



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0062275
(43) 공개일자 2013년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/08 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01) A61K 38/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7027694
(22) 출원일자(국제) 2011년03월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/IE2011/000019
(87) 국제공개번호 WO 2011/117851
국제공개일자 2011년09월29일
(30) 우선권주장
2010/0174 2010년03월25일 아일랜드(IE)

(71) 출원인
입센 메뉴팩처링 아일랜드 리미티드
아일랜드 15 더블린 블란차드스타운 블란차드스타
운 인터스트리얼 파크
더 프로보스트, 펠로우즈, 파운데이션 스쿨라스,
앤드 더 아더 멤버스 오브 보오드 오브 더 칼리지
오브 더 홀리 앤드 언더바이드드 트리니티 오브
퀸 엘리자베스 니어 더블린
아일랜드 더블린 2 칼리지 그린
(72) 발명자
디지, 패트릭 버나드
아일랜드 더블린 14 클론스키 로드 리치뷰 빌라스
1
러프만, 토마스 씨아란
아일랜드 더블린 5 킬레스터 퍼리 파크 로드 45
(74) 대리인
양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 펩티드의 경피 투여

(57) 요약

본 발명은 펩티드의 생체이용률을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 펩티드의 지방산 펩티드 염을 생
성함으로써 펩티드의 친유성을 변경하는 것을 포함한다. 지방산 펩티드 염은 증가한 경피 및 경점막 투과성을
보인다.

특허청구의 범위

청구항 1

펩티드의 친유성을 증가시키는 것을 포함하고, 여기서 상기 증가시키는 것이 상기 펩티드의 지방산 염의 제조를 포함하는 것인, 상기 펩티드의 생체이용률을 변경하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 지방산이 옥탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 시스-9-옥타데칸산 및 시스,시스-9,12-옥타데칸산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 지방산이 시스-9-옥타데칸산인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증가된 친유성이 상기 지방산 펩티드 염의 경피 투과성을 증가시키는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 염의 상기 펩티드가 붓메신, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네일 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유로텐신 II, 그렐린, 펩티드 YY, 필러관 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 액센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신피질자극 호르몬, 아포토시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레스티로키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드 또는 세포독성 펩티드 접합체의 유사체, 효능제 또는 길항제인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 유사체 염이 소마토스타틴 유형-1, 유형-2, 유형-3, 유형-4 또는 유형-5 수용체 유사체의 염, 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 및

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-1 수용체 효능제의 염인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이 소마토스타틴 유형-2 수용체 선택적 효능제의 염인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형 2 수용체 선택적 효능제 지방산 염이 디-시스-9-옥타데칸산 염인 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술폰닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-프로필-8베타-에르콜리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르콜리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제의 염인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제가

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올; 또는

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂

의 디-올레에이트 지방산 염인 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;

4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;

Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및

Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 길항제의 염인 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-5 수용체 효능제의 염인 방법.

청구항 14

제5항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH (서열 1);

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2);

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3);

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 4);

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 5);

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6);

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8);

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9);

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10);

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂;

히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPThrP(1-34)-NH₂ (서열 11);

[캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12);

[캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

[캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13);

Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14);

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂;

Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);

- (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);
- (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);
- (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);
- (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);
- (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);
- (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);
- (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);
- (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);
- (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 25);
- (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);
- [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);
- [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);
- [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);
- (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);
- (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);
- (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;
- [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);
- (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);
- (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);
- [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드)]hGIP(1-43)-OH;
- (Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);
- (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);
- (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);
- [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);

[A5c^{11,41}, Cys⁴³ (숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41);

Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39);

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40);

캄프토테신-Gly-글루타릴-AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-Gly-글루타릴-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-20-글리시닐-숙신노일-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

독소루비신-Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-시클로(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-C(O)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

캄프토테신-rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂; 및

파클리탁셀-글루타릴-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올

로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

(Aib², Glu³ (NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8); 및

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPThrP(1-34)-NH₂ (서열 11)

로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증가된 친유성이 상기 지방산 펩티드 염의 경점막 투과성을 증가시키는 것인 방법.

청구항 17

펩티드의 지방산 염을 포함하는 경피 전달용 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 지방산이 옥탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 시스-9-옥타데칸산 및 시스,시스-9,12-옥타데칸산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 지방산이 시스-9-옥타데칸산인 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 증가된 친유성이 상기 지방산 펩티드 염의 경피 투과성을 증가시키는 것인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 염의 상기 펩티드가 붐베신, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유로텐신 II, 그렐린, 펩티드 YY, 필러관 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 엑센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신피질자극 호르몬, 아포토시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레시스토키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드 또는 세포독성 펩티드 접합체의 유사체, 효능제 또는 길항제인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 유사체 염이 소마토스타틴 유형-1, 유형-2, 유형-3, 유형-4 또는 유형-5 수용체 유사체의 염, 또는 그의 임의의 조합인 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 및

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-1 수용체 효능제의 염인 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이 소마토스타틴 유형-2 수용체 선택적 효능제의 염인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형 2 수용체 선택적 효능제 지방산 염이 디-시스-9-옥타데칸산 염인 조성물.

청구항 26

제22항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술포닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-프로필-8베타-에르콜리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르콜리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제의 염인 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제가

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올; 또는

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂

의 디-올레에이트 지방산 염인 조성물.

청구항 28

제22항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;

4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;

Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및

Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 길항제의 염인 조성물.

청구항 29

제22항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-5 수용체 효능제의 염인 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH (서열 1);

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2);

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3);

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 4);

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 5);

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6);

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8);

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9);

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10);

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂;

히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11);

[캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12);

[캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

[캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13);

Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14);

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂;

Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);

(A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);

(A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);

(3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 25);

(Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);

(Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);

(Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);

(D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);

(A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);

(hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드)]hGIP(1-43)-OH;

(Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);

(4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41);

Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39) 및

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40)

으로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8); 및

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11)

로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 증가된 친유성이 상기 지방산 펩티드 염의 경점막 투과성을 증가시키는 것인 조성물.

청구항 33

펩티드의 지방산 염.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 지방산이 옥탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 시스-9-옥타데칸산 및 시스,시스-9,12-옥타데칸산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지방산 펩티드 염.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 지방산이 시스-9-옥타데칸산인 지방산 펩티드 염.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 펩티드가 붐베신, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 뇌하수체 아테닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유크로틴 II, 그렐린, 펩티드 YY, 밀러관 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 엑센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신 피질자극 호르몬, 아포토시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레스티로키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드 또는 세포독성 펩티드 접합체의 유사체, 효능제 또는 길항제인 지방산 펩티드 염.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 지방산 펩티드가 소마토스타틴 유형-1, 유형-2, 유형-3, 유형-4 또는 유형-5 수용체 유사체, 또는 그의 염의 조합인 지방산 펩티드 염.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체가

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 및

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-1 수용체 효능제인 지방산 펩티드 염.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체가 소마토스타틴 유형-2 수용체 선택적 효능제인 지방산 펩티드 염.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형 2 수용체 선택적 효능제 지방산 염이 디-시스-9-옥타데칸산 염인 지방산 펩티드 염.

청구항 41

제37항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체가

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술폰닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-프로필-8베타-에르골리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르골리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제인 지방산 펩티드 염.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제가

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올; 또는

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂

의 디-올레이트 지방산 염인 지방산 펩티드 염.

청구항 43

제37항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체가

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;

4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;

Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및

Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 길항제인 지방산 펩티드 염.

청구항 44

제37항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체가

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-5 수용체 효능제인 지방산 펩티드 염.

청구항 45

제36항에 있어서, 상기 펩티드가

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH (서열 1);

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2);

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3);

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 4);

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 5);

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6);

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8);

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9);

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10);

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂;

히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11);

[캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12);

[캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

[캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13);

Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14);

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂;

Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);

(A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);

(A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);

(3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

(Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);

(Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);

(Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);

(D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);

(A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);

(hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드)]hGIP(1-43)-OH;

(Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);

(4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(숙신이미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41);

Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39) 및

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40)

으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지방산 펩티드 염.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 펩티드가

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8); 및

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11)

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 지방산 펩티드 염.

청구항 47

펩티드의 지방산 염의 경피 전달을 위한 경피 전달 장치.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 지방산이 옥탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 시스-9-옥타데칸산 및 시스,시스-9,12-옥타데칸산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 경피 전달 장치.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 지방산이 시스-9-옥타데칸산인 경피 전달 장치.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 염의 상기 펩티드가 붐베신, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 너하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유로텐신 II, 그렐린, 펩티드 YY, 필러관 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 액센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신피질자극 호르몬, 아포토시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레스테롤키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드 또는 세포독성 펩티드 접합체의 유사체, 효능제 또는 길항제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 유사체 염이 소마토스타틴 유형-1, 유형-2, 유형-3, 유형-4 또는 유형-5 수용체 유사체의 염, 또는 그의 염의 조합인 경피 전달 장치.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 및

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-1 수용체 효능제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이 소마토스타틴 유형-2 수용체 선택적 효능제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형-2 수용체 선택적 효능제 지방산 염이 디-시스-9-옥타데칸산 염인 경피 전달 장치.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술폰닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-프로필-8베타-에르골리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르골리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유형-2 수용체 효능제가

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올; 또는

[4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂

의 디-올레에이트 지방산 염인 경피 전달 장치.

청구항 57

제51항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;

4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;

Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및

Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-2 수용체 길항제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 58

제51항에 있어서, 상기 소마토스타틴 유사체 지방산 염이

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂

로 이루어진 군으로부터 선택된 소마토스타틴 유형-5 수용체 효능제의 염인 경피 전달 장치.

청구항 59

제50항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH (서열 1);

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2);

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3);

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 4);

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 5);

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6);

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8);

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9);

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10);

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂;

히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11);

[캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12);

[캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

[캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂;

c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13);

Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14);

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂;

Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

(A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);

(A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);

(A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);

(3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 25);

(Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K

PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);

(Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);

(Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);

(D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;

[A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);

(A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);

(hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드)]hGIP(1-43)-OH;

(Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);

(4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(숙신이미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41);

Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39) 및

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40)

으로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 경피 전달 장치.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 펩티드의 지방산 유사체 염이

(Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7);

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8); 및

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11)

로 이루어진 군으로부터 선택된 펩티드의 염인 경피 전달 장치.

청구항 61

제47항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 펩티드 염의 경점막 전달에 유용한 경피 전달 장치.

청구항 62

제17항에 있어서, 화학적 침투 증진제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 화학적 침투 증진제가 디메틸술폰, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테카놀, 도데카놀, 올레산, 1,8-시네올, 프로필렌 글리콜 및 나트륨 라우릴 술페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 64

제1항에 있어서, 실질적으로 본원 명세서에서 설명되고 예시된 바와 같은, 펩티드의 생체이용률을 변경하는 방법.

청구항 65

제17항에 있어서, 실질적으로 본원 명세서에서 설명되고 예시된 바와 같은, 경피 전달을 위한 조성물.

청구항 66

제33항에 있어서, 실질적으로 본원 명세서에서 설명되고 예시된 바와 같은 펩티드의 지방산 염.

청구항 67

제47항에 있어서, 실질적으로 본원 명세서에서 설명되고 예시된 바와 같은 경피 전달 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 피부 장벽을 가로지른 투과를 위해 펩티드의 투과성을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 경구 투여는 비교적 간단한 방법이고 약물 요법의 지속 동안 환자 순응도 유지를 돕기 때문에 약물 전달을 위해 통상 사용되는 한 방식이다. 그러나, 경구 투여된 많은 약물은 간 통과 후에 파괴되고; 대사 과정에 대한 노출은 펩티드 또는 단백질 종류의 약물에 대해 특히 파괴적인 것이 알려져 있다.

[0003] 경피 약물 전달은 급성 및 만성 병태에 대한 편리하고 신뢰할 수 있는 전신 요법을 제공하는 수단으로서 보다 전통적인 약물 전달 경로에 대한 매력적인 대안이다. 보다 통상적인 시스템에 비해, 경피 전달은 다음과 같은 이점을 제공한다 (Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000):

[0004] - 간 초회 통과 대사 및 불활성화의 회피;

[0005] - 시스템의 용이한 제거에 의해 투여를 중단하는 능력;

[0006] - 제어된 속도에서 경피 경로를 통한 연속 투여는 통상적인 경구 투여형과 연관된 혈장 최저치 및 최고치를 제거하여, 부작용 발생을 감소시킬 것이다;

[0007] - 유동 (flux) 증진제의 사용에 의해 흡수에 대한 생물학적 피부 장벽의 특성을 변형하는 능력;

[0008] - 비교적 낮은 수준의 관련 통증으로 인한 환자 순응도 증가;

[0009] - 약물 흡수에 영향을 미치는 생리학적 환경 및 화학적 또는 대사적 분해의 변화, 예컨대 위장 pH 또는 장에서 내장 미생물총 관련성의 변화를 회피하는 능력;

[0010] - 구강 또는 비강에 비해 비교적 큰 적용 영역이 이용가능함;

[0011] - 경피 경로는 보다 큰 안전 한계를 가져서 좁은 치료 지수의 약물 투여를 가능하게 한다.

[0012] 매우 많은 변수가 경피 전달의 성공에 영향을 미치고, 따라서, 약물, 담체 비히클 및 장벽에 영향을 미치고/미치거나 조정하는 다양한 파라미터가 조사되었다 (예를 들어, 문헌 [Malik et al., Curr. Drug Del., 4:141-151, 2007]; [Benson et al., J. Pharm. Science., 97:3591-3610, 2008] 참조). 피부에 대한 전류 적용을 통한 경피 약물 전달, 예를 들어, 이온영동 (iontophoresis) 또는 전기천공은 피부 내로 및 피부를 가로지르는 이

동을 통한 신체로의 화합물 도입 수단의 하나이다 ([Hirvonen, J., et al., Nat. Biotech., 14:1710-1713, 1996]; 또한 문헌 [Nair et al., Pharm. Res., 47:563-569, 2003]; [Schuetz et al., European J. Pharm. Sci., 26:429-437, 2005]; [Schuetz et al., Expert Opin. Drug Deliv., 2:533-548, 2005] 참조). 그러나, 전류 기술의 단점은 상당히 많고, 자극, 약한 피부 화상, 제한된 약물 유동, 비용 및 환자 순응도 문제를 포함한다 (Guy, J. Pharm. Pharmacol., 50:371-374, 1998). 황체형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH)의 유사체는 이온영동 전달을 위한 잠재적인 후보로서 평가된 펩티드 약물의 일례이다. 천연 펩티드는 0.2 mA/cm^2 의 일정 전류 밀도 하에 그의 면역학적 및 생물학적 활성을 보유하고 (Heit, M.C., et al., J. Pharm. Sci., 82:240-243, 1993), 전극 아래의 피부의 유의한 약물 데포 (depot)가 확인되었다. 그러나, LHRH 유사체를 사용한 성공 사례는 찾아보기 어려웠다. 펩티드 서열, 구조 및 이온영동 효율 사이의 공식적인 관계가 확립되지 않았지만, 친유성 LHRH 유사체 나파렐린 및 류프롤리드는 이온영동 동안 그 자신의 경피 수송의 하향조절을 보임이 분명하다 (Hirvonen, J., et al., Nat. Biotech., 14:1710-1713, 1996). 이들 친유성 양이온성 펩티드는 수송로에 고정되어, 피부의 원래 전하를 중화시키고 그의 투과선택적 특성을 완전히 변경시킬 수 있다. 따라서, 펩티드 서열 내에 양이온성 잔기와 함께 부피가 큰 친유성 잔기를 도입시키면 변칙적인 이온영동 거동을 유도할 수 있다.

[0013] 문헌 [Lau et al. Pharm. Res., 11:1742-1746, 1994]에서는 토끼에서 소마토스타틴 유사체 옥트레오티드의 이온영동을 조사하였다. 이온영동 에피소드 내내 대략 8%의 겔보기 생체이용률 및 1 ng/ml 초과 치료 혈장 농도가 달성되었다. 또한, 이온영동을 통해 부갑상선 호르몬 (PTH)에 대한 치료 혈장 농도가 얻어졌다 (Boericke, K., et al., Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat., 23:200-201, 1996).

[0014] 문헌 [Hou et al., Exp. Dermatol., 16:999-1006, 2007] 및 [Lopes et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 68:441-445, 2008]에서는 펩티드를 동물 세포 내로 전달하고 피부 조직을 투과하는 수단으로서 단백질 형질도입 도메인의 사용을 조사하였다. 저주파 초음파는 약물을 환자에게 전달할 수 있는 또 다른 비-침습적인 방법이다 (예를 들어, 문헌 [Smith, N.B., Int. J. Nanomedicine, 2:585-594, 2007] 참조). 피부 내의 미세공 생성 (Garg et al., Clin. Vaccine Immunol., 14:926-928, 2007)이 바이러스 단백질의 전달을 통해 마우스를 면역화하기 위해 사용되었고; 박테리아 세공-형성 단백질 마가이닌은 피부를 통해 플루오레세인을 전달하기 위해 사용되었다 (Kim, et al., J. Control Release, 122:375-383, 2007). 또한, 소포 기반 경피 전달 시스템, 예컨대 트랜스퍼솜 (transfersome)이 개발되었다 (Benson, H.A., Expert Opin. Drug Deliv., 3:727-737, 2006). 또한, 미세바늘 및 피부 마멸 (Brown et al., Drug Delivery, 13:175-187, 2006)이 약물 전달을 위해 경피 장벽을 가로지르는 수단으로서 제안되었다. 많은 연구자들은 피부 장벽의 투과 및 피부를 통한 목적하는 화합물의 통과를 돕기 위해 유동 증진제, 예컨대 디메틸설폭사이드 및 관련 비양성자성 용매 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드, 지방 알콜, 지방산, 테르펜, 프로필렌 글리콜 및 나트륨 라우릴 술페이트를 사용하였다.

[0015] 피부의 훌륭한 장벽 특성과 유동 증진제의 효율 및 적합성은 상당히 다양하다는 발견 때문에, 제한된 수의 약물만이 치료 용도에 충분한 양으로 피부를 관통하도록 성공적으로 제형화되었다.

[0016] 스코폴라민은 움직임, 화학요법, 수술 및 오피오이드 금단 증상과 연관된 구역 및 구토를 예방하기 위해 사용되는 항-무스카린제이다. 약물의 경구 및 비경구 형태는 구강 건조증, 졸립, 착란 및 시야 흐림을 야기할 수 있다. 경피 스코폴라민 패치의 개발은 유효 치료 시간을 연장하고 임의의 유해 부작용을 최소화하는데 효과적이었다 (Lin, Y.C., Paediatr. Anaesth., 11:626-627, 2001).

[0017] 일반적으로 니트로글리세린으로 알려진 1,2,3-프로판트리에 트리니트레이트는 협심증의 예방 및 심부전증의 치료를 위해 처방된다. 니트로글리세린의 경피 전달은 광범한 초회-통과 대사로 인해 경구 제공된 니트레이트 사이에서 공통적인 특성인 그의 짧은 치료 효과의 문제에 대한 해법을 제공한다. 데포니트 (Deponit)[®] (슈와츠 파마 (Schwarz Pharma)), 나이트로-듀 (Nitro-Dur)[®] (키 파마슈티칼스 (Key Pharmaceuticals)) 및 트랜스덤-니트로 (Transderm-Nitro)[®] (노파르티스 (Novartis))를 포함한 몇몇 경피 니트로글리세린 제형이 시판되고 있다.

[0018] 호르몬 대체 요법에서 사용하기 위한 경피 에스트라디올은 보다 전통적인 경구 전달 경로에 비해 많은 이점을 제공한다. 경구 전달된 에스트라디올은 위장관에서 광범하게 대사되어 활성이 보다 적은 화합물인 에스트론을 형성한다. 이것은 또한 초회-통과 대사를 거쳐 생체이용률이 추가로 감소한다. 따라서, 경구 전달은 치료 혈장 수준을 달성하기 위해 높은 초기 용량을 필요로 한다. 경피 경로는 간 초회 통과 효과를 통한 생물학적 분해를 피하기 때문에, 경구 경로에 비해 전달된 투여량을 실질적으로 감소시킬 수 있다 (Munoz, A., Maturitas, 33:S39-S47, 1999). 에스트라덤 (Estraderm)[®] (노파르티스), 클리마라 (Climara)[®] (쉐링 (Schering)) 및 에스클림 (Oesclim)[®] (그룹 푸르니에 (Groupe Fournier))은 경피 전달 에스트라디올의 일부 예이다.

- [0019] 니코틴 대체 요법은 흡연 중단의 효과를 방지하기 위한 효과적인 방법인 것으로 입증되었고, 경피 패치가 니코틴 대용을 위해 널리 사용되고 있다. 시판 니코틴 패치는 하비트롤 (Habitrol)® (노파르티스) 및 니코덤 (Nicoderm)® (글락소 스미스클라인 (Glaxo SmithKline))을 포함한다.
- [0020] 클로니딘은 고혈압 치료에 사용되는 α -아드레날린수용체 이미다졸린 유도체 효능제이다. 약물의 경피 전달은 유해 효과, 예컨대 구강 건조증 및 졸림을 감소시키고, 1주까지 항정 상태 (steady-state) 농도를 제공할 수 있다. 카타프레스 (Catapres)-TTS® (베링거 인겔하임 (Boehringer Ingelheim))는 현재 이용가능한 막 투과-제어 장치이다.
- [0021] 듀라제식 (Duragesic)® (얀센 파마슈티칼스 (Janssen Pharmaceuticals))은 강력한 오피오이드 진통제인 펜타닐의 연속 전신 전달을 제공하는 막 투과-제어 경피 전달 경로이다. 경피 펜타닐은 소아 완화 치료 (Hunt, A., et al., Palliat. Med., 15:405-412, 2001) 및 비-암성 통증의 치료 (Dellemin, P.L., Eur. J. Pain, 5:333-339, 2001)에서 경구 물편과 비교시에 유리한 효과를 보였다.
- [0022] 테스토스테론은 정상적인 성장 및 남성 생식기의 발달과 2차 성징의 유지를 담당하는 1차적 내인성 안드로겐 호르몬이다. 테스토스테론 대체 요법은 현재 생식기능 저하증 (즉, 테스토스테론의 부재)의 경우에 사용되지만, 미래에는 테스토스테론 수준이 감소한 환자의 치료를 위한 보충제로서 또한 사용될 수 있다 (Fortunato, L., et al., 3M Delivery, 15:6-7, 2000). 테스트덤 (Testoderm)® (엘자 코퍼레이션 (Alza Corporation))은 경피 전달 테스토스테론 치료제의 일례이다.
- [0023] 상기 인용한 예에 의해 입증되는 바와 같이, 경피 전달 방법은 펩티드-기반 약물보다 소분자의 수송에 가장 유용한 것으로 입증되었다. 문헌 [Weber et al. Surgery, 102:974-981, 1987]에 의해 수행된 초기 연구에서는 소마토스타틴 유사체 옥트레오티드의 경피 전달을 조사하였다. 마우스에게 1%의 침투 증진제 N-데실메틸술폭시드와 함께 옥트레오티드의 국소 투여는 투여 2시간 내에 임상적으로 유의한 혈장 수준의 펩티드 (>8 ng/ml)를 생성하였다. 전달된 펩티드의 활성은 소마토스타틴 작용을 나타내는 수반되는 극적인 저혈당증에 의해 확인되었다. 보충적인 시험관내 분석을 통해, 펩티드가 N-데실메틸술폭시드와 함께 국소 투여될 때 인간 및 마우스 피부 둘 모두를 임상적으로 유의한 유동으로 가로지른다고 결론내릴 수 있었다. 그러나, 화학적 유동 증진제, 예컨대 N-데실메틸술폭시드는 종종 피부 이중층 내의 펩티드 및 단백질을 변형시키고 각질층 내 파열을 유발하기 때문에 상당히 해로울 수 있다.
- [0024] 치료 효과를 위해 낮은 용량을 요구하면서 비교적 높은 효능 때문에, 펩티드 약물은 경피 치료 제품을 위한 훌륭한 후보인 것으로 보일 수 있다. 그러나, 펩티드는 일반적으로 종종 제한된 안정성을 갖는 큰 친수성 분자로서 최소 경피 생체이용률을 보이기 때문에, 지금까지 시판 제품이 개발되지 않았다. 또한, 친수성 및 안정성 문제로 인해 펩티드를 위장관, 구강, 직장, 코 또는 폐 경로와 같은 생물학적 막을 가로지른 임의의 다른 경로를 통해 성공적으로 전달하는 것은 지극히 어려웠다. 비경구 경로는 여전히 펩티드 투여를 위한 주요 경로이지만, 이것은 환자 순응도를 불량하게 할 수 있다. 경피 전달과 연관된 이점 (초회-통과 대사의 회피, 유의한 약물 분해의 회피, 환자 순응도 증가 등)은 펩티드 및 단백질 약물에 대해 매우 바람직할 것이다.
- [0025] 당업계에는 생리학상 활성 펩티드 약물 작용제의 안전하고 효과적이며 간단한 경피 투여에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

- [0026] 발명의 개요
- [0027] 한 실시양태에서, 본 발명은 펩티드의 생체이용률을 변경하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 펩티드의 생체이용률은 펩티드의 친유성을 변형함으로써 변경된다. 또 다른 추가의 측면에서, 펩티드의 친유성은 펩티드의 지방산 염을 제조함으로써 증가된다. 추가의 측면에서, 지방산 펩티드 염은 증가한 경피 투과성을 보인다. 또 다른 측면에서, 지방산 펩티드 염은 증가한 경점막 투과성을 보인다.
- [0028] 제2 실시양태에서, 본 발명은 펩티드의 지방산 염을 포함하는, 경피 전달을 위한 조성물을 제공한다.
- [0029] 제3 실시양태에서, 본 발명은 펩티드의 지방산 염을 포함하는 경피 투여 장치를 제공한다.
- [0030] 한 측면에서, 본 발명의 실시예에 유용한 지방산 염은 임의의 지방산, 비제한적인 예를 들어 포화 또는 불포화 지방산을 포함한다. 예시적인 지방산은 옥탄산, 노난산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 시스-9-옥타데칸산, 시스,시스-9,12-옥타데칸산 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 한 측면에서, 지방산은 옥탄산이다.

