉대, 거즈, T-셔츠, 스타킹, 양말, 내의류, 거들, 장갑, 기저귀, 압박붕대, 드레싱, 침대 스프레드, 타월렛, 허드로겔, 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로일렉트릭 패치 및/또는 안면 마스크로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 40

제 24 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

0.00000001 중량% ~ 20 중량%의 농도로 조성물에 함유되는 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

상기 조성물 중 농도는 0.0001 중량% ~ 5 중량%인 것을 특징으로 하는 웹티드.

청구항 42

제 24 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

산화방지제, NO-신타아제 억제제, 피부이완제, 소염제, 진통제, 살균제, 항균제 또는 그 혼합물로 이루어진 그

룹으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 활성 성분을 함유하는 조성물에 혼입되는 것을 특징으로 하는 웹 티드.

청구항 43

제 24 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,
국소, 경장 또는 비경구적 경로에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 웹 티드.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

국소, 경피, 입, 코 또는 흡입 경로에 의하거나, 근육내, 동맥내, 복막내 또는 피하 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 웹 티드.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

상기 국소 또는 경피성 투여는 이온도입치료, 초음파치료, 전기천공법, 물리적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료, 미세주입법, 압력에 의한 주입, 마이크로일렉트릭 패치 또는 이들의 조합에 의해서 행해지는 것을 특징으로 하는 웹 티드.

청구항 46

제 24 항에 있어서,

상기 통증 및/또는 염증은 신경병증성 통증, 염증성 통증, 내장 통증, 복통, 소화기 계통의 통증, 호흡기 계통의 통증, 비뇨생식기 계통의 통증, 내분비 계통의 통증, 심장통, 혀장통, 장 통증, 위 통증, 비장 통증, 혈관 통증, 과민성 대장 증후군, 긴장형 두통, 부비동염으로 인한 두통, 편두통, 안통, 안구건조증, 수술후 통증, 외과적 질개로 인한 수술후 통증, 뼈에 임플란트 식립으로 인한 수술후 통증, 골 대체로 인한 수술후 통증, 감염으로 인한 수술후 통증, 암으로 인한 통증, 골암으로 인한 통증, 양성 골종양과 관련한 통증, 유골골종과 관련한 통증, 골모세포종으로 인한 통증, 암 치료로 인한 통증, 근골격 통증, 섬유근육통, 신경통, 자궁경부 이형증으로 인한 목 통증, 배통, 요통, 좌골 신경통, 신경성 염증, 피부염, 민감성 피부, 아토피피부염, 접촉성 피부염, 기저귀 발진, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 대상포진후 신경통, 말초신경병증, 환상통, 이질통, 손목터널 증후군으로 인한 통증, 화상 통증, 감각이상, 안면 통증, 삼차신경통, 당뇨로 인한 신경병증성 통증, 문신 또는 문신제거로 인한 통증, 건막류로 인한 통증, 고환 통증, 근막통, 방광 통증, 요로 통증, 외음부 통증, 질 통증, 음낭 통증, 회음부 통증, 골반 통증, 외과수술 후, 펠스꽝 요법(IPL; 강한 펠스꽝)으로 치료 후, 펠스 단색꽝 요법(레이저)으로 치료 후, 화학적 박리제로 치료 후 또는 태양광이나 극도의 저온 또는 고온에의 과다 노출과 같은 공격적인 외부 물질에 과다 노출 후 통증이나 피부 자극으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 웹 티드.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 통증 및/또는 염증의 치료를 위한, 바람직하게는 급성 통증, 만성통증, 염증성 통증, 암 또는 암치료에 의해 유발되는 통증, 내장 통증, 신경병증성 통증, 대상포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 삼차 신경통, 편두통 및 섬유근육통 (fibromyalgia)의 치료를 위한 조성물에 관한 것이다. 본 조성물은 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도되는 서열을 갖는 적어도 하나의 웹 티드 또는 이것의 화장품용으로 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효량 함유한다.

배경 기술

[0002]

통증은 심각한 사회적 및 경제적 문제를 표출한다. 일일 기준으로 2백만명 이상이 일시적인 또는 만성적인 고통스러운 감각으로 인하여 무기력한 것으로 추산되고 있다. [Williams, M., Kowaluk, E.A. and Arneric

S.P(1999) "Emerging Molecular approaches to pain therapy", *J. Med. Chem.* 42, 1481-1500]. 분명한 예는 암, 편두통, 관절염, 화상, 사고 및 수술로 고통받는 환자가 경험하는 통각과민(hyperalgesia)이다. 효과적으로 치료되지 못하는 통증은 사람을 황폐화시키고 사람의 역량을 감쇄시키며 운동성도 감퇴시키고 수면 장애를 유발하여 생활의 질을 현저히 저하시킨다. 이러한 문제의 심각성에도 불구하고, 통증 증상 및 그 진행을 대적, 예방 및/또는 최소화하기 위한 의약 제품은 매우 제한적인데, 그 일부 원인은 작용대상인 특정 치료 타겟의 결여 및 통증의 전달을 막개하는 대사 경로에 대한 무지 때문이다.⁴

[0003]

우리 신체의 완전성은 고도로 특수화된 두 시스템, 즉 면역계 및 신경계의 적절한 연결 작동에 의해 지속된다. 물리적 또는 화학적 성질의 유해 자극에 의해 조직 손상이 발생된 경우, 두 시스템은 협력하여 손상이 확산되는 것을 막고 손상 부위를 신속하게 회복시키기 위해 영향을 받은 부위를 민감하게 만드는 역할을 한다. [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptor", Oxford University Press]. 이 과정이 염증이라 부르는 증상이며, 두 가지 타입 중의 하나, 즉 주로 면역계에 의해 막개되는 체액성 타입이거나, 신경계에 의해 유발되는 신경성 타입이다. 어느 쪽이든, 한가지 중요한 양상은 두 가지 타입의 염증이 서로를 강화시키고, 그럼으로써 염증 과정에 수반되는 통증의 경험을 증대시킨다.

[0004]

통각은 통각수용체 뉴런이라고 알려져 있는 일련의 감각 뉴런의 말초 종말(peripheral terminal)이 화학적, 기계적 또는 열적 유해 자극에 의해 활성화될 때 시작된다. 통각수용체 뉴런은 조직 손상에 대한 정보를 척수 및 뇌의 통각 처리 중추로 전달한다. [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptor", Oxford University Press; Baranauskas, G. and Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" *Prog. Neurobiol.* 54, 349-365; Richardson, D.J. and Vasko, M.R.(2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 839-845]. 통각수용체의 중요한 특징은 통각수용체가 주로 일차 구심성 뉴런(primary afferent neuron)이지만 일단 활성화되면 P물질(substance P; SP), 칼시토닌 관련 펩티드(CGRP), 히스타민, ATP, 글루타메이트 및 브라디키닌(BK)와 같은 통증 유발 및 염증 유발 분자를 방출시킴으로써 원심성 기능을 발휘할 수 있다는 점이다. 이러한 분자들은 인접하는 뉴런 뿐만 아니라 비만 세포, 호중구 및 혈소판과 같은 다른 세포 타입의 자가 분비 및 주변 분비 활성화를 촉진시킨다. 이렇게 활성화되면, 주변의 비뉴런 세포는 뉴로트로핀(NGF), 시토킨(α -TNF, IL1- β , IL-6), 프로스 타그란딘, 류코트리엔(leukotriene), 및 염증성 수프(inflammatory soup)에 산성을 부여하는 프로톤을 방출한다. 이러한 모든 인자는 통각수용체에 작용하여 국소적 염증 또는 신경성 염증을 증가시키고, 통각수용체 자극 또는 말초 감작(peripheral sensitization)을 변화시키며, 35 ~ 40°C의 온화한 온도와 같은 사소한 유해 자극에 극심하게 반응하는 현상인 통각과민, 또는 약한 바람과 같은 유해하지 않은 자극에 통증을 유발하는 현상인 이질통(allodynia)과 같이 손상 부위에 가해지는 자극에 대한 인지의 변화를 초래한다. [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptor", Oxford University Press; Baranauskas, G. and Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" *Prog. Neurobiol.* 54, 349-365; Richardson, D.J. and Vasko, M.R.(2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 839-845; Brune,K. and Handweker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: Molecular mechanisms and clinical implications" *Progress in Pain Research and Management*, vol 30. IASP Press. Seattle]. 말초 통각수용체의 지속적인 자극은 중추 감작 과정을 선도하는 척수의 레벨의 시냅스 변화(synaptic change)를 유발하며, 이로써 염증 부위의 통증 인지를 증가시킨다. [Richardson, D.J. and Vasko, M.R.(2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 839-845; Brune,K. and Handweker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: Molecular mechanisms and clinical implications" *Progress in Pain Research and Management*, vol 30. IASP Press. Seattle].

[0005]

신경성 염증의 분자 및 세포 기본형과 염증 막개체에 의한 조절에 대해서는 널리 알려져 있지 않다. 그 이유는 주로 통각수용체에 관여하는 여러 수용체의 분자 본질에 대한 정보가 부족하고 신호전달 경로가 불확실하기 때문이다. 그러나, 염증성 수프의 성분이 뉴런 흥분성(neuronal excitability)을 변화시키는 기전은 통각수용체의 표면에서 이온 채널과의 상호작용을 통해 직접적으로, 또한 세포내 일련의 단계적 변화를 통해 간접적으로 유발될 수 있다는 사실이 알려져 있다. [Richardson, D.J. and Vasko, M.R.(2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 839-845; Brune,K. and Handweker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: Molecular mechanisms and clinical implications" *Progress in Pain Research and Management*, vol 30. IASP Press. Seattle]. 따라서, BK, NGF 및 인터루킨은 환경적 자극을 변환하거나 및/또는 뉴런 유전자의 발현(특히, 만성 염증성 과정)을 조절하는 막 수용체를 변경시킬 수 있는 PKC 및 PKA 쿼나제 단백질을 활성화시키는 대사 경로를 활성화시킴으로써 그 기능을 발휘한다. 세포내 신호전달 경로의 타겟 수용

체에는 Na^+ 이온과 화학적 및 온도 유해 자극의 감각 통합체인 TRPV1의 수용체에 선택적인 전압에 의해 활성화되는 채널 뿐만 아니라 기계적자극 채널도 포함된다. 이러한 수용체의 활성화는 통각수용체의 구심성 및 원심성 기능을 자극하는 활성 잠재성을 촉발시키며, 이로써 말초 및 중추 감각의 증가를 유발한다. 따라서, 이러한 모든 관찰 정보는 급성 및 만성 염증 증상이 있는 신경성 또는 신경학적 염증에 중요한 역할을 한다. 결과적으로, 신경성 염증의 크기를 감소시키는 화합물은 소염 및 진통 활성을 발휘할 것이다. 따라서, 예를 들어, TRPV1, Na^+ 채널, 브라디키닌 수용체 또는 퓨린계 수용체와 같은 관련 뉴런 수용체는 강력한 소염 및/또는 진통제로서 역할을 할 것이다. 이러한 증거는 TRPV1 수용체의 길항제이다.[Garcia-Martinez, C., Planells-Cases, R., Fernandez, A.M. Royo, M., Albericio, F., Messeguer, A., Perez-Paya, E., Carreno, C. and Ferrer-Montiel, A. (2003) "Small molecules targeting the TRPV1 complex as new drugs for pain management" Drugs of the Future 28, 15-23].