- [0031] 본 발명의 임의의 실시양태의 실시에 유용한 펩티드의 수와 종류는 많고, 펩티드, 펩티드 유사체, 단백질, 단백질 유사체, 펩티드 호르몬, 펩티드 호르몬 유사체, 효소 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예시적인 펩티드 유사체는 bombsin, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 (insulinotropic) 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제 (secretagogue), 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유로텐신 II, 그렐린 (ghrelin), 펩티드 YY, 뮐러관 (Mullerian) 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 엑센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신피질자극 호르몬, 아콤포시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레스티스토키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드, 세포독성 펩티드 접합체 등의 유사체, 효능제 및 길항제를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0032] 또 다른 실시양태에서, 펩티드, 펩티드 유사체, 단백질, 단백질 유사체, 펩티드 호르몬, 펩티드 호르몬 유사체, 효소 등이 제공된다. 예시적인 펩티드 유사체는 bombsin, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 소마토스타틴, 글루카곤-유사 펩티드-1, 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드, 멜라노코르틴, 멜라닌세포 자극 호르몬, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 인자/호르몬, 성장 호르몬 분비촉진제, 부갑상선 호르몬, 부갑상선 관련 호르몬, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드, 유로텐신 II, 그렐린, 펩티드 YY, 뮐러관 억제 물질, 아드로핀, 부갑상선 관련 펩티드, 신경펩티드 Y, 도파스타틴, 엑센딘, 인슐린-유사 성장 인자-1, 부신피질자극 호르몬, 아콤포시스에 영향을 주는 펩티드, 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제, 콜레스티스토키닌, 케모카인, 오피오이드 펩티드 등의 유사체, 효능제 및 길항제를 포함하고 이로 제한되지 않고, 세포독성 모이어티 (moiety), 예컨대 캄프토테신 또는 다른 독성제를 함유하도록 제조된다.
- [0033] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 소마토스타틴 효능제 또는 길항제의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-1 수용체에 대해 선택적이다. 예시적인 SSTR-1 수용체 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0034] Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂ 및
- [0035] Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂.
- [0036] 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-2 수용체에 대해 선택적이다. 예시적인 유형-2 소마토스타틴 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0037] 란레오티드 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;
- [0038] 옥트레오티드 D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;
- [0039] [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0040] c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);
- [0041] 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술폴닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0042] [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0043] D-6-프로필-8베타-에르골리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르골리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0044] D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;
- [0045] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;
- [0046] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및
- [0047] Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂.
- [0048] 유형-2 소마토스타틴 효능제의 예시적인 지방산 염은 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂, D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올 및 [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-

Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂의 디-올레에이트 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다

- [0049] 예시적인 유형-2 소마토스타틴 길항제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0050] Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;
- [0051] 4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;
- [0052] Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및
- [0053] Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂.
- [0054] 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-3 수용체에 대해 선택적이다. 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-4 수용체에 대해 선택적이다.
- [0055] 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-5 수용체에 대해 선택적이다. 예시적인 유형-5 소마토스타틴 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0056] D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및
- [0057] c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂.
- [0058] 또 다른 추가의 측면에서, 소마토스타틴 효능제 또는 길항제는 소마토스타틴 유형-1, 유형-2, 유형-3, 유형-4 또는 유형-5 수용체의 적어도 2개의 조합 또는 그의 임의의 조합에 대해 선택적이다.
- [0059] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (서열 1), 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제 효능제, 및 조혈 성장 인자를 포함하고 이로 제한되지 않는, 화학요법 또는 방사선 요법 동안 조혈 세포 증식 감소에 유용한 작용제의 지방산 염을 사용하여 실시된다.
- [0060] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 봄베신 효능제 또는 길항제의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 봄베신 유사체는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0061] H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2);
- [0062] Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3); 및
- [0063] H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃.
- [0064] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 콜레시스토키닌 길항제의 지방산 염을 사용하여 실시된다.
- [0065] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 케모카인 유사체의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 케모카인 유사체는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0066] Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂; (서열 4)
- [0067] c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂; (서열 5) 또는
- [0068] c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6).
- [0069] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 오피오이드 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다.
- [0070] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 그렐린/성장 호르몬 방출 호르몬 효능제 또는 길항제 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 그렐린/성장 호르몬 방출 호르몬 유사체는 (Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린 (1-28)-NH₂ (서열 7) 및 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0071] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 효능제 또는 길항제 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 GLP-1 효능제는 (Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8), (Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9) 및 [Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

- [0072] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 황체형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 효능제 또는 길항제 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 LHRH 효능제는 pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0073] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 멜라노코르틴 수용체 효능제 또는 길항제 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 멜라노코르틴 수용체-4 효능제 펩티드는 히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0074] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 뇌하수체 아테닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드 (PACAP) 유사체의 지방산 염을 사용하여 실시된다.
- [0075] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 부갑상선 호르몬 또는 부갑상선 호르몬 방출 호르몬 펩티드 효능제의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 부갑상선 호르몬 방출 호르몬 펩티드 효능제는 Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0076] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 펩티드 Y 또는 신경펩티드 Y 효능제의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 펩티드 Y 또는 신경펩티드 Y 효능제는 [캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12), [캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ 및 [캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0077] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 아드로핀 c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13) 또는 그의 유사체의 지방산 염을 사용하여 실시된다.
- [0078] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 유로텐신 II 효능제 또는 길항제의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 유로텐신 II 효능제는 Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예시적인 유로텐신 II 길항제는 Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ 및 Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0079] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드 (GIP) 유사체의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드 유사체는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0080] (D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;
- [0081] (D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;
- [0082] (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);
- [0083] (D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;
- [0084] (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);
- [0085] (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);
- [0086] (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);
- [0087] (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);
- [0088] (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);
- [0089] (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);

- [0090] (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);
- [0091] (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);
- [0092] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);
- [0093] (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 25);
- [0094] (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);
- [0095] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);
- [0096] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0097] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);
- [0098] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);
- [0099] (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);
- [0100] (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);
- [0101] (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;
- [0102] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);
- [0103] (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);
- [0104] (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);
- [0105] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0106] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드)]hGIP(1-43)-OH;
- [0107] (Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);
- [0108] (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);
- [0109] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);
- [0110] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신아미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);
- [0111] [A5c^{11,41}, Cys⁴³(숙신아미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41).
- [0112] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1) 유사체의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1) 유사체는 천연 또는 비-천연 아미노산이 위치 59에서 Met을 대체하는 것을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0113] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 아포토시스를 촉진 및/또는 제어하는 펩티드의 지방산 염을 사용하여 실시된다. 예시적인 아포토시스 제어 유전자는 예컨대 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는 BH-3 도메인을 함유하는 펩티드를 포함한다:

- [0114] Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39) 및 Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40).
- [0115] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 세포독성 모이어티와 연결된 생물학적 수용체 리간드로서 작용하는 펩티드의 지방산 염을 사용하여 수행된다. 예시적인 펩티드-세포독성 접합체는 안트라사이클린 세포독성제와 펩티드 호르몬, 예컨대 LHRH, bombesin 또는 소마토스타틴의 지방산 염과의 접합체, 예컨대 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0116] 캄프토테신-Gly-글루타릴-AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0117] 캄프토테신-Gly-글루타릴-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0118] 캄프토테신-20-글리시닐-숙시노일-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0119] 독소루비신-Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0120] 캄프토테신-Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-시클로(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0121] 캄프토테신-CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0122] 캄프토테신-rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0123] 캄프토테신-rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0124] 캄프토테신-rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0125] 캄프토테신-rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0126] 캄프토테신-C(O)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0127] 캄프토테신SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0128] 캄프토테신-rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂; 및
- [0129] 파클리탁셀-글루타릴-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올.
- [0130] 한 측면에서, 본 발명의 임의의 실시양태는 펩티드의 지방산 염을 유동 증진제, 예컨대 디메틸설폭시드 (DMSO) 및 관련 비양성자성 용매 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드, 지방 알콜, 예컨대 데카놀 및 도데카놀, 지방산, 예컨대 올레산, 테르펜, 예컨대 1,8-시네올, 프로필렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 등과 조합으로 사용하여 실시된다.

도면의 간단한 설명

- [0131] 도 1: 경피 투과 연구를 위한 확산 셀 (Diffusion Cell). 1) 경피 피부 시스템; 2) 팽창 포트 (port); 3) 구역 구획 (compartment); 4) 수여 (receiver) 구획; 5) 샘플링 포트; 6) 교반 막대; 7) 물 재킷.
- 도 2: 패널 1) 시험관 내에서 무모 마우스 피부 (n = 5)를 가로지른, 화합물 A (D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂) 및 화합물 B ([4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂) 올레에이트의 DMSO 용액에 대해 얻어진 경피 유동 프로파일; 패널 2) 시험관 내에서 무모 마우스 피부 (n = 3-5)를 가로지른, 다양한 화합물 A 염 및 화합물 B 아세테이트의 DMSO 용액에 대해 얻어진 경피 유동 프로파일.
- 도 3: 시험관 내에서 무모 마우스 피부 (n = 5)를 가로지른, DMSO 중의 상이한 농도의 화합물 A 올레에이트에 대해 얻어진 경피 유동 프로파일.
- 도 4: 패널 1) 무모 마우스 피부 (n = 5)를 가로지른, 다양한 용매 중의 화합물 A 올레에이트에 대해 얻어진 시험관내 경피 유동 프로파일. 패널 2) 무모 마우스 피부 (n = 5)를 가로지른, 다양한 용매 중의 화합물 B 올레에이트에 대해 얻어진 시험관내 경피 유동 프로파일.

도 5: 무모 마우스 피부 (n = 5)를 가로지른, DMSO + 1% (v/v) 올레산 중의 화합물 A 아세테이트에 대해 얻어진 시험관내 경피 유동 프로파일.

도 6: 무모 마우스 피부 (n = 4)를 가로지른, 0.5% (v/v) SLS를 포함하거나 포함하지 않는 55/45 (v/v) EtOH/물 중의 화합물 B 올레에이트에 대해 얻어진 시험관내 경피 유동 프로파일.

도 7: (패널 1) 무모 마우스 피부를 가로지른, 5% 1,8-시네올을 포함하거나 포함하지 않는 55/45 (v/v) EtOH/물 중의 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트에 대해 얻어진 시험관내 경피 유동 프로파일, 또는 (패널 2) 무모 마우스 및 돼지 피부 (n = 4-5)를 가로지른, 5% 시네올을 사용한 유동 프로파일의 비교.

도 8: 다양한 공여 비히클 (n = 3-5) 중의 화합물 B 올레에이트에 대해 얻어진, 돼지 표피를 가로지른 시험관내 경피 유동 프로파일.

도 9: 5% (w/v) HPC를 포함하는 55/40/5 (v/v/v) EtOH/H₂O/시네올 (n = 5) 중의 5 mg/ml 화합물 B 올레에이트에 대한 미세다공성 폴리프로필렌 및 돼지 표피를 가로지른 시험관내 경피 유동 프로파일.

도 10: 생체내 연구에서 사용하기 위해 제작된 패치의 개략도. 1) 금속화 (metallized) 폴리에스테르 라미네이트; 2) 발포체 (foam) 고리; 3) 접착 테두리 (rim); 4) 약물 저장소.

도 11: 패널 1) 2.5% (w/v) HPC로 겔화시킨 95/5 (v/v) 에탄올/시네올 중의 올레에이트 염으로서 5 mg/ml 화합물 B 또는 화합물 A의 용액 1 ml을 함유하는 패치 A의 적용 후에 돼지 혈장 내의 개별 및 평균 (n=4) 화합물 B 수준. X-축은 검정 검출 한계 (21 pg/ml)에서 Y-축과 교차한다; 패널 2) 2.5% (w/v) HPC로 겔화시킨 95/5 (v/v) 에탄올/시네올 중의 올레에이트 염으로서 5 mg/ml 화합물 B 또는 화합물 A를 함유하는 패치 B의 적용 후에 돼지 혈장 내의 평균 화합물 B (n=3) 및 화합물 A (n=2) 수준. X-축은 검정 검출 한계 (21 pg/ml)에서 Y-축과 교차한다.

도 12: 다양한 연고의 도포 후에 돼지 혈장 내의 화합물 A의 평균 수준. X-축은 검정 검출 한계 (21 pg/ml; n=2)에서 Y-축과 교차한다. 패널 1) 화합물 B/양모 (wool) 알콜 연고/에탄올/시네올. 패널 2) 화합물 B/플라스티베이스 (Plastibase)/에탄올/시네올 연고. 패널 3) 화합물 B/유화 연고/에탄올/시네올. 패널 4) 화합물 B/마크로골 (Macrogol) 연고/에탄올/시네올.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0132] 발명의 상세한 설명

[0133] 인간 피부는 중층, 혈관 세포성 표피 및 아래에 존재하는 결합 조직의 진피로 이루어진다. 표피 세포는 기초 세포의 증식층으로부터 이동하고, 대사 활성 세포로부터 죽은 조밀한 세포로 변화한다. 표피 아래에는 섬유상 단백질로 구성된 결합 조직의 매트릭스로 이루어진 진피 (corium)가 존재한다. 상기 망상조직 내에 혈관, 신경 및 림프관이 존재한다. 또한, 피지선, 땀 (외분비) 선 및 체모의 형태로 진피로부터 피부 표면으로 직접적인 개방부가 존재한다. 진피는 또한 풍부한 혈액 공급원을 갖기 때문에, 국소 적용된 물질이 이들 개방부를 통해 전신 순환계 내로 직접 투과하는 것이 가능하다. 진피 아래에는 피하 지방층이 존재하고; 이는 열 장벽 및 기계적 완충물로서, 및 쉽게 이용가능한 고 에너지 화학물질의 합성 부위 및 데포로서 기능을 한다 ([Barry, B.W., Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and Pharmaceutical Sciences 18, Marcel Dekker Inc., New York, 1983] 참조).

[0134] 그러나, 약물 분자의 경피 흡수에 있어서, 피부에 적용된 분자의 투과 제어시의 주도적 인자는 피부의 최외부층인 각질층이다. 일반적으로, 이 영역은 수직 칼럼의 고도로 조직화된 유닛으로 적층된, 평평한 각화성의 대사상 불활성 세포의 10-15개 층으로 이루어진다 (Christophers, E., J. Invest. Dermatol., 56:165-169, 1971). 각질층 (SC)에는 인지질이 실질적으로 없고, 세라마이드, 유리 스테롤 및 유리 지방산이 풍부하며, 보다 소량의 당지질, 스테롤 에스테르, 트리글리세라이드, 콜레스테롤 술페이트 및 탄화수소를 갖는다 (Elias, P.M., The importance of epidermal lipids for the stratum corneum, in Topical Drug Delivery Formulations, Osborne, D.W. and Amann, A.H. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1990).

[0135] 피부는 조직의 속박 (containment), 잠재적으로 유해한 외부 자극으로부터 보호, 환경 감지, 및 체온과 혈압 조절을 포함하고 이로 제한되지 않는 많은 기능을 수행한다. 피부의 보호 기능은 미생물, 화학물질, 방사선, 온도 및 전기에 대한 장벽으로서 작용하는 SC의 능력에 기초한다. 인간 피부는 신체로부터 외부 환경으로 물 및 다른 체성분의 손실을 제어하면서 원치 않는 분자가 외부 환경으로부터 신체 내로 들어오는 것을 방지하는 두

방향으로의 장벽으로서 작용한다. 그러나, 화학물질이 부속 기관의 측로 (shunt) 경로를 통해 전신 순환을 달성하는 것이 가능하다. 종합하면, 무손상 피부는, 기체를 제외한 실질적으로 모든 분자 종에 대해 SC의 확산 저항이 크기 때문에 화학물질 투과에 대한 효과적인 장벽을 제공한다.

[0136] 분자가 피부 표면에 도달하면 먼저 피부 표면을 덮는 피지, 박테리아 및 다른 외인성 물질과 만난다. 약물이 피부를 관통하기 위해 다음과 같은 3가지 가능한 경로가 이용가능하다: 1) 무손상 SC를 가로지른 수술, 2) 한선을 통한 수술, 또는 3) 모낭을 통한 수술.

[0137] 정상 조건 하에, 한선 또는 모낭을 통한 수술은 주로 이들 부속 기관이 차지하는 낮은 표면적 때문에 유의하지 않은 것으로 생각된다; 모낭 영역은 총 피부 표면적의 0.1%, 한선은 불과 0.001%를 차지한다 (Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001).

[0138] 무손상 SC를 가로지른 수술은 세포 횡단 및/또는 세포간 경로를 통해 일어난다. 증기 고정 기술을 사용하여, 문헌 [Bodde et al., J. Control. Rel., 15:227-236, 1991]에서는 세포간 경로가 경피 투과를 위한 주요 경로이고 세포 횡단 경로는 2차 통과 경로로서 작용함을 지지하는 증거를 제공하였다. 약물의 경피 흡수에서 세포간 또는 세포 횡단 경로의 기여는 지질 및 단백질 내의 약물의 확산도, 이들 도메인 사이에서 약물의 분배, 및 SC의 기하학적 구조에 따라 결정된다 (Moghimi, H.R., et al., Stratum corneum and barrier performance in Percutaneous Absorption, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1999). 세포간 경로를 주도적 경로로서 간주할 때, 피부의 상대적 불투과성에 대한 2가지 확실한 이유가 명백해진다: 1) 다양한 피부층을 통한 복잡한 경로, 및 2) 구조화된 이중층을 가로지른 반복된 분배 및 확산의 문제. 상기 불투과성은 약물, 특히 펩티드 약물의 피부에 대한 및 피부를 통한 전달 모두에서 큰 문제이다.

[0139] 국소 적용된 제형으로부터 치료 펩티드 물질의 방출 및 그의 전신 순환계 내로의 수술은 다음 단계를 수반하는 다단계 과정이다: (a) 제형 내의 용해 및 제형으로부터의 방출; (b) SC 내로의 분배; (c) 주로 지질 세포간 경로를 통한 SC를 통한 확산; (d) SC로부터 수성 생존성 표피 내로의 분배; (e) 생존성 표피를 통해 상부 진피 내로의 확산; 및 (f) 국소 모세관 망상조직 및 궁극적으로 전신 순환계 내로의 흡수 (Kalia, Y.N., et al., Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001). 따라서, 분자가 비히클로부터 피부를 통해 전신 순환계 내로 이동하는 투과 과정은 3가지 개별 성분, 즉 피부, 약물 및 비히클과 이들 성분 사이의 임의의 상호작용에 의해 영향을 받는다.

[0140] 경피 약물 전달에 영향을 미치는, 피부에 영향을 주는 생물학적 인자 중에서, 연령 및 상태, 영역 부위, 종간 차이, 대사 및 순환 효과가 가장 유의한 것으로 고려된다. 예를 들어, 문헌 [Behl et al. Influence of age on percutaneous absorption of drug substances, in Percutaneous Absorption: Mechanisms-Methodology-Drug Delivery, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1985]에서는 인간 및 무모 마우스 모두로부터의 노화 피부가 젊은 피부보다 투과성이 몇 배 더 작음을 입증하였다.

[0141] 또한, 피부 상태도 투과성에 영향을 미친다. 몇몇 작용제 (예를 들어, 산 및 알칼리)는 장벽 세포를 효과적으로 손상시킴으로써 투과를 촉진할 수 있지만, 질환이 피부 상태 변경의 훨씬 더 흔한 원인이다. 문헌 [Wertz and Downing, Stratum corneum: Biological and biochemical considerations in Transdermal Drug Delivery, Hadgraft, J. and Guy, R.H. (Eds.), New York and Basel, 1988]에서는 SC의 특성을 변경하는 질환 중에서 어린선 (ichthyosis) 및 건선이 가장 현저함을 주지하였다. 또한, SC의 상태는 식이 내의 임의의 리놀레이트 부족이 비늘상 (scaly) 피부를 생성하고 표피를 통한 물 손실이 급속도로 증가하는 필수 지방산 결핍에 의해 영향을 받을 수 있다. 또 다른 흔한 장애는 65세 초과인 사람에서 거의 보편적인 병태인 건성 피부이다.

[0142] 문헌 [Feldmann and Maibach, J. Invest. Dermatol., 48:181-183, 1967]에서는 신체 상의 국소 적용 부위에 따른 흡수의 잠재적인 변동을 조사하기 위해 히드로코르티손의 국소 적용을 이용하였다. 음낭이 가장 높은 흡수 피부 부위이고, 다음으로 머리 및 얼굴 주위 영역이 높고, 가장 낮은 흡수 부위는 발 영역인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 인간에서 피부 흡수를 고려할 때 적용 부위는 분명히 중요하다.

[0143] 피부는 화학물질이 혈류 내로 도입되기 전에 대사시킬 수 있다. SC 내의, 아마도 피지 내의 효소는 특정 화학물질 (예를 들어, 에스테르)을 가수분해할 수 있다. 리파제, 프로테아제, 포스파타제, 술파타제 및 글루코시다제 활성이 SC에서 확인되었다 (Howes, D., et al., ATLA, 24:81-106, 1996). 추가로, 피부는 정상 장벽 기능의 손상을 인식하고, 추출된 임의의 것을 대체하기 위해 지질을 합성함으로써 그 자체를 신속하게 회복시킨다.

[0144] 피부 표면 대사 활성에 대한 지식은 위험 평가 목적을 위해 및 경피 약물 및 전달 조합의 설계 측면에서 중요하다. 관심있는 약물이 SC를 통해 통과하는 동안 모 화학물질보다 더 큰 정도로 피부를 통과하는 대사물질로의 생

체내 변환을 겪을 경우, 대사는 명백하게 경피 흡수의 중요한 결정인자이다. 그러나, SC를 가로질러 모발피지계 또는 표피 내로의 물질의 정상 속도 제한 통과 후에 대사가 일어나면, 물질은 대체로 피부를 통과하고 전신적으로 이용가능한 것으로 간주된다.

[0145] 혈류 증가는 투과물이 진피에 유지되는 시간을 감소시켜 피부를 가로지른 농도 구배를 상승시킬 수 있는 점에서, 순환이 또한 경피 흡수에 영향을 미친다. 또한, SC 수화는 피부를 통한 많은 분자의 투과를 증가시키는 것으로 밝혀졌기 때문에, 피부의 수화가 또한 약물 투과에서 중요한 인자이다 (Barry, B.W., Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and Pharmaceutical Sciences 18, Marcel Dekker Inc., New York, 1983). 수화에 수반되는 피부를 통한 대부분의 물질의 투과 증가는 분명히 1차적으로 극성 경로의 변경에 의한 확산도 증가에 기인한다 (Lambert, W.J., et al., J. Pharm. Sci., 78:925-928, 1989).

[0146] 피부 연구를 위해, 특히 다양한 화합물, 제형 및 용액에 대한 피부 투과성 연구를 위해 광범위한 대응 (surrogate) 동물 모델이 이용가능하다 (Howes, D., et al., ATLA, 24:81-106, 1996). 가장 통상적인 모델은 무모 마우스, 무모 래트 및 사육 돼지를 포함한다. 표 1은 인간, 무모 마우스 및 사육 돼지 피부에 대한 다양한 피부층 두께의 차이를 보여준다.

표 1

종	피부 두께 (μm)		
	전체 두께	표피	각질층
인간	3,300	49.5	18.4
무모 마우스	1,230	15.0	3.8
사육 돼지	1,600	50.0	10.0

[0147] 몇몇 시험관내 연구에서는 무모 마우스 피부가 인간 피부보다 화학적 변동에 더 감수성이고, 화학적 침투 증진제의 사용이 인간 피부보다 무모 마우스 피부를 가로지른 유동을 훨씬 더 크게 증가시킬 수 있음을 입증하였다 (Simon, G.A., et al., Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol., 11:80-86, 1998). 문헌 [Lauer et al., J. Pharm. Sci., 86:13-18, 1997]에 제시된 바와 같이, 무모 설치류 피부는 개방성 낭 (patulous cyst)과 확대되고 고도로 혈관화된 피지선을 갖고, 이것은 극성 경피 경로를 향상시키는 것으로 가정된다.

[0148] 제3 모델 시스템인 사육 돼지 피부는 인간 피부와 대략 동일한 두께의 SC 및 표피층을 가진다. 문헌 [Qvist et al., Eur. J. Pharm. Sci., 11:59-68, 2000]에서는 사육 돼지 피부가 인간 피부 투과성과 상관성이 있는 니코틴, 살리실산 및 테스토스테론에 대한 경피 투과성을 보인다고 보고하였다. 따라서, 돼지 표피는 특히 친유성 약물의 경피 투과를 조사하기 위한 경피 연구에 사용하기 위해 허용되는 피부 및 동물 모델로 널리 인정되고 있다 (Dick, I.P., et al., J. Pharm. Pharmacol., 44:640-645, 1992).

[0149] 용액 상태의 분자에 대해, 픽 (Fick)의 확산 법칙이 약물이 풍부한 (또는 공급원) 환경으로부터 막을 통해 약물이 없는 (또는 싱크 (sink)) 환경 내로 그의 투과를 지배한다. 문헌 [Naik et al., Int. J. Pharm., 90:129-140, 1993]에서는 아지도프로펜의 공여 농도가 6에서 15 μmol cm⁻³으로 증가함에 따라, 무모 마우스 피부를 통한 유동이 0.236에서 0.649 μmol cm⁻² hr⁻¹로 증가함을 보여주었다.

[0150] 용해질의 유동은 장벽 상 (phase)을 가로지른 농도 구배에 비례한다. 최대 유동을 얻기 위해, 공여 용액은 포화되어야 하고; 포화 공여 용액을 유지하기 위해 용해 속도는 속도 제한이 되지 않도록 하는 것이어야 한다. 피부를 통과하는 임의의 분자, 예컨대 경피 시스템을 통해 전달되는 것은 친수성이면서 친유성인 영역과 접촉하게 될 것이다. 따라서, 피부를 가장 쉽게 관통하는 분자의 종류는 오일 및 물 모두에 가용성인 것이다 (Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001). 친유성이 매우 큰 물질의 수 용해도는 대개 매우 낮고, 따라서 각질층으로부터 생존가능 조직으로의 분배 속도는 속도 제한이 될 수 있다. 이러한 점에서, 분배 계수는 2개의 비혼화성 상들 (즉, n-옥탄올 및 수성 상) 사이에 분배 또는 분리되는 화학물질의 능력의 척도이므로 측정 도구로서 유용하다.

[0151] 피부 투과에 관련된 임의의 능동적 과정이 존재함을 제안하는 증거는 적고, 이것은 경피 수송이 수동 확산에 의해 제어된다는 이론을 지지한다. 문헌 [Hadgraft, Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001]에서는 분배 계수와 생체 내 경피 흡수 사이에 어느 정도의 상관성이 존재할 가능성이 있고, 약물의 경피 전달을 위해 적당한 지질 및 수 용해도 모두가 필요한 것으로 보임을 가정한다.

- [0153] 픽의 확산 법칙은 투과 데이터를 분석하기 위해 사용될 수 있다. 제1 법칙은 항정 상태 확산을 설명하기 위해 사용되고, 다음과 같이 단순화될 수 있다:
- [0154] $J = DK \Delta c / h$ 식 1.1
- [0155] 여기서, J는 단위면적당 유동이고, D는 피부 내의 확산 계수이고, K는 피부-비히클 분배 계수이고, Δc 는 피부를 가로지르는 농도 차이이고, h는 확산 경로 길이이다. 정상 환경 하에서, 적용된 농도 (c_{app})는 피부 아래의 농도보다 훨씬 더 크고, 식 1.1은 다음과 같이 단순화된다:
- [0156] $J = k_p \cdot c_{app}$ 식 1.2
- [0157] 여기서, k_p 는 투과도 계수 ($=KD/h$)이고, 단위, 예를 들어 cm hr^{-1} 을 갖는 불균일 속도 상수이다. 종종 K 및 D를 분리하는 것은 어렵고, 그의 계산된 규모는 피부 내의 세포간 채널의 비틀림인 h에 의해 결정될 것이다.
- [0158] 소분자 약물의 이온화 상수 pK_a 는 경피 전달에서 고려되는 중요한 파라미터이다. 비히클의 pH와 함께, pK_a 는 피부 바로 가까이에 존재하는 이온화 및 비이온화 약물 종의 비율을 결정한다. 이온화 물질의 수용해도는 비이온화 물질보다 더 높기 때문에, 최대 경피 유동은 이온화가 높은 pH에서 일어날 수 있다.
- [0159] 이와 대조적으로, 펩티드 약물의 경우에, 등전점 (pI)이 경피 전달 제제에서 고려되는 중요한 파라미터이다. pI 는 대체로 펩티드 또는 단백질 내의 유리 기능기들의 개별 pK_a 값을 평균함으로써 추정할 수 있다 (Chiang, C.-H., et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 24:431-438, 1998). 펩티드 약물은 비히클 pH를 분자의 pI 를 초과하거나 미만이 되도록 제어함으로써 양하전 또는 음하전되도록 만들어질 수 있다. 펩티드 분자의 용해도 및 전하 밀도는 이들 분자 내의 양성자 첨가 또는 다양한 잔기의 해리의 결과로서 용액 pH가 등전점보다 더 높거나 더 낮게 될 때 증가한다 (Chien, Y.W., et al., J. Pharm. Sci., 78:376-383, 1989).
- [0160] 전구-약물은 일반적으로 생물학적 환경에서 화학적 또는 효소적 전환을 거쳐 치료 활성 약물을 생성하는, 치료 활성 약물의 치료상 불활성 유도체이다 (Chien, Y.W., Development and preclinical assessments of transdermal therapeutic systems, in Transdermal Controlled Systemic Medications, Chien, Y.W. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1987). 피부를 통한 흡수 및 투과시에, 전구-약물은 대사되어 치료 활성 약물을 생성한다.
- [0161] 펩티드 전구-약물은 오랫동안 활성 및 대사 안정성의 개선과 연관되었다 ([Borchardt, R.T., J. Control. Rel., 62:231-238, 1999]; [Dasgupta, P., et al., Br. J. Pharmacol., 129:101-109, 2000]; [Al-Obeidi, F., et al., J. Med. Chem., 35:118-123, 1992]; [Bundgaard, H., et al., Pharm. Res., 7:885-892, 1990] 참조). 문헌 [Borchardt, J. Control. Rel., 62:231-238, 1999]에서는 오피오이드 펩티드의 시클릭 전구-약물이 모 펩티드에 비해 개선된 세포 투과 특징을 보임을 입증하였고, 이것은 경구 제형으로 가능한 미래의 역할을 제시한다. 소마토스타틴 유사체 옥트레오티드의 D(+)-말토스 아마도리 유도체는 선택성, 대사 안정성 및 작용 지속 기간을 보유하면서 모 화합물보다 대략 10배 더 높은 경구 생체이용률을 보였다 (Albert, R., et al., Life Sci., 53:517-525, 1993). 팔미트산을 사용한 인슐린의 화학적 변형은 친유성을 증가시키고, 분해를 감소시키고, 대장 점막을 통한 전달을 증가시켰다 (Hashizume, M., et al., J. Pharm. Pharmacol., 44:555-559, 1992). 혈관작용성 장 펩티드 (VIP)의 소수성 및 경피 투과의 개선은 스테아르산을 사용한 N-아실화를 통해 달성되었다 (Gozes, I., et al., J. Clin. Invest., 90:810-814, 1992). 이와 반대로, 다양한 지방산을 사용한 라이신 잔기의 아실화를 통한 고나도트로핀 방출 호르몬 (GnRH)의 소수성 증가는 경피 투과를 감소시켰다 (Yahalom, D., et al., Life Sci., 64:1543-1552, 1999).
- [0162] 산 또는 염기 특성을 보이는 화합물은 염 형성에 참여할 수 있고, 상기 화합물의 염 형태는 모 화합물에 비해 변경된 친유성 또는 안정성 프로파일을 보일 수 있다. 실제 이온쌍인 펩티드 아세테이트 염은 대체로 친수성이 크고, 낮은 분배 계수를 갖는다 (Adjei, A., et al., Int. J. Pharm., 90:141-149, 1993). 친유성 펩티드 또는 단백질 염 형태의 제제는 경피 및 경점막 전달에 영향을 줄 수 있다.
- [0163] 또한, 이온성 세제와의 소수성 이온 페어링 (HIP)은 유기상 내의 단백질 용해도를 증가시켜 결과적으로 분배 계수를 증가시키는 수단으로서 문헌 [Meyer and Manning, Pharm. Res., 15:188-193, 1998]에서 제시되었다. HIP 과정은 단백질 혼합물을 정제하고, 비수성 환경 내에서 효소 반응을 수행하고, 구조적 안정성을 증가시키고, 생체이용률을 향상시키고, 새로운 투여 형태를 제조하기 위해 이용되었다. LHRH 유사체 류프롤리드를 올레에이트 염으로 전환시키고 중합체성 미세구 내에 캡슐화하였고; 류프롤리드 올레에이트 염으로 제조된 미세구는 류프롤

리드 아세테이트 염으로부터 제조된 미세구와 유사한 방출 및 안정성 프로파일을 보인 한편, 류프롤리드 올레에이트 염으로 제조된 미세구는 감소된 급속 (burst) 방출 프로파일을 나타냈다 (Choi, S.H., et al., Int. J. Pharm., 203:193-202, 2000). 또한, 이온 페어링은 디클로페낙 (Fini, A., et al., Int. J. Pharm., 187:163-173, 1999) 및 프로파놀올 (Crowley, K.J., et al., J. Pharm. Sci., 88:586-591, 1999)을 사용하여 조사되었고, 후자는 라우레이트 염으로서 개선된 경구 생체이용률을 보였다. 다양한 리그노카인 염에 대한 문헌 [Valenta et al., Int. J. Pharm., 197:77-85, 2000]의 연구는 경피 항정 상태 유동과의 상관성은 찾을 수 없었지만, 사용된 반대 이온의 친유성과 전반적으로 일치하는 분배 계수를 보여주었다.

- [0164] 성공적인 경피 약물 전달은 약물이 적절한 속도로 피부 표면에 도달하고 SC 내로 우호적으로 분배되는 것을 필요로 한다. 막-비히클 분배 계수는 비히클로부터 약물의 "탈출 경향"에 의해 영향받고; 보다 높은 탈출 경향은 막을 가로지른 증가된 농도 구배로서 반영되고, 막을 통한 항정 상태 유동을 증가시킨다. 비히클 내의 약물 용해도를 증가시키는 비히클의 변화는 경피 흡수율을 감소시킬 것이다. 이와 반대로, 비히클 조성물은 보다 낮은 농도에서 비히클 내의 약물의 과포화를 촉진하기 위해 이용될 수 있다. 과포화 제형에서, 비히클 내의 약물의 열역학적 활성은 1 (unity) 초과로 증가하고, 따라서 약물 전달을 위한 추진력을 향상시키고 피부 투과를 증가시킨다. 문헌 [Moser et al., J. Control. Rel., 73:245-253, 2001]에서는 각각 상이한 방법에 의해 제조된 광범위한 과포화 제형, 예를 들어 친수성 물-함유 비히클, 친유성 오일상 조성물 및 크림이 친유성 모델 화합물인 라벤더스틴 유도체의 피부 투과를 향상시킴을 보여주었다.
- [0165] 약산성 또는 약염기성 약물의 투과에 영향을 줄 수 있는 또 다른 인자는 수성 비히클의 pH이다. 약산성 약물의 경우, 비이온화 형태는 낮은 pH에서 우세하게 나타날 것이고, 따라서 지질 막을 가로지른 수동 확산 (예를 들어, 각질층의 세포간 경로를 통한)이 분자의 비이온화 형태의 투과에 유리하기 때문에 투과율이 최대화될 것이다 (Jack, L., et al., In vitro percutaneous absorption of salicylic acid: effect of pH, in Prediction of Percutaneous Penetration: Methods, Measurements, Modeling Vol. 2, Scott, R.C., Guy, R.H., Hadgraft, J. and Bodde, H.E. (Eds.), IBC Technical Services Ltd., London, 1991). 그러나, 이온화 형태도 또한 각질층을 통해 투과할 수 있고, 따라서, 막을 통한 유동을 최대화하기 위해, 비히클 pH는 비이온화 및 이온화 형태 모두의 농도가 최대치에 근접하도록 하는 것이어야 한다.
- [0166] 선택된 비히클은 약물 안정성에 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다. 최근에 개발된 니코틴 경피 전달 시스템 (Umprayn, K., Pharm. Tech. Eur., 12:54-59, 2000)은 약물이 촉진된 노화 조건 하에서 미세알 오일 내에서 가장 안정함을 보여주었다.
- [0167] 마지막으로, 비히클 자체는 또한 피부 수화에 영향을 줄 수 있기 때문에 피부 투과성에 대한 효과를 가질 수 있고, 경피 투과에 대한 증진제로서 또한 작용할 수 있다. 친유성 베이스, 친수성 베이스 및 유화 베이스의 경우에, 피부의 수화가 일어나고 물 손실이 억제되어, 투과성을 증가시킨다.
- [0168] 수성 혼합물은 실행가능한 치료 경피 전달 시스템의 일례이다. 에탄올은 지질 추출을 통해 SC의 장벽 기능을 파괴하는 것으로 오래전부터 알려져 있지만 (Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001), 이것은 다른 알콜에 비해 더 순한 용매로 간주된다. 에탄올은 현재 펜타닐, 에스트라디올 및 니트로글리세린의 전달을 위한 적어도 3가지 시판 경피 약물 투과 시스템에서 사용된다. 공여 용액 내의 고농도의 에탄올은 벨라토닌의 경피 전달에 유익한 것으로 밝혀졌다 ([Oh, H.-J., et al., Int. J. Pharm. 212, 63-71, 2001]; [Kandimalla, K.K., et al., J. Control. Rel., 61:71-82, 1999]). 비-독성으로 간주되지만, 에탄올을 피부에 연속적으로 적용하면 습진을 유발할 수 있다 (Xu, P. et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys., 8:211-236, 1991).
- [0169] 프로필렌 글리콜은 경피 약물 전달을 위한 제형의 제조에 유용한 비히클의 또 다른 예이다. 제형으로부터 SC의 세포간 공간 내로 점진적으로 이동함으로써 투과를 달성하는 것으로 생각된다 (Kandimalla, K.K., et al., J. Control. Rel., 61:71-82, 1999). 또한, DMSO가 피부를 가로지른 약물의 투과를 돕기 위해 사용되었다. 국소 디클로페낙 로션에서 그의 고농도 사용은 문헌 [Hui et al., Pharm. Res., 15:1589-1595, 1998]에서 보고되었다.
- [0170] SC의 장벽 특성을 변경함으로써 침투 증진제로서 작용하는 비히클 자체에 추가로, 피부 장벽 내로 및 피부 장벽을 가로지른 약물의 통과 또는 유동을 증가시키기 위해 추가의 성분을 첨가할 수 있다. 화학적 침투 증진제 (CPE)는 확산 저항성을 감소시키도록 각질층의 물리화학적 성질을 가역적으로 변경함으로써 피부를 가로지른 약물의 투과를 향상시키는 화합물이다. 또한, CPE는 피부 내로의 약물의 분배 계수를 증가시킴으로써 및 비히클 내에서 약물의 열역학적 활성을 증가시킴으로써 유동을 증가시킨다.

- [0171] CPE를 선택할 때 많은 파라미터를 고려해야 한다 (Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000). 바람직한 CPE는 약물학상 불활성이고, 신체의 임의의 위치의 수용체 부위에 작용을 나타내지 않아야 한다. 유동 증진제는 비-독성, 비-자극성 및 비-알레르기원성이고, 비싸지 않고, 비교적 무취, 무미 및 무색이고, 적합한 퍼짐성 및 피부 촉감을 가져야 한다. CPE는 단지 한 방향으로만 피부의 장벽 기능을 변경해야 하고; 내인성 물질이 피부 밖으로 확산에 의해 환경으로 손실되지 않아야 한다. 유동 증진제는 SC의 투과성을 변경하고 상기 외부 피부층과 아래의 생존가능 조직 사이의 분배를 변형하여야 한다. CPE의 작용 개시는 신속해야 하고, 활성의 지속 기간은 예측가능하고 사용되는 약물에 대해 적합해야 한다. 증진제의 제거시에, SC는 그의 정상적인 장벽 특성을 즉각적이고 완전히 회복해야 한다. 증진제는 국소 제제 및 장치 내에 제형화시킬 모든 약물 및 보조제와 화학적으로 및 물리적으로 상용성이어야 하고, 피부 제제, 경피 장치 및 피부 접촉제 내로 쉽게 제형화되어야 한다. 증진제가 액체이고 고 용적 분획으로 사용되어야 하는 경우에 약물에 적합한 용매이어야 한다.
- [0172] CPE 중에서 장쇄 지방산 (가장 통상적으로 올레산), 지방 알콜 (주로 에탄올), 테르펜 (예를 들어, 시네올), 디메틸술폰 (및 그의 관련 비양성자성 용매 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드), 우레아, 아존, 프로필렌 글리콜 및 나트륨 라우릴 술페이트가 가장 널리 조사되었다. 이들 다양한 증진제의 화학 구조, 예컨대 사슬 길이, 극성, 불포화 수준 및 케톤과 같은 특수 기의 존재에 기초하여, 각질층과 이들의 상호작용은 상당히 상이할 수 있고, 이것은 다양한 약물의 투과 증진에서 유의한 차이를 야기할 수 있다.
- [0173] 불포화 지방산인 올레산은 CPE의 일례이다. 올레산은 SC의 세포외 공간을 채우는 치밀하게 충전된 지질의 붕괴에 의해 피부 투과성을 증가시키는 것으로 생각된다 (Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000). 문헌 [Ongpipattanakul et al. Pharm. Res., 8:350-354, 1991]에서는 올레산이 생리학적 온도에서 SC 지질 내에 액체로서 존재할 수 있다는 증거를 제공하였다. 올레산 보조 경피 수송은 확산 경로 길이 또는 유동에 대한 저항을 감소시키는, SC 지질 이중층 내의 투과가능 계면 결함의 형성을 통해 일어나는 것으로 생각된다. 올레산의 유동 증진 효과의 최근의 예는 피록시캄 (Santoyo, S. et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 50:245-250, 2000), 트라닐라스트 (Murakami, T., et al., J. Pharm. Pharmacol., 50:49-54, 1998) 및 멜라토닌 (Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000)에 대해서 발견할 수 있다.
- [0174] 또 다른 침투 증진제인 테르펜 1,8-시네올 (유칼립톨로도 알려짐)은 그의 향, 반대자극 (counterirritant) 및 항소양 효과를 위해 다양한 제품에 사용된다. 테르펜은 일반적으로 SC의 지질 구조를 붕괴시켜, 막 내의 약물의 확산 계수를 증가시킴으로써 작용한다 (Kanikkannan, N., et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000). 문헌 [Cal et al., Int. J. Pharm., 224:81-88, 2001]에서는 비교적 짧은 지체 시간 (lag time)이 침투 증진제로서 모든 테르펜의 특징임을 보고하였다. 타목시펜 (Gao, S., et al., J. Control. Rel., 51:193-199, 1998), LHRH (Bhatia, K.S., et al., Pharm. Res., 15:1857-1862, 1998), 피록시캄 (Doliwa, A., et al., Int. J. Pharm., 229:37-44, 2001) 및 디클로페낙 (Obata, Y., et al., Drug Des. Disc., 8:137-144, 1991)은 모두 시네올을 에탄올-기반 공여 용액에 도입시킬 때 경피 유동의 개선을 보여주었다.
- [0175] 장쇄 지방 알콜은 또한 CPE로서 기능한다. 보다 장쇄의 포화 지방 알콜의 경우, 알콜의 탄소 사슬 길이와 멜라토닌의 투과 증진 사이에 포물선형 관계가 보고되었고 (Andega, S., et al., J. Control. Rel., 77:17-25, 2001), 여기서 최대 투과는 데카놀 (C10) 및 도데카놀 (C12)을 사용하여 달성되었다. 문헌 [Kanikkannan et al., Curr. Med. Chem., 7:593-608, 2000]에서는 이것이 이들 사슬 길이가 콜레스테롤의 스테로이드 핵의 사슬 길이에 상응하고 지방 알콜은 피부에서 세라마이드-콜레스테롤 또는 콜레스테롤-콜레스테롤 상호작용을 파괴함으로써 작용할 수 있다는 사실 때문일 수 있다는 이론을 제시하였다.
- [0176] SC 자체가 고효율 속도 제어 막으로서 작용하지만, 경피 패치에 의해 도입되는 추가의 투과성 제어, 및 비히클의 선택은 전신 농도가 목적하는 치료 수준 내에 유지되도록 보장하는 것을 돕는다. 약물이 그의 포화 농도를 초과하는 농도로 존재하여 과잉의 약물 때문에 일정한 농도 구배가 얻어질 수 있다면, 0차 약물 방출을 달성할 수 있다.
- [0177] 일반적으로, 본원에서 경피 치료 시스템 (TTS)으로도 언급되는 경피 패치 (TDP)는 약물-함유 저장소, 인접한 방출 속도-제어 막, 및 전달 시스템을 피부에 부착하기 위한 몇몇 형태의 접촉층을 포함한다. 대략 50 cm²의 패치 크기가 최대 분산 면적, 환자 편안함 및 미용상 호감도를 제시하면서, 대략 5-20 mg/일까지 전달할 수 있다. 1일 1회, 1주 2회, 또는 7-일 적용이 사람의 일상 생활과 가장 잘 연관된다. 수동 경피 패치는 대개 다음 3가지 전달 시스템 중 하나에 해당한다: 막 투과-제어 시스템, 접촉제 분산형 시스템, 또는 매트릭스 확산-제어 시스템 (Chien, Y.W., Development and preclinical assessments of transdermal therapeutic systems, in

Transdermal Controlled Systemic Medications, Chien, Y.W. (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1987).

- [0178] 막 투과 제어 TDP는 속도-제어 막에 의해 완전히 덮인 약물-로딩된 매트릭스 또는 저장소를 포함하고; 약물-방출 표면은 방출 라이너에 의해 보호된 접착 필름으로 코팅된다. 몇몇 경우에, 접착층은 "프라이밍 (priming)" 용량의 약물을 함유한다. 접착층은 장치의 약물-방출 표면을 가로질러 위치하기 때문에, 약물은 접착 특성에 유해한 영향을 주지 않으면서 접착제를 통해 확산할 수 있어야 한다. 막 투과 제어 TDP의 성질은 장치 밖으로 약물의 전달 속도에 영향을 주지 않으면서 선택된 약물과 물리화학적으로 상용성인 접착 중합체를 필요로 한다.
- [0179] 저장소 내에서, 약물은 고체 중합체 매트릭스 내에 균일하게 분산되거나, CPE와 함께 또는 그 없이 점성 액체 매질 또는 임의의 다른 적합한 비히클 내에 현탁될 수 있다. 속도-제어 막은 미세다공성, 중합체성 또는 임의의 다른 적합한 막일 수 있다. 중합체 조성, 투과도 계수 및/또는 속도-제어 막 및 접착제의 두께를 변경함으로써 시스템으로부터 약물 방출 속도를 변경하는 것이 가능하다.
- [0180] 접착제 분산형 TDP는 약물이 접착 중합체층 내에 직접 로딩되거나 분산되는 점에서 막 투과 제어 TDP와 상이하다. 접착제, 약물, 및 제형에 도입된 임의의 부형제 사이에 장기간 상용성이 요구된다. 속도-제어 막이 존재하지 않지만, 피부와 직접 접촉하도록 설계된 특수한 투과성의 약물 비함유 속도-제어 접착제의 얇은 층이 종종 존재할 수 있다. 접착제 분산형 TDP는 다중라미네이트 접착층을 가로질러 약물 저장소의 구배를 형성하도록 약물 로딩 수준이 증가하면서 변화도록 추가로 변형될 수 있다.
- [0181] 3번째 종류의 TDP 시스템인 매트릭스 확산 제어 장치에서, 접착제는 TDP의 가장자리 둘레의 필름으로서 존재하고, 약물과 직접 접촉하지 않는다. 약물은 친수성, 친유성 또는 다른 적합한 중합체 매트릭스 내에 균일하게 분산되고, 이것은 이어서 규정된 표면적 및 제어된 두께를 갖는 약물 함유 디스크로 형성된다.
- [0182] 감압 접착제 (PSA)는 경피 약물 전달 시스템의 중요 성분이다. 극히 뛰어난 피부 접착 특성 외에도, 접착제는 극히 안정하고, 로트 (lot)마다 일관되고, TDP 내에 함유된 약물과 상용성이어야 한다. 표준 기능 특성, 예컨대 점성, 접착성, 이형력 및 접착 강도는 광범위한 온도, 상대 습도, 침지 시간, 적용 시간 및 기계적 움직임에 걸쳐 매우 가변적인 피부 기재에 대해 입증되어야 한다. 약물을 포함하거나 포함하지 않는 상태 모두에서 접착제의 피부 자극 및 민감화 특성도 이해되고 관리되어야 한다 (Robertson, M., Pharm. Tech. Eur., 13:20-24, 2001).
- [0183] 유용한 PSA는 아크릴, 폴리이소부틸렌 (PIB) 및 실리콘-형 접착제를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 아크릴형 PSA는 쉽게 가교결합되고, 이는 약물, 증진제 또는 용매에 의해 분해될 경우 공동 접착 특성을 개선할 수 있다. PIB 접착 특성은 용해도 및 극성이 낮은 약물에 대해 바람직할 수 있다. 실리콘은 일반적으로 최고 약물 확산 속도를 제공하고; 저-실리놀 실리콘 제형은 특히 아민-상용성이다 (Robertson, M., Pharm. Tech. Eur., 13:20-24, 2001). 접착제 선택은 패치 디자인, 약물 제형, 접착 특성, 피부 적합성, 및 약물이 접착제를 통해 이동하는 속도 결정을 비롯한 많은 인자를 기초로 한다.
- [0184] 경피 패치의 예는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 미국 특허 번호 4,668,232는 접착제 물질 및 접착제 물질 내에 부분적으로 또는 완전히 가용성인 약물로 이루어진 수팽창성 중합체 매트릭스를 포함하는 저장소 층을 포함하는, 경피 패치용 매트릭스를 설명하고 있다. 수팽창성 중합체의 도입은 매트릭스로부터 약물의 방출 속도를 증가시키는 것으로 제시된다. 미국 특허 번호 5,230,898은 수용성/수팽창성 중합체 내에 약물의 고체 입자의 섬을 함유하는 수불용성 물질, 및 피부로부터 매트릭스로 통과하는 수증기 양을 제어하는 하층 (underlayer)으로 이루어진 매트릭스를 포함하는 경피 패치를 설명하고 있다. 매트릭스는 피부로부터의 수증기에 의해 활성화되는 것으로 언급된다. 미국 특허 번호 4,559,222는 매트릭스가 미네랄 오일, 폴리이소부틸렌 접착제 및 콜로이드성 이산화규소의 혼합물로 이루어진 경피 매트릭스형 패치를 설명하고 있다. 이산화규소의 첨가는 미네랄 오일-폴리이소부틸렌 혼합물의 유동 특성에 영향을 주는 것으로 제시되어 있다.
- [0185] 경피 흡수 동역학을 설명하기 위한 많은 수학 모델이 개발되었다. 일반적으로, 이들 모델은 대부분 확산-기반 또는 구획 식을 사용하였다. 경피 전달에 대한 현재의 많은 모델은 SC 내의 약물 확산도가 수송 동안 일정하게 유지되고, 보다 일반적으로는 상기 막이 제형에 의해 영향을 받지 않는다고 가정한다. 그러나, 경피 제형의 원칙적인 목적 중 하나는 피부를 막고 수화를 증가시켜 막 특성을 변경함으로써 또는 약물 투과를 증진시키는 비히클 성분을 방출함으로써 전달을 최대화하는 것이다. 따라서, 장벽 기능뿐만 아니라 막 자체가 제형의 작용에 의해 변화한다.
- [0186] 경피 전달의 속도 제한 단계는 일반적으로 지질 세포간 경로를 통해 SC를 통한 약물의 확산인 것으로 인정된다. 경피 전달 속도는 SC 또는 사용된 전달 장치 또는 이 둘의 조합에 의해 제어될 수 있다. 장치에 의해 제공되는

분획 속도 제어는 다음과 같이 설명할 수 있다:

[0187] $FD = M_{\text{총}} / M_{\text{장치}}$ 식 1.3

[0188] 여기서, $M_{\text{총}} / M_{\text{장치}}$ 는 장치가 피부와 접촉할 때 방출된 약물의 양을 소정의 시간 동안 장치로부터 수성 싱크 내로 방출된 양 (즉, SC의 부재 하에; 문헌 [Kalia, Y.N., et al., Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001])으로 나눈 것이다. 파라미터는 단위가 없고, $FD = 1$ 이면 약물 전달은 장치에 의해 전적으로 제어되는 한편, 1 미만의 FD 값은 제어에 대한 피부의 일부 기여를 나타낸다. 피부에 의한 분획 속도 제어는 다음과 같이 추가의 규정할 수 있다:

[0189] $FS = 1 - FD = 1 - M_{\text{총}} / M_{\text{장치}}$ 식 1.4

[0190] 많은 연고는 약물이 최대 열역학적 활성을 갖도록 하는 미분할 약물 현탁액을 함유한다. 속도 결정 단계가 약물의 현탁액을 함유하는 비히클 내의 수송인 시나리오가 문헌 [Higuchi, J. Soc. Cosmet. Chem., 11:85-97, 1960]에서 처음 설명되었다. 준항정 상태 조건 하에서, 소정의 시간 (t)에서 피부의 단위 면적당 수송된 약물의 양 (Q)은 다음과 같이 규정된다:

[0191] $Q = \sqrt{D t C_s (2C_0 - C_s)}$ 식 1.5

[0192] 여기서, C_0 및 C_s 는 각각 비히클 내의 본래의 약물 농도 및 비히클 내의 약물의 용해도 한계이고, D 는 비히클 내의 약물의 확산도이다. 이 식은 시간 t 에서 순간 방출 속도를 제시하도록 다음과 같이 미분될 수 있다:

[0193] $dQ/dt = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{D C_s (2C_0 - C_s)}{t}}$ 식 1.6

[0194] 히구찌 (Higuchi) 모델은 $C_0 \gg C_s$ 를 가정하고, 따라서 식 1.5 및 1.6은 다음과 같이 단순화될 수 있다:

[0195] $Q = \sqrt{2C_0 D t C_s}$ 식 1.7 및

[0196] $\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{C_0 D C_s}{2t}}$ 식 1.8

[0197] 문헌 [Bunge, J. Control. Rel., 52:141-148, 1998]은 용해된 영역 내의 선형 농도 프로파일 (또한, 히구찌 모델의 가정)을 가정하면서 시간 t 에서 흡수되는 총 약물 질량의 분획을 결정하기 위해 히구찌 식을 다음과 같이 변형하였다. 즉,

[0198] $\frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2 D t R (1 - R/2)}{L^2}}$ 식 1.9

[0199] 여기서, R 은 C_s/C_0 이고, L 은 비히클의 두께이다. 제형-막 계면에 인접한 영역 내의 선형 농도 구배가 가정되지 않은 식에 대한 정확한 해는 훨씬 더 복잡하다. 이것은 문헌 [Paul and McSpadden, J. Membr. Sci. 1:33-48 1976]에서 결정되었다:

[0200] $\frac{M_t}{M_0} = 2 \left(1 - R \beta e^{\beta^2} \sqrt{\frac{D t}{L^2}} \right)$ 식 1.10

[0201] 여기서, β 는 다음에 의해 설명되고:

[0202] $\sqrt{\pi} \beta e^{\beta^2} \operatorname{erf}(\beta) = \frac{R}{1 - R}$ 식 1.11

[0203] $\operatorname{erf}(\beta)$ 는 β 의 오차 함수이다. 히구찌 근사치 및 그의 정확한 해 둘 모두가, 방출된 정규화 질량 분획 ($M_t/M_0 / (2 R D t / L^2)^{1/2}$)이 R 에 대한 거의 선형 의존성을 갖는다는 것을 예측함이 밝혀졌다. 그러나, 히구찌 근사치는 용해된 영역 내의 선형 농도 프로파일의 가정 때문에 R -값의 범위 ($0 < R < 1$)에 걸쳐 방출된 총 질량을 과소평가한다. 번지 (Bunge)는 완전한 분석 용액에 의지하지 않으면서 상기 근사치를 보상하기 위해 기본적인 히구찌

식의 간단한 변형을 추가로 제안하였다:

[0204]

$$\frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2DtR \left(1 - \frac{R(\pi-2)}{\pi} \right)}{L^2}} \quad \text{식 1.12}$$

[0205]

이것은 M_t 를 예측하기 위해 비변형된 히구찌 식과 함께 사용되었고, $R=1$ (즉, $C_s=C_0$)인 경우, 비변형된 식은 방출된 약물의 양의 예측에 대해 단지 12% 오차 (정확한 해에 비해)만을 제시함이 밝혀졌다. 이것은 $C_0 > C_s$ 라는 가정 때문에 히구찌 식이 $C_s=C_0$ 에서 들어맞지 않기 때문에 예상되지 않았다. 변형된 히구찌 식은 훨씬 더 잘 들어맞았고, 정확한 해로부터 단지 0.5%의 차이만을 보였다. 변지는 비변형된 식이 확산도를 27% 과다평가하는 경향이 있는 반면에, 그의 변형된 버전은 단지 2%의 최대 차이만을 나타냄을 보여주었다.

[0206]

상기 결과를 통해 변지는 히구찌 식의 유도 동안 이루어진 가정에도 불구하고, $R < 0.5$ (즉, 비히클 내의 출발 약물 농도가 그의 포화 한계의 적어도 2배임)를 가정하면서 제형으로부터 방출된 약물의 양을 계속 합리적으로 정확하게 예측할 수 있다고 결론내렸다. 추가로, 보다 큰 R -값 (이에 의해, 출발 농도는 포화 한계를 향해 및 포화 한계 미만으로 이동함)에 대해, 변형된 히구찌 식은 약물 방출 예측시에 탁월한 정확도를 보였고, 확산도 계산을 위한 우수한 방법이었다.

[0207]

연고 및 겔을 사용함으로써 상이한 두께를 갖는 층을 적용할 수 있다. 문헌 [Guy and Hadgraft, Int. J. Pharm., 6:321-332, 1980]은 약물 방출 및 피부에 의한 흡수에 대한 상이한 적용 두께의 효과를 조사하기 위한 수학적 모델을 개발하였다. 속도-제어층은 각각의 배치에서 D/L^2 의 값에 의해 입증되는 바와 같이 제형 및 SC 내의 상대적인 수송 속도에 의해 결정될 것이다. 따라서, 기간 t 동안 두께 L_s (아랫첨자 '0' 및 'S'는 각각 연고 및 SC를 나타내기 위해 사용된다)의 SC를 통과하는 약물 (M_t)의 총량은 다음에 의해 제시되었다:

[0208]

$$M_t = -D_s A \int_0^t \left(\frac{dC_s}{dx} \right)_{x=L_s} dt \quad \text{식 1.13}$$

[0209]

상기 시스템을 설명하는 다양한 확산 식은 일련의 무차원 (dimensionless) 변수를 사용하여 해결되었다:

[0210]

$$\mu = \frac{C}{C_\infty} \quad \lambda = \frac{D_s/L_s}{D_o/L_o} \quad \rho = \frac{D_o/L_o^2}{D_s/L_s^2} \quad \tau = \frac{D_s t}{L_s^2}$$

[0211]

제형과 SC 사이의 가장 빠른 계면 동역학을 가정하여, 정규화 파라미터를 기초로 한 다음과 같은 확산 식이 각각 비히클 및 SC 내의 질량 전달을 설명한다:

[0212]

$$\frac{\delta \mu_o}{\delta \tau} = \rho \left(\frac{\delta^2 \mu_o}{\delta \chi'^2} \right) \quad \text{식 1.14}$$

[0213]

$$\frac{\delta \mu_s}{\delta \tau} = \lambda \left(\frac{\delta^2 \mu_s}{\delta \chi^2} \right) \quad \text{식 1.15}$$

[0214]

여기서, χ' ($=x/L_o$) 및 χ ($=x/L_s$)는 제형 및 피부 내의 정규화된 경로 길이이다. 제형과 SC 사이의 경계 조건은 다음에 의해 설명된다:

[0215]

$$\left(\frac{\delta \mu_o}{\delta \chi'} \right)_o = -\lambda \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right)_o \quad \text{식 1.16}$$

[0216]

M_t 식은 또한 무차원 파라미터의 측면에서 다시 표현되었다:

[0217]

$$M_t = A L_s C_o \int_0^\tau \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right) \delta \tau \quad \text{식 1.17}$$

[0218]

확산 식에 대한 복잡한 라플라스 (Laplace) 변환 해는 cosh, tanh 및 cotanh 함수 (각각 쌍곡선 코사인, 탄젠트 및 코탄젠트)를 함유하는 M_t 에 대한 표현을 생성하였다. 짧은 및 장기 노출에 대한 제한 근사치를 사용하여 일반적인 표현을 단순화하고 분석적 해를 생성하였다. 따라서, 단시간 한계에서, 변환된 표현의 역 (inversion),

이어서 절대적 파라미터의 치환 및 단순화를 통해 다음 식을 얻었다:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{8 \left(\frac{L_s}{L_o} \right)}{K + \sqrt{\frac{D_s}{D_o}}} \sqrt{\frac{1}{\pi} \left(\frac{D_s t}{L_s^2} \right)^3} \exp \left(-\frac{L_s^2}{4 D_s t} \right)$$

[0219]

식 1.18

[0220] 여기서, $K = \mu O_0 / \mu S_0$ (제형과 막 사이의 분배 계수를 나타냄).