[0006]

이러한 정보에도 불구하고, 현재 소염 및/또는 진통 화합물은 아스피린이나 이부프로펜과 같은 비스테로이드계 소염약(NSAIDs) 및 모르핀과 같은 마약에 한정되어 있다. NSAIDs는 그 유용성을 제한시키는 부작용이 있다. 즉, 한편으로는 복용량의 증가에 따른 활성의 최고한도까지 통증을 감소시키지 못하고, 다른 한편으로는 장내관에 자극을 유발시킬 수 있으며, 그럼으로써 장기간 복용시 위궤양을 유발시킬 수 있다. 이러한 현상은 실제로 만성 관절염 질환으로 인해 NSAIDs를 매일 자주 복용하는 고령 환자에게는 위험할 수 있다. 불행하게도, 오피오이드(opioid)도 변비, 호흡기 계통 기능저하와 같은 원치않는 부작용 및 환각, 마취 및 중독과 같은 정신에 영향을 주는 부작용이 있다. 이러한 부작용은 치료에 사용되는 양과 유사한 양만큼 유발되므로 환자에 대한 투여량이 엄격하게 제한되며, 이는 종종 말기 환자의 치료를 어렵게 만드는 것을 의미한다.

[0007]

따라서, 통증을 치료하기 위한 의약 제품에 대한 필요성이 크게 대두되고 있다.

[0008]

그러나, 신경성 염증의 분자 기본형은 뉴런 수용체의 레벨의 기능 이외에도, 면역 및 신경계를 자극시키는 원인인 CGRP, P 물질, L-글루타메이트, ATP, 히스타민 등과 같은 염증 유발(또는 통증 유발) 신경물질의 방출을 차단 또는 방해하는 것과 같은 추가적인 치료 타겟에도 관여한다. 통증 유발 뉴런 물질은 Ca^{2+} 양이온에 의존적인 세포외방출(exocytosis) 기전을 통해 방출되며 SNARE 단백질에 의해 매개된다. [Bennett, M.K. and Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 2559-2563; Sudhof, T.C. (1995) "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interaction" Nature 375, 645-653; Yang, Y., Xia, Z., and Liu, Y. (2000) "SNAP25 functional domains in SNARE core complex assembly and glutamate release of cerebellar granule cells" J. Biol. Chem. 275, 29482-29487; Brunger, A.T. (2001) "Structure of proteins involved in synaptic vesicle fusion in neurons" Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 30, 157-171; Chen, Y.A. and Scheller, R.H. (2001) "SNARE-mediated membrane fusion" Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2, 98-106].

[0009]

SNAP-25 단백질을 파괴하는 뉴런성 세포외방출(neuronal exocytosis)의 잠재성 억제제인 보툴리눔 톡신 A의 피하 투여[Bennett, M.K. and Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 2559-2563; Sudhof, T.C. (1995) "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interaction" Nature 375, 645-653]가 화학적 자극제인 포르말린의 족부 투여(intraplantar administration)에 의해 유발되는 통증을 감소시킨다는 사실은 당해 분야에 알려져 있다 [Cui, M., Khanijou, S., Rubino, J. and Aoki, K.R. (2004) "Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain" Pain 107, 125-133].

[0010]

다양한 형태의 통증을 치료하기 위한 여러 다른 유형의 보툴리눔 톡신의 개발에 대해서는 당해 분야 기술에 알려져 있는데, 예를 들어, 특히 미국 특허 제 7,381,700 호, 미국 특허 제 7,374,769 호, 미국 특허 제 7,361,358 호, 미국 특허 제 7,294,339 호, 미국 특허 제 7,255,866 호, 미국 특허 제 7,211,262 호, 미국 특허 제 7,12,763 호, 미국 특허 제 7,091,176 호, 미국 특허 제 7,067,137 호, 미국 특허 제 6,887,476 호, 미국 특허 제 6,869,610 호, 미국 특허 제 6,838,434 호, 미국 특허 제 6,776,992 호, 미국 특허 제 6,641,820 호, 미국 특허 제 6,623,742 호, 미국 특허 제 6,565,870 호, 미국 특허 제 6,500,436 호, 미국 특허 제 6,464,986 호, 미국 특허 제 6,458,365 호, 미국 특허 제 6,423,319 호, 미국 특허 제 6,372,226 호, 미국 특허 제 6,333,037 호, 미국 특허 제 6,235,289 호, 미국 특허 제 6,113,915 호 및 미국 특허 제 5,714,468 호에 그 치료적 용도가 기술되어 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0011]

그러나, 보툴리눔 톡신의 고유 독성은 광범위한 투여량의 범위로 투여시 면역 반응, 두통, 오심, 근육 마비 또

는 약화, 호흡 장애 및 매우 심한 경우 치료 대상자의 사망과 같은 원치않는 부작용을 유발한다[FDA News, February 8, 2008, "FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use"; Cote, T.R., Mohan, A.k., Polder, J.A., Walton, M.K. and Braun, M.M.(2005) "Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases" J. Amer. Acad. Derm. 53 (3), 407-415]. 높은 치료 비용과 함께 이러한 심각한 부작용은 통증 및/또는 염증 치료를 위한 보툴리눔의 용도를 엄격히 제한하게 만들므로, 따라서 적절한 치료법이 없는 만성 증상 및/또는 질환으로 분류하게 된다. 그러므로, 보툴리눔 특신의 기능을 그대로 가지면서도 면역 반응을 유도하지 않고 부작용이 거의 없으며 제조 비용이 저렴한 화합물을 사용하는 안전한 치료 대체 방법을 찾아야 할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012]

본 발명의 출원자는 뉴런성 세포외방출에 필요한 SNARE 복합체의 형성을 방해함으로써 소염 및/또는 진통 활성을 나타내며 보툴리눔 특신을 사용하는 치료에 의해 발생되는 문제점을 해소할 수 있는 화합물이 존재한다는 것을 알게 되었다. SNARE 복합체를 형성하는 단백질의 서열로부터 유도되는 특정 펩티드는 뉴런성 세포외방출을 억제시킬 수 있다는 사실이 당해 분야에 알려져 있으며, 이러한 펩티드에는 예를 들어, SNAP-25 단백질의 아미노 및 카르복실 도메인으로부터 유도되는 펩티드[Apland, J.P., Biser, J.A., Adler, M., Ferrer-Montiel, A.V., Montal, M., Canaves, J.M. and Filbert, M.G. (1999) "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplysia synapse" J. Appl. Toxicol. 19, Suppl. 1, S23-S26; Mehta, P.P., Batternger, E., and Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} - dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel, A.V., Gutierrez, L.M., Apland, J.P., Canaves, J.M., Gil, A., Viniegra, S., Biser, J.A., Alder, M., and Montal, M. (1998) "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" FEBS Lett. 435, 84-88; Gutierrez, L.M., Canaves, J.M., Ferrer-Montiel, A.V., Reig, J.A., Montal, M. and Viniegra, S. (1995) "Peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca^{2+} - dependent exocytosis in chromaffin cells" FEBS Lett. 372, 39-43; Gutierrez, L.M., Viniegra, S., Rueda, J., Ferrer-Montiel, A.V., Canaves, J.M. and Montal, M. (1997) "Peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells" J. Biol. Chem. 272, 2634-2639; Blanes-Mira, C., Valera, E., Fernandez-Ballester, G., Merino, J.M., Viniegra, S., Gutierrez, L.M., Perez-Paya, E., and Ferrer-Montiel, A. (2004) "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 88, 124-135], 신탕신의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드[Martin, F., Salinas, E., Vazquez, J., Soria, B. and Reig, J.A. (1996) "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca^{2+} - but not for guanosine 5'-[gamma-thio]thriphosphate-induced secretion" Biochem. J. 320, 201-205], 시냅토브레빈의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드[Cornile, F., Deloye, F., Fournie-Zaluski, M.C., Roques, B.P. and Poulain, B. (1995) "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" J. Biol. Chem. 270, 16826-16830], 시냅토타그민의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드[Mehta, P.P., Batternger, E. and Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} - dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10471-104], 및 스내핀 단백질의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드[Ilardi, J.M., Mochida, S. and Sheng, Z.H. (1999) "Synap: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" Nat. Neurosci. 2, 119-124]가 포함된다. 유사하게, 뉴런성 세포외방출을 방해함으로써 SNARE 복합체의 형성을 억제할 수 있는 합성 펩티드도 또한 합리적 디자인에 의해 또는 합성 화학 라이브러리의 스캐닝에 의해 제조될 수 있다[Blanes-Mira, C., Pastor, M.T., Valera, E., Fernandez-Ballester, G., Merino, J.M., Gutierrez, L.M., Perez-Paya, E., and Ferrer-Montiel, A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis from an α -helix-constrained combinational library" Biochem. J. 375, 159-166].

[0013]

이러한 타입의 화합물은 그 산업적 이용이 제한된다. 화장품 업계에서는 표정 주름의 생성을 예방 및 치료하기

위한 전용 목적으로 보툴리눔 톡신의 작용을 모방한 화합물의 개발에 상당한 노력을 기울이고 있다[Blanes-Mira, C., Clemente, J., Jodas, G., Gil, A., Fernandez-Ballester, G. Ponsati, B., Gutierrez, L.M., Perez-Paya, E., and Ferrer-Montiel,A. (2002) "주름 방지 활성을 갖는 합성 헥사펩티드(Argireline®)] Int. J. Cosmet. Sci. 24, 303-310]. 특히, 유럽특허 출원 EP1180524 A1 및 WO2008/049945(Lipotec, S.A.)은 주름 방지 효과를 갖는, 아미노 및/또는 카르복시-말단에서 유리되거나 수정된 SNAP-25 단백질의 아미노 말단 단편으로부터 유도되는 펩티드에 대해 기술하고 있으며, 또한 국제 출원 WO97/34620은 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열, 특히 그 카르복시 말단이나, 또는 뉴런 세포외방출을 방해할 수 있는 시냅토브레빈 또는 신타신의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드에 대해 기술하고 있다.

[0014] 상기 특히 출원서들 중 그 어느 것도 SNAP-25 단백질로부터 유도되는 펩티드를 진통제 및/또는 소염제로서로서 사용하거나, 특히 통증 및/또는 염증의 치료에 사용하는 것에 대한 언급이 없다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 뉴런 세포외방출을 억제하는 SNAP-25 단백질로부터 유도되는 펩티드가 소염 및/또는 진통 효과를 가진다는 것을 입증함으로써 현재 그 필요성에 대한 해법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 본 발명의 펩티드가 열 통각파민 활성에 대한 효과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 서열 ID 번호 1으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열에 포함되어 있는 3 ~ 40개의 인접 아미노산의 서열을 갖는 적어도 하나의 펩티드를 함유하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 통증 및/또는 염증 치료를 위한 간단하고 효과적이며 위험성이 없는 방법을 제공한다.