[0221] 따라서, 단시간에, 핵심 파라미터는 제형/막 분배 계수, 제형 및 SC 내의 약물의 확산 계수, 및 제형 및 SC 내의 확산 경로 길이의 비이다. 문헌 [Guy and Hadgraft]은 $D_s \ll D_o$ 이고 또한 SC 내로의 약물 도입에 유리하도록 설계되기 때문에 K가 작기 때문에, 어떤 인자(들)이 우세하게 작용할지 결정하는 것은 가능하지 않다고 언급하였다. 장기 노출에 대해, 항정 상태 유동을 가정하면 식 1.19가 적용된다.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left(1 - \exp \left(-\frac{D_s t}{K L_o L_s} \right) \right)$$

[0222]

식 1.19

[0223] 다시 말해서, 제형 내의 확산 경로 길이 (L_o)는 약물 방출에서 일정 역할을 수행한다. 적용된 층의 두께가 증가함에 따라, 층 내의 약물의 총량의 보다 작은 비율이 제시된 시간 후에 방출된다.

[0224] 용액으로부터 약물 방출을 설명하는 수학적 모델은 약물이 제형에서 고갈되면서 약물의 변하는 활성을 도입해야 하기 때문에 보다 복잡하다. 비히클 (L_{veh}^2/D_{veh}) 과 피부 (L_{sc}^2/KD_{sc})를 통한 특징적인 확산 시간 사이의 불일치가 클수록, SC 내의 제어 정도가 더 크다. 분배 계수가 크면, SC 제어 속도를 감소시켜, 다층 전달 시스템에서 계면 전달 동역학의 효과를 강조한다. SC에 의한 유의한 정도의 속도 제어가 존재하는 시스템 (예를 들어, 여기서, $L_{sc}^2/KD_{sc} \gg 10 L_{veh}^2/D_{veh}$)에서, 두께 L_{veh} 의 한정된 평판 (finite slab)으로부터 방출된 약물의 분획 (M_t/M_∞)은 다음과 같다:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2K}{L_{veh}} \frac{(1 - \exp(-D_{sc} \alpha_n^2 t))}{\left[L_{sc} \left\{ \alpha_n^2 + \left(\frac{K}{L_{veh}} \right)^2 \right\} + \left(\frac{K}{L_{veh}} \right) \right] \cos(\alpha_n L_{sc})}$$

[0225]

식 1.20

[0226] 여기서, α 는 $\alpha_n L_{sc} \tan(\alpha_n L_{sc}) = K L_{sc} / L_{veh}$ 로부터 유도된다.

[0227] 상기 전달 시나리오는 유의한 양의 약물이 SC를 통과하여 아래에 존재하는 조직 내로 도입되기 전에 비히클 내의 약물의 고갈이 발생할 수 있다는 사실에 의해 복잡해진다. 따라서, 약물 전달을 위한 열역학적 추진력은 전달 과정 전체에 걸쳐 감소한다. 국소 제형의 평균 적용 두께는 $\sim 20 \mu m$ 로 생각되고 (Kalia, Y.N., et al., Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001), 따라서, 단지 소량의 약물의 SC 내로의 통과가 비히클 내의 급격한 농도 구배를 설정할 수 있다.

[0228] 약물 방출 메커니즘에 따른 치료 경피 시스템의 분류는 무엇보다도 약물이 제형에 완전히 용해되는지 또는 고체 형태로 존재하는지에 따라 결정된다. 포화 농도 초과 약물 용액 형태로 함유하는 제형은 본원에서 제시되는 히구찌 모델을 따른 약물 방출 프로파일을 제시할 것이다.

[0229] 약물이 그의 포화 농도 미만으로 존재하는 시스템 설계를 위해, 약물 방출 프로파일은 전달 장치의 다층 특성 및 임의의 계면 전달 동역학의 가능한 영향을 고려하여, 평판으로부터의 확산을 위해 문헌 [Hadgraft, Int. J. Pharm., 2:177-194, 1979]에서 제시된 막 모델을 기초로 할 것이다. 패치 내로 도입된 속도-제어 막의 존재는 도입 속도가 약물 전달 장치에 의해 결정되는 것을 보장하고, 그렇지 않으면 SC는 속도-제어 막으로서 어느 정도 기능할 것이다.

[0230] 본 발명에 사용하기 적합한 펩티드

[0231] A) 문헌 [Brazeau et al. Science, 179:77-79, 1973]에서 발견된 테트라데카펩티드인 소마토스타틴은 정상 및 신생물 인간 조직, 예컨대 뇌하수체, 췌장 및 위장관에서 다양한 분비 과정 및 세포 증식에 대해 유효한 억제 효과를 갖는 것으로 나타났다. 소마토스타틴은 또한 중추신경계에서 신경조절물질로서 작용한다. 사실상 모두

억제성인 소마토스타틴의 이들 생물학적 효과는 그 중 5개의 상이한 하위유형의 특성이 결정된 일련의 G 단백질 연결된 수용체를 통해 유도되고, 이하에서 각각의 5개의 수용체는 "SSTR-1", "SSTR-2", "SSTR-3", "SSTR-4" 및 "SSTR-5"로 또는 일반적으로 및/또는 집합적으로 "SSTR"로 언급된다 ([Patel, Y. C., Front. Neuroendocrinol., 20:157-98, 1999]; 및 [Zatelli, M. C. et al., J. Endocrinol. Invest., 27 Suppl(6):168-70, 2004]). 상기 5개의 하위유형은 내인성 소마토스타틴 리간드에 대한 유사한 친화도를 갖지만, 다양한 조직에서 상이한 분포를 갖는다. 소마토스타틴은 각각에 대해 비교적 높고 동일한 친화도로 별개의 5개의 수용체 하위유형에 결합한다.

- [0232] 당업자에게 공지된 바와 같이, SRIF 및 그의 유사체는 매우 다양한 질환 및/또는 병태의 치료에 유용하다. 상기 질환 및/또는 병태의 예시적이고 포괄적이지 않은 목록은 다음을 포함할 것이다: 쿠싱 (Cushings) 증후군 ([Clark, R.V. et al., Clin. Res., 38:943A, 1990] 참고); 고나도트로핀종 ([Ambrosi, B., et al., Acta Endocr. (Copenh.), 122:569-576, 1990] 참고); 부갑상선 기능 항진증 ([Miller, D., et al., Canad. Med. Ass. J., 145:227-228, 1991] 참조); 파제트 (Paget) 병 (Palmieri, G.M.A., et al., J. of Bone and Mineral Research, 7(Suppl. 1):S240 (Abs. 591), 1992); VIP종 (VIPoma) ([Koberstein, B., et al., Z. Gastroenterology, 28:295-301, 1990]; [Christensen, C., Acta Chir. Scand. 155:541-543, 1989] 참조); 소도모세포종 (nesidioblastosis) 및 고인슐린증 ([Laron, Z., Israel J. Med. Sci., 26:1-2, 1990]; [Wilson, D.C., Irish J. Med. Sci., 158:31-32, 1989]; [Micic, D., et al., Digestion, 16,(Suppl. 1.70)Abs. 193, 1990] 참조); 가스트린종 ([Bauer, F.E., et al., Europ. J. Pharmacol., 183:55, 1990] 참조); 졸링거-엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군 ([Mozell, E., et al., Surg. Gynec. Obstet., 170:476-484, 1990] 참조); AIDS 및 다른 병태와 연관된 과분비성 설사 (AIDS에 의한 설사는 [Cello, J.P., et al., Gastroenterology, 98(No. 5, Part 2) Suppl.:A163, 1990] 참조; 상승된 가스트린-방출 펩티드에 의한 설사는 [Alhindawi, R., et al., Can. J. Surg., 33:139-142, 1990] 참조; 장 이식편 대 숙주 질환에 2차적인 설사는 [Bianco J.A., et al., Transplantation, 49:1194-1195, 1990] 참조; 화학요법과 연관된 설사는 [Petrelli, N., et al., Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 10:138, Abstr. No. 417, 1991] 참조); 과민성 장 증후군 ([O'Donnell, L.J.D., et al., Aliment. Pharmacol. Therap., 4:177-181, 1990] 참조); 췌장염 ([Tulassay, Z., et al., Gastroenterology, 98(No. 5, Part 2) Suppl., A238, 1990] 참조); 크론 (Crohn) 병 ([Fedarak, R.N., et al., Can. J. Gastroenterology, 3:53-57, 1989] 참고); 전신 경화증 ([Soudah, H., et al., Gastroenterology, 98(No. 5, Part 2) Suppl., A129, 1990] 참고); 갑상선암 ([Modigliani, E., et al., Ann., Endocr. (Paris), 50:483-488, 1989] 참고); 건선 ([Camisa, C, et al., Cleveland Clinic J. Med., 57:71-76, 1990] 참고); 저혈압 ([Hoeldtke, R.D., et al., Arch. Phys. Med. Rehabil., 69:895-898, 1988]; [Kooner, J.S., et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 28:735P-736P, 1989] 참고); 공황 발작 ([Abelson, J.L., et al., Clin. Psychopharmacol., 10:128-132, 1990] 참고); 경화증 ([Soudah, H., et al., Clin. Res., 39:303A, 1991] 참고); 소장 폐색 ([Nott, D.M., et al., Brit. J. Surg., 77:A691, 1990] 참고); 위식도 역류 ([Branch, M.S., et al., Gastroenterology, 100(No. 5, Part 2 Suppl.):A425, 1991] 참고); 십이지장위 역류 ([Hasler, W., et al., Gastroenterology, 100(No. 5, Part 2, Suppl.):A448, 1991] 참고); 그레이브 (Graves) 병 ([Chang, T.C., et al., Brit. Med. J., 304:158, 1992] 참고); 다낭성 난소 질환 ([Prelevic, G.M., et al., Metabolism Clinical and Experimental, 41(Suppl. 2):76-79, 1992] 참고); 상부 위장관 출혈 ([Jenkins, S.A., et al., Gut., 33:404-407, 1992]; [Arrigoni, A., et al., American Journal of Gastroenterology, 87:1311, (Abs. 275), 1992] 참고); 췌장 가성낭종 및 복수 ([Hartley, J.E., et al., J. Roy. Soc. Med., 85:107-108, 1992] 참고); 백혈병 ([Santini, et al., 78(Suppl. 1):429A (Abs. 1708), 1991] 참고); 수막종 ([Koper, J.W., et al., J. Clin. Endocr. Metab., 74:543-547, 1992] 참고); 및 암성 악액질 ([Bartlett, D.L., et al., Surg. Forum., 42:14-16, 1991] 참고).

- [0233] 소마토스타틴 수용체의 특정 하위유형에 대한 결합은 다양한 병태 및/또는 질환의 치료와 연관되었다. 예를 들어, 성장 호르몬의 억제제 SSTR-2에 기인하지만 ([Raynor, et al., Molecular Pharmacol., 43:838, 1993]; [Lloyd, et al., Am. J. Physiol., 268:G102, 1995]), 인슐린의 억제제 SSTR-5에 기인하였다. SSTR-2 및 SSTR-5의 활성화는 성장 호르몬 억제 및 보다 특히 GH 분비 선종 (말단비대증) 및 TSH 분비 선종과 연관되었다. SSTR-2의 활성화는 프로락틴 분비 선종의 치료와 연관되었지만, SSTR-5는 그렇지 않았다.

- [0234] 소마토스타틴이 SSTR-1, -2, -4 및 -5 하위유형을 통해 세포 성장을 정지시키거나 ([Buscail, L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:1580-4, 1995]; [Buscail, L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:2315-9, 1994]; [Florio, T. et al., Mol. Endocrinol., 13:24-37, 1999]; [Sharma, K. et al., Mol. Endocrinol., 13:82-90, 1999]) 또는 SSTR-3 하위유형을 통해 아폽토시스를 유도함으로써 (Sharma, K. et al.,

Mol. Endocrinol., 10:1688-96, 1996) 세포 증식을 조절한다는 증거가 존재한다. 소마토스타틴 및 다양한 유사체는 특이적인 소마토스타틴 수용체 (Patel, Y. C, Front Neuroendocrin., 20:157-98, 1999) 및 가능하게는 상이한 수용체 후 (post-receptor) 작용을 통해 ([Weckbecker, G. et al., Pharmacol. Ther., 60:245-64, 1993]; [Bell, G. I. and Reisine, T., Trends Neurosci., 16:34-8, 1993]; [Patel, Y. C. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 198:605-12, 1994]; [Law, S. F. et al., Cell Signal, 7:1-8, 1995]) 시험관 내에서 및 생체 내에서 정상 및 신생물 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Lamberts, S. W. et al., Endocrin. Rev., 12:450-82, 1991). 또한, 다양한 소마토스타틴 유사체에 대한 상이한 조직 친화도 및 그의 치료 효과에 대한 가변적인 임상 반응을 부여하는 별개의 SSTR 하위유형이 정상 및 신생물 인간 조직에서 발현된다는 증거가 존재한다 (Virgolini, I. et al., Eur. J Clin. Invest., 27:645-7, 1997).

[0235] 다양한 소마토스타틴 수용체, 예를 들어, SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4, 및 SSTR-5가 단리되었기 때문에, 소마토스타틴 효능제는 SSTR-1 효능제, SSTR-2 효능제, SSTR-3 효능제, SSTR-4 효능제 또는 SSTR-5 효능제 중의 하나 이상일 수 있다.

[0236] SSTR-1 수용체 효능제 (즉, SSTR-1 효능제)는 SSTR-1에 대한 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 화합물을 의미한다. SSTR-1 수용체 선택적 효능제는 또 다른 수용체, 즉, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4 또는 SSTR-5보다 SSTR-1에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 SSTR-1 수용체 효능제를 의미한다.

[0237] SSTR-2 수용체 효능제는 SSTR-2에 대한 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 소마토스타틴 효능제를 의미한다. SSTR-2 수용체 선택적 효능제는 임의의 다른 소마토스타틴, 즉, SSTR-1, SSTR-3, SSTR-4 또는 SSTR-5보다 SSTR-2에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 SSTR-2 수용체 효능제를 의미한다.

[0238] SSTR-3 수용체 효능제는 SSTR-3에 대한 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 소마토스타틴 효능제를 의미한다. SSTR-3 수용체 선택적 효능제는 임의의 다른 소마토스타틴, 즉, SSTR-1, SSTR-2, SSTR-4 또는 SSTR-5보다 SSTR-3에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 SSTR-3 수용체 효능제를 의미한다.

[0239] SSTR-4 수용체 효능제는 SSTR-4에 대한 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 소마토스타틴 효능제를 의미한다. SSTR-4 수용체 선택적 효능제는 임의의 다른 소마토스타틴, 즉, SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3 또는 SSTR-5보다 SSTR-4에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 SSTR-4 수용체 효능제를 의미한다.

[0240] SSTR-5 수용체 효능제는 SSTR-5에 대한 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 소마토스타틴 효능제를 의미한다. SSTR-5 수용체 선택적 효능제는 임의의 다른 소마토스타틴, 즉, SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3 또는 SSTR-4보다 SSTR-5에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 SSTR-5 수용체 효능제를 의미한다.

[0241] 몇몇의 소마토스타틴 효능제 화합물은 다른 소마토스타틴 수용체에 비해 2개, 또는 심지어 3개의 소마토스타틴 수용체에 대해 높은 결합 친화도를 보인다. 상기 소마토스타틴 효능제는 또한 화합물이 2개 (또는 3개의) 상이한 소마토스타틴 수용체에 대해 높은 결합 친화도 (예를 들어, 100 nM 미만 또는 바람직하게는 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 K_i) (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7,084,117의 수용체 결합 검정에 의해 규정되는)를 갖는 소마토스타틴 효능제로서 분류된다. 따라서, SSTR-5 및 SSTR-2 수용체 효능제는 다른 소마토스타틴 수용체, 즉, SSTR-1, SSTR-3 또는 SSTR-4보다 SSTR-5 및 SSTR-2에 대해 더 높은 결합 친화도 (즉, 보다 낮은 K_i)를 갖는 수용체 효능제를 의미한다.

- [0242] 시판 옥트레오티드[®] 및 란레오티드[™]에 추가로, 매우 많은 2세대 소마토스타틴 유사체가 암 및 다른 소마토스타틴-반응성 질환 상태의 검출 및/또는 치료를 위한 치료제로서 사용을 위해 제안되었다. 이들 2세대 소마토스타틴 유사체는 다음에 기재되어 있다:
- [0243] 미국 특허 번호 3,997,517 (1976);
- [0244] 미국 특허 번호 4,000,259 (1976);
- [0245] 미국 특허 번호 4,011,182 (1977);
- [0246] 미국 특허 번호 4,077,952 (1978);
- [0247] 미국 특허 번호 4,098,782 (1978);
- [0248] 미국 특허 번호 4,100,153 (1978);
- [0249] 미국 특허 번호 4,104,267 (1978);
- [0250] 미국 특허 번호 4,105,603 (1978);
- [0251] 미국 특허 번호 4,115,554 (1978);
- [0252] 미국 특허 번호 4,122,077 (1978);
- [0253] 미국 특허 번호 4,123,425 (1978);
- [0254] 미국 특허 번호 4,130,554 (1978);
- [0255] 미국 특허 번호 4,133,782 (1979);
- [0256] 미국 특허 번호 4,139,526 (1979);
- [0257] 미국 특허 번호 4,140,767 (1979);
- [0258] 미국 특허 번호 4,145,337 (1979);
- [0259] 미국 특허 번호 4,146,612 (1979);
- [0260] 미국 특허 번호 4,159,263 (1979);
- [0261] 미국 특허 번호 4,161,521 (1979);
- [0262] 미국 특허 번호 4,162,248 (1979);
- [0263] 미국 특허 번호 4,185,010 (1980);
- [0264] 미국 특허 번호 4,190,575 (1980);
- [0265] 미국 특허 번호 4,190,648 (1980);
- [0266] 미국 특허 번호 4,191,754 (1980);
- [0267] 미국 특허 번호 4,204,990 (1980);
- [0268] 미국 특허 번호 4,209,426 (1980);
- [0269] 미국 특허 번호 4,211,693 (1980);
- [0270] 미국 특허 번호 4,215,039 (1980);
- [0271] 미국 특허 번호 4,224,190 (1980);
- [0272] 미국 특허 번호 4,235,886 (1980);
- [0273] 미국 특허 번호 4,238,481 (1980);
- [0274] 미국 특허 번호 RE30,548 (1981);
- [0275] 미국 특허 번호 4,261,885 (1981);

[0276] 미국 특허 번호 4,280,953 (1981);

[0277] 미국 특허 번호 4,282,143 (1981);

[0278] 미국 특허 번호 4,291,022 (1981);

[0279] 미국 특허 번호 4,310,518 (1982);

[0280] 미국 특허 번호 4,316,890 (1982);

[0281] 미국 특허 번호 4,316,891 (1982);

[0282] 미국 특허 번호 4,328,214 (1982);

[0283] 미국 특허 번호 4,358,439 (1982);

[0284] 미국 특허 번호 4,360,516 (1982);

[0285] 미국 특허 번호 4,369,179 (1983);

[0286] 미국 특허 번호 4,395,403 (1983);

[0287] 미국 특허 번호 4,427,661 (1984);

[0288] 미국 특허 번호 4,428,942 (1984);

[0289] 미국 특허 번호 4,435,385 (1984);

[0290] 미국 특허 번호 4,853,731 (1984);

[0291] 미국 특허 번호 4,485,101 (1984);

[0292] 미국 특허 번호 4,486,415 (1984);

[0293] 미국 특허 번호 4,505,897 (1985);

[0294] 미국 특허 번호 4,508,711 (1985);

[0295] 미국 특허 번호 4,522,813 (1985);

[0296] 미국 특허 번호 4,585,755 (1986);

[0297] 미국 특허 번호 4,603,120 (1986);

[0298] 미국 특허 번호 4,611,054 (1986);

[0299] 미국 특허 번호 4,612,366 (1986);

[0300] 미국 특허 번호 4,650,787 (1987);

[0301] 미국 특허 번호 4,663,435 (1987);

[0302] 미국 특허 번호 4,684,620 (1987);

[0303] 미국 특허 번호 4,703,034 (1987);

[0304] 미국 특허 번호 4,725,577 (1988);

[0305] 미국 특허 번호 4,728,638 (1988);

[0306] 미국 특허 번호 4,803,261 (1989);

[0307] 미국 특허 번호 4,816,438 (1989);

[0308] 미국 특허 번호 4,837,303 (1989);

[0309] 미국 특허 번호 4,853,371 (1989);

[0310] 미국 특허 번호 4,871,717 (1989);

[0311] 미국 특허 번호 4,897,445 (1990);

- [0312] 미국 특허 번호 4,904,642 (1990);
- [0313] 미국 특허 번호 5,059,653 (1991);
- [0314] 미국 특허 번호 5,506,339 (1996);
- [0315] 미국 특허 번호 5,552,520 (1996);
- [0316] 미국 특허 번호 5,595,760 (1997);
- [0317] 미국 특허 번호 5,597,894 (1997);
- [0318] 미국 특허 번호 5,620,675 (1997);
- [0319] 미국 특허 번호 5,633,263 (1997);
- [0320] 미국 특허 번호 5,650,006 (1997);
- [0321] 미국 특허 번호 5,693,679 (1997);
- [0322] 미국 특허 번호 5,700,905 (1997);
- [0323] 미국 특허 번호 5,708,135 (1998);
- [0324] 미국 특허 번호 5,716,596 (1998);
- [0325] 미국 특허 번호 5,770,687 (1998);
- [0326] 미국 특허 번호 5,776,894 (1998);
- [0327] 미국 특허 번호 5,783,170 (1998);
- [0328] 미국 특허 번호 5,804,157 (1998);
- [0329] 미국 특허 번호 5,811,392 (1998);
- [0330] 미국 특허 번호 5,814,298 (1998);
- [0331] 미국 특허 번호 5,820,845 (1998);
- [0332] 미국 특허 번호 5,830,431 (1998);
- [0333] 미국 특허 번호 5,833,942 (1998);
- [0334] 미국 특허 번호 5,843,401 (1998);
- [0335] 미국 특허 번호 5,843,903 (1998);
- [0336] 미국 특허 번호 5,846,934 (1998);
- [0337] 미국 특허 번호 5,871,711 (1999);
- [0338] 미국 특허 번호 5,874,529 (1999);
- [0339] 미국 특허 번호 5,883,293 (1999);
- [0340] 미국 특허 번호 5,925,618 (1999);
- [0341] 미국 특허 번호 5,929,209 (1999);
- [0342] 미국 특허 번호 5,932,189 (1999);
- [0343] 미국 특허 번호 5,955,426 (1999);
- [0344] 미국 특허 번호 5,965,108 (1999);
- [0345] 미국 특허 번호 5,965,694 (1999);
- [0346] 미국 특허 번호 5,972,308 (1999);
- [0347] 미국 특허 번호 5,981,477 (1999);

- [0348] 미국 특허 번호 5,985,241 (1999);
- [0349] 미국 특허 번호 6,001,801 (1999);
- [0350] 미국 특허 번호 6,001,960 (1999);
- [0351] 미국 특허 번호 6,017,509 (2000);
- [0352] 미국 특허 번호 6,017,512 (2000);
- [0353] 미국 특허 번호 6,020,349 (2000);
- [0354] 미국 특허 번호 6,025,372 (2000);
- [0355] 미국 특허 번호 6,051,206 (2000);
- [0356] 미국 특허 번호 6,051,554 (2000);
- [0357] 미국 특허 번호 6,057,338 (2000);
- [0358] 미국 특허 번호 6,063,796 (2000);
- [0359] 미국 특허 번호 6,083,960 (2000);
- [0360] 미국 특허 번호 6,117,880 (2000);
- [0361] 미국 특허 번호 6,127,343 (2000);
- [0362] 미국 특허 번호 6,183,722 (2001);
- [0363] 미국 특허 번호 6,214,316 (2001);
- [0364] 미국 특허 번호 6,225,284 (2001);
- [0365] 미국 특허 번호 6,241,965 (1999);
- [0366] 미국 특허 번호 6,262,229 (2001);
- [0367] 미국 특허 번호 6,265,375 (2001);
- [0368] 미국 특허 번호 6,316,004 (2001);
- [0369] 미국 특허 번호 6,316,414 (2001);
- [0370] 미국 특허 번호 6,329,389 (2001);
- [0371] 미국 특허 번호 6,352,982 (2002);
- [0372] 미국 특허 번호 6,355,613 (2002);
- [0373] 미국 특허 번호 6,358,491 (2002);
- [0374] 미국 특허 번호 6,387,932 (2002);
- [0375] 미국 특허 번호 6,407,059 (2002);
- [0376] 미국 특허 번호 6,440,933 (2002);
- [0377] 미국 특허 번호 6,465,613 (2002);
- [0378] 미국 특허 번호 6,468,974 (2002);
- [0379] 미국 특허 번호 6,586,445 (2003);
- [0380] 미국 특허 번호 6,602,849 (2003);
- [0381] 미국 특허 번호 6,635,647 (2003);
- [0382] 미국 특허 번호 6,703,481 (2004);
- [0383] 미국 특허 번호 6,727,269 (2004);

- [0384] 미국 특허 번호 6,759,415 (2004);
- [0385] 미국 특허 번호 6,777,408 (2004);
- [0386] 미국 특허 번호 6,818,739 (2004);
- [0387] 미국 특허 번호 6,852,725 (2005);
- [0388] 미국 특허 번호 6,864,234 (2005);
- [0389] 미국 특허 번호 6,872,827 (2005);
- [0390] 미국 특허 번호 6,903,074 (2005);
- [0391] 미국 특허 번호 6,930,088 (2005);
- [0392] 미국 특허 번호 6,943,145 (2005);
- [0393] 미국 특허 번호 7,019,004 (2006);
- [0394] 미국 특허 번호 7,074,775 (2006);
- [0395] 미국 특허 번호 7,084,244 (2006);
- [0396] 미국 특허 번호 7,094,753 (2006);
- [0397] 미국 특허 번호 7,109,166 (2006);
- [0398] 미국 특허 번호 7,115,566 (2006);
- [0399] 미국 특허 번호 7,115,634 (2006);
- [0400] 미국 특허 번호 7,122,622 (2006);
- [0401] 미국 특허 번호 7,144,859 (2006);
- [0402] 미국 특허 번호 7,189,856 (2007);
- [0403] 미국 특허 번호 7,202,330 (2007);
- [0404] 미국 특허 번호 7,220,765 (2007);
- [0405] 미국 특허 번호 7,238,695 (2007);
- [0406] 미국 특허 번호 7,312,304 (2007);
- [0407] 미국 특허 공개 번호 20020052315;
- [0408] 미국 특허 공개 번호 20020089576;
- [0409] 미국 특허 공개 번호 20020151501;
- [0410] 미국 특허 공개 번호 20030114362;
- [0411] 미국 특허 공개 번호 20030120072;
- [0412] 미국 특허 공개 번호 20030144186;
- [0413] 미국 특허 공개 번호 20030153494;
- [0414] 미국 특허 공개 번호 20030191134;
- [0415] 미국 특허 공개 번호 20030211981;
- [0416] 미국 특허 공개 번호 20040006089;
- [0417] 미국 특허 공개 번호 20040019069;
- [0418] 미국 특허 공개 번호 20040019092;
- [0419] 미국 특허 공개 번호 20040023315;

- [0420] 미국 특허 공개 번호 20040038970;
- [0421] 미국 특허 공개 번호 20040044177;
- [0422] 미국 특허 공개 번호 20040082501;
- [0423] 미국 특허 공개 번호 20040097418;
- [0424] 미국 특허 공개 번호 20040102364;
- [0425] 미국 특허 공개 번호 20040110779;
- [0426] 미국 특허 공개 번호 20040171530;
- [0427] 미국 특허 공개 번호 20040176379;
- [0428] 미국 특허 공개 번호 20040181032;
- [0429] 미국 특허 공개 번호 20040209798;
- [0430] 미국 특허 공개 번호 20040209908;
- [0431] 미국 특허 공개 번호 20040242842;
- [0432] 미국 특허 공개 번호 20050008573;
- [0433] 미국 특허 공개 번호 20050070470;
- [0434] 미국 특허 공개 번호 20050090429;
- [0435] 미국 특허 공개 번호 20050154039;
- [0436] 미국 특허 공개 번호 20050164922;
- [0437] 미국 특허 공개 번호 20050226813;
- [0438] 미국 특허 공개 번호 20050239796;
- [0439] 미국 특허 공개 번호 20050245571;
- [0440] 미국 특허 공개 번호 20060063704;
- [0441] 미국 특허 공개 번호 20060069017;
- [0442] 미국 특허 공개 번호 20060211607;
- [0443] 미국 특허 공개 번호 20060223826;
- [0444] 미국 특허 공개 번호 20060258572;
- [0445] 미국 특허 공개 번호 20060258838;
- [0446] 미국 특허 공개 번호 20070032653;
- [0447] 미국 특허 공개 번호 20070041902;
- [0448] 미국 특허 공개 번호 20070043095;
- [0449] 미국 특허 공개 번호 20070129313;
- [0450] 미국 특허 공개 번호 20070129422;
- [0451] 미국 특허 공개 번호 20070161045;
- [0452] 미국 특허 공개 번호 20070259811;
- [0453] EP 특허 0 143 307 (1989);
- [0454] EP 특허 0 389 180 (1990);
- [0455] EP 특허 0 714 911 (2001);

- [0456] EP 출원 0 030 920 A2 (1980);
- [0457] EP 출원 0 505 680 A2 (1982);
- [0458] EP 출원 0 083 305 A2 (1982);
- [0459] EP 출원 0 203 031 A2 (1986);
- [0460] EP 출원 0 222 578 A2 (1987);
- [0461] EP 출원 0 363 589 A2 (1990);
- [0462] PCT 공개 WO 97/01579 (1997);
- [0463] PCT 공개 WO 91/18016 (1991);
- [0464] PCT 공개 WO 91/09056 (1991);
- [0465] PCT 공개 WO 91/12811 (1990);
- [0466] PCT 공개 WO 88/05052 (1988);
- [0467] U.K. 출원 GB 2,095,261 (1983);
- [0468] 프랑스 출원 FR 2,522,655 (1983).
- [0469] 예시적인 SSTR-1 수용체 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다: Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 및 Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂. 예시적인 유형-2 소마토스타틴 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다:
- [0470] 란레오티드 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;
- [0471] 옥트레오티드 D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올;
- [0472] [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0473] c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);
- [0474] 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진-2-에탄술폰닐-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0475] [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0476] D-6-프로필-8베타-에르콜리닐메틸-티오아세틸-D-Lys(D-6-프로필-8베타-에르콜리닐-메틸티오아세틸)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0477] D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;
- [0478] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;
- [0479] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂; 및
- [0480] Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂.
- [0481] 유형-2 소마토스타틴 효능제의 예시적인 지방산 염은 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂, D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올 및 [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂의 디-올레이트 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다
- [0482] 예시적인 유형-2 소마토스타틴 길항제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다: Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂; 4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂; Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂; 및 Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂.
- [0483] 예시적인 유형-5 소마토스타틴 효능제는 다음의 지방산 염을 포함하고 이로 제한되지 않는다: D-Phe-Phe-Trp-D-

Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 및 c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂.

- [0484] B) 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제는 화학요법 또는 방사선 요법을 받는 대상체에서 조혈 세포의 재생을 촉진하기 위해 유용한 펩티드이다.
- [0485] ACE 억제제의 예시적인 사용은 (i) 그를 필요로 하는 대상체에게 AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (서열 1) 또는 그의 효능제의 지방산 염을 화학요법 또는 방사선 요법 동안 조혈 세포 증식을 감소시키기 위해 효과적인 양으로 투여하고; (ii) 대상체에게 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제를 안지오텐신-전환 효소에 의한 상기 AcSDKP 또는 그의 효능제의 분해를 감소시키기 위해 효과적인 양으로 투여하고; (iii) 화학요법 또는 방사선 요법 후에, 대상체에게 조혈 성장 인자를 조혈 세포의 증식을 자극하기 위해 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 97/34627; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 US 5739110 참고). AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (서열 1) 또는 효능제 지방산 염, ACE 억제제 및 조혈 성장 인자는 그를 필요로 하는 대상체에게 단독으로 또는 임의의 조합물로 경피 적용을 통해 투여될 수 있다.
- [0486] C) 붐베신은 개구리 붐비나 붐비나 (*Bombina bombina*)로부터 처음 분리된 테트라데카펩티드 아미드이다. 이것은 마우스 스위스 (Swiss) 3T3 섬유모세포 세포에 대한 강력한 미토겐이고, 또한 기니 피그 췌장 선포에 대해 분비를 자극한다. 붐베신-유사 펩티드는 인간 소세포 폐암 (SCLC) 세포에 의해 생산되어 분비되고, 외인성으로 첨가된 붐베신-유사 펩티드는 시험관 내에서 인간 SCLC 세포의 성장을 자극할 수 있다. 붐베신-유사 펩티드의 예는 가스트린 방출 펩티드 (GRP) 및 뉴로메딘 B (NMB) (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5410018 참고)를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0487] 붐베신 유사체는 조직의 양성 또는 악성 증식 치료에 유용하다. 많은 암은 GRP 또는 붐베신에 관련된 펩티드 호르몬을 분비하는 것으로 알려져 있다. SCLC 세포주에 대한 성장 인자라는 사실 이외에, 붐베신은 또한 인간 유방 및 전립선암에서 검출되었다 (Haveman, et al., eds. Recent Results in Cancer Research - Peptide Hormones in Lung Cancer, Springer-Verlag, New York, 1986). 따라서, 붐베신에 대한 길항제는 결장, 전립선, 유방, 췌장, 간암 또는 폐암을 포함하고 이로 제한되지 않는 암의 치료를 위한 물질로서 제안되었다. 붐베신 길항제는 또한 평활근 증식 억제, 식욕 억제, 췌장 분비 자극 및 알콜 갈망 억제에 유용하다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 EP 특허 번호 0 737 691; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5767236 참고).
- [0488] 또한, 붐베신 길항제는 수축기 또는 확장기 폐 혈압의 하나 또는 둘 모두를 저하시키기 위해 폐 고혈압으로 고통받는, 그를 필요로 하는 환자 (즉, 포유동물, 예컨대 인간)에게 투여될 수 있다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5650395 참고).
- [0489] 예시적인 붐베신 유사체는 H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 2); Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (서열 3); 및 H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0490] D) 콜레시스토키닌 (CCK)은 췌장 및 위 분비, 담낭 수축, 및 장 운동성의 호르몬 조절제이다. 또한, CCK는 뇌에도 존재하고, 중추신경계 전달물질로서 기능할 수 있다 (Chang et al., 230 Science 177 (1985)). CCK 길항제는 예를 들어 위장 운동성이 관련된 위장 장애, 예를 들어, 위식도 역류, 위염, 위마비, 담관 운동이상, 과민성 장 증후군, 급성 폐쇄성 담낭염, 또는 대장염; 또는 결장 운동성이 관련된 질병; 또는 췌장 및/또는 위 분비가 관련된 질병, 예를 들어, 급성 또는 만성 췌장염, 고인슐린혈증, 또는 졸랑거-엘리슨 증후군; 전정 G 세포 과증식; 또는 도파민과의 CCK 상호작용에 의해 야기되는 중추신경계 장애, 예컨대 신경마비성 장애, 지연성 운동이상증, 파킨슨 (Parkinson) 병, 정신병 또는 질 드 라 투렛 (Gilles de la Tourette) 증후군; 식욕 조절 시스템의 장애; 또는 통증 (아편성 진통의 상승작용)을 포함하고 이로 제한되지 않는, CCK가 관련된 장애의 치료 및 예방에 유용하다. 화합물은 위장관의 평활근에 대해 항경련 효과를 갖고, 위 분비를 조절하고, 위장 점막을 보호하는 것으로서 설명된다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5010089 참고).
- [0491] CCK 길항제는 자가증식 장애, 예컨대 췌장암 또는 과증식의 치료시에 단독으로 다른 화학치료제와 조합되어 유용하고; 상기 활성화는 공지의 발암물질, 예를 들어, 니트로소아민의 존재 하에 췌장 과증식의 유도시에 콜레시스토키닌의 작용에 대한 길항작용 때문에 발생하는 것으로 생각된다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5010089 참조). 예시적인 효능제는 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 4902708; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 4814463, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 EP 특허 번호 0 489

767에서 볼 수 있다.

- [0492] E) 케모카인, 예컨대 단핵구 화학유인물질 단백질-1 (MCP-1)은 손상 또는 외상 부위에 대한 단핵구 및 다른 염증성 세포 종류의 동원에서 중요한 역할을 수행한다. 대식세포 및/또는 단핵구 동원은 자가면역 질환, 육아종 질환, 감염성 질환, 골다공증 및 관상 동맥 질환을 포함하는 광범한 질환의 이환률 및 사망률에서 역할을 수행한다. 케모카인 유사체에 의해 치료될 수 있는 다른 염증성 병태는 건선, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 통풍성 관절염, 뇌 염증, 폐혈증, 폐혈증 쇼크, 급성 호흡 곤란 증후군, 출혈성 쇼크, 심장성 쇼크, 저혈량성 쇼크, 허혈 및 재관류 손상, 다발성 경화증, 폐 섬유증, 장기 이식 거부, 알레르기, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식 및 자궁내막증을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 결과적으로, 케모카인의 활성을 조절하는 작용제는 광범위한 질환의 예방 및 치료에 유용할 것으로 보인다 (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5,459,128; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 09/017620).
- [0493] 다른 세포 종류, 예컨대 림프구, 호중구 또는 호산구의 케모카인-유도 활성을 억제하거나 향상시키는 펩티드 화합물도 표적 세포 종류이다.
- [0494] 예시적인 케모카인 유사체는 Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 4), c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ (서열 5) 또는 c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ (서열 6)을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0495] F) 최근의 연구는 오피오이드 펩티드가 암을 포함하는 병리학적 상태에 관련될 수 있다고 제시하였다. 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5663295에서 보이는 바와 같이, 다중 오피오이드 수용체는 많은 종양 세포주 상에 존재한다. 오피오이드는 배양된 신경모세포종 세포의 성장을 억제하고 (Zagon et al. Brain Res. Bull. 7:25 (1981)) 및 이식된 신경모세포종, B-16 흑색종 세포, MCF-7 유방암 세포, 인간 폐암 세포 등이 존재하는 마우스에서 오피오이드 길항제 민감성 방식으로 신경모세포종 종양 성장을 억제하고 생존 시간을 연장하기 위해서 ([Zagon et al. Life Sci. 28:1095 (1981)]; [Zagon et al. Science 221:671 (1983)]; 및 [Von Hoff et al. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Abstract 932, p. 236 (1982)]; [Srisuchark et al., Int. J. Immunopharm. 11(5):487 (1989)]; [Minna et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 87:3294 (1990)]; [상기 문헌, 89:1169 (1992)]) 세포 기능 및 성장을 변경하는 것으로 밝혀졌다 ([Slotkin et al. Life Sci. 26:861 (1980)]; [Wilson et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199:368 (1976)]).
- [0496] G) 최근에 발견된 식욕유발 호르몬인 그렐린은 프리프로호르몬으로서 생산되고, 이것은 단백질 분해에 의해 처리되어 다음 서열의 펩티드를 생성한다: H-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-NH₂ (Kojima, M. et al., Nature, (1999), 402(6762):656-60). 그렐린은 위저부를 감싸는 상피 세포에 의해 생산되고 식욕을 자극하는 기능을 수행하고; 그의 수준은 식사 전에 증가하고 이후에 감소한다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 08/039415 참고).
- [0497] 그렐린의 효능제 및 길항제는 많은 질환 및 병태의 치료에 유용하다. 예를 들어, 그렐린의 효능제, 예컨대 (Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7)은 성장 호르몬 분비에 대한 글루코코르티코이드의 효과를 억제하기 위해 및 테사메타손 및 다른 천연 글루코코르티코이드의 이화 효과를 중화하고; 그러한 치료를 필요로 하는 개체에서 과량의 글루코코르티코이드의 이화 효과를 개선하고; 그렐린 효능제가 치료 용량의 글루코코르티코이드의 장기 투여의 이화 효과를 완화할 때 역할을 수행하는 천식 치료를 위해 치료 용량의 글루코코르티코이드의 장기 투여를 가능하게 하기 위해 유용하다. 그렐린의 효능제, 예컨대 (Aib², Glu³(NH-헥실))h그렐린(1-28)-NH₂ (서열 7)은 또한 성장 저하, 성장 속도 저하, 체중 감소, 무지방 체질량 감소, IGF-수준의 감소 및/또는 골 질량 감소의 개선에 유용하다 (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 07/106385 참조; 또한 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 공개 번호 US20050272648A1; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 07/038678; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 08/039415 참조).
- [0498] 또 다른 예시적인 그렐린/성장 호르몬 방출 호르몬 효능제는 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂이고, 환자 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에서 위 및 위장 운동성을 촉진하는데 유용하고, 따라서 위 및 위장 운동성의 개선으로부터 도움을 받는 병태, 예컨대 위식도 역류 질환 (GERD), IBS, 변비, 장폐색, 구토, 위마비, 결장 가성-폐색 등의 치료에 유용하다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 07/041278 참조).
- [0499] H) 성장 호르몬 (GH 또는 소마토트로핀)은 너하수체 전엽에 의해 분비되는 191개 아미노산 펩티드이다. 성장 호르몬 자체는 실제로 성장을 직접 촉진하지 않지만, 많은 실제 성장 인자 중의 하나, 예컨대 간에 의해 생산되

는 소마토메딘의 생산을 촉진함으로써 작용한다. 그러나, 성장 호르몬의 궁극적인 효과는 광범위하다. 총 수준에서, 상기 호르몬은 골격, 결합 조직, 근육 및 내장에 영향을 끼친다. 분자 수준에서, 성장 호르몬 및 소마토메딘의 대사 효과는 핵산 및 단백질 합성의 자극, 양성 질소 균형의 유도, 지질 분해의 자극, 및 우레아 배설의 감소를 포함한다. 아동에서 성장 호르몬의 부적절한 수준은 성장, 골단 발달 및 골 나이의 지연을 야기하고; 또한 2차 성징의 발달을 지연시킨다. 성장 호르몬 결핍의 추가의 효과는 손상된 후두 발달, 성선 성숙 지연, 및 저혈당증을 포함한다. 상기 효과는 모두 성장 호르몬의 정상적인 수준에 의해 반전될 수 있다.

[0500] 성장 호르몬의 생산은 시상하부에 위치한 방출 및 억제 영향 물질 둘 모두의 제어 하에 이루어진다. 1차적인 방출 영향 물질은 시상하부의 궁형핵에서 주로 생산되고 문맥 순환에 의해 뇌하수체로 수송되는 성장 호르몬 방출 인자 (GRF, GHRH로도 알려짐)이다. 그러나, 신체의 다른 세포, 예컨대 췌장 종양 세포도 상기 호르몬을 생산할 수 있다. 인간에서 성장 호르몬 방출 인자 (GRF)는 처음 29개가 완전한 생물학적 활성을 갖는 44개 아미노산 길이의 펩티드이다. GRF의 서열의 발견은 성장 호르몬 결핍 개체를 치료하기 위한 생리학상 천연 수단을 제공하였다. GRF의 합성 유사체가 성장 호르몬의 방출 유도시에 보다 효율적이기를 바라면서 상기 유사체의 개발을 위한 상당한 노력이 경주되었다.

[0501] 신규한 GRF 호르몬 유사체의 한 군은 천연 분자의 위치 8에 정상적으로 위치하는 Asn이 α-나선 형성에 도움이 되는 아미노산으로 치환됨을 특징으로 한다. 합성 펩티드는 성장 호르몬의 직접 투여가 요구되는 임의의 상황, 예컨대 성장 호르몬 결핍-관련 장애, 예컨대 뇌하수체성 왜소증의 치료에 유용하다. 다양한 다른 대사 또는 발생 과정, 예컨대 상처 치유도 성장 호르몬에 의해 영향받고, 따라서 GRF 유사체의 투여에 의해 도움을 받을 수 있다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 91/16923 참조; 또한, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7456253 참조).

[0502] GRF 길항제, 예컨대 특히 위치 8, 9 및/또는 15의 다른 변형과 함께 위치 2에 Arg를 갖는 GRF 펩티드는 또한 과량의 성장 호르몬에 의해 야기되는 병태의 치료에 유용하다. 상기 병태의 예는 얼굴의 뼈의 비정상적인 비대를 야기하는 말단비대증이다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO91/16923 참고).

[0503] I) 글루카곤-유사 펩티드-1 (7-36) 아미드 (GLP-1)는 글루카곤 전구체 프리프로글루카곤의 조직-특이적 번역후 처리에 의해 장내 L-세포에 의해 합성되고 (Varndell, J. M., et al., J. Histochem Cytochem, 1985: 33: 1080-6), 식사에 반응하여 순환계 내로 방출된다. GLP-1의 혈장 농도는 대략 15 pmol/L의 단식 수준으로부터 40 pmol/L의 피크 식후 수준으로 상승한다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO05/058955 참고).

[0504] 제시된 혈장 글루코스 농도의 상승에 대해, 혈장 인슐린의 증가는 글루코스를 정맥 내로 투여할 때에 비해 경구로 투여할 때 대략 3배 더 크다는 것이 입증되었다 (Kreymann, B., et al., Lancet 1987: 2,1300-4). 인크레틴 효과로 알려진 상기 인슐린 방출의 소화 (alimentary) 향상은 주로 체액성이고, GLP-1은 현재 인간에서 가장 강력한 생리학적 인크레틴으로 생각되고 있다. 인슐린분비자극 효과 이외에, GLP-1은 글루카곤 분비를 억제하고, 위 배출을 지연시키고 (Wettergren A., et al., Dig Dig. Sci 1993: 38: 665-73), 말초 글루코스 이용을 향상시킬 수 있다 (D'Alessio, D. A. et al., J. Clin Invest 1994: 93: 2293-6).

[0505] 1994년에, 단일 피하 (s/c) 용량의 GLP-1이 비-인슐린-의존성 당뇨병 (NIDDM) 환자에서 식후 글루코스 수준을 완전히 정상화시킬 수 있다는 관찰 후에 GLP-1의 치료 잠재력이 제안되었다 (Gutniak, M. K., et al., Diabetes Care 1994: 17: 1039-44). 상기 효과는 증가된 인슐린 방출 및 글루카곤 분비의 감소 둘 모두에 의해 매개된다고 생각되었다. 또한, GLP-1의 정맥 내 주입은 NIDDM 환자에서 식후 위 배출을 지연시킨다고 밝혀졌다 (Williams, B., et al., J. Clin Endo Metab 1996:81: 327-32).

[0506] 많은 연구는 건강한 대상체에게 투여될 때 GLP-1이 혈당 수준 및 인슐린 및 글루카곤 농도에 강력한 영향을 줄을 보여주었고 ([Orskov, C, Diabetologia 35: 701-711,1992]; [Holst, J. J., et al., Potential of GLP-1 in diabetes management in Glucagon iii, Handbook of Experimental Pharmacology, Lefebvre PJ, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, p. 311-326]), 그 효과는 글루코스 의존성이었다 ([Kreymann, B., et al., Lancet ii: 1300-1304, 1987]; [Weir, G. C, et al., Diabetes 38: 338-342,1989]).

[0507] 또한, 이것은 당뇨병 환자에서도 효과적이고 ([Gutniak, M., N. Engl'J Med 226: 1316-1322,1992]; [Nathan, D. M., et al., Diabetes Care 15: 270-276,1992]), 제2형 당뇨병 대상체에서 혈당 수준을 정상화시키고 (Nauck, M. A., et al., Diabetologia 36: 741-744,1993), 제1형 환자에서 혈당 제어를 개선하고 (Creutzfeldt, W. O., et al., Diabetes Care 19: 580-586,1996), 치료제로서의 그의 사용 가능성을 증가시킨다. GLP-1 효능제의 추가의 용도는 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 글루카곤종, 기도 분비 장애, 대사 장

애, 관절염, 골다공증, 중추신경계 질환, 재협착증 및 신경변성 질환을 포함하고, 이로 제한되지 않는다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 W005/058955 참고; 또한 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7368427; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7235628; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6903186; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 W004/074315 참고). 치료에 바람직한 후보 병태는 제1형 및 제2형 당뇨병을 포함한다.

[0508] 예시적인 GLP-1 효능제는 (Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 8), (Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ (서열 9) 및 [Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ (서열 10)을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0509] J) 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH)은 뇌하수체로부터 황체형성 호르몬 (LH) 및 난포-자극 호르몬 (FSH)의 분비를 안정화하는 시상하부에 의해 생산되는 신경전달물질이고, 이는 다시 성선으로부터 스테로이드 호르몬, 예컨대 테스토스테론의 합성을 자극한다. 많은 LHRH 펩티드 유사체 (예를 들어, 효능제 및 길항제)는 현재 자궁내막증, 전립선암, 성조숙 및 다른 호르몬 매개 장애의 치료를 위해 판매되고 있다 (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7122628 참조).

[0510] 예시적인 LHRH 효능제는 pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0511] K) 멜라노코르틴은 전구-호르몬 프로오피오멜라노코르틴 (POMC)의 번역후 처리에 의해 형성되는 조절 펩티드의 패밀리이다. POMC는 다음과 같은 3개의 부류의 호르몬으로 처리된다; 멜라노코르틴, 아드레노코르티코트로핀 호르몬, 및 다양한 엔돌핀 (예를 들어, 리포르트로핀) ([Cone, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-317, (1996)]; [Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31:342-363, (1993)]). 멜라노코르틴은 매우 다양한 정상적인 인간 조직, 예를 들어 뇌, 부신, 피부, 고환, 비장, 신장, 난소, 폐, 갑상선, 간, 결장, 소장 및 체장에서 발견되었다 ([Tatro, J. B. et al., Endocrinol. 121:1900-1907 (1987)]; [Mountjoy, K. G. et al., Science 257:1248-1251 (1992)]; [Chhajlani, V. et al., FEBS Lett. 309:417-420 (1992)]; [Gantz, I. et al. J. Biol. Chem. 268:8246-8250 (1993)] 및 [Gantz, I. et al., J. Biol. Chem. 268:15174-15179 (1993)]).

[0512] 멜라노코르틴 펩티드는 행동 및 기억을 제어하고, 신경친화성 (neurotrophic) 및 해열 특성에 영향을 주고, 면역계의 조절에 영향을 주는 것을 비롯하여 매우 다양한 생리학적 활성을 보이는 것으로 밝혀졌다. 부신 피질 기능에 대한 (부신피질자극 호르몬, ACTH) 및 멜라닌세포에 대한 (멜라닌세포 자극 호르몬, MSH) 그의 잘 알려진 효과 이외에, 멜라노코르틴은 또한 심혈관 시스템, 무통각증, 열조절 및 프로락틴, 황체형성 호르몬 및 생체 (biogenic) 아민을 포함하는 다른 신경체액 물질의 방출을 제어하는 것으로 밝혀졌다 ([De Wied, D. et al., Methods Achiev. Exp. Pathol. 15:167-199 (1991)]; [De Wied, D. et al., Physiol. Rev. 62:977-1059 (1982)]; [Guber, K. A. et al., Am. J. Physiol. 257:R681-R694 (1989)]; [Walker J. M. et al., Science 210:1247-1249 (1980)]; [Murphy, M. T. et al., Science 221:192-193 (1983)]; [Euerkmann, E. et al., Endocrinol. 130:133-138 (1992)] 및 [Versteeg, D.H.G. et al., Life Sci. 38:835-840 (1986)]).

[0513] 5개의 멜라노코르틴 수용체 (MC-R)는 지금까지 특성이 결정되고 있다. 이들은 멜라닌세포-특이적 수용체 (MC1-R), 부신 피질-특이적 ACTH 수용체 (MC2-R), 멜라노코르틴-3 (MC3-R), 멜라노코르틴-4 (MC4-R) 및 멜라노코르틴-5 수용체 (MC5-R)를 포함한다.

[0514] 체중 장애, 예컨대 비만 및 악액질의 치료를 위한 신규한 치료제의 설계를 위한 표적으로서 멜라노코르틴 (MC-R) 수용체에 대한 관심이 커지고 있다. 유전적 및 약리학적 증거는 가장 중요한 MC4-R 수용체를 주요 표적으로서 제시한다 ([Giraud, S. Q. et al., Brain Res., 809:302-306 (1998)]; [Farooqi, I. S. et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003)]; [MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 44:141-157 (2002)]; [MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 450:93-109 (2002)]; [Kask, A. et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999)]). 수용체-선택적 효능제 및 길항제를 사용한 현재의 발전은 멜라노코르틴 수용체 활성화, 특히 MC4-R 활성화의 치료 잠재력을 입증한다.

[0515] 멜라노코르틴 4 수용체 유사체는 또한 일반적인 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증, 패혈증 쇼크, 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 다중 경화증, 체중 증가에 수반되는 대사 질환 또는 의학적 상태, 비만, 섭식 장애, 프라더-윌리 (Prader-Willi) 증후군, 체중 감소에 수반되는 대사 질환 또는 의학적 상태, 거식증, 폭식증, AIDS, 소모증, 악액질, 암성 악액질, 노쇠한 노인의 소모증, 피부암, 자궁내막증, 자궁 출혈, 성기능장애, 발기 부전, 여성의 성적 반응 감소, 장기 이식 거부, 허혈 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상, 화학요법, 방사선 요법, 일시적인 또는 영구적인 부동화 (immobilization) 및 투석으로 이루어진 군으로부터 선택된 의료 절차에 의

한 체중 감소, 출혈성 쇼크, 심장성 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애, 심장 약액질, 급성 호흡기 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 면역 관용 향상, 알레르기, 건선, 피부 착색 고갈, 여드름, 켈로이드 형성, 불안, 우울증, 기억 기능장애, 신경병증성 통증, 신장 약액질 및 나트륨 배설 증가로 이루어진 군 으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료에도 유용하다. 멜라노코르틴 4 수용체 효능제 또는 길항제에 의해 영 향받을 수 있는 다른 상태는 난소 중량, 태반 발달, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 발생, 티록신 방출, 알도스테론 합성 및 방출, 체온, 혈압, 심박수, 혈관 긴장도, 뇌 혈류, 혈당 수준, 피지 분 비, 페로몬 분비, 동기부여 (motivation), 학습 및 행동, 통증 지각, 신경보호, 신경 성장, 골 대사, 골 형성 및 골 발달의 조절을 포함한다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 07/008684; 그 전체가 본원에 참고로 포 함되는 WO 07/008704; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 08/051421 참고).

[0516] 예시적인 멜라노코르틴 수용체-4 효능제 펩티드는 히단토인(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0517] L) 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 폴리펩티드 (PACAP)는 이미 몇몇의 조절 펩티드, 예를 들어, VIP, PHI, PHV, 세크레틴, 헬로테르민, 헬로스펙틴 I 및 II, 글루카곤, GIP 및 GRF를 포함하는 수퍼패밀리의 멤버이 다 (Christophe, J., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1154, 183-199 (1993). 상기 생물학상 활성 신경펩티드 는 2개의 아미드화 형태로 존재한다: PACAP(1-38)-NH₂ (PACAP-38) 및 PACAP(1-27)-NH₂ (PACAP-27). 사 람 (Kimura, C., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 81-89, (1990)) 및 래트 (Ogi, K., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 1271-1279, (1990))에서 PACAP-38의 추정된 아미노산 서열은 단리된 양 PACAP-38의 것과 동일하다.

[0518] PACAP 수용체의 효능제는 포유동물에서 뇌혈관 허혈, 남성 발기부전, 운동 뉴런 질환, 신경병증, 통증, 우울증, 불안 장애, 뇌 외상, 기억력 손상, 치매, 인지 장애, 중추신경계 질환 (예컨대, 파킨슨병, 알츠하이머 (Alzheimer) 병), 편두통, 신경변성 질환, 허혈성 심장 질환, 심근 경색, 섬유증, 제혈착증, 당뇨병, 근육 질환, 위궤양, 졸중, 죽상경화증, 고혈압, 폐혈증 쇼크, 혈전증, 망막 질환, 심혈관 질환, 신부전증 및 심부전 증의 치료 및 뉴런 세포 사멸의 예방에 유용하다 (예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번 호 6242563).