[0018] 이에 따라, 본 발명의 첫번째 특징은 유효량의 적어도 하나의 하기 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체 및 그 라세믹 또는 비-라세믹 혼합물, 및 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 통증 및/또는 염증 치료용 조성물에 관한 것이다:

[화학식 1] $R_1 - AA - R_1$

[0020] 이 식에서, AA는 아미노산 서열 서열 ID 번호 1에 포함되어 있는 3 ~ 40개의 인접 아미노산의 서열이며,

[0021] R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 $R_5-C(0)-$ 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0022] R_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

[0023] 여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0024] R_5 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릭, 및 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

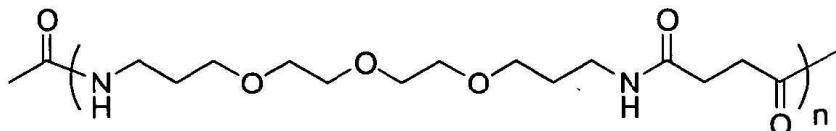
[0025] 일 특정 실시예에서, 통증 및/또는 염증 치료용 조성물은 화장품 또는 약제 조성물이다.

[0026] 또 다른 특정 실시예에서, AA는 아미노산 서열 서열 ID 번호 1에 포함되어 있는 3 ~ 30개의 인접 아미노산의 서열이다.

[0027] 또 다른 특정 실시예에서, 화학식 1로 표현되는 펩티드의 바람직한 구조는 다음과 같은 구조이다. 즉, R_1 이 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_2 \sim C_{24}$ 지방족기, 치환 또는 비치환 $C_2 \sim C_{24}$ 알리시클릴기, 또는 $R_5-C(0)-$ [여기서, R_5

는 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 또는 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기임]이며, R_2 가 $-NR_3R_4$, 또는 $-OR_3$ [여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 및 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨]이다.

[0028] 또 다른 특정 실시예에서, 가장 바람직한 구조는 R_1 이 폴리에틸렌 글리콜 폴리머인 화합물이다. 더욱 바람직한 구조는 폴리에틸렌 글리콜 폴리머가 다음과 같은 구조를 가지는 화합물이다:



[0029]

[0030] 상기 구조식에서, n 은 1 ~ 100이며, 가장 바람직한 범위는 1 ~ 5이다.

[0031] 또 다른 특정 실시예에서, 바람직한 구조는 R_1 이 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일인 화합물이다.

[0032] 또 다른 특정 실시예에서, 바람직한 구조는 R_3 및 R_4 가 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물이다.

[0033] 본 발명의 조성물에 함유되는 웨티드는 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 웨티드를 구성하고 있는 아미노산들은 서로 독립적으로 L-배열(L-configuration) 또는 D-배열을 가질 수 있으며, 라세미 화합물일 수도 있다. 그러므로, 비대칭 탄소의 수 및 어떤 이성질체 또는 이성질체 혼합물이 존재하느냐에 따라서, 이성질체 혼합물 뿐만 아니라, 라세미 화합물 또는 부분입체이성질체 혼합물, 혹은 순수 입체이성질체 또는 거울상 이성질체를 얻을 수 있다. 본 발명의 조성물에 함유되는 웨티드의 바람직한 구조는 순수 이성질체, 즉, 입체이성질체 또는 거울상 이성질체이다.

[0034] 본 발명의 문맥내에서, "비환형 지방족기"라는 용어는 본 발명에서 예를 들어, 선형 또는 분지형 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 포함하는 의미이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] "알킬기"라는 용어는 본 발명에서 탄소 원자를 1 ~ 24개, 바람직하게는 1 ~ 16개, 보다 바람직하게는 1 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 1 ~ 12개, 특히 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 가지는 선형 또는 분지형 포화기로서, 단일 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 헵틸, 옥틸, 데실, 도데실, 라우릴, 헥사데실, 옥타데실, 아밀, 2-에틸헥실, 2-메틸부틸, 5-메틸헥실기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0036] "알케닐기"라는 용어는 본 발명에서 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는, 2 ~ 24개, 바람직하게는 2 ~ 16개, 보다 바람직하게는 2 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 2 ~ 12개, 특히 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 기로서, 공액 또는 비공액화되고 단순 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 비닐, 올레일, 리놀레일기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0037] "알키닐기"라는 용어는 본 발명에서 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는, 2 ~ 24개, 바람직하게는 2 ~ 16개, 보다 바람직하게는 2 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 2 ~ 12개, 특히 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 기로서, 공액 또는 비공액화되고 단순 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 에티닐기, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 펜티닐, 예를 들면 1-펜티닐기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0038] "알리시클릴기"라는 용어는 본 발명에서 예를 들어, 시클로알킬기, 시클로알케닐기 또는 시클로알키닐기를 포함하는 의미이며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] "시클로알킬기"라는 용어는 본 발명에서 탄소 원자를 3 ~ 24개, 바람직하게는 3 ~ 16개, 보다 바람직하게는 3 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 3 ~ 12개, 특히 바람직하게는 3, 4, 5 또는 6개 가지는 모노- 또는 폴리환형 포화 지방족기로서, 단순 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 시클로헥실, 시클로헵틸, 메틸 시클로헥실, 디메틸 시클로헥실기, 옥타하나드로인텐, 데카하나드로나프탈

렌, 도데카하이드로 페날렌기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0040] "시클로알케닐기"라는 용어는 본 발명에서 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는, 5 ~ 24개, 바람직하게는 5 ~ 16개, 보다 바람직하게는 5 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 5 ~ 12개, 특히 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리환형 비방향족 지방족기로서, 공액 또는 비공액화되고 단순 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 시클로펜트-1-엔-1-일(cyclopent-1-en-1-yl)기 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] "시클로알키닐기"라는 용어는 본 발명에서 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는, 5 ~ 24개, 바람직하게는 5 ~ 16개, 보다 바람직하게는 5 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 5 ~ 12개, 특히 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 모노- 또는 폴리환형 비방향족 지방족기로서, 공액 또는 비공액화되고 단순 결합을 통해 분자의 잔기와 결합되어 있으며, 예를 들어, 시클로헥스-1-인-1-일(cyclohex-1-in-1-yl)기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0042] "아릴기"라는 용어는 본 발명에서 탄소 원자를 6 ~ 30개, 바람직하게는 6 ~ 18개, 보다 바람직하게는 6 ~ 10개, 더욱 바람직하게는 6 또는 10개 가지는 방향족기로서, 탄소-탄소 결합을 통해 결합되어 있거나 융합되어 있는 1, 2, 3 또는 4개의 방향족 고리로 구성되어 있으며, 예를 들어, 페닐, 마프틸, 디페닐, 이데닐, 페난트릴 또는 안드라닐, 아라킬기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0043] "아랄킬기"라는 용어는 본 발명에서 알킬기가 방향족기로 치환된 기로서 7 ~ 24개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들어, -(CH₂)₁₋₆-페닐, -(CH₂)₁₋₆-(1-나프틸), -(CH₂)₁₋₆-(2-나프틸), -(CH₂)₁₋₆-CH(페닐)₂ 기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0044] "헤테로시클릴기"라는 용어는 본 발명에서 적어도 하나의 고리 원자, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 예를 들어 질소, 산소 또는 황과 같이 탄소가 아닌 원자로서 포화되거나 또는 불포화된, 3 ~ 10개의 멤버로 이루어진 탄화수소 고리를 의미한다. 본 발명에 사용되는 헤테로사이클은 환형, 모노-환형, 비-환형 또는 트리-환형 시스템으로서, 융합 고리 시스템을 포함할 수 있으며, 헤테로시클릴기에서 질소 탄소 또는 황 원자가 임의 선택적으로 산화되거나, 질소 원자가 임의선택적으로 4급화되고 헤테로시클릭기는 부분적으로 또는 완전히 포화될 수도 있고 방향족일 수도 있다. 보다 바람직하게, 헤테로시클릭기는 5 또는 6개의 멤버로 이루어진 고리를 의미한다.

[0045] "헤테로아릴알킬기"라는 용어는 본 발명에서 알킬기가 치환 또는 비치환 방향족 헤테로시클릴기로 치환된 기로서, 이때 알킬기는 1 ~ 3개의 탄소원자를 가지고 방향족 헤테로시클릴기는 2~ 24개의 탄소 원자와 1 ~ 3개의 탄소가 아닌 원자를 가지는 기를 의미하며, 예를 들어, -(CH₂)₁₋₆-이미다졸일, -(CH₂)₁₋₆-트리아졸일, -(CH₂)₁₋₆-티에닐, -(CH₂)₁₋₆-푸릴, -(CH₂)₁₋₆-피롤리디닐기 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0046] 당해 기술 분야에서 상기 정의한 라디칼은 어느 정도의 치환이 존재한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 기 중 어떠한 기도 치환이 이루어질 수 있다. 본 발명의 기에 존재하는 치환기에 관한 문헌을 참조하면, 적어도 하나의 유효한 위치, 바람직하게는 1, 2 또는 3 위치, 보다 바람직하게는 1 또는 2 위치에서 특정기가 적어도 하나의 치환기로 치환될 수 있다는 것을 알 수 있다. 이러한 치환기에는 예를 들어, C₁ ~ C₄ 알킬기; 수산기; C₁ ~ C₄ 알콕실기; 아미노기; C₁ ~ C₄ 아미노알킬기; C₁ ~ C₄ 카르보닐옥실기; C₁ ~ C₄ 옥시카르보닐기; 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로겐, 시아노, 니트로기; 아지도(azido)기; C₁ ~ C₄ 알킬су포닐기; 티올(thiol)기; C₁ ~ C₄ 알킬티오기; 아릴옥시기, 예를 들면 페녹실기 -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c(여기서, R_b 및 R_c는 H, C₁ ~ C₄ 알킬기, C₂ ~ C₄ 알케닐기, C₂ ~ C₄ 알키닐기, C₃ ~ C₁₀ 시클로알킬기, C₆ ~ C₁₈ 아릴기, C₇ ~ C₁₇ 아랄킬기, 3 ~ 10개의 멤버로 이루어진 헤테로시클릭 또는 아미노 보호기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨) 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 본 발명의 문맥에서, "SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열"은 서열 ID 번호 1으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열 또는 아미노산 서열 단편; 또는 SNAP-25 단백질의 활성을 갖는 웹티드와 동일성을 가진다는 전제하에, 적어도 하나의 아미노산의 변이, 삽입, 삭제 또는 치환에 의하거나 유전 암호(genetic code)의 변성에 의해 서열 ID 번호 1 서열과 다른 아미노산 서열을 의미한다. 변이, 삽입 또는 치환은 유전적으로 암호화된 아미노산 또는 암호화되지 않은 아미노산, 천연 또는 비천연 아미노산에 의해 유발될 수 있으며, 이러한 아미노산의 예를 들면 시트룰린, 오르니틴, 사르코신, 테스모신, 노르발린, 4-아미노부티르

산, 2-아미노부티르산, 2-아미노이소부티르산, 6-아미노헥사논산, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, 2-아미노벤조산, 4-아미노벤조산, 4-클로로페닐알라닌, 2,3-디아미노프로페온산, 2,4-디아미노부티르산, 시클로세린, 카르니틴, 시스틴, 페니실라민, 피로글루탐산, 티에닐알라닌, 하이드록시프롤린, 알로-이소로이신, 알로-트레오닌, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 이소세린, 페닐글리신, 스타틴, 베타-알라닌, 노르로이신, N-메틸아미노산, 베타- 또는 감마-아미노산 및 그 유도체 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 비천연 아미노산의 목록은 논문 "Unusual amino acids in peptide synthesis"(Roberts D.C. and Vellaccio F.)에서; "The Peptides"(Vol 5 (1983), Chapter VI, Gross, E. and Meienhofer, J., Eds., Academic Press, New York, USA)에서; 또는 NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Implex, MayBridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories 또는 RSP Amino Acid Analogues와 같은 이 분야에 전문적인 회사의 광고 카탈로그에서 찾아볼 수 있다.

[0048] 서열 ID 번호 1으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도되는 웨티드 중에 바람직한 서열은 서열 ID 번호 2로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노-말단 부위 또는 서열 ID 번호 3으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 카르복시-말단 부위, 서열 ID 번호 4로 표현되는 10 ~ 22 잔기 사이의 부위, 보다 바람직하게는 서열 ID 번호 5로 표현되는 25 ~ 40 잔기 사이의 부위, 또는 서열 ID 번호 6으로 표현되는 65 ~ 81 잔기 사이의 부위, 서열 ID 번호 7로 표현되는 181 ~ 206 잔기 사이의 부위, 보다 정확하게는 서열 ID 번호 8로 표현되는 12 ~ 19 잔기 사이의 부위 또는 서열 ID 번호 9로 표현되는 26 ~ 38 잔기 사이의 부위, 또는 서열 ID 번호 10으로 표현되는 68 ~ 79 잔기 사이의 부위, 특정적으로는 서열 ID 번호 11로 표현되는 12 ~ 17 잔기 사이의 부위의 서열에 포함되어 있는 인접 아미노산의 서열을 갖는 웨티드이다.

[0049] 특히 바람직한 아미노산 서열은 서열 ID 번호 4, 서열 ID 번호 5, 서열 ID 번호 6, 서열 ID 번호 7, 서열 ID 번호 8, 서열 ID 번호 9, 서열 ID 번호 10, 서열 ID 번호 11, 서열 ID 번호 12, 서열 ID 번호 13, 서열 ID 번호 14, 서열 ID 번호 15, 서열 ID 번호 16, 서열 ID 번호 17, 서열 ID 번호 18, 서열 ID 번호 19, 서열 ID 번호 20, 서열 ID 번호 21, 서열 ID 번호 22, 서열 ID 번호 23, 서열 ID 번호 24, 서열 ID 번호 25, 서열 ID 번호 26, 서열 ID 번호 27, 서열 ID 번호 28, 서열 ID 번호 29, 서열 ID 번호 30, 서열 ID 번호 31, 및 서열 ID 번호 32로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열 중의 하나에 포함되어 있는 인접 아미노산 서열을 가지는 것이다.

[0050] 또한, 본 발명은 비가역적 화학 변성된 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도된 웨티드와 실질적으로 상동인 웨티드를 함유하는 조성물도 또한 포함한다. "실질적으로 상동인 웨티드"라는 용어는 본 발명에서 아미노산 서열이 상술한 서열과 60% 이상, 바람직하게는 80%, 보다 바람직하게는 95% 일치하는 것을 의미한다. "동일성 퍼센트"는 두개의 비교 아미노산 서열을 최적으로 배열(optimal alignment)한 후의 이들 아미노산 서열 사이의 동일한 아미노산의 퍼센트를 의미하는 것으로, 이 퍼센트는 순수한 통계적 수치이므로 두 아미노산 사이의 차이가 배열 중에 임의로 분포되어 있다. "최적 배열"이라는 용어는 아미노산 서열을 적절히 배열시킴으로써 동일성의 퍼센트를 보다 증가시킬 수 있는 배열 행위를 의미한다. 동일성 퍼센트는 비교되는 두개의 아미노산 서열에서 아미노산이 일치하는 곳인 동일 위치의 수를 측정한 다음, 동일 위치의 수를 비교되는 위치의 수로 나누고 나서 여기에 100을 곱함으로써 두 서열 사이의 동일성 퍼센트를 얻는 방식에 의해 산출될 수 있다. 두개의 아미노산 서열 사이의 서열 비교는 수동적으로 수행될 수도 있고, BLAST 알고리즘(Basic Local Alignment Search Tool)과 같은 소프트웨어에 의해 수행될 수 있으며, 이는 사이트(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>)에서 온라인상으로 활용할 수 있다.

[0051] 본 발명의 조성물의 웨티드의 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에서 "화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 일반적으로 동물, 특히 사람에게 사용되는 것으로 인식되는 염을 의미하는 것으로, 이에는 염기 첨가 염을 생성시키는데 사용되는 염으로서, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄염과 같은 무기염, 또는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌 디아민, 데탄올아민, 디에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘 또는 피페라진과 같은 유기염; 또는 산 첨가 염으로서, 예를 들어 아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말론산염, 말레산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 벤조산염, 아스파라진산염, 글루탐산염, 숙신산염, 올레산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 파모산염 또는 글루콘산염과 같은 유기염, 또는 염화물, 황산염, 봉산염 또는 탄산염과 같은 무기염 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능하다는 전제하에, 염의 특성은 중요한 요소가 아니다. 본 발명의 조성물의 웨티드의 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 얻을 수 있다[Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66, 1-19].

- [0052] 또한, 본 발명의 펩티드는 생체이용을 및 뇌혈관 장벽이나 상피 조직의 크로싱(crossing)의 용이성을 향상시키기 위해 가역적인 화학적 변성을 거칠 수 있다.
- [0053] 본 발명의 조성물에 함유되는 펩티드는 포유동물, 바람직하게는 사람의 몸의 작용 부위에 펩티드를 접촉시킬 수 있는 어떠한 수단에 의해서도 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 당해 분야의 숙련자에게 알려진 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다["Harry's Cosmeticology", 8th(sic) edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy". 20th edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].
- [0054] 본 발명의 조성물에 함유되는 펩티드는 그 서열의 특성 또는 그 서열이 가지고 있는 아미노- 및/또는 카르복시- 말단의 변성 가능성에 따라 물에 대한 용해성이 달라진다. 그러므로, 본 발명의 펩티드는 수용액 형태로 조성물에 흡입될 수 있으며, 물에 용해되지 않는 펩티드는 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 통상적인 용제, 예를 들어 에탄올, 프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 부틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 그 배합물(이에 한정되는 것은 아님) 내에서 용해화될 수 있다.
- [0055] 통증 및/또는 염증을 치료하기 위해 투여되어야 하는 본 발명의 조성물에 함유되는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량 뿐만 아니라 그 투여량은 연령, 환자 상태, 통증 및/또는 염증의 원인, 통증 및/또는 염증의 중증도, 투여 경로 및 횟수, 및 사용되는 펩티드의 특성을 포함한 여러 가지 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0056] "유효량"이라는 용어는 원하는 효과를 얻기에 충분한 적어도 하나의 비독성 펩티드의 양을 의미한다. 본 펩티드는 원하는 효과를 얻기에 효과적인 농도로 발명의 조성물에 사용되며, 바람직하게는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.00000001 중량% ~ 20 중량%, 보다 바람직하게는 0.000001 중량% ~ 20 중량%, 더욱 바람직하게는 0.0001 중량% ~ 10 중량%, 특히 바람직하게는 0.0001 중량% ~ 5 중량%의 농도로 사용된다.
- [0057] 또 다른 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물에 함유되는 펩티드는 운반 시스템 및/또는 지속 방출 시스템에 흡입될 수 있다.
- [0058] "운반 시스템"이라는 용어는 본 발명의 펩티드 유도체가 투여될 때 함께 사용되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 운반체를 의미한다. 이러한 운반체는 물, 오일 및 계면활성제와 같은 액체일 수 있으며, 이에는 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 물질, 예를 들어 땅콩 기름, 콩기름, 광유, 참기름, 피마자유, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 에테르 슬레이트, 슬레이트, 베타인, 글루코사이드, 말토사이드, 지방 알콜, 노녹시놀, 폴록사미, 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 엑스트로오스, 글리세롤 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. "Remington's Pharmaceutical Sciences"(E.W. Martin)에는 적절한 운반체로서의 희석제, 보조제 또는 부형제에 대해 기술되어 있다.
- [0059] "지속 방출"이라는 용어는 통상적인 의미로 사용되는 용어로서, 시간 주기 동안 화합물이 서서히 방출되도록, 바람직하게는(필수적이지는 않지만) 시간 주기에 걸쳐 화합물이 일정하게 방출되도록 해주는 화합물 운반 시스템을 의미한다.
- [0060] 운반 또는 지속 방출 시스템의 예를 들면, 리포솜, 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자, 스폰지, 소포, 교질입자, 밀리스피어, 마이크로스피어 및 나노스피어, 리포스피어, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼이 있으며, 활성 성분의 침투를 보다 향상시키거나 및/또는 약물동력학 및 약력학 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.
- [0061] 다른 일 특정 실시예에서, 지속 방출성 제제는 당해 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 이를 함유하는 조성물은 예를 들어, 점착성 패치 및 비점착성 패치를 포함한 국소 투여에 의해, 또는 예를 들어 경장(enteral) 또는 비경구적 경로와 같은 계통적 투여에 의해 투여될 수 있으며, 바람직하게는 본 발명의 조성물에 함유되는 펩티드가 비교적 일정량으로 방출되도록 해야 한다. 지속 방출성 제제에 함유되는 펩티드의 양은 예를 들어, 투여 부위, 본 발명의 조성물의 펩티드의 방출 동력학 및 지속시간, 뿐만 아니라 통증 및/또는 염증의 원인 및 중증도, 투여 경로 및 횟수, 및 사용되는 펩티드의 특성에 따라 달라질 것이다.
- [0062] 본 발명의 문맥에서, "경장 또는 비경구적"이라는 용어는 입, 코, 흡입, 직장 경로; 점착성 또는 비점착성 패치; 피하, 피부내, 혈관내 주입, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 유리체내(intravitreal), 척추, 두개내(intracranial), 관절내, 수강내 및 복막내 주입, 뿐만 아니라 어떠한 유사한 주사 또는 주입 기술도 포함한다.
- [0063] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 원하는 방식으로 조성물을 투여하는데 필수적인 허용가능한 운반

체 및/또는 보조제를 추가로 함유한다. 운반체 및/또는 보조제에는 부형제, 증점제, 희석제, 용제, 분산제, 동결 건조를 향상시키는 물질 또는 각각의 투여 경로에 적합한 보조제 등이 포함되며, 이는 당해 분야 사람에게 알려져 있다. 증점제에는 변성 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 젤라틴, 콜라겐, 히알루론산, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 피롤리돈으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 수용성 폴리머가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 희석제 및 용제에는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리코풀, N-메틸-2-파롤리돈, 글리세롤, 프로판디올, 폴리프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 디메틸 술록사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 물질이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 분산제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Tween®

, Emalex, Nikkol®

, Hodag, Dacol 또는 Liposorb®

), 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Span®

), 15-히드록시스테아레이트 폴리에틸렌 글리콜(Solutool®

HS15), 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르(Crodet, Cithrol, Kessco®

, Nikkol®

, Mapeg®

, Myrj, Tagat®

, Aldo®

, Capmul®

, Glycerox, Lactomul®

, 또는 Emerest®

), 폴리옥시에틸렌 글리콜의 에스테르(Emulphor®

), 폴리에톡실화 피마자유(Cremophor®

, Emalex, Eumulgin®

, Nikkol®

또는 Simusol®

), 폴리글리세롤의 지방산 에스테르(Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®

), 폴리에틸렌 글리콜 에테르(Volpo 또는 Brij®

), 폴록사미(Lutrol®

또는 Pluronic®

), 폴리옥시에틸렌의 폐닐 에테르(Triton®

또는 Igepal®

), 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 계면활성제가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 동

결-건조 향상제에는 만니톨, 사카로오스, 글루코오스, 프룩토오스, 락토오스, 트레할로오스, 슈크로오스, 텍스트로오스, 솔비톨 및 글리신, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 당류가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 통증 및/또는 염증 치료용 조성물은 또한 적어도 하나의 허용 가능한 부형제, 예를 들어 습윤제, pH 완충제, 보존료, 살균 및 항균제, 방습제, 흡수촉진제, 또는 당해 분야에 알려진 다른 부형제 등을 함유하는 것이 바람직하다.