[0519] M) 부갑상선 호르몬 (PTH)은 혈액 내의 칼슘 수준의 주요 생리학적 조절제이다 ([Chorev, M., Rosenblatt, M., 1994, Bilezikian, J. P., Marcus, R., Levine, M., (eds) *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York, pp 139-156]; [Juppner, H., et al., 1991, *Science*, 254:1024-1026]; [Martin, T. J., et al., 1991, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 26:377-395]). PTH-관련 단백질 (PTHrP)은 종양에 의한 체액성 고칼슘혈증의 부신생물 증후군을 책임지는 물질로서 본래 확인되었다 ([Suva, L. J., et al., 1987, *Science*, 237:893-896] 및 [Orloff, J. J., et al., 1994, *Endocrinol. Rev.* 15:40-60]).

[0520] PTH 및 PTHrP는 N-말단 13개 아미노산 (그 중 8개가 동일)에서만 서열 유사성을 보이는 별개의, 그러나 진화상 관련된 유전자의 생성물이다 (Abou-Samra A B, et al., 1992, *Proc. Natl. Sci. Acad. USA*, 89:2732-2736). 그러나, 이들 2개의 분자의 발현 패턴 및 생리학적 역할은 현저하게 상이하다.

[0521] PTH 및 PTHrP는 PTH/PTHrP 수용체로 불리는 공통적인 G 단백질-연결된 수용체를 공유한다. PTH2 수용체는 PTH 작용을 위한 주요 표적 조직인 골 및 신장에 주로 위치하는 PTH/PTHrP 수용체와 대조적으로 뇌 및 췌장에 우세 하게 존재한다. PTH/PTHrP 수용체는 글루카곤, 성장 호르몬-방출 호르몬 (GHRH), 혈관작용성 장 펩티드 (VIP), 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1), 위 억제성 폴리펩티드 (GIP), 세크레틴, 뇌하수체 아데닐레이트 시클라제-활 성화 폴리펩티드 (PACAP), 칼시토닌, 및 코르티코트로핀-방출 인자 (CRF)에 대한 수용체를 포함하는, G 단백질-연결된 수용체 수퍼패밀리의 하위패밀리의 멤버이다 ([Juppner, H., et al., 1988, *J. Biol. Chem.*, 263:1071-1078]; [Shigeno, C, et al., 1988, *J. Biol. Chem.*, 263:18369-18377]; [Behar, V., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:2748-2757]; [Gardella, T. J., et al., 1996, *The J. Biol. Chem.*, 271:19888-19893]; [Behar, V., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:4217-4224]; 및 [Usdin, T. B., et al., 1997, *Endocrinology*, 138:831-834]; [Segre, G., et al., 1993, *Trends Endocrinol.*]).

[0522] 7개의 막횡단 G 단백질-연결된 수용체 중에서, PTH2 수용체는 PTH/PTHrP 수용체와 서열이 가장 유사하다 (51% 아미노산 서열 동일성). 흥미롭게도, PTH2 수용체 mRNA는 골 또는 골육종 세포주에서 검출되지 않지만, 외분비 췌장, 폐, 심장, 폐혈관계 및 부고환을 포함하는 많은 조직에서 발현되고, 뇌에 가장 풍부하다 (Usdin, T. B., et al., 1996, *Endocrinology*, 137:4285-4297). PTH-(1-34) 및 PTHrP-(1-34) 둘 모두에 결합하고 이들에 의해

활성화되는 PTH/PTHrP 수용체와 달리, PTH2 수용체는 PTH-(1-34)에만 결합하고 이에 의해 활성화된다. PTHrP (7-34)는 PTH2 수용체를 인식하고 이를 약하게 활성화하는 것으로 밝혀졌다.

[0523] PTH2 수용체에 선택적으로 결합하는 PTH 및 PTHrP 유사체는 비정상적인 CNS 기능; 비정상적인 체장 기능; 정상적인 무기물 대사 및 항상성으로부터의 이탈; 남성 불임; 비정상적인 혈압의 조절; 및 시상하부 질환의 치료에 유용하다. PTHrP 및 특정 유사체는 또한 골다공증 및 관련 장애의 치료에서 골 질량 및 품질을 개선하는데 유용한 것으로 알려져 있다 (또한, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7531621; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6,921,750; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5,955,574; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 6,544,949; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 5,723,577; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 5,696,095; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 08/063279; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 특허 출원 PCT/US09/002868; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 일련 번호 12/311418; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 일련 번호 12/151975 참조).

[0524] 예시적인 부갑상선 호르몬 방출 호르몬 펩티드 효능제는 $\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}$ hPTHrP(1-34)-NH₂ (서열 11)를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0525] N) 펩티드 YY (PYY)는 본래 돼지 창자로부터 단리된 36-잔기 펩티드 아미드이다. 이것은 위장관 및 체장의 내분비 세포에 존재한다 (Tatemoto et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 2514, 1982). PYY는 본래 돼지 뇌로부터 단리된 그의 상동성 펩티드인 신경펩티드 Y (NPY)와 많은 중심이 되는 및 지엽적인 조절 역할을 공유한다 (Tatemoto, Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 5485, 1982).

[0526] PYY는 장내 세포에 존재하고; NPY는 이와 대조적으로 각각 점막 및 평활근 층에 신경을 발달시키는 점막하 및 근육층 뉴런에 존재한다 (Ekblad et al. Neuroscience 20: 169, 1987). PYY 및 NPY 둘 모두는 장 운동성 및 혈류를 억제하는 것으로 생각되고 (Laburthe, Trends Endocrinol. Metab. 1: 168, 1990), 이들은 래트 ([Lundberg et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 79: 4471, 1982]; [Playford et al. Lancet 335: 1555, 1990]) 및 인간 (Playford et al., 상기 문헌)에서 기저부 ([Cox et al. Br. J Pharmacol. 101: 247, 1990]; [Cox et al. J. Physiol. 398: 65, 1988]; [Cox et al. Peptides 12: 323, 1991]; [Friel et al. Br. J. Pharmacol. 88: 425, 1986]) 및 분비촉진제-유도 장내 분비를 약하게 만들고, 순흡수를 자극하는 것으로 생각된다 (MacFadyen et al. Neuropeptides 7: 219, 1986). 상승된 혈장 PYY 수준은 설사를 야기하는 몇몇의 병태로 고통받는 개체에서 (Adrian et al. Gastroenterology 89: 1070, 1985).

[0527] 상기 관찰은 함께 PYY 및 NPY가 식후에 순환계 내로 방출되고 ([Adrian et al. Gastroenterology 89: 1070, 1985]; [Balasubramaniam et al. Neuropeptides 14: 209, 1989]), 따라서 설사의 천연 억제제로서 기능하기 위해 장내 분비 및 흡수를 조절할 때 생리학적 역할을 수행할 수 있음을 제시한다. 따라서, PYY 및 NPY 효능제는 영양분 이용가능성에 영향을 주는 대사 장애, 비제한적인 예를 들어 비만, 당뇨병, 비제한적인 예를 들어 제2형 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병, 섭식 장애, 인슐린-저항 증후군 및 심혈관 질환의 치료를 위해 환자에서 영양분 이용가능성을 조절하기 위해 고려된다. PYY 또는 NPY의 효능제에 의한 치료가 적용될 수 있는 추가의 병태 또는 질환은 고혈압, 이상지질혈증, 담석, 골관절염 및 암, 체중 감소를 특징으로 하는 병태, 예컨대 거식증, 폭식증, 암성 악액질, AIDS, 소모증, 악액질 및 노쇠한 노인의 소모증 및 화학요법, 방사선 요법, 일시적인 또는 영구적인 부동화 또는 투석에 의한 체중 감소를 포함하고, 이로 제한되지 않는다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 W004/066966 참고).

[0528] 예시적인 펩티드 Y 또는 신경펩티드 Y 효능제는 [캄프토테신-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (서열 12), [캄프토테신-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ 및 [캄프토테신-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0529] O) 아드로핀 c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro (서열 13)은 간 및 식이 영양분 조성물에 반응하여 에너지 항상성 및 지질 대사를 조절하는데 관련되는 중추신경계에서 고탄도 발현되는 유전자에 의해 코딩되는 분비형 펩티드이다. 아드로핀 [라틴어 "aduro" (불지르다) 및 "pinquis" (지방 또는 오일)로부터 유래됨]은 "에너지 항상성 연관 (Energy Homeostasis Associated)" 전사체 (유전자 기호: *Enho* (이전에 *Swirl1*로 언급됨)에 의해 코딩되고; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 2007/019426; 그 전체가

본원에 참고로 포함되는 *Cell Metabolism*에 제출된 [Kumar KG, et al., Adropin is a secreted peptide involved in energy homeostasis and lipid metabolism, 2008]을 참고한다.

[0530] 비만 및 인슐린 저항성은 특히 풍부한 고칼로리 식품 및 물리적 활동-기반 에너지 소비 감소의 상태 하에서 유기체가 에너지 항상성의 균형을 잡고 조정하지 못함에 따라 발생하는 에너지 항상성에 대한 2개의 공통적인 장애이다 (Hill, J. A., Endocrine Reviews, 2006, 27:750-761).

[0531] 비만 및 인슐린 저항성 이외에, 에너지 항상성의 불균형도 증가된 지질 대사, 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병, 비알콜성 지방간 질환 및 증후군 X 및 관련 합병증, 예컨대 고혈압, 혈당 및 트리글리세라이드 수준 등에 기여할 수 있다.

[0532] P) 유로텐신-II (U-II)는 강력한 심혈관 효과를 갖는 시클릭 신경펩티드이다. 상이한 종으로부터의 다양한 U-II 펩티드의 서열 분석은 N-말단 영역은 고도로 가변적이지만, U-II의 C-말단 시클릭 영역은 크게 보존됨을 보여주었다. 실제로, U-II의 생물학적 활성을 책임지는 상기 시클릭 영역은 어류로부터 인간까지 완전히 보존된다 (Coulouran, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (physiology), 95:15803-15808 (1998)). U-II의 시클릭 영역은 6개의 아미노산 잔기 Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys를 포함한다.

[0533] 어류에서, U-II 펩티드는 일반적인 평활근 수축 활성을 포함하여 몇몇의 활성을 보이는 것으로 밝혀졌다 (Davenport, A., and Maquire, J., Trends in Pharmacological Sciences, 21:80-82 (2000)); [Bern, H.A., et al., Recent Prog. Horm. Res., 45:533-552 (1995)]. 인간 U-II는 혈관 및 심장 조직 (관상동맥 죽상종 포함) 둘 모두에서 발견되고, 비-인간 영장류로부터의 단리된 동맥을 효과적으로 수축시킨다 (Ames, H., et al., Nature, 401:282-286, 1999). U-II의 혈관수축 효능은 엔도텔린-1보다 실질적으로 더 크고, 인간 U-II를 현재 알려진 가장 강력한 포유동물 혈관수축제 중의 하나로 만든다.

[0534] 인간 U-II-유사 면역반응성은 심장 및 혈관 조직 (관상동맥 죽상종 포함) 내에서 발견되기 때문에, U-II는 심혈관 항상성 및 병상 (예를 들어, 허혈성 심장 질환 및 울혈성 심부전증)에 영향을 준다고 생각된다. 또한, 척수 및 내분비 조직 내에서 U-II 면역반응성의 검출은 U-II가 인간에서 중추신경계 및 내분비 기능의 조절을 비롯하여 추가의 활성을 가질 수 있음을 제시한다 (Ames, H., et al., 상기 문헌). U-II 활성의 과량의 또는 감소된 발현은 허혈성 심장 질환, 울혈성 심부전증, 문맥 고혈압, 정맥류 출혈, 저혈압, 협심증, 심근 경색, 폐양, 불안, 정신분열증, 조울증, 섭망, 치매, 정신 지체, 및 운동이상증을 포함하고 이로 제한되지 않는 많은 병태와 상관성이 있는 것으로 밝혀졌다 (또한 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 7241737).

[0535] 예시적인 유로텐신 II 효능제는 Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH (서열 14)를 포함하고 이로 제한되지 않고, 예시적인 길항제는 Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ 및 Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0536] Q) 글루코스-의존성 인슐린분비자극 폴리펩티드 (GIP, 또한 위 억제성 폴리펩티드로도 알려짐)는 경구 영양 섭취에 반응하여 소장의 장내분비 K-세포에 의해 혈류 내로 분비되는 42-잔기 펩티드이다. GIP는 위산 분비를 억제하고, 경구 글루코스 섭취 후에 췌장 베타 세포로부터 인슐린의 분비를 위한 강력한 자극제인 것으로 밝혀졌다 (인크레틴 효과; [Creutzfeldt, W., et al., 1979, Diabetologia, 16:75-85]).

[0537] 글루코스 및 다른 영양분의 섭취에 의해 유도되는 인슐린 방출은 호르몬 및 뉴런 인자 둘 모두에 의해 발생한다 (Creutzfeldt, W., et al., 1985, Diabetologia, 28:565-573). 몇몇의 위장 조절 펩티드가 인크레틴으로서 제시되었고, 이들 후보 중에서, GIP 및 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1)만이 식후 인슐린 방출의 생리학적 자극물로 간주되기 위한 요건을 충족하는 것으로 보인다 (Nauck, et al., 1989, J. Clin. Endocrinol. Metab., 69:654-662). GIP 및 GLP-1의 조합 효과는 장-인슐린 (enteroinsular) 축의 완전한 인크레틴 효과를 설명하는데 충분한 것으로 밝혀졌다 (Fehmann, H. C., et al., 1989, FEBS Lett., 252:109-112).

[0538] GIP의 알려진 잠재적인 용도는 다양하고, 매우 많고, 다음과 같이 요약할 수 있다: 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병 (Visboll, T., 2004, Dan. Med. Bull., 51:364-70), 인슐린 저항성 (WO 2005/082928), 비만 (Green, B.D., et al., 2004, Current Pharmaceutical Design, 10:3651-3662), 대사 장애 (Gault, V. A., et al., 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun., 308:207-213), 중추신경계 질환, 신경변성 질환, 울혈성 심부전증, 저혈당증, 및 음식 섭취 감소 및 체중 감소가 요구되는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료. 췌장 섬에서, GIP는 인슐린 분비를 급속도로 향상시킬 뿐만 아니라, 전구인슐린 전사 및 번역의 향상을 통해 인슐린 생산을 자극하고 (Wang, et al., 1996, Mol. Cell. Endocrinol., 116:81-87), 췌장 베타 세포의 성장 및 생존

을 향상시킨다 (Trumper, et al., 2003, Diabetes, 52:741-750). 인슐린 분비를 향상시키기 위한 췌장에 대한 효과에 추가로, GIP는 또한 혈장 글루코스를 저하시키기 위한 인슐린 표적 조직에 대한 직접적인 효과: 지방 (Eckel, et al., 1979, Diabetes, 28:1141-1142) 및 근육 (O'Harte, et al., 1998, J. Endocrinol, 156:237-243)에서 글루코스 흡수의 향상, 및 간 글루코스 생산의 억제 (Elahi, D., et al., 1986, Can. J. Physiol. Pharmacol, 65:A18)를 보인다.

[0539] GIP 수용체 길항제는 동물의 창자로부터 글루코스 흡수를 억제, 차단 또는 감소시킨다. 따라서, GIP 길항제를 함유하는 치료 조성물은 포유동물의 창자로부터 글루코스 흡수를 억제, 차단 또는 감소시킴으로써 비만을 예방, 억제 또는 감소시키기 위해 포유동물, 예컨대 인간에서 경구 글루코스에 대한 내성을 개선하기 위해 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자에서 사용될 수 있다.

[0540] 본 발명에 유용한 GIP 유사체는 인슐린의 방출을 자극하는 GIP의 펩티딜 유사체를 개시하고 있는, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 PCT 공개 WO 00/58360; 비-인슐린 의존성 당뇨병을 치료하고 비-인슐린 의존성 당뇨병 환자에서 글루코스 내성을 개선하기 위한 GIP의 길항제를 개시하고 있는, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 PCT 공개 WO 98/24464; GIP-수용체 매개 병태, 예컨대 비-인슐린 의존성 당뇨병 및 비만 치료시에 유용한 것으로 제시되는 GIP의 C-말단 절단된 단편 및 N-말단 변형된 유사체를 개시하고 있는, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 PCT 공개 WO 03/082898에서 볼 수 있다. 또한, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 일련 번호 PCT/US09/04552; 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 일련 번호 PCT/US09/04543, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 일련 번호 PCT/US09/04550, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 일련 번호 PCT/US09/04559 및 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 출원 일련 번호 PCT/US09/04545를 참고한다.

[0541] 예시적인 GIP 유사체는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다:

[0542] (D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0543] (D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

[0544] (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 15);

[0545] (D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0546] (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 16);

[0547] (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH (서열 17);

[0548] (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 18);

[0549] (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 19);

[0550] (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 20);

[0551] (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 21);

[0552] (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH (서열 22);

[0553] (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 23);

[0554] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 24);

[0555] (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH (서열 25);

[0556] (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 26);

[0557] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 27);

- [0558] [3C1-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0559] [3C1-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 28);
- [0560] [3C1-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 29);
- [0561] (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ (서열 30);
- [0562] (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH (서열 31);
- [0563] (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;
- [0564] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH (서열 32);
- [0565] (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ (서열 33);
- [0566] (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 34);
- [0567] [3C1-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0568] [3C1-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드)]hGIP(1-43)-OH;
- [0569] (Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH (서열 35);
- [0570] (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH (서열 36);
- [0571] (3C1-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH (서열 37);
- [0572] [3C1-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(숙신이미드-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 38);
- [0573] [A5c^{11,41}, Cys⁴³(숙신이미드-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ (서열 41)
- [0574] R) 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1)은 인슐린-유사 및 미토겐성 성장 생물학적 활성을 갖는 70-아미노산 폴리 펩티드 호르몬이다. 상기 호르몬은 근육격계, 간, 신장, 창자, 신경계 조직, 심장 및 폐를 비롯하여 다양한 조직에서 세포의 성장을 향상시킨다.
- [0575] IGF-1은 매우 다양한 신체 조직 내에 존재하지만, 이것은 IGF 결합 단백질 (IGFBP)에 결합되는 불활성 형태로 통상 발견된다. IGF-1 작용의 붕괴는 신경변성 장애, 예컨대 운동 뉴런 질환 (즉, 근위축성 측삭 경화증 (ALS)), 근이영양증 및 다중 경화증, 연골 장애, 예컨대 골관절염, 골 질환, 예컨대 골다공증, 염증성 장애, 예컨대 류마티스성 관절염, 장기, 예컨대 심장, 뇌, 또는 간 등에 대한 허혈성 손상을 포함하는 많은 생리학적 장애에 기여할 수 있다.
- [0576] 당업자에게 공지된 바와 같이, IGF-1의 알려진 잠재적인 용도는 다양하고, 매우 많다. 예를 들어, 많은 연구는 신경변성 병태의 치료를 위한 잠재적인 치료제로서의 IGF-1의 용도를 보고한 바 있다. 예를 들어, 문헌 [Kanje et al., Brain Res., 486:396-398 (1989)]; [Hantai et al., J. Neurol. Sci., 129:122-126 (1995)]; [Contreras et al., Pharmac. Exp. Therap., 274:1443-1499 (1995)]; [Di Giulio et al., Society for Neuroscience, 22:1960 (1996)]; [Di Giulio et al., Society for Neuroscience, 23:894 (1997)]; [Hsu et al., Biochem. Mol Med., 60(2):142-148 (1997)]; [Gorio et al., Neuroscience, 82:1029-1037 (1998)]을 참조한다. IGF-1 요법은 ALS, 졸중, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 급성 외상성 손상 및 외상, 노화, 질환, 또는 손상과 관련된 다른 장애를 포함하는 많은 신경학적 병태에서 요구된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,093,137; 5,652,214; 5,703,045; 국제 출원 공개 번호 WO 90/1483 및 WO 93/02695를 참조한다.

- [0577] 다양한 다른 병태에 대한 IGF-1 요법의 사용은 많은 간행물에서 언급되었다. 예를 들어, 문헌 [Schalch et al., "Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors," ed. Spencer (Elsevier, New York), pp. 705-714 (1991)]; [Clemmons and Underwood, J. Clin. Endocrinol. Metab., 79(1):4-6 (1994)]; 및 [Langford et al., Eur. J. Clin. Invest., 23(9):503-516 (1993)] (예를 들어, 인슐린-내성 상태 및 당뇨병을 언급함); 및 [O'Shea et al., Am. J. Physiol., 264:F917-F922 (1993)] (예를 들어, 저하된 신장 기능을 언급함)을 참조한다. 또한, 미국 특허 번호 7,258,864 (짧은 신장을 언급함); 미국 특허 번호 5,110,604 및 5,427,778 (예를 들어, 상처 치유를 언급함); 미국 특허 번호 5,126,324 (예를 들어, 심장 장애 및 성장 지체를 언급함); 미국 특허 번호 5,368,858 (예를 들어, 연골 내의 결함 또는 병변을 언급함); 미국 특허 번호 5,543,441 및 5,550,188 (예를 들어, 조직 확대를 언급함); 미국 특허 번호 5,686,425 (예를 들어, 상처 조직, 국소 근육 기능장애, 및 요실금을 언급함); 및 미국 특허 번호 5,656,598 (예를 들어, 골 성장을 언급함)을 참조한다. 또한, 국제 출원 공개 번호 WO 91/12018 (예를 들어, 장 질환을 언급함); WO 92/09301 및 WO 92/14480 (예를 들어, 상처 치유를 언급함); WO 93/08828 (예를 들어, 허혈, 저산소증, 또는 신경변성과 연관된 뉴런 손상을 언급함); WO 94/16722 (예를 들어, 인슐린 저항성을 언급함); WO 96/02565A1 (예를 들어, 골 형성 촉진 및 골 재형성을 위한 IGF/IGFBP 복합체를 언급함); 미국 특허 출원 공개 번호 2003/0100505 (예를 들어, 골다공증을 언급함); 및 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0043240 (비만을 언급함)을 참조한다. 또한, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 번호 61/271549, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 번호 61/271513 및 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 출원 번호 61/271551을 참조한다.
- [0578] S) 아폽토시스 또는 프로그래밍된 세포 사멸을 촉진하는 펩티드도 본 발명의 실시예에 사용하기 위해 적합하다. 세포 집단의 증식 속도는 세포 분열, 세포 주기 정지, 분화 및 프로그래밍된 세포 사멸 또는 아폽토시스 사이의 균형을 반영한다 (Rudin, C. M. and Thompson, Annu. Rev. Med., 48: 267-81, 1997). 상기 과정의 조절은 발달 및 조직 항상성에 가장 중요하고, 조절곤란은 명백한 병리학적 결과, 가장 현저하게는 암 및 신경변성 장애를 야기할 수 있다 (Spengler, D., et al., EMBO J., 16: 2814-2825, 1997).
- [0579] 아폽토시스는, 그의 억제에 악성 종양의 발생에 기여할 수 있는 종양발생에 대한 고유한 세포 방어를 포함한다 (Reed, J. C, Cancer J. Sci. Am., 4 Suppl 1: S8-14, 1998). Bcl-2 종양유전자 생성물은 다양한 병태 하에서 아폽토시스의 강력한 억제제로서 기능한다 (Kroemer, G. (간행된 정오표는 [Nat Med 1997 Aug; 3 (8): 934]에 제시됨), Nat. Med., 3: 614-620, 1997). Bcl-2는 매우 다양한 자극에 의해 유도되는 아폽토시스를 억제하고, 많은 종류의 인간 종양에서 과다발현되는 것으로 밝혀졌다. 단백질의 Bcl-2 패밀리의 멤버 (Antonawich, F. J., et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 18: 882886, 1998), 및 다른 사멸 촉진 단백질, 예컨대 Bad, Bak, Bax, Bip1, Bik 및 Bcl-xS ([Boyd, J. M., et al., Oncogene, 11: 1921-1928, 1995]; [Jurgensmeier, J. M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 95: 4997-5002, 1998]; 및 [Chittenden, T., et al., Nature, 374: 733-736, 1995]) 사이의 단백질-단백질 상호작용은 아폽토시스의 조절에서 핵심 사건으로 생각된다.
- [0580] BH-3으로 언급되는 Bak 내의 한 도메인은 세포독성 활성화 및 Bcl-xL에 대한 결합을 위해 필요하고 충분한 것으로 확인되었다 (Chittenden, T., et al., EMBO J., 14: 5589-5596, 1995). 상기 도메인에 유사한 서열은 아폽토시스를 촉진하고 Bcl-xL과 상호작용하는 2개의 다른 단백질인 Bax 및 Bip1에서 확인되었고, 마찬가지로 세포를 죽이고 Bcl-xL에 결합하는 그의 능력을 위해 매우 중요하였다. 따라서, 아폽토시스 유도성 단백질의 BH3 도메인은 미토콘드리아로부터 시토크롬 C의 방출 및 카스파제 활성화가 수반되는 아폽토시스를 촉발하기에 충분하다. 아폽토시스 유도성 BH3 도메인의 효과를 재현하는 합성 펩티드는 상기 펩티드가 증식성 질환의 진단 및 치료에 유용할 수 있고, 아폽토시스의 개시를 제어하는 시약의 조작용을 위한 기초를 제공할 수 있음을 시사한다 (그 전체가 본원에 참고로 포함되는 WO 01/00670 참조).
- [0581] 예시적인 아폽토시스 제어 유전자는 예컨대 Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 39) 및 Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (서열 40)을 포함하고 이로 제한되지 않는 BH-3 도메인을 함유하는 펩티드를 포함한다.
- [0582] T) 세포독성 모이어티와 연결된 생물학적 수용체 리간드로서 작용하는 펩티드도 본 발명을 실시하기 위해 적합하다. 대부분의 세포독성 약물은 치료 효과를 필요로 하는 조직 또는 세포에 대한 선택적 작용의 결여 때문에 바람직하지 않은 독성 부작용을 보인다. 표적 세포 종류에 대한 세포독성제의 선택적 전달을 달성하기 위해서 다양한 접근법이 추구되었다. 약물을 관심있는 세포에 대해 표적화하기 위해 생물학적 수용체 리간드를 약물의 담체를 사용하는 것은 독성 부작용을 감소시키고 약물 전달 효율을 개선시킬 수 있다.

- [0583] 예를 들어, 국제 특허 공개 번호 W097/19954에는 안트라사이클린 세포독성제, 예컨대 독소루비신과 펩티드 호르몬, 예컨대 LHRH, 붐베신 또는 소마토스타틴의 접합체가 개시되어 있다. 세포독성제는 화학식 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$ ($n = 0-7$)의 링커를 통해 펩티드에 공유 부착된다.
- [0584] 유사하게, 유럽 특허 출원 번호 EP1118336에는 스페이서를 통한 소마토스타틴 유사체, 예를 들어, 옥트레오티드, 란레오티드, 및 바프레오티드, 및 세포독성 약물, 예컨대 파클리탁셀, 독소루비신, 또는 캄프토테신의 접합체가 개시되어 있고, 여기서 스페이서는 또한 화학식 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$ ($n = 0-7$)의 구조를 갖는 것으로 표시되어 있다.
- [0585] 미국 특허 출원 공개 번호 2002/0115596에는 세포독성제 및 올리고펩티드의 접합체가 개시되어 있고, 여기서 펩티드의 아미노산 서열은 유리 전립선 특이적 항원에 의해 우선적으로 절단되는 것으로 표시되어 있다. 상기 접합체는 전립선암 및 양성 전립선 과증식의 치료에 유용한 것으로 언급된다.
- [0586] 미국 특허 출원 공개 번호 2003/0064984에는 CC-1065의 세포독성 유사체 및 듀오카르마이신과 절단가능한 링커 아암 (arm) 및 표적화제, 예컨대 항체 또는 펩티드의 접합체가 개시되어 있다. 세포독성 유사체는 링커의 절단시에 방출되는 것으로 표시되어 있다.
- [0587] 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 국제 특허 공개 번호 WO 04/093807에서는 본 발명에 사용하기 위한 많은 바람직한 펩티드-세포독성 펩티드 접합체가 개시되어 있다.
- [0588] 예시적인 펩티드-세포독성 접합체는 안트라사이클린 세포독성제 및 펩티드 호르몬, 예컨대 LHRH, 붐베신 또는 소마토스타틴의 지방산 염의 접합체를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0589] 캄프토테신-Gly-글루타릴-AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0590] 캄프토테신-Gly-글루타릴-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0591] 캄프토테신-20-글리시닐-숙시노일-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0592] 독소루비신-Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0593] 캄프토테신-Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-시클로(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0594] 캄프토테신-CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0595] 캄프토테신-rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0596] 캄프토테신-rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0597] 캄프토테신-rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0598] 캄프토테신-rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0599] 캄프토테신-C(O)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0600] 캄프토테신SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0601] 캄프토테신-rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂; 및
- [0602] 파클리탁셀-글루타릴-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-올.
- [0603] 본원에서 설명되는 모든 펩티드에 대해, 각각의 아미노산 잔기는 -NH-C(R)H-CO-의 구조를 나타냄을 유의하고, 여기서 R은 측쇄 (예를 들어, Ala의 경우 CH₃)이다. 아미노산 잔기 사이의 선은 아미노산을 연결하는 펩티드 결합을 나타낸다. 또한, 아미노산 잔기가 광학상 활성인 경우, 이것은 D-형태가 명시적으로 지정되지 않는 한, 의도되는 입체형태는 L-형태이다. 명료함을 위해, Cys 잔기의 2개의 유리 티올 사이에 존재하는 디설피드 결합 (예를 들어, 디설피드 다리)은 제시하지 않았다. 통상적인 아미노산의 약어는 IUPAC-IUB 권고에 따른다.
- [0604] 본 발명의 몇몇 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 추가의 비대칭 중심은 분자 상의 다양한

치환체의 특성에 따라 분자 상에 존재할 수 있다. 각각의 상기 비대칭 중심은 2개의 광학 이성질체를 생성할 것이고, 분리된, 순수한 또는 부분적으로 정제된 광학 이성질체, 그의 라세미 혼합물 또는 디아스테레오머 혼합물과 같은 모든 광학 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0605] 본 발명의 화합물은 일반적으로 그의 제약상 허용되는 산 부가 염, 예컨대 무기 및 유기산을 사용하여 유도된 염의 형태로 단리될 수 있다. 상기 산의 예는 염산, 질산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 말레산, 숙신산, D-타르타르산, L-타르타르산, 말론산, 메탄 술폰산 등이다. 또한, 산성 관능기, 예컨대 카르복시를 함유하는 특정 화합물은 반대-이온이 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘 등, 및 유기 염기로부터 선택될 수 있는 그의 무기 염의 형태로 단리될 수 있다.

[0606] 제약상 허용되는 염은 약 1 당량의 SSTR-2 효능제, 예를 들어, c[Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe]를 약 1 당량 이상의 요구되는 염의 적절한 대응하는 산을 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 생성되는 염의 후처리 및 단리는 당업자에게 공지되어 있다. 이어서, 요구되는 지방산 염의 형성은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 수행할 수 있다.

[0607] 본 발명은 활성 성분으로서 본원에서 설명되는 임의의 펩티드 효능제 또는 길항제 지방산 염을 경피 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체 전달 시스템과 함께 포함하는 제약 조성물을 그의 범위 내에 포함한다. 본 발명은 또한 활성 성분으로서 본원에 개시된 적어도 하나의 펩티드 효능제 또는 길항제 지방산 염 및 적어도 제2의 펩티드 효능제 또는 길항제 지방산 염을 경피 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체 전달 시스템과 함께 포함하는 제약 조성물을 그의 범위 내에 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 활성 성분으로서 적어도 하나의 SSTR-2 효능제 또는 길항제 지방산 염 및 적어도 제2의 SSTR 효능제 또는 길항제 지방산 염을 경피 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체 전달 시스템과 함께 포함하는 제약 조성물을 그의 범위 내에 포함하고, 여기서 상기 제2 SSTR 효능제는 SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4 및/또는 SSTR-5 효능제 또는 길항제의 지방산 염일 수 있다.

[0608] 일반적으로, 본 발명의 조성물 내의 활성 성분의 효과적인 투여량은 다양할 수 있지만; 활성 성분의 양은 적합한 투여 형태가 얻어지도록 하는 것이어야 한다. 선택된 투여량은 요구되는 치료 효과, TDP로부터 약물의 유동, SC 및 다른 피부층 내로 및 이를 통한 약물의 유동, 및 치료 기간에 따라 결정되고, 이들은 모두 당업자의 지식 범위 내에 존재한다. 일반적으로, 1일 0.0001 내지 100 mg/kg (체중)의 투여량 수준이 인간 및 다른 동물, 예를 들어, 포유동물에게 투여된다.

[0609] 바람직한 투여량 범위는 1일 0.01 내지 10.0 mg/kg (체중)이고, 이것은 단일 용량으로 투여되거나 또는 다중 용량으로 분할될 수 있다.

[0610] 실시예

[0611] 1. 소마토스타틴 효능제의 합성

[0612] 펩티드 소마토스타틴 효능제를 합성하는 방법은 잘 문서화되어 있고, 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들어, 란레오티드로도 알려져 있는 화합물 A (D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂)는 미국 특허 번호 4,853,371에 개시된 절차, 또는 미국 특허 번호 5,411,943에 개시된 절차에 따라 쉽게 제조된다 (상기 특허의 교시내용은 본원에 참고로 포함된다). 란레오티드는 30 mg 장시간 작용형의 아세테이트 염으로서 현재 시판되고, 업센 파마슈티칼스 (Ipsen Pharmaceuticals, 프랑스 파리)로부터 소마툴린 (Somatuline)[®] 오토젤 (Autogel)로서 이용가능하다.

[0613] 다른 소마토스타틴 효능제, 예컨대 H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂의 합성은 유럽 특허 출원 0 395 417 A1의 실시예 I에 제시된 프로토콜에 따라 달성할 수 있다. 치환된 N-말단을 가진 소마토스타틴 효능제의 합성은 예를 들어, PCT 공개 번호 WO 88/02756, PCT 공개 번호 WO 94/04752 및/또는 유럽 특허 출원 번호 0 329 295에 제시된 프로토콜에 따라 달성할 수 있다.

[0614] 펩티드는 MeOH/물 중 아이오딘 용액을 사용함으로써 환화시킬 수 있으며 환화시키고, 아세트니트릴-0.1% TFA/물-0.1% TFA 완충제를 사용하여 C18 역상 예비 HPLC 상에서 정제하였다. 균질성은 분석용 HPLC 및 질량 분광법에 의해 평가하였고, 각각의 펩티드에 대해 >95%인 것으로 결정되었다.

[0615] 2. 소마토스타틴 효능제 디-지방산 염의 합성

[0616] 2.1 화합물 A (D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂) 지방산 염

- [0617] 약 1.65 g의 유리 염기 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 아세테이트 염 (1.51 nmol (M.W.= 1096 g/mol))을 160 ml 탈이온수 및 16 ml 에탄올에 용해시켰다. 나트륨염 형태의 지방산 반대 이온의 2배 몰 과량 용액을 제조하고 얼음 상에서 냉각시켰다. 본 실시예에서, 0.92 g (또는 3.02 mmole)의 올레산 나트륨염 (M.W. = 304.45 g/mol)을 80 ml 탈이온수 및 8 ml 에탄올 내에 용해시켰다.
- [0618] 펩티드 및 지방산 나트륨염 용액을 교반하면서 혼합하였다. 지방산 염의 형성 및 단리를 최대화하기 위해, pH를 7 내지 8로 조정하였다. 얼음 상에서 10분 인큐베이션 후에, 분산액을 진공 여과에 의해 여과지 상에 회수하였다. 필터 케이크를 100 ml의 10/1 (v/v) 탈이온수/에탄올로 세정하여 임의의 미반응 펩티드 및 지방산 반대 이온을 제거하였다. 케이크를 2일 동안 동결시키고 진공 건조시켰고, 이때 자유-유동 백색 분말이 얻어졌다.
- [0619] D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 염의 합성에서 나트륨염 형태의 다음 지방산을 사용하였다:
- [0620] 옥탄산 (카프틸산); C8 포화 지방산: M.W. = 144.21 g/mol 및 T_m = 16°C.
- [0621] 노난산 (펠라르곤산); C9 포화 지방산: M.W. = 158.24 g/mol 및 T_m = 12°C.
- [0622] 데칸산 (카프르산); C10 포화 지방산: M.W. = 172.27 g/mol 및 T_m = 32°C.
- [0623] 도데칸산 (라우르산); C12 포화 지방산: M.W. = 200.32 g/mol 및 T_m = 43°C.
- [0624] 테트라데칸산 (미리스탄); C14 포화 지방산: M.W. = 228.38 g/mol 및 T_m = 54°C.
- [0625] 시스-9-옥타데칸산 (올레산); C18 일불포화 지방산: M.W. = 282.47 g/mol 및 T_m = 13°C.
- [0626] 시스,시스-9,12-옥타데칸디엔산 (리놀레산); C18 이불포화 지방산: M.W. = 280.45 g/mol 및 T_m = -9°C.
- [0627] 2.2 화합물 B ([4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂) 지방산 염
- [0628] 약 2 g의 유리 염기 [4-(2-히드록시에틸)]-1- 피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ 아세테이트 염 (1.66 nmol (M.W.= 1202 g/mol))을 10 ml 탈이온수 및 16 ml 에탄올에 용해시켰다. 나트륨염 형태의 지방산 반대 이온의 2배 몰 과량 용액을 제조하였다. 본 실시예에서, 1.01 g (또는 3.32 mmole)의 올레산 나트륨염 (M.W. = 304.45 g/mol)을 60 ml 탈이온수에 용해시켰다.
- [0629] 펩티드 및 지방산 나트륨염 용액을 교반하면서 혼합하였다. 지방산 염의 형성 및 단리를 최대화하기 위해, 0.1M NaOH를 사용하여 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 10분 인큐베이션 후에, 분산액을 진공 여과에 의해 여과지 상에 회수하였다. 필터 케이크를 100 ml의 탈이온수로 세정하여 임의의 미반응 펩티드 및 지방산 반대 이온을 제거하였다. 케이크를 2일 동안 동결시키고 진공 건조시켰고, 이때 자유-유동 백색 분말이 얻어졌다.

표 2

소마토스타틴-지방산 염	얻어진 이론적 수율에 대한 %
화합물 A 디-옥타노에이트	77.56
화합물 A 디-노나노에이트	89.08
화합물 A 디-데카노에이트	79.94
화합물 A 디-라우레이트	71.05
화합물 A 디-미리스테이트	68.86
화합물 A 디-올레에이트	83.69 + 3.90*
화합물 A 디-리놀레에이트	53.19
화합물 B 디-올레에이트	64.32 + 4.63*

*n = 4

[0630]

[0631] 3. 소마토스타틴 지방산 염의 특성 결정

[0632] 표준 HPLC 방법을 이용하여 화합물 A, 화합물 B 및 올레에이트 염의 지방산 모이더티를 정성적으로 및 정량적으로 분석하였다. 하나의 분석에서, 다음과 같은 2개의 이동상의 구배를 갖는 포로스 (POROS)® 관류 크로마토그래피™ 칼럼 (퍼셉티브 바이오시스템즈 (Perceptive Biosystems; 미국 매사추세츠주 프레밍엄))을 사용하였다:

표 3

시간 (min)	유속 (ml/min)	% 용출액 A (아세트니트릴 중 0.1% (v/v) TFA)	% 용출액 B (DI H ₂ O 중 0.1% (v/v) TFA)
0.0	8	15	85
3.5	8	60	40
3.7	8	15	85

[0633]

[0634] 디-지방산 염의 형성에 기초하여 이론적 효력을 계산하였다. 예를 들어, 화합물 A에 대해, 무수 디-올레에이트 염은 65.99% (w/w) (즉, $1096 / [1096 + (2 \times 282.47)]$)의 이론적 효력을 가질 것이다. 표 4는 각각의 경우에 디-염에 대한 이론적 효력에 비해 상기 HPLC 방법을 이용하여 각각의 염에 대해 얻어진 실제 효력을 보여준다.

표 4

소마토스타틴- 지방산 염	HPLC 효력 (w/w)	이론적 효력 (w/w)
화합물 A 디-옥타노에이트	69.29%	79.17%
화합물 A 디-노나노에이트	68.70%	77.59%
화합물 A 디-데카노에이트	63.53%	76.08%
화합물 A 디-라우레이트	60.29%	73.23%
화합물 A 디-미리스테이트	65.98%	70.58%
화합물 A 디-올레에이트	59.47% + 5.89*	65.99%
화합물 A 디-리놀레에이트	53.19%	66.15%
화합물 B 디-올레에이트	55.96% + 1.30*	68.03%

* n = 4

[0635]

[0636] 또 다른 분석에서, 약 2 mg의 소마토스타틴-지방산 염을 칭량하고 2 ml 아세트니트릴에 분산시키고; 2 ml의 0.1M 트리플루오로아세트산을 첨가하여 용해를 달성하였다. 상기 혼합물은 또한 지방산 반대 이온으로부터 펩티드 유리 염기를 해리시켰다. 조르박스 (Zorbax) SB-C18 칼럼 (하이크롬 엘티디. (Hichrom Ltd., 영국 리딩))을 사용하였다.

표 5

시간 (min)	유속 (ml/min)	% 용출액 A (79/21/0.1 (v/v/v) H ₂ O/아세트니트릴/TFA)	% 용출액 B (39/61/0.1 (v/v/v) H ₂ O/아세트니트릴/TFA)
0.0	1	100	0
20.0	1	100	0
35.0	1	0	100
40.0	1	100	0

[0637]

[0638] 지방산 펩티드 염의 올레산 성분의 양 및 순도를 또한 결정하였다. 약 5 mg의 각각의 샘플을 칭량하고 2 ml의 아세트니트릴 + 2 ml의 0.1M 트리플루오로아세트산 내에 용해시켰다. 이너트실 (Inertsil) ODS2 칼럼 (하이크롬 엘티디., 영국 리딩) 및 204 nm에서 UV 검출을 이용하였다. 1.5 ml/min의 유속에서 90/10 (v/v) 아세트니트릴/DI H₂O의 등용매 용리를 이용하였고; 올레산 순도는 올레산 피크에 의해 이루어진 총 피크 면적의 백분율로서 계산하였다. 표 6은 이들 방법에 의한 펩티드 및 올레에이트 함량에 대해 얻어진 평균값 (n=4), 및 순도를 보여준다.

표 6

디-올레에이트염	펩티드 순도	펩티드 함량	펩티드 함량 (T*)	올레에이트 순도	올레에이트 함량	올레에이트 함량 (T*)
화합물 A	99.33% (+ 0.11)	56.04% (+ 0.74)	65.99%	98.86% (+ 0.15)	43.79% (+ 1.86)	34.01%
화합물 B	99.40% (+ 0.21)	53.71% (+ 5.21)	68.03%	98.88% (+ 0.10)	49.22% (+ 3.11)	31.97%

(T*) = 이론적

[0639]

[0640] 약 10 mg의 각각의 염을 0.5 ml 중수소화 디메틸 술폰시드에 용해시킴으로써 화합물 A 및 화합물 B의 아세테이트 및 올레에이트 염 모두에 대한 ^1H 핵자기 공명 프로파일을 얻었고; 분석은 400MHz NMR (브루커 (Bruker, 스위스 쥐리히))을 사용하여 수행하였다.

[0641] 약 10 mg의 각각의 염을 0.5 ml 중수소화 디메틸 술폰시드에 용해시킴으로써 화합물 A 및 화합물 B의 아세테이트 및 올레에이트 염 모두에 대한 ^{13}C 핵자기 공명 프로파일을 얻었고; 분석은 400MHz NMR (브루커, 스위스 쥐리히)을 사용하여 수행하였다.

[0642] 화합물 A 및 화합물 B의 아세테이트 및 올레에이트 염의 분말 샘플을 브롬화칼륨과 혼합하고, 확산 반사 적외선 분광법 (써모-니콜렛 엘티디. (Thermo-Nicolet Ltd., 영국 워릭))에 의해 분석하였다.

[0643] 4. 소마토스타틴 지방산 염의 용해도

[0644] 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트의 용해도를 탈이온수, 인산염-완충 염수 (PBS; pH 7.4) 및 n-옥탄올 내에서 결정하였다. 분석은 과량의 각각의 염을 1 ml의 선택된 용매와 함께 4개의 4 ml 밀봉 HPLC 바이알에 넣음으로써 수행하였다. 샘플을 진탕하면서 37°C에서 24시간 동안 평형화시켰다. 이어서, 각각의 4가지 분산액을 0.2 μm 나일론 막 (팔 겔만 (Pall Gelman, 미국 미시건주 앤 아버))을 통해 여과하였다. HPLC 분석에 앞서, n-옥탄올 샘플은 메탄올로 1:100로 희석하고, PBS 및 탈이온수 샘플은 탈이온수 내에 1:10 희석하였다. 표 7은 탈이온수, PBS 및 n-옥탄올 내의 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트 염의 용해도를 열거한다.

표 7

염	용해도 (mg/ml)		
	DI H ₂ O	PBS	n-옥탄올
화합물 A 디-올레에이트	0.035	0.040	122.80
화합물 B 디-올레에이트	0.050	1.302	136.90

[0645]

[0646] 5. 소마토스타틴 지방산 염의 분배 특성

[0647] n-옥탄올/탈이온수 또는 n-옥탄올/PBS (pH 7.4) 내에서 모든 소마토스타틴-지방산 염에 대한 분배 계수를 결정하였다. 분배 계수는 n-옥탄올 상 내의 화합물 A 또는 화합물 B의 농도를 수성 상 또는 PBS 상 내의 농도로 나눈 값이다.

[0648] 각각의 염의 정확하게 칭량한 샘플을 주사기로 뚫을 수 있는 실리콘 격막이 있는 마개로 밀봉된 4 ml HPLC 바이알에 넣고 2 ml n-옥탄올에 용해시켰다. 2 ml의 탈이온수 또는 PBS를 각각의 샘플에 첨가하고; 바이알을 격렬하게 볼텍싱하고, 400 rpm에서 진탕-인큐베이터 내에서 교반하면서 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0649] 인큐베이션 후에, 각각의 바이알로부터 2개의 샘플을 취하였다. 일단 층들이 완전히 분배된 후, 시린지를 사용하여 수성 상 또는 n-옥탄올상의 샘플을 취하였다. HPLC 분석에 앞서 각각의 상으로부터의 샘플을 탈이온수 또는 메탄올로 적절하게 희석하였다. 표 8 및 9는 각각 옥탄올/물 또는 옥탄올/PBS 분배 계수를 보여준다.

표 8

소마토스타틴 염	O/W 계수 (KOW)	로그 KOW
화합물 A 디-아세테이트	0.50	-0.301
화합물 A 디-옥타노에이트	622.86	2.794
화합물 A 디-노나노에이트	528.50	2.723
화합물 A 디-데카노에이트	211.53	2.325
화합물 A 디-라우레이트	876.40	2.943
화합물 A 디-미리스테이트	407.50	2.610
화합물 A 디-올레에이트	598.14	2.777
화합물 A 디-리놀레에이트	82.52	1.917
화합물 B 디-아세테이트	0.01	-2.000
화합물 B 디-올레에이트	340.43	2.532

[0650]

표 9

소마토스타틴 염	O/PBS 계수 (KOPBS)	로그 KOPBS
화합물 A 디-아세테이트	2.25	0.352
화합물 A 디-옥타노에이트	6.71	0.827
화합물 A 디-노나노에이트	6.47	0.811
화합물 A 디-데카노에이트	6.99	0.844
화합물 A 디-라우레이트	7.15	0.854
화합물 A 디-미리스테이트	6.40	0.806
화합물 A 디-올레에이트	5.29	0.723
화합물 A 디-리놀레에이트	7.35	0.866
화합물 B 디-아세테이트	0.01	-2.000
화합물 B 디-올레에이트	0.04	-1.398

[0651]

[0652] 6. 시험관내 투과 연구

[0653] 6.1 피부 시편의 제조

[0654] 6-8주령의 수컷 무모 마우스 (돌연변이체 Hr 유전자를 보유하는 HRS주의 마우스 (hr-/hr-))로부터의 복부 피부에서 생존가능 표피 및 SC의 완전성을 유지하면서 혈관과 함께 임의의 피하 지방을 제거하였다. 절제된 피부는 제조 직후에 사용하고, 사용하기 전에 저장하지 않았다.

[0655] 새로 희생시킨 4월령 암컷 사육 돼지의 옆구리로부터 생존가능 표피층을 제거하였다. 각각의 동물의 옆구리 영역을 조심스럽게 면도하고, 전기 피부절편기 (로빈스 인스트루먼트즈 (Robbins Instruments, 미국 뉴저지주 체텀)을 사용하여 상부 200 μ m의 피부 ([Meyer, W., et al., Curr. Prob. Dermatol., 7: 39-52, 1978]; [de Jalon, et al., J. Control. Rel., 75:191-197, 2001])를 수거하였다. 돼지피부 표피 시편을 시험관내 투과 연구에서 사용하기 전에 2주까지 알루미늄 호일 내에 담은 PBS를 흡수시킨 티슈 페이퍼의 층들 사이에 넣어 -18℃에서 동결시켰다.

[0656] 6.2 투과 연구

[0657] 시험관내 투과 연구를 위해 케사리-치엔 (Keshary-Chien)형 확산 셀에 기반하고 그를 변형시킨 주문 제작한 한정 투여 확산 셀 (AGB 사이언티픽 (AGB Scientific, 아일랜드 더블린), 도 1)을 사용하였다. 상기 종류의 셀은 수용 용액 내에서 표적 피부 표면 체운을 유지하는 면에서 및 또한 그의 혼합 효율 면에서 프란츠 (Franz)형 셀보다 우월한 것으로 생각된다 (Keshary, P.R., et al., Drug Develop. Ind. Pharm., 10:883-913, 1984).

[0658] 각각의 투과 실험에서 3 내지 5개의 확산 셀을 사용하고, 48시간 기간에 걸쳐 모니터링을 수행하였다. 셀을 인간 피부 표면 온도를 모방하도록 35℃에 설정한 항온 제어된 순환조로 직렬로 연결하였다. 각각의 셀을 1,000 rpm의 규정된 교반 속도로 설정한 교반 플레이트 상에 놓았다. 각각의 셀에 의해 제공된 투과를 위한 표면적은

3.14 cm²이었다.

각각의 투과 연구로부터 수집한 데이터는 다음을 포함하였다:

- 1) 48시간에 얻어진 평균 최대 유동 (J_{max}),
 - 2) 48시간 기간에 걸쳐 수여 구획 내로 경피 전달된 펩티드의 총 중량으로서 특성화된 총 흡수,
 - 3) 수여 용액의 HPLC 분석에 의해 펩티드가 검출가능하지 않은 가장 최근의 샘플링 시간과 동등한 검출가능한 유동에 대한 지체 시간, 및
 - 4) 동등한 48-시간 항정 상태 유동은 시간에 대한 단위면적당 누적 유동의 그래프에 대한 최량적합선 (best-fit line)의 기울기를 얻음으로써 결정하였다 (문헌 [McDaid, D.M. et al., Int. J. Pharm., 133:71-83, 1996]에 설명됨).
- 신선한 무모 마우스 피부 샘플, 또는 신선한 또는 새로 해동한 돼지 피부 샘플을 SC를 최상층으로 공여 시스템과 접촉시켜 확산 셀 상으로 탑재하였다. 고무 또는 플라스틱 고리를 피부 샘플의 위에 놓아 제 위치에 고정시켰다. 확산 셀 상부, 피부 및 고무 고리의 조합체를 나사식 마개에 의해 함께 고정시켰다. 기록된 부피의 수여 용액을 수여 구획에 첨가하고 35℃로 유지하였다. 수여 용액은 60/40 (v/v) PBS/프로필렌 글리콜 (pH 7.1)이었다. 프로필렌 글리콜 분획을 사용하여 소마토스타틴-지방산 염의 용해도를 증가시켰다. 문헌 [Morgan et al., J. Pharm. Sci., 87:1213-1218, 1998]에 보고된 이전의 작업에서는 50/50 물/프로필렌 글리콜 수용 용액이 무모 마우스 및 돼지 피부 모두의 장벽 완전성에 대해 유해 효과가 없음을 보여주었다.
- 수여 용액을 35℃에서 30분 동안 평형화시켰다. DMSO 내에 약 5 mg 유리 염기 펩티드를 함유하는 공여 용액 1 ml를 피부 표면에 적용하여 실험은 개시한 후, 파라필름 (Parafilm)®으로 공여 구획을 밀봉하였다. 소구경 (narrow-bore) 피하 바늘을 사용하여 샘플링 포트를 통해 수여 구획으로부터 1 ml 샘플을 채취하고; 각각의 샘플링 시간에, 동일 부피의 약물이 없는 수여 용액을 다시 수여 구획 내로 즉시 첨가하였다. 샘플을 HPLC에 의해 분석하였다.

사용된 피부의 공지된 표면적 (3.14 cm²)과 함께 수여 용액 내의 펩티드 함량의 HPLC 결정은 각각의 시점에 대한 경피 유동 (μg/cm²/hr의 단위)의 계산을 허용하였다. 도 2의 패널 1 및 2는 DMSO 중의 화합물 A 및 화합물 B의 올레에이트 염에 대해 얻어진 유동 프로파일을 보여주고, 이것은 DMSO 중의 화합물 A의 미리스테이트, 옥타노에이트, 데카노에이트, 리놀레에이트, 노나노에이트, 아세테이트 및 라우레에이트 염, 및 화합물 B의 아세테이트 염에 대한 유동 프로파일을 훨씬 초과하였다.

7. 제형화 효과

7.1 약물 농도

DMSO 1 ml당 4.9 및 8.9 mg 유리 염기 펩티드로 화합물 A 올레에이트를 사용하여 무모 마우스 피부를 가로질러 공여 약물 농도의 효과를 조사하였다. 도 3은 얻어진 유동 프로파일의 오버레이 (overlay)를 보여준다. 표 10은 화합물 A 올레에이트의 DMSO 용액에 대한 무모 마우스 피부를 가로지른 시험관내 유동 데이터로부터 유도된 파라미터의 비교를 보여준다. R² 값은 J_{ss} 선형 회귀 분석의 적합도 (goodness of fit)를 나타낸다.

표 10

유리 염기의 농도 DMSO 중 화합물 A	지체 시간 (hr)	J _{max} (μg/cm ² /hr)	J _{ss} (μg/cm ² /hr)	총 흡수 (μg/48hr)
4.9 mg/ml	1.0	19.887	2.858 (r ² =0.861)	448.52
8.9 mg/ml	0.5	24.942	3.342 (r ² =0.818)	522.82

무모 마우스 피부 샘플의 상부 SC 및 하부 진피층에 존재하는 펩티드의 양을 시험된 유사체의 각각의 농도에 대해 결정하였다. SC 내의 유사체 농도를 결정하기 위해, 피부 샘플에서 공여 용액을 닦아내고, 두드려서 건조하

고, 각각의 스트리핑을 위해 신선한 조각을 사용하면서 셀로테이프 (Sellotape)®로 20회 스트리핑하였다. 셀로테이프® 20 조각을 50 ml 원심분리관 내에 모으고, 10 ml의 50/50 (v/v) 아세토니트릴/0.1M TFA를 첨가하였다. 샘플을 20,000 rpm에서 5분 동안 균질화한 후 여과하였다. 펩티드 함량은 HPLC를 이용하여 결정하였다. 피부층 내의 펩티드 함량을 결정하기 위해, 남아있는 피부 샘플을 미세 조각으로 절단하고, 상기한 바와 같이 균질화하고 분석하였다.

[0672] 아래 표 11은 두 실험에 대해 상부 및 하부 피부층에서 얻어진 총 적용된 용량의 백분율을 보여주고; 상부 SC 피부층 내에서 다량의 펩티드가 보다 고용량으로 검출되었다. 이들 결과에 기초하여, ~5 mg/ml의 공여 농도를 후속 실험에서 사용하였다.

표 11

유리 염기의 중량 DMSO 중의 화합물 A	상부 피부층 내의 중량%	하부 피부층 내의 중량%	전달된 중량%
4.9 mg	20.22%	7.63%	9.23%
8.9 mg	49.93%	1.09%	5.84%

7.2 용매 및 침투 증진제

[0675] DMSO 용액 내의 시험관내 투과에 기초하여 일단 선도 후보 소마토스타틴-지방산 염이 선택된 후에, 투과에 대한 상이한 용매 및 침투 증진제의 효과를 평가하였다. 공여 용액의 농도는 모든 실험에 대해 5 mg/ml 유리 염기 펩티드에 상응하고, 모든 공여 용액은 사용 전에 37°C에서 1시간 동안 평형화시켰다. 이들 실험은 무모 마우스 피부 및 돼지피부 장벽을 이용하여 수행하였다.

[0676] 검정된 용매는 프로필렌 글리콜 및 에탄올 단독, 및 탈이온수와의 조합물이었다. 조사된 화학적 침투 증진제는 지방산 올레산, 테르펜 1,8-시네올, 계면활성제 나트륨 라우릴 술페이트, 및 지방 알콜 데카놀 및 도데카놀이였다.

7.2.2 공여 용매

[0678] 공여 용매로서 DMSO, 프로필렌 글리콜 및 수성 에탄올을 사용한 효과를 상기한 바와 같은 시험관내 무모 마우스 모델을 사용하여 두 펩티드에 대해 평가하였다.

[0679] 도 4의 패널 1은 DMSO, 프로필렌 글리콜 또는 55/45 (v/v) 에탄올/물 내에 약 5 mg/ml의 유리 염기 펩티드 농도에서 화합물 A 올레에이트에 대해 얻어진 유동 프로파일을 보여준다. 도 4의 패널 2는 DMSO 또는 55/45 (v/v) 에탄올/물 내에 약 5 mg/ml의 유리 염기 펩티드 농도에서 화합물 B 올레에이트에 대해 얻어진 유동 프로파일을 보여준다. 이들 프로파일로부터 유도된 파라미터가 표 12에 포함되어 있다. R^2 값은 Jss 선형 회귀 분석의 적합도를 나타낸다.