[0064] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물에 함유되는 웨პ티드는 활석, 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린과 같은 고상 유기 폴리머 또는 고상 무기물 운반체 상에 흡착될 수 있지만, 여기에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 또한 피부, 점막 및/또는 두피에 직접 접촉되는 직물, 부직포 및 의료 수단에 혼입됨으로써, 앵커링 시스템(anchor ing system)이 직물, 부직포 및 의료 수단으로 생분해되거나 신체와의 마찰이나 신체의 수분, 피부의 pH 또는 체온에 의해 웨პ티드를 방출할 수 있도록 할 수 있다. 마찬가지로, 직물 및 부직포를 사용하여 신체에 직접 접촉되는 의류를 제조할 수 있다.

[0066] 상술한 운반 시스템 및/또는 지속 방출 시스템을 포함하여, 직물, 부직포, 의류, 의료 수단 및 웨პ티드 고정화 수단의 예는 문헌에 기술된 것을 찾아 볼 수 있으며, 당해 분야에 알려져 있다[Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G.(2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242, 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.L., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Johnes D.S. and Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97, 313-320]. 바람직한 직물, 부직포, 의류 및 의료 수단은 봉대, 거즈, T-셔츠, 양말, 스타킹, 내의류, 거들, 장갑, 기저귀, 압박붕대, 드레싱, 침대 스프레드, 타월렛, 히드로겔, 접착성 패치, 비접착성 패치, 마이크로일렉트릭 패치 및/또는 안면 마스크이다.

[0067] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 웨პ티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물은 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용 가능한 부형제를 임의선택적으로 함유하는 여러 타입의 국소 또는 경피성 도포용 제제에 사용될 수 있다[Fauli i Trillo C. (1993) "Tratado de Farmacia Galencia"[Treatise on Galenic Pharmacy], Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid].

[0068] 국소 또는 경피성 도포용 제제는 고상, 액상 또는 반고상 투여 형태, 예를 들어 크림 형태(이에 한정되는 것은 아님)를 취할 수도 있고, 다중 에멀젼, 예를 들어 수중 오일 및/또는 실리콘 에멀젼, 오일 및/또는 실리콘중 수적 에멀젼, 물/오일/물 또는 물/실리콘/물 에멀젼, 및 오일/물/오일 또는 실리콘/물/실리콘 에멀젼; 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 밤, 폼, 로션, 젤, 수알코올 용액, 바르는 약(liniment), 세럼, 비누, 샴푸, 고약, 무스, 연고, 파우더, 바(bar), 웬슬 및 스프레이 또는 에어로솔("스프레이") ("비-헹굼용" 제제 및 "헹굼용" 제제 포함) 형태(이에 한정되는 것은 아님)를 취할 수도 있다. 이러한 국소 또는 경피성 도포용 제제는 당해 분야에 알려진 기술에 의해 예를 들어, 타월렛, 히드로겔, 접착성 패치, 비접착성 패치 또는 안면 마스크(이에 한정되는 것은 아님)와 같은 여러 타입의 고체 부대물에 혼입될 수도 있고, 여러 메이크업 라인 제품에 혼입될 수 있다.

[0069] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 화학식 1을 가지는 웨პ티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 경피성 흡수(percuteaneous absorption)를 향상시키는 물질을 추가적으로 함유할 수 있으며, 이러한 물질에는 예를 들어 디메틸솔 폴리아이드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 계면활성제, 아존 (1-도데실아자시클로헵탄-2-온), 알콜, 아세톤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 조성물은 본 발명의 웨პ티드의 침투를 향상시키기 위해, 피내 주사, 이온도입치료(iontophoresis), 초음파치료, 전기천공법(electroporation), 물리적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료(occlusive treatment), 미세주입법(microinjection) 또는 산소압에 의한 주입과 같은 주사기없는 가압 주입, 마이크로일렉트릭 패치, 혹은 이들의 조합에 의해서 국소 또는 경피성 경로를 통해 치료되어야 할 국소 부위에 투여될 수 있다. 투여 부위는 치료되어야 하는 통증 및/또는 염증의 특성에 따라 결정될 것이다.

[0070] 또한 본 발명의 조성물은 국소 또는 경피성 경로 이외에도, 다른 적합한 방법에 의해서, 예를 들면 경장 또는 비경구적 경로에 의해서 투여될 수 있으며, 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용 가능한 부형제를 함유하게 될 것이다. 활성 성분 및 원하는 투여 형태를 얻는데 필요한 부형제의 여러 투여 형태에 관한 기술은 예를 들어

"Tratado de Farmacia Galencia"(C. Fauli i Trillo, 1993, Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid)에서 찾아볼 수 있다.

[0071] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 산화방지제, NO-신타아제 억제제, 피부이완제, 소염제, 진통제, 살균제, 항균제 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 활성 성분을 추가로 함유한다.

[0072] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 조성물의 진통 및/또는 소염 효과를 향상시키기 위해 유효량의 적어도 하나의 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염과 유효량의 적어도 하나의 진통 화합물 및/또는 소염 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다. 이러한 화합물 중에는 합성 화합물, 예를 들어, 하이드로코르티손, 클로베타솔, 텍사메타손, 프레드니손, 파라세타몰, 아세틸살리실산, 아목시프린, 베노릴레이트, 콜린 살리실레이트, 디플루니실, 파이슬라민, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 살리실레이트, 디클로페낙, 아세클로페낙, 아세메타신, 브롬페낙, 에토돌락, 인도메타신, 술린닥, 툴메틴, 이부프로펜, 카르프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 록소프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 티아프로펜산, 수프로펜, 메페남산, 메클로페나메이트, 메클로페남산, 나부메톤, 페닐부타존, 아자프로파존, 메타미졸, 옥시펜부타존, 술핀파라존, 피록시캄, 로르녹시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 파레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 니메술리드, 리코렐론, 오메가-3 지방산 및 그 생대사산물, 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 하이드로코돈, 디아모르핀, 페티딘, 트라마돌, 브루페놀핀, 벤조카인, 리도카인, 클로로프로카인, 테트라카인, 프로카인, 트리시클릭 항우울제, 아미트립틸린, 카르바마제핀, 가바펜틴, 프레가발린, 비사볼롤, 판테놀, 비오틴, 디소듐 라우리미노디프로피오네이트 토코페릴 포스페이트, 시클로피록솔아민, 노르디하이드로구아이아레트산, 코엔자임 Q10 또는 알킬글리세롤 에테르; 또는 고유한 진통 및/또는 소염 활성을 가진 천연 추출물이나 에센셜 오일, 예를 들어, 마데카소시드, 에키나신, 아마란스 종자유, 샌달우드 오일, 태반 추출물, 복숭아잎 추출물, 알로에 베라, 아르니카몬타나, 아르테미시아 불가리스(*artemisia vulgaris*), 아사럼 맥시멈(*asarum maximum*), 카렌듈라 오피시날리스(*Calendula officinalis*), 캡시쿰(*Capsicum*), 센티페데 커닝하미(*Sentipede cunninghamii*), 카모밀라 레쿠티타(*Chamomilla recutita*), 크리눔 아시아티쿰(*Crinum asiaticum*), 하마멜리스 베지니아나(*Hamamelis virginiana*), 하르파고피툼 프로쿰베스(*harpagophytum procumbens*), 하이퍼리쿰 퍼포라툼(*Hypericum perforatum*), 릴리움 칸디듐(*Lilium candidum*), 말바 실베스트리스(*Malva sylvestris*), 멜라로이카 알터니폴리아(*Melaleuca alternifolia*), 오리가눔 마조라나(*Origanum majorana*), 살릭스 알바(*Salix alba*), 실리쿰 마리아눔(*Silybum marianum*), 타나세툼 파르테니움(*Tanacetum parthenium*) 또는 운카리아 구이아넨시스(*Uncaria guianensis*)가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명의 조성물의 생물학적 활성을 통증 및 염증이 있는 동물 모델에서 측정되었다. 본 발명의 조성물은 카라기난의 족부 주입(*intraplantar injection*)에 의해 유발된 염증을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 완전 프로인트 애쥬반트(Complete Freund's Adjuvant; CFA)의 족부 주입에 의해 유발된 열 통각파민을 억제시킬 수 있다.

[0074] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 급성 및 만성 염증성 통증을 유발시키는 여러가지 유해 자극(물리적, 화학적 및 열적)에 대한 반응으로 나타나는 통증 및/또는 염증의 치료 뿐만 아니라, 신경병증성 통증을 유발하는 신경계통의 손상, 및 내장 통증을 포함하여 건강 이상으로 인한 통증 및/또는 염증의 치료에 적합하다. 통증 및/또는 염증에는 예를 들어, 신경병증성 통증, 염증성 통증, 복통을 포함한 내장 통증, 소화기계통의 통증, 호흡기 계통의 통증, 비뇨생식기 계통의 통증, 내분비 계통의 통증, 심장통, 혀장통, 장 통증, 위통증, 비장 통증, 혈관 통증, 과민성 대장 증후군, 긴장형 두통, 부비동염(*sinusitis*)으로 인한 두통, 편두통, 안통, 안구건조증, 외과적 절개, 뼈에 임플란트 식립, 골 대체 및/또는 감염으로 인한 수술후 통증을 포함한 수술후 통증, 골암으로 인한 통증을 포함한 암으로 인한 통증, 유골골종, 골모세포종을 포함한 양성 골종양과 관련한 통증, 암 치료로 인한 통증, 근골격 통증, 섬유근육통, 신경통, 자궁경부 이형증으로 인한 목 통증, 요통 및/또는 좌골 신경통을 포함한 배통(back pain), 신경성 염증, 피부염, 민감성 피부, 아토피피부염, 접촉성 피부염, 기저귀 발진, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 대상포진후 신경통, 말초신경병증, 환상통(phantom pain), 이질통, 손목터널 증후군으로 인한 통증, 화상 통증, 감각이상(paresthesia), 안면 통증, 삼차신경통, 당뇨로 인한 신경병증성 통증, 문신 또는 문신제거로 인한 통증, 건막류로 인한 통증, 고환 통증, 근막통, 경직성 근육통, 방광 통증, 요로 통증, 외음부 통증, 질 통증, 음낭 통증, 회음부 통증, 골반 통증, 외과수술 후, 펠스꽝 요법(IPL; 강한 펠스꽝)으로 치료 후, 펠스 단색꽝 요법(레이저)으로 치료 후, 화학적 박리제(exfoliating agent)로 치료 후 또는 태양광이나 극도의 저온 또는 고온에의 과다 노출과 같은 공격적인 외부물질에 과다 노출 후 통증이나 피부 자극 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0075] 특히, 수술후 통증에 대한 치료는 수술 이전에, 진행 중에 또는 이후 즉시 본 발명의 조성물을 투여함으로써 행해진다. 바람직하게, 수술 절차는 종양의 제거, 골 이식, 골 제거, 미용 성형 수술, 시험적 수술 및 피부 절개로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0076] 본 발명의 두번째 특징은 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한 하기 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체 및 그 라세미 또는 비-라세미 혼합물, 및 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0077] [화학식 1]
- [0078] $R_1 - AA - R_1$
- [0079] 이 식에서, AA는 아미노산 서열 서열 ID 번호 1에 포함되어 있는 3 ~ 40개의 인접 아미노산의 서열이며,
- [0080] R_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 $R_5-C(0)-$ 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0081] R_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,
- [0082] 여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0083] R_5 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬기, 치환 또는 비치환 헤�테로시클릭, 및 치환 또는 비치환 헤�테로아릴알킬기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0084] 다른 일 특정 실시예에서, AA는 아미노산 서열 서열 ID 번호 1에 포함되어 있는 3 ~ 30개의 인접 아미노산의 서열이다.
- [0085] 또 다른 특정 실시예에서, 화학식 1로 표현되는 웨티드의 바람직한 구조는 다음과 같은 구조이다. 즉, R_1 이 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_2 \sim C_{24}$ 지방족기, 치환 또는 비치환 $C_2 \sim C_{24}$ 알리시클릴기, 또는 $R_5-C(0)-$ [여기서, R_5 는 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 또는 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기임]이며, R_2 가 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$ [여기서, R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 $C_1 \sim C_{24}$ 지방족기, 및 치환 또는 비치환 $C_1 \sim C_{24}$ 알리시클릴기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택됨]이다.
- [0086] 또 다른 특정 실시예에서, 가장 바람직한 구조는 R_1 이 폴리에틸렌 글리콜 폴리머인 화합물이다. 더욱 바람직한 구조는 폴리에틸렌 글리콜 폴리머가 다음과 같은 구조를 가지는 화합물이다.
- [0087]
- [0088] 상기 식에서, n 은 1 ~ 100이며, 가장 바람직한 범위는 1 ~ 5이다.
- [0089] 또 다른 특정 실시예에서, 바람직한 구조는 R_1 이 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 테카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 올레오일 및 리놀레오일기인 화합물이다.
- [0090] 또 다른 특정 실시예에서, 바람직한 구조는 R_3 및 R_4 가 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물이다.
- [0091] 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한 웨티드는 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어 웨티드를 구성하고 있는 아미노산들은 서로 독립적으로 L-배열 또는 D-배열을 가질 수 있으며 라세미 화합물일 수도 있다. 그러므로, 비대칭 탄소의 수 및 어떤 이성질체 또는 이성질체 혼합물이 존재하느냐

에 따라서, 이성질체 혼합물 뿐만 아니라 라세미 화합물 또는 부분입체이성질체 혼합물 또는 순수 입체이성질체 또는 거울상 이성질체를 얻을 수 있다. 본 발명의 펩티드의 바람직한 구조는 순수 이성질체, 즉, 입체이성질체 또는 거울상 이성질체이다.

[0092] 통증 및/또는 염증의 치료에 사용되는 서열 ID 번호 1으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도되는 펩티드 중에서, 바람직한 서열은 서열 ID 번호 2로 표현되는 SNAP-25 단백질의 아미노-말단 부위 또는 서열 ID 번호 3으로 표현되는 SNAP-25 단백질의 카르복시-말단 부위, 서열 ID 번호 4로 표현되는 10 ~ 22 잔기 사이의 부위, 보다 바람직하게는 서열 ID 번호 5로 표현되는 25 ~ 40 잔기 사이의 부위, 또는 서열 ID 번호 6으로 표현되는 65 ~ 81 잔기 사이의 부위, 서열 ID 번호 7로 표현되는 181 ~ 206 잔기 사이의 부위, 보다 정확하게는 서열 ID 번호 8로 표현되는 12 ~ 19 잔기 사이의 부위 또는 서열 ID 번호 9로 표현되는 26 ~ 38 잔기 사이의 부위, 또는 서열 ID 번호 10으로 표현되는 68 ~ 79 잔기 사이의 부위, 특정적으로는 서열 ID 번호 11로 표현되는 12 ~ 17 잔기 사이의 부위의 서열에 포함되어 있는 인접 아미노산의 서열을 갖는 펩티드이다.

[0093] 특히 바람직한 아미노산 서열은 서열 ID 번호 4, 서열 ID 번호 5, 서열 ID 번호 6, 서열 ID 번호 7, 서열 ID 번호 8, 서열 ID 번호 9, 서열 ID 번호 10, 서열 ID 번호 11, 서열 ID 번호 12, 서열 ID 번호 13, 서열 ID 번호 14, 서열 ID 번호 15, 서열 ID 번호 16, 서열 ID 번호 17, 서열 ID 번호 18, 서열 ID 번호 19, 서열 ID 번호 20, 서열 ID 번호 21, 서열 ID 번호 22, 서열 ID 번호 23, 서열 ID 번호 24, 서열 ID 번호 25, 서열 ID 번호 26, 서열 ID 번호 27, 서열 ID 번호 28, 서열 ID 번호 29, 서열 ID 번호 30, 서열 ID 번호 31, 및 서열 ID 번호 32로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열 중의 하나에 포함되어 있는 인접 아미노산 서열을 가지는 것이다.

[0094] 또한, 본 발명은 통증 및/또는 염증 치료를 위해 비가역적 방식으로 화학 변성된 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유도된 펩티드와 실질적으로 상동인 펩티드도 또한 포함한다.

[0095] 또한 화학식 1을 가지는 펩티드의 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능하다는 전제하에, 염의 특성은 중요한 요소가 아니다. 본 발명의 펩티드의 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 얻을 수 있다[Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66, 1-19].

[0096] 또한, 본 발명의 펩티드는 생체이용율 및 뇌혈관 장벽이나 상피 조직의 크로싱의 용이성을 향상시키기 위해 가역적인 화학적 변성을 거칠 수 있다.

[0097] 통증 및/또는 염증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 조성물에 혼입될 수 있으며, 포유동물, 바람직하게는 사람의 몸의 작용 부위에 펩티드를 접촉시킬 수 있는 어떠한 수단에 의해서도 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 당해 분야의 숙련자에게 알려진 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다["arry's Cosmeticology", 8th(sic) edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy". 20th edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

[0098] 통증 및/또는 염증의 치료에 사용하기 위한 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 그 서열의 특성 또는 그 서열이 가지고 있는 아미노- 및/또는 카르복시-말단의 변성 가능성에 따라 물에 대한 용해성이 달라진다. 그러므로, 본 발명의 펩티드는 수용액 형태로 조성물에 혼입될 수 있으며, 물에 용해되지 않는 펩티드는 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 통상적인 용제, 예를 들어 에탄올, 프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 부틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 그 배합물(이에 한정되는 것은 아님) 내에서 용해화될 수 있다.

[0099] 통증 및/또는 염증을 치료하기 위해 투여되어야 하는 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량 뿐만 아니라 그 투여량은 연령, 환자 상태, 통증 및/또는 염증의 원인, 통증 및/또는 염증의 중증도, 투여 경로 및 횟수, 및 사용되는 펩티드의 특성을 포함한 여러 가지 요인에 따라 달라질 것이다.

[0100] 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 통증 및/또는 염증을 치료하는데 있어서 원하는 효과를 얻기 위해 효과적인 농도의 조성물에 함유되며, 바람직하게는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.00000001 중량% ~ 20 중량%, 보다 바람직하게는 0.000001 중량% ~ 20 중량%, 더욱 바람직하게는 0.0001 중량% ~ 10 중량%, 특히 바람직하게는 0.0001 중량% ~ 5 중량%의 농도로

사용된다.

[0101] 또 다른 특정 실시예에서, 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 운반 시스템 및/또는 지속 방출 시스템에 혼입될 수 있다.

[0102] 이러한 운반체는 물, 오일 및 계면활성제와 같은 액체일 수 있으며, 이에는 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 물질, 예를 들어 땅콩 기름, 콩기름, 광유, 참기름, 피마자유, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 에테르 술피아이트, 술피아이트, 베타인, 글루코사이드, 말토사이드, 지방 알콜, 노녹시놀, 폴록사며, 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 텍스트로오스, 글리세롤 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. "Remington's Pharmaceutical Sciences"(E.W. Martin)에는 적절한 운반체로서 희석제, 보조제 또는 부형제에 대해 기술되어 있다.

[0103] 운반 또는 지속 방출 시스템의 예를 들면, 리포솜, 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자, 스폰지, 소포, 교질입자, 밀리스피어, 마이크로스피어 및 나노스피어, 리포스피어, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로에멀젼 및 나노에멀젼이 있으며, 활성 성분의 침투를 보다 향상시키거나 및/또는 약물동력학 및 약력학 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0104] 다른 일 특정 실시예에서, 지속 방출성 제제는 당해 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 이를 함유하는 조성물은 예를 들어, 점착성 폐치 및 비점착성 폐치를 포함한 국소 투여에 의해, 또는 예를 들어 경장 또는 비경구적 경로와 같은 계통적 투여에 의해 투여될 수 있으며, 바람직하게는 조성물 중의 웨티드가 비교적 일정량으로 방출되도록 해야한다. 지속 방출성 제제에 함유되는 웨티드의 양은 예를 들어, 투여 부위, 조성물의 웨티드의 방출 동력학 및 지속시간, 뿐만 아니라 통증 및/또는 염증의 원인 및 중증도, 투여 경로 및 횟수, 및 사용되는 웨티드의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0105] 다른 일 특정 실시예에서, 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 원하는 방식으로 조성물을 투여하는데 필수적인 허용가능한 운반체 및/또는 보조제를 추가로 함유하는 조성물에 혼입된다. 운반체 및/또는 보조제에는 부형제, 증점제, 희석제, 용제, 분산제, 동결 건조를 향상시키는 물질 또는 각각의 투여 경로에 적합한 보조제 등이 포함되며, 이는 당해 분야 사람에게 알려져 있다. 증점제에는 변성 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 젤라틴, 콜라겐, 히알루론산, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 피롤리돈으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 수용성 폴리머가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 희석제 및 용제에는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리코푸롤, N-메틸-2-피롤리돈, 글리세롤, 프로판디올, 폴리프로필렌 글리콜, 벤질 알콜 또는 디메틸술록사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 물질이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 분산제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Tween[®]

, Emalex, Nikkol[®]

, Hodag, Dacol 또는 Liposorb[®]

), 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Span[®]

), 15-히드록시스테아레이트 폴리에틸렌 글리콜(Solutool[®]

HS15), 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르(Crodet, Cithrol, Kessco[®]

, Nikkol[®]

, Mapeg[®]

, Myrj, Tagat[®]

, Aldo[®]

, Capmul[®]

, Glycerox, Lactomul[®]

, 또는 Emerest[®]

), 폴리옥시에틸렌 글리콜의 에스테르(Emulphor[®]

), 폴리에톡실화 피마자유(Cremophor[®]

, Emalex, Eumulgin[®]

, Nikkol[®]

또는 Simusol[®]

), 폴리글리세롤의 지방산 에스테르(Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]

), 폴리에틸렌 글리콜 에테르(Volpo 또는 Br i j[®]

), 폴록사미(Lutrol[®]

또는 Pluronic[®]

), 폴리옥시에틸렌의 페닐 에테르(Triton[®]

또는 Igepal[®]

), 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 계면활성제가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 동결-건조 향상제에는 만니톨, 사카로오스, 글루코오스, 프룩토오스, 락토오스, 트레할로오스, 슈크로오스, 텍스트로오스, 솔비톨 및 글리신, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 당류가 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 웨티드를 함유하는 조성물은 또한 적어도 하나의 허용가능한 부형제, 예를 들어 습윤제, pH 완충제, 보존료, 살균 및 항균제, 방습제, 흡수촉진제, 또는 당해 분야에 알려진 다른 부형제 등을 함유하는 것이 바람직하다.

[0106]

다른 일 특정 실시예에서, 통증 및/또는 염증 치료에 사용하기 위한 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 활석, 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린과 같은 고상 유기 폴리머 또는 고상 무기물 운반체 상에 흡착될 수 있다.

[0107]

다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 피부, 점막 및/또는 두피에 직접 접촉되는 직물, 부직포 및 의료 수단에 혼입됨으로써 앵커링 시스템이 직물, 부직포 및 의료 수단으로 생분해되거나 신체와의 마찰이나 신체의 수분, 피부의 pH 또는 체온에 의해 웨티드를 방출할 수 있는 조성물에 함유된다. 마찬가지로, 직물 및 부직포를 사용하여 신체에 직접 접촉되는 의류를 제조할 수 있다.

[0108]

상술한 운반 시스템 및/또는 지속 방출 시스템을 포함하여, 직물, 부직포, 의류, 의료 수단 및 웨티드 고정화 수단의 예는 문헌에 기술된 것을 찾아 볼 수 있으며, 당해 분야에 알려져 있다[Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G.(2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242, 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.L., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Johnes D.S. and Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97, 313-320]. 바람직한 직물, 부직포, 의류 및 의료 수단은 봉대, 거즈, T-셔츠, 양말, 스타킹, 내의류, 거들, 장갑, 기저귀, 압박붕대, 드레싱, 침대 스프레드, 타월렛, 히드로겔, 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로일렉트릭 패치 및/또는 안면 마스크이다.

- [0109] 다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용가능한 부형제를 임의선택적으로 함유하는 여러 타입의 국소 또는 경피성 도포용 제제에 사용될 수 있는 조성물에 함유된다[Fauli i Trillo C. (1993) "Tratado de Farmacia Galencia" [Treatise on Galenic Pharmacy], Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid].
- [0110] 국소 또는 경피성 도포용 제제는 고상, 액상 또는 반고상 투여 형태, 예를 들어 크림 형태(이에 한정되는 것은 아님)를 취할 수도 있고, 다중 에멀젼, 예를 들어 수중 오일 및/또는 실리콘 에멀젼, 오일 및/또는 실리콘중 수적 에멀젼, 물/오일/물 또는 물/실리콘/물 에멀젼, 및 오일/물/오일 또는 실리콘/물/실리콘 에멀젼; 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 밤, 품, 로션, 젤, 수알코올 용액, 바르는 약(liniment), 세럼, 비누, 샴푸, 고약, 무스, 연고, 파우더, 바, 펜슬 및 스프레이 또는 에어로솔("스프레이") ("비-헹굼용" 제제 및 "헹굼용" 제제 포함) 형태(이에 한정되는 것은 아님)를 취할 수도 있다. 이러한 국소 또는 경피성 도포용 제제는 당해 분야에 알려진 기술에 의해 예를 들어, 타월렛, 히드로겔, 점착성 패치, 비점착성 패치 또는 안면 마스크(이에 한정되는 것은 아님)와 같은 여러 타입의 고체 부대물에 혼입될 수도 있고, 여러 메이크업 라인 제품에 혼입될 수 있다.
- [0111] 다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 경피성 흡수를 향상시키는 물질을 추가적으로 함유하는 조성물에 함유되며, 이러한 물질에는 예를 들어 디메틸솔록사이드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 계면활성제, 아준 (1-도데실아자시를로헵탄-2-온), 알콜, 아세톤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 이러한 조성물은 본 발명의 펩티드의 침투를 향상시키기 위해, 피내 주사, 이온도입치료, 초음파치료, 전기천공법, 물리적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료, 미세주입법 또는 산소압에 의한 주입과 같은 주사기 없이 압력에 의한 주입, 마이크로일렉트릭 패치, 혹은 이들의 조합에 의해서 국소 또는 경피성 경로를 통해 치료되어야 할 국소 부위에 투여될 수 있다. 투여 부위는 치료되어야 하는 통증 및/또는 염증의 특성에 따라 결정될 것이다.
- [0112] 또한 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 조성물에 함유되어, 국소 또는 경피성 경로 이외에도, 다른 적합한 방법에 의해서, 예를 들면 경장 또는 비경구적 경로에 의해서 투여될 수 있으며, 이 조성물은 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용가능한 부형제를 함유한다. 활성 성분 및 원하는 투여 형태를 얻는데 필요한 부형제의 여러 투여 형태에 관한 기술은 예를 들어 "Tratado de Farmacia Galencia"(C. Fauli i Trillo, 1993, Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid)에서 찾아볼 수 있다.
- [0113] 다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 산화방지제, NO-신타아제 억제제, 피부이완제, 소염제, 진통제, 살균제, 항균제 또는 그 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유효량의 적어도 하나의 활성 성분을 추가로 함유하는 조성물에 함유된다.
- [0114] 다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 펩티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 조성물의 진통 및/또는 소염 효과를 향상시키기 위해 유효량의 적어도 하나의 진통화합물 및/또는 소염 화합물을 또한 함유하는 조성물에 함유된다. 이러한 화합물은 하이라이트화 합성 화합물, 예를 들어, 하이드로코르티손, 클로베타솔, 엑사메타손, 프레드니손, 파라세타몰, 아세틸살리실산, 아목시프린, 베노릴레이트, 콜린 살리실레이트, 디플루니살, 파이슬라민, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 살리실레이트, 디클로페낙, 아세클로페낙, 아세메타신, 브롬페낙, 에토돌락, 인도메타신, 슬린닥, 톨메틴, 이부프로펜, 카르프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 록소프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 티아프로펜산, 수프로펜, 메페남산, 메클로페나메이트, 메클로페남산, 나부메톤, 페닐부타존, 아자프로파존, 메타미졸, 옥시펜부타존, 술핀피라존, 피록시캄, 로르녹시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 파레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 니메술리드, 리코펜론, 오메가-3 지방산 및 그 생대사산물, 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 하이드로코돈, 디아모르핀, 페티딘, 트라마돌, 브루페놀핀, 벤조카인, 리도카인, 클로로프로카인, 테트라카인, 프로카인, 트리시클릭 항우울제, 아미트립틸린, 카르바마제핀, 가바펜틴, 프레가발린, 비사볼릴, 판테놀, 비오틴, 디소듐 라우리미노디프로피오네이트 토코페릴 포스페이트, 시클로피록솔아민, 노르디하이드로구아이아레트산, 코엔자임 Q10 또는 알킬 글리세롤 에테르; 또는 고유한 진통 및/또는 소염 활성을 가진 천연 추출물이나 에센셜 오일, 예를 들어, 마데카소시드, 에키나신, 아마란스 종자유, 샌달우드 오일, 태반 추출물, 복숭아잎 추출물, 알로에베라, 아르니카 몬타나, 아르테미시아 불가리스

(*artemisia vulgaris*), 아사름 맥시멈(*asarum maximum*), 카렌듈라 오피시날리스(*Calendula officinalis*), 캡시쿰(*Capsicum*), 센티페데 커닝하미(*Sentipede cunninghamii*), 카모밀라 레쿠티타(*Chamomilla recutita*), 크리눔 아시아티쿰(*Crinum asiaticum*), 하마멜리스 베지니아나(*Hamamelis virginiana*), 하르파고피툼 프로쿰베스(*harpagophytum procumbens*), 하이퍼리쿰 퍼포라툼(*Hypericum perforatum*), 릴리움 칸디듐(*Lilium candidum*), 말바 실베스트리스(*Malva sylvestris*), 멜라로이카 알터니폴리아(*Melaleuca alternifolia*), 오리가눔 마조라나(*Origanum majorana*), 살릭스 알바(*Salix alba*), 실리붐 마리아눔(*Silybum marianum*), 타나세툼 파르테니움(*Tanacetum parthenium*) 또는 운카리아 구이아넨시스(*Uncaria guianensis*)일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0115] 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 생물학적 활성을 통증 및 염증이 있는 동물 모델에서 측정되었다. 이러한 웨티드는 카라기난의 족부 주입에 의해 유발된 염증을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 완전 프로인트 애쥬반트(CFA)의 족부 주입에 의해 유발된 열통각과민을 억제시킬 수 있다.

[0116] 다른 일 특정 실시예에서, 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 급성 및 만성 염증성 통증을 유발시키는 여러가지 유해 자극(물리적, 화학적 및 열적)에 대한 반응으로 나타나는 통증 및/또는 염증의 치료 뿐만 아니라, 신경병증성 통증을 유발하는 신경계통의 손상, 및 내장 통증을 포함하여 건강 이상으로 인한 통증 및/또는 염증의 치료에 적합하다. 통증 및/또는 염증에는 예를 들어, 신경병증성 통증, 염증성 통증, 복통을 포함한 내장 통증, 소화기 계통의 통증, 호흡기 계통의 통증, 비뇨생식기 계통의 통증, 내분비 계통의 통증, 심장통, 체장통, 장 통증, 위 통증, 비장 통증, 혈관통증, 과민성 대장 증후군, 긴장형 두통, 부비동염으로 인한 두통, 편두통, 안통, 안구건조증, 외과적 절개, 뼈에 임플란트 식립, 골 대체 및/또는 감염으로 인한 수술후 통증을 포함한 수술후 통증, 골암으로 인한 통증을 포함한 암으로 인한 통증, 유골골종, 골모세포종을 포함한 양성 골종양과 관련한 통증, 암 치료로 인한 통증, 근골격 통증, 섬유근육통, 신경통, 자궁경부 이형증으로 인한 목 통증, 요통 및/또는 좌골 신경통을 포함한 배통, 신경성 염증, 피부염, 민감성 피부, 아토피피부염, 접촉성 피부염, 기저귀 발진, 습진, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 대상포진후 신경통, 말초신경병증, 환상통, 이질통, 손목터널 증후군으로 인한 통증, 화상통증, 감각이상, 안면 통증, 삼자신경통, 당뇨로 인한 신경병증성 통증, 문신 또는 문신제거로 인한 통증, 건막류로 인한 통증, 고환 통증, 근막통, 경직성 근육통, 방광 통증, 요로 통증, 외음부 통증, 질 통증, 음낭 통증, 회음부 통증, 골반 통증, 외과수술 후, 펠스꽝 요법(IPL; 강한 펠스꽝)으로 치료 후, 펠스 단색꽝 요법(레이저)으로 치료 후, 화학적 박리제로 치료 후 또는 태양꽝이나 극도의 저온 또는 고온에의 과다 노출과 같은 공격적인 외부 물질에 과다 노출 후 통증이나 피부 자극 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0117] 특히, 수술후 통증에 대한 치료는 수술 이전에, 진행 중에 또는 이후 즉시 본 발명의 조성물의 웨티드를 유효량 투여함으로써 행해진다. 바람직하게, 수술 절차는 종양 제거, 골 이식, 골 제거, 미용 성형 수술, 시험적 수술 및 피부 절개로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0118] 다른 일 특정 실시예에서, 본 발명은 유효량의 적어도 하나의 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 바람직하게는 이를 함유하는 화장품 또는 약제 조성물의 형태로 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 통증 및/또는 염증의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 적어도 하나의 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물을 피부, 점막 및/또는 두피에 도포하거나 경장 또는 비경구적으로 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 통증 및/또는 염증의 치료 방법을 제공한다.

[0119] 또한, 본 발명은 외과수술 이전에, 진행 중에 또는 이후 즉시 치료학적 유효량의 적어도 하나의 화학식 1을 가지는 웨티드, 그 입체이성질체, 그 혼합물, 혹은 화장품용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 바람직하게는 이를 함유하는 화장품 또는 약제 조성물의 형태로 외과 수술 환자에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 외과 수술 환자의 수술후 통증을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 바람직하게, 수술 절차는 종양 제거, 골 이식, 골 제거, 미용 성형 수술, 시험적 수술 및 피부 절개로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

실시예

[0120] 본 명세서에서 기술하는 하기 특정 실시예는 본 발명의 특징을 설명하기 위한 것이다. 이러한 실시예는 단지 본 발명의 목적을 설명하기 위한 것으로서, 본 명세서에서 청구하고 있는 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0122] 일반 방법론

[0123] 약어:

[0124] 아미노산에 사용되는 약어는 Eur. J. Biochem. (1984) 138, 9-37 및 J. Biol Chem (1989) 264, 633-673에 명시되어 있는 IUPAC-IUB의 생화학 명명 위원회(Commission on biochemical Nomenclature)의 규칙에 따른다.

[0125] NSAIDs는 비스테로이드계 소염약, ATP는 아데노신 트리포스페이트를 의미하고, BK는 브라디키닌을 의미하며, BoNT A는 보툴리눔 톡신 스테레오타입 A, CFA는 완전 프로인트 애쥬반트를 의미하고, CGRP는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드, IL은 인터루킨, NGF는 뉴런 성장 인자, Palm은 팔미토일을 의미하며, PEG는 폴리에틸렌 글리콜, PEGn는 $-[\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2]_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-$ 을 의미하고, PKA는 단백질 키나제 A, PKC는 단백질 키나제 C를 의미하며, SNAP-25는 시냅토솜 관련 단백질(25kDa), SP는 P물질, TNF는 종양 피사 인자, TRPV1은 일시적 수용체 전위 바닐로이드 1을 의미한다.

실시예 1

[0126] 펩티드는 카라기난의 족부 주입에 의해 유발된 염증을 감소시킨다

[0127] SNAP-25 단백질로부터 유도된 펩티드가 생체 내에서 소염 활성을 가진다는 것을 입증하기 위해서 카라기난 테스트를 이용하였다. 카라기난은 투여시 4시간 후에 강력한 염증을 유발시키는 자극원이다. 염증 진행은 카라기난을 수용한 족부(paw)의 용적 증가를 플레시스모터(plethysmometer)를 사용하여 측정함으로써 용이하게 인식될 수 있다. 표 1은 양성 대조용으로서 디클로페낙에 의해 얻은 염증 감소 수치와 비교해서, 양성 대조용 디클로페낙(10 mg/kg)을 사용하여 표준화시킨 5mg/kg(im)으로 투여된 펩티드의 소염 활성 수치를 보여준다.

표 1

[0128]

조성물	소염 활성
디클로페낙	100%.
Ac-LESTRRLQLVEE-NH ₂	98%
Pal _{1m} -EEMQRR-MH ₂	81%
Pal _{1m} -LESTRRLQLVEE-NH ₂	77%
Ac-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	65%
Pal _{1m} -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	58%
Ac-PEG ₅ -EEMQRR-NH ₂	53%
Ac-EEMQRR-NH ₂	49%
Ac-PEG ₃ -EEMQRR-NH ₂	42%
Ac-PEG ₂ -EEMQRR-NH ₂	29%
Ac-PEG ₄ -EEMQRR-NH ₂	23%
Ac-PEG ₁ -EEMQRR-NH ₂	21%
Ac-EEMQRRA-NH ₂	14%

실시예 2

[0129]

펩티드가 완전 프로인트 애쥬반트(CFA)의 족부 주입에 의해 유발된 열 통각파민을 억제시킨다

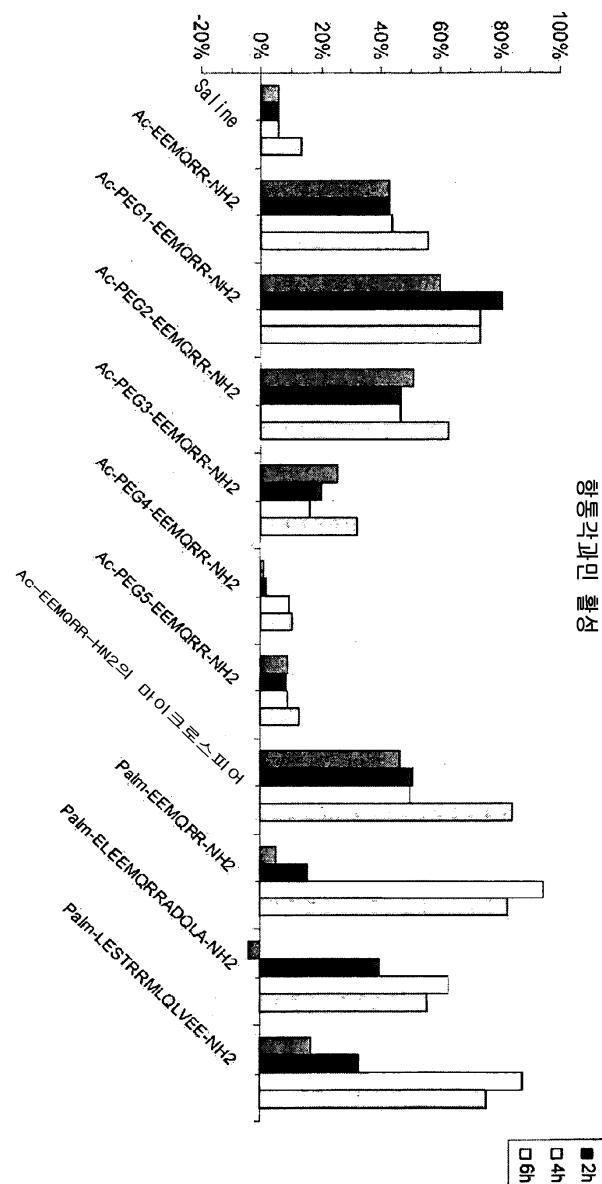
[0130]

만성 통증이 있는 모델에 있어서 펩티드의 진통 활성을 측정하기 위해서, 자극원 투여후 24 시간에 열 통각파민에 수반되는 염증을 유발시키는 CFA(1%)를 족부에 주입하였다. 열 통각파민은 동물의 족부의 자극원에 초점을 맞춘 족저 감각 실험(plantar test) 장치를 사용하여, 족부의 자극으로부터 회피까지의 잠재기(latency time)를 측정함으로써 용이하게 측정될 수 있다. 이 모델에서, CFA의 주입 후 24시간에 이부프로펜(1 mg/kg. i.m.)과 펩티드(1 mg/kg. i.m.)의 진통 효과를 비교하였다. 또한, CFA의 주입 후 1시간, 2시간, 4시간 및 6시간에 (CFA 용액으로 주입된) 반대쪽 족부의 열 민감성도 모니터링하였다. 도 1은 펩티드가 투여 후 2시간에 열 통각파민을 감소시킨다는 것을 보여준다. 그러므로, 도 1에 있어서 본 발명의 펩티드는 만성 통증이 있는 모델에서 진통/

소염 활성을 가진다.

도면

도면1



서 열 목 록

- <110> BCN PEPTIDES, S.A.
DIVERDRUGS, S.L.
- <120> COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF PAIN AND/OR INFLAMATION
- <130> SPI201101-0019
- <160> 32
- <170> Kopatent In 1.71
- <210> 1
- <211> 206

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg

1 5 10 15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met

20 25 30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val

35 40 45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met

50 55 60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp

65 70 75 80

Leu Gly Lys Phe Cys Gly Leu Cys Val Cys Pro Cys Asn Lys Leu Lys

85 90 95

Ser Ser Asp Ala Tyr Lys Ala Trp Gly Asn Asn Gln Asp Gly Val

100 105 110

Val Ala Ser Gln Pro Ala Arg Val Val Asp Glu Arg Glu Gln Met Ala

115 120 125

Ile Ser Gly Gly Phe Ile Arg Arg Val Thr Asn Asp Ala Arg Glu Asn

130 135 140

Glu Met Asp Glu Asn Leu Glu Gln Val Ser Gly Ile Ile Gly Asn Leu

145 150 155 160

Arg His Met Ala Leu Asp Met Gly Asn Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg

165 170 175

Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile

180 185 190

Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

195 200 205

<210> 2

<211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg

1 5 10 15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met

20 25 30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val

35 40 45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met

50 55 60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp

65 70 75 80

Leu Gly Lys Phe

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala

1 5 10 15

Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys

20 25 30

Met Leu Gly Ser Gly

35

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys

1 5 10 15

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp

1 5 10 15

Leu

<210> 7
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7

Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

20 25

<210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp

1 5

<210> 9
 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu

1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr

1 5 10

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg

1 5 10 15

Arg Ala Asp Gln Leu

20

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu

1 5 10 15

Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile

20

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu

1 5 10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp

1 5 10

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln

1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5

<210> 23
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5
 <210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu

1 5 10
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln

1 5
 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5
 <210> 27
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27

Lys Asn Leu Thr Asp Leu

1 5

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met

1 5 10 15

Leu Gly Ser Gly

20

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 32

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

1 5 10