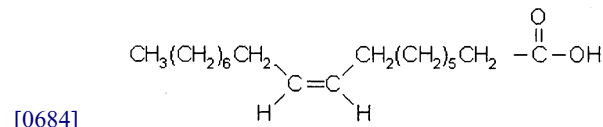
표 12

공여 용매	화합물 A 올레에이트			화합물 B 올레에이트	
	DMSO	55/45 EtOH/H ₂ O	프로필렌 글리콜	DMSO	55/45 EtOH/H ₂ O
지체 시간 (hr)	1	2	24	1	1
J _{max} (μg/cm ² /hr)	19.887	11.343	0.366	21.407	32.902
J _{ss} (μg/cm ² /hr)	2.858 (r ² = 0.861)	5.871 (r ² = 0.905)	0.318 (r ² = 0.760)	5.158 (r ² = 0.954)	20.264 (r ² = 0.948)
총 흡수 (μg/48hr)	448.52	770.02	55.17	814.86	2,750.01

7.2.2 침투 증진제

[0682] 경피 투과에 대한 침투 증진제 올레산, 나트륨 라우릴 술페이트, 1,8-시네올 데카놀 (C₁₀) 또는 도데카놀 (C₁₂)의 효과를 상기한 바와 같은 시험관내 무모 마우스 모델을 사용하여 두 펩티드에 대해 평가하였다.

[0683] 올레산



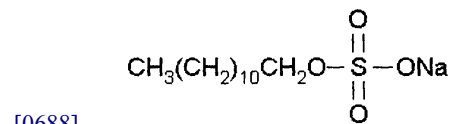
[0685] 도 5는 DMSO 중의 화합물 A 아세테이트로 이루어지는 공여 용액에 대한 경피 증진제로서 1% (v/v) 유리 올레산의 효과를 보여준다. 표 13은 올레산이 없는 DMSO 중의 화합물 A 아세테이트, 및 DMSO 중의 화합물 A 올레에이트에 대한 유도된 파라미터를 보여준다. R² 값은 Jss 선형 회귀 분석의 적합도를 나타낸다. 올레산의 사용은 명백하게 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 아세테이트에 대한 유동의 증가를 일으켰다.

표 13

[0686]

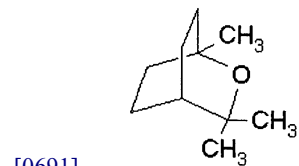
공여 용액	지체 시간 (hr)	J _{max} (μg/cm ² /hr)	J _{ss} (μg/cm ² /hr)	총 흡수 (μg/48hr)
DMSO 중의 5.2 mg/ml 화합물 A 아세테이트	29.5	0.320	0.240 (r ² =0.561)	48.08
DMSO + 1% (v/v) 올레산 중의 4.3 mg/ml 화합물 A 아세테이트	0.0	53.576	1.873 (r ² =0.698)	387.78
DMSO 중의 4.9 mg/ml 화합물 A 올레에이트	1.0	19.887	2.858 (r ² =0.861)	448.52

[0687] 나트륨 라우릴 술페이트



[0689] 또 다른 잘 특성화된 CPE, 나트륨 라우릴 술페이트 (SLS)를 시험관 내에서 무모 마우스 피부를 가로질러 [4-(2-히드록시에틸)]-1-피페라지닐아세틸-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ 올레에이트의 유동에 대한 그 효과에 대해 평가하였다. 사용된 공여 용매는 55/45 (v/v) 에탄올/물이었다. SLS를 0.5% (v/v)의 농도에서 사용하였고, 이것은 유의한 피부 손상을 일으키지 않으면서 사용될 수 있는 최대치에 가까운 것으로 생각된다 (Patil, S., et al., J. Pharm. Sci., 84:1240-1244, 1995). 도 6은 SLS 증진제를 사용한 및 사용하지 않은 유동 프로파일의 비교를 보여준다.

[0690] 1,8-시네올



[0692] 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트 염 모두를 55/40/5 (v/v/v) 에탄올/물/시네올로 이루어지는 공여 용액을 사용하여 무모 마우스 피부 및 피부절편한 돼지 표피 모두를 가로지른 시험관내 경피 유동에 대해 시험하였다. 도

7의 패널 1은 공여 용액 내에 시네올을 사용한 및 사용하지 않으면서 두 염에 대해 무모 마우스 피부를 가로질러 유동 프로파일을 보여주는 한편, 도 7의 패널 2는 무모 마우스 피부 및 돼지 표피 모두를 가로질러 시네올-함유 공여 용액에 대해 얻어진 유동을 비교한다.

[0693] 상기 프로파일로부터 유도된 파라미터를 표 14 및 15에 제시한다. R^2 값은 Jss 선형 회귀 분석의 적합도를 나타낸다. 침투 증진제로서 시네올의 사용이 유동 프로파일의 형상을 변경시키지도 않고, 지체 시간을 증가시키지도 않음을 볼 수 있다. 그러나, 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트 모두에 대해, 상기 증진제로 인한 명백한 유동 증가가 있다. 화합물 A 올레에이트에 대해, 48시간에 걸쳐 무모 마우스 피부를 가로질러 총 펩티드 유동은 7.19% 증가한 한편, 화합물 B 올레에이트에 대해 증가는 19.26%이었다.

표 14

공여 용매	무모 마우스 피부		돼지 표피
	55% EtOH 45% 물	55% EtOH 40% 물 5% 시네올	55% EtOH 40% 물 5% 시네올
지체 시간 (hr)	2	2	1
Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	11.343	14.100	9.019
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.871 ($r^2 = 0.905$)	6.359 ($r^2 = 0.880$)	1.407 ($r^2 = 0.945$)
총 흡수 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	770.02	825.35	231.09

표 15

공여 용매	무모 마우스 피부		돼지 표피
	55% EtOH 45% 물	55% EtOH 40% 물 5% 시네올	55% EtOH 40% 물 5% 시네올
지체 시간 (hr)	1	1	1
Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	32.902	39.838	9.224
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	20.264 ($r^2 = 0.948$)	24.075 ($r^2 = 0.951$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)
총 흡수 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	2,750.01	3,279.62	814.44

[0696] 지방 알콜

[0697] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OH}$

[0698] 데카놀 (n-데실 알콜) 도데카놀 (라우릴 알콜)

[0699] 돼지 표피를 가로질러 화합물 B 올레에이트의 시험관내 경피 유동에 대한 지방산 알콜의 효과를 결정하였고; 데카놀 및 도데카놀을 80% 프로필렌 글리콜 및 5% 시네올을 함유하는 공여 비히클 내에 15%로 포함시켰다. 도 8은 55/40/5 (v/v/v) 에탄올/물/시네올에 대한 것과 비교한 프로필렌 글리콜/지방 알콜 비히클 모두에 대해 얻어진 유동 프로파일을 보여준다. 유도된 파라미터를 아래 표 16에 제시한다.

표 16

공여 비히클	55% EtOH 40% 물 5% 시네올	80% 프로필렌 글리콜 15% 테카놀 5% 시네올	80% 프로필렌 글리콜 15% 도네카놀 5% 시네올
지체 시간 (hr)	1	3.5	5
J _{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	9.224	6.085	3.983
J _{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)	4.539 ($r^2 = 0.671$)	3.335 ($r^2 = 0.780$)
총 흡수 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	814.44	917.18	600.35

[0700]

[0701] 본원에서 증명된 바와 같이 및 숙련된 당업자가 알고 이해할 바와 같이, 경피 전달을 위해 다양한 용매 및 증진제가 이용가능하고, 경피 전달 시스템 개발 동안 다양한 조합이 시험되었다. 숙련된 당업자는 용매 및 증진제의 상이한 조합이 유사한 경피 유동 프로파일을 생성시킬 수 있음을 또한 알 것이다. 상기 연구로부터의 작업에 기초하여, 비히클, 용매, 증진제의 다른 조합 및 제형 및 전달 방법에 대해서만 제한되지 않으면서, 추가의 연구를 위해 55/40/5 (v/v/v) 에탄올/물/시네올 비히클을 선택하였다. 돼지 표피를 가로질러 상기 비히클을 사용한 화합물 A 및 화합물 B 올레에이트 염에 대한 항정 상태 유동 값은 각각 1.407 및 5.552 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이었다. 20 cm^2 패치 면적을 사용할 때, 이것은 인간 피부를 가로질러 약 0.675 mg 화합물 A 또는 약 2.665 mg 화합물 B의 일일 전신 전달과 동일할 것으로 추정된다.

[0702] 7.3 다른 제형 효과

[0703] 숙련된 당업자는 또한 경피 전달을 위한 제형을 제조하는데 다른 파라미터가 고려될 수 있음을 알고 이해할 것이다. 예를 들어, 비히클 pH, 제형의 점도, 및 패치 디자인은 경피 투과에 영향을 미칠 수 있고 미칠 것이다.

[0704] 7.3.2 공여 비히클 pH

[0705] 본원에 설명되는 공여 비히클은 중성 pH에서 또는 그에 가까이 제조되었고; 상기 pH는 지방산 염이 합성되고 분리되는 pH에 가깝다. 상기 작업은 지방산 펩티드 염에 집중하였기 때문에, 분자 페어링을 유지하기 위해 중성 pH가 바람직하였다. 문헌 [Fini et al., Int. J. Pharm., 187:163-173, 1999]에 설명된 바와 같이, 유해한 pH 조건은 염/이온 쌍을 해리시켜, 경피 유동을 증가시키기 위해 유익한 많은 특성, 예를 들어 친유성을 손실시킬 수 있다. 표 17은 선택 비히클에 대해 측정된 pH 값을 보여주고; pH 측정 전에 화합물 B 올레에이트를 모든 비히클 내에 약 5 mg/ml (유리 염기 펩티드 기초)로 용해시켰다. 이들 값은 펩티드가 다양한 공여 비히클 내에서 해리 후에 지방산 염의 형태로 유지되었음을 제안한다. 유의한 해리는 그 자체가 강력한 침투 증진제인 유리 올레산의 형성으로 인한 유동 프로파일의 왜곡을 일으킬 것이다.

표 17

공여 비히클	pH
55% EtOH 40% H ₂ O 5% 1,8-시네올	6.89
80% 프로필렌 글리콜 15% 테카놀 5% 1,8-시네올	7.08
80% 프로필렌 글리콜 15% 도네카놀 5% 1,8-시네올	7.56

[0706]

[0707] 7.3.2 공여 비히클 점도

[0708] 휘발성 비히클 성분, 예컨대 에탄올의 증발을 최소화하고 경피 투과를 향상시키기 위해 비히클 점도를 또한 조

정할 수 있다. 점성 비히클 제형은 패치 조립을 돕고, 공여 용액의 손실 또는 누출을 감소시킨다. 점도증진제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스의 선택 및 시험은 당업자에게 잘 알려져 있다. 다른 점도증진제는 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교중합체 (예를 들어, 페물렌 (Pemulen) TR-1, 페물렌 TR-2, 카르보폴 (Carbopol) 1342, 카르보폴 1382 및 카르보폴 ETD 2020), 또는 셀룰로스 유도체 중합체 (예를 들어, 메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시에틸 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 니트로셀룰로스, 나트륨 셀룰로스 술페이트, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 및 그의 혼합물)를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0709] **8. 패치 디자인**

[0710] 숙련된 당업자는 패치 디자인 및 물질의 변동이 경피 투과에 영향을 미칠 수 있고 미칠 것임을 알고 이해할 것이다. 본원에서 설명되는 생체내 실험을 위한 패치 디자인은 막-제어 또는 매트릭스 확산 제어 장치를 포함하였다.

[0711] 막 제어 장치는 제형이 미세다공성 막 및 접착층 모두를 가로질러 통과할 것을 요구한다. 시험관내 방법을 이용하여, 5 mg/ml 화합물 B 올레에이트를 함유하는 55/40/5 (v/v/v) 에탄올/물/시네올 비히클을 폴리프로필렌 미세다공성 막을 위에 덮은 돼지 표피를 가로질러 검정하였다. 5% (w/v) 370,000 g/mol 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 사용하여 비히클 점도를 증가시켰다. 도 9는 얻어진 유동 프로파일을 보여주는 한편, 표 18은 유도된 파라미터를 미세다공성 폴리프로필렌 막의 부재 하에 점도증진제를 첨가하지 않은 비히클에 대해 얻어진 것과 비교한다.

표 18

공여 비히클	55/45/5 EtOH/ 물/시네올	55/45/5 EtOH/ 물/시네올 + 5% (w/v) HPC
미세다공성 폴리프로필렌	없음	있음
지체 시간 (hr)	1	1
J _{max} (μg/cm ² /hr)	9.224	4.200
J _{ss} (μg/cm ² /hr)	5.552 (r ² = 0.990)	0.309 (r ² = 0.512)
총 흡수 (μg/48hr)	814.44	56.89

[0712]

[0713] **9. 생체내 투과 연구**

[0714] 각각의 생체내 연구에서 4 내지 6주령의 약 10 Kg의 암컷 이유 사육 돼지를 사용하였다. 동물을 따로 수용하고 우수 실험실 동물 보건 원칙에 따라 유지하였다.

[0715] **9.1 경피 패치 또는 연고의 제조**

[0716] 매트릭스 확산-제어형 패치를 제조하고, 소마토스타틴 지방산 염의 전달을 위해 사용하였다. 백킹 (backing) 막은 열 밀봉형 폴리에스테르 필름이고, 발포 테이프를 사용하여 1 cm의 저장소 깊이를 제공하였다 (둘 모두 3M 헬스 케어 (3M Health Care, 미국 미네소타주 세인트폴) 제품). 1 cm 폭 (A형) 또는 1.5 cm 폭 (B형) 보더 (border)로 둘러싸인 직경 4 cm의 중심 원형 데포를 형성하였다. 점착부여한 폴리이소부틸렌 베이스 감압 접착제 (25 μm 두께, 어드헤시브스 리서치 인크. (Adhesives Research Inc., 아일랜드 리메릭))의 고리를 발포체 보더 고리에 접착시켰다.

[0717] 화합물 A 및 화합물 B의 올레에이트 염의 연고를 또한 생체 내에서 검정하였다. 4가지 연고 베이스를 조사하였다: 마크로골 연고 BP, 양모 알콜 연고 BP, 플라스틱베이스 연고 및 유화 연고 BP (아일랜드 더블린 트리니티 대학 약학 대학원 약학 및 제약 기술부 (Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Trinity College Dublin, Ireland)).

[0718] 염을 0.2 ml 에탄올 및 0.05 ml 1,8-시네올 내에 1 ml당 20 mg 유리 염기로 용해시키고, 0.25 ml 소마토스타틴 지방산 염 용액을 1 ml 시린지 내로 취하였다. 연고 베이스를 약 40℃로 가열한 후, 각각 0.75 ml을 이미 0.25 ml 소마토스타틴 지방산 염 용액을 담고 있는 시린지 내로 취하고; 시린지를 즉시 막고 볼텍싱하여 혼합하였다.

따라서, 각각의 시린지에는 75% 연고 베이스, 20% 에탄올, 및 5% 1,8-시네올 내에 5 mg의 화합물 A 또는 화합물 B (올레에이트 염으로서)를 함유하는 연고 1 ml이 담겨있다. 모든 용량을 사용할 때까지 4℃에서 시린지 내에서 저장하였다.

[0719] 9.2 패치 또는 연고의 적용

[0720] 모든 시험에서, 경피 패치 또는 연고를 이유 돼지의 면도한 옆구리에 적용하였다.

[0721] 매트릭스 패치 A형을 사용할 때, 2.5% (w/v) HPC로 겔화시킨 95/5 (v/v) 에탄올/시네올 내의 올레에이트 염으로서 5 mg/ml 화합물 A 또는 화합물 B를 함유하는 공여 용액 1 ml을 패치의 중심 데포 내에 있는 면 양모에 적용하고, 접착제 방출 라이너를 제거하고, 장치를 면도한 영역 상에 단단히 눌렀다. 이어서, 탈락을 최소화하기 위해 전체 패치 위에 접착 밴드 (로만 (Lohmann, 독일 노이비트))를 놓았다. 매트릭스 패치 B형을 사용할 때, 공여 용액 1 ml을 패치의 중심 데포의 불투과성 백킹 막 상으로 직접 적용하고, 접착제 방출 라이너를 제거하고, 장치를 면도한 영역 상에 단단히 눌렀다. 이어서, 이어서, 탈락을 최소화하기 위해 전체 패치 위에 접착 밴드 (로만, 독일 노이비트)를 놓았다. 공여 용액은 12.56 cm²의 표면적에 걸쳐 피부와 직접 접촉하였다.

[0722] 연고 형태의 소마토스타틴 유사체 지방산 염의 직접 적용을 위해, 각각의 돼지의 면도한 옆구리 영역 상에 4 cm 직경 원을 표시하고, 각각의 연고 1 ml 샘플을 표시한 영역 내에 놓고, 장갑을 낀 손가락을 이용하여 전체 영역에 균등하게 도포하였다. 이어서, 부위를 접착 밴드 (로만, 독일 노이비트)에 의해 제자리에 놓인 폴리에스테르 백킹 막 (3M 헬스 케어 (미국 미네소타주 세인트폴))을 사용하여 막았다.

[0723] 9.3 샘플링 및 분석

[0724] 진피층이 혈관화된 조직이므로 약물은 일단 표피-진피 연결부를 통과하면 일반적으로 "경피 전달된" 것으로서 간주된다. 각각의 이유 돼지로부터 패치 또는 연고 적용의 약 6, 24, 48, 및 72시간 후에 혈액 샘플을 취하였다. 각각의 샘플링 시간에 경정맥으로부터 약 1 ml의 혈액을 혈액 응고를 방지하기 위해 0.1 ml의 헤파린을 담은 멸균 2 ml 시린지 (헤파린 (점액) 주사 BP (Heparin (Mucous) Injection BP), 레오 래보라토리스 엘티디. (Leo Laboratories Ltd., 아일랜드 더블린)) 내로 취하였다. 3,000 rpm에서 5분 동안 원심분리 후에, 각각의 혈액 샘플로부터 혈장을 분리하고, 분석 전에 -18℃에서 저장하였다.

[0725] 9.3.1 방사성면역검정

[0726] 화합물 A 및 화합물 B의 아세테이트 염 펩티드에 대해 9.8 내지 62.5 pg/ml의 농도 범위에 걸친 교정 곡선을 작성하였다. 표준물 및 혈장 시험 샘플 모두의 회석을 위해 사용된 RIA 완충제는 0.2% (w/v) BSA, 0.9% (w/v) NaCl, 0.01% 나트륨 아지드 및 0.1% 트리톤 X-100을 함유하는 100 mM 인산칼륨 완충제 (pH 7.4)이었다. 방사성 판독치가 교정 곡선의 최적 부분 내에 놓이도록 혈장 샘플을 RIA 완충제로 적절하게 회석하였다.

[0727] 각각의 표준물 및 각각의 샘플의 중복 50 μ l 분취액을 별개의 감마 계수기 튜브 (사르슈테드 (Sarstedt, 독일 뉘브레히트)에 넣었다. 각각의 튜브에 100 μ l의 RIA 완충제에 이어서, 약 10,000 cpm/튜브에 대응하는 100 μ l의 아이오딘화 펩티드 용액 및 1:700으로 희석한 100 μ l의 항체 혈청을 첨가하였다. 비-특이적 (NS) 결합, 최대 결합 (B0) 및 총 활성 (TA)을 측정하기 위해 대조 튜브를 삼중으로 제조하였다. NS 및 TA 샘플은 항체 혈청이 결합되고, B0 샘플은 아이오딘화 펩티드가 결합된다. 모든 튜브를 4℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0728] 인큐베이션 기간의 끝에, 자유 분획 (¹²⁵I-펩티드) 및 결합된 분획 (¹²⁵I-펩티드-항체 복합체)을 0-4℃의 온도 범위에서 1 ml의 1-프로판올을 사용한 침전에 의해 분리시켰다. 침전물은 3,000 rpm에서 30분 동안 원심분리하고 상청액을 따라 내어 분리하였다. 이어서, 결합된 분획에 대응하는 잔기의 방사성을 감마 계수기 (팩카드 바이오사이언스 컴퍼니 (Packard Bioscience Company, 미국 커넥티컷주 메리텐))에서 계수하였다.

[0729] RIA의 원리는 항체 결합 부위의 점령을 위한 아이오딘화 및 비-아이오딘화 펩티드 사이의 경쟁이므로, 결합된 아이오딘화 펩티드의 양, 즉, 잔기의 방사성은 혈장 또는 표준물 샘플 내에 존재하는 비-아이오딘화 펩티드의 양에 역비례한다. 각각의 시점에 대한 반응을 NS 결합의 공제 후에 최대 B0 결합에 관하여 정규화하였다. 결합 %는 각각의 중복 표준물 또는 샘플의 계수를 평균하고, 평균 비-특이적 결합 계수 (NS)를 빼고, 이들 교정된 계수를 교정된 B0 계수로 나눔으로써 결정하였다. 도 11의 패널 1 및 2는 패치 전달 후에 얻어진 화합물 B 혈장 프로파일을 보여주는 한편, 도 12A, 12B, 12C 및 12D는 연고 전달 후에 얻어진 화합물 B 혈장 프로파일을 보여준다. 표 19는 모든 생체내 실험으로부터 유도된 약동학 데이터를 보여준다. AUC는 사다리꼴 공식에 의해 계산한 혈장 농도-시간 곡선하 면적을 나타낸다.

표 19

IVV 실험	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng/ml)/hr
화합물 B 패치 A	0.185	4.00	10.30
화합물 B 패치 B	0.671	73.00	11.70
화합물 A 패치 B	1.191	5.00	65.30
화합물 B 양모 알콜 연고	0.618	29.75	30.40
화합물 B 플라스틱베이스	1.029	54.00	48.60
화합물 B 유화 연고	0.437	5.25	16.90
화합물 B 마크로콜 연고	0.837	5.25	26.20

[0730]

[0731] 실험의 끝에 패치 A형의 조사에 의해 모든 패치가 돼지피부로부터 적어도 부분적으로 탈착되었음이 밝혀졌다. 이것은 에탄올-기반 공여 비히클의 증발을 일으키고; 따라서, 제형은 단지 실험의 출발에서 비교적 짧은 기간 동안만 피부와 접촉될 수 있었다. 그러나, 소마토스타틴 유사체의 올레이트 지방산 염은 피부를 가로지를 수 있고, 경피 패치 시스템을 통해 숙주의 순환계 내로 전달됨이 명백하다.

[0732] **10. 통계적 분석**

[0733] 표준 통계적 분석 도구를 사용하여 데이터를 분석하였다. 숙련된 당업자는 연구 조건의 세트에 관하여 투과성 데이터를 분석하기 위해 어떠한 분석 도구가 가장 적합한지 알고 이해할 것이다. 시간에 대한 전달된 지방산 펩티드 염의 누적량에 대한 미처리 데이터를 선 회귀에 의해 분석하였고; 각각의 실험에 대한 파라미터 r^2 에 의해 설명된 선의 적합도를 갖는 최량적합선을 얻었고, 여기서,

[0734]
$$r = S_{xy} / \sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}$$
 식 10.1

[0735]
$$r^2 = r \times r$$

[0736] 여기서,

[0737]
$$S_{xy} = \sum xy - (\sum x \cdot \sum y / n)$$
 식 10.2

[0738]
$$S_{xx} = \sum x^2 - (\sum x^2 / n)$$
 식 10.3

[0739]
$$S_{yy} = \sum y^2 - (\sum y^2 / n)$$
 식 10.4

[0740] 다중 세트의 데이터를 비교할 때, 95%의 유의성 수준에서 표준 2개 샘플 t 검정을 이용하였다. 데이터는 p 값이 <0.05일 때 유의하게 상이한 것으로 판단하였다. 인용된 평균 및 표준 편차 (n-1을 사용)에 대한 값은 정규 실행에 사용되는 것이다. 2개 세트의 데이터를 비교할 때, 데이터는 참평균에 대한 정규 분포를 따르는 것으로 가정하였다. 데이터의 분포가 정규가 아닌 경우에, 비-선형 회귀 분석을 사용할 수 있다.

[0741] 경피 전달에 의해 얻어진 인간에서 약물 혈장 수준의 예측을 위한 많은 기본식이 존재한다. 이들 식을 이용하기 위해, 해당 약물에 대한 기본 인간 약동학 파라미터가 요구된다. 문헌 [Chassard et al., J. Endocrinol. Invest. 20(Supp. to no. 7):30-32, 1997]에서는 건강한 인간 지원자 (n=12)에게 7, 21 및 42 $\mu\text{g/Kg}$ 의 i.v. 주입 후에 화합물 A의 약동학을 보고하였고, 얻어진 값은 표 20에 제시한 바와 같다.

표 20

파라미터	단위	7 μ g/Kg	21 μ g/Kg	42 μ g/Kg
t _{1/2}	hr	0.8 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.6 \pm 0.3
AUC	(ng/ml)/hr	21.2 \pm 4.1	74.3 \pm 13.7	180.6 \pm 46.6
MRT주입	hr	0.7 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2
CL	(ml/hr)/Kg	341 \pm 62	292 \pm 58	249 \pm 72
V _{ss}	ml/Kg	194 \pm 41	186 \pm 44	187 \pm 49
K _{el}	hr ⁻¹	0.87 \pm 0.11	0.69 \pm 0.07	0.43 \pm 0.09

[0742]

[0743]

항정 상태 조건 (V_{ss})에서 제거 반감기 (t_{1/2}), 곡선하 면적 (AUC), 평균 체류 시간 (MRT), 혈장 청소율 (CL), 제거 속도 상수 (K_{el}) 및 분포 부피에 대해 결정된 값은 연구된 투여 용량 (7-42 μ g/Kg)의 범위에서 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂에 대한 비-선형 거동을 확인하였다. 21 μ g/Kg의 중간 용량에 대해 얻어진 값을 이용하여 멜라토닌에 대한 그들의 연구에서 문헌 [Lee et al., Res. Comm. Mol. Path. Pharmacol., 85, 337-346, 1994]에 개략된 바와 같이 치료 혈장 수준을 달성하기 위해 인간에서 요구되는 필요한 도입 속도, 즉, 항정 상태 유동을 결정하였다. V_d 값은 V_{ss} 값으로부터 결정하고, 대상체 체중에 대해 표준화하였고, 여기서 70 Kg를 곱하여 13,020 ml의 값을 얻었다. 문헌 [Chatterjee et al., Pharm. Res., 14:1058-1065, 1997])에 기재된 바와 같이, 경피 전달을 정맥 내 주입과 같이 처리할 수 있는 것으로 가정하여, 요구되는 전달 속도를 예측하기 위해 다음 식을 사용할 수 있다:

[0744]

$$K_0 = C_{pss} \cdot K_{el} \cdot V_d \quad \text{식 10.5}$$

[0745]

여기서, K₀은 치료적 항정 상태 혈장 농도 (C_{pss})를 달성하기 위해 요구되는 0차 전달 속도이다. 요구된 C_{pss} = 1 ng/ml인 화합물 A에 대해, 요구된 도입 속도는 0.001 μ g/ml x 0.69 hr⁻¹ x 13,020 ml, 또는 8.98 μ g/hr이다. 따라서, 20 cm²의 피부 면적에 대해, 요구되는 항정 상태 경피 유동은 0.45 μ g/cm²/hr일 것이다. 화합물 B에 대한 0.5 ng/ml의 치료 혈장 수준을 가정하고 관련 화합물 A 파라미터를 이용하면, 20 cm²의 피부 면적에 대해 0.23 μ g/cm²/hr의 요구되는 항정 상태 유동이 계산되었다.

[0746]

경피 투여 후에 인간 혈장 수준을 추정하기 위한 추가의 방안은 문헌 [Howes et al., ATLA, 24:81-106, 1996]에 개략되어 있고, 약물의 투입량 및 배출량이 동일하다는 질량 균형 방안에 기초한다. 경피 시스템에 대해 "투입 = 배출"을 바꾸어쓰면 다음과 같다:

[0747]

$$A \times K_p \times C_{appl} = CL \times C_p \quad \text{식 10.6}$$

[0748]

여기서, A는 적용 면적이고, K_p는 피부를 통한 약물의 투과도 계수이고, C_{appl}은 적용된 농도이고, CL은 혈장 청소율이고, C_p는 약물의 항정 상태 혈장 농도이다. C_p를 추정하기 위해 상기 식을 재배열하면 다음과 같다:

[0749]

$$C_p = \frac{A \cdot K_p \cdot C_{appl}}{CL} \quad \text{식 10.7}$$

[0750]

70 Kg 인간 (292 (ml/hr)/Kg x 70 Kg = 20,440 cm³/hr)에 대해 "A"에 대해 20 cm²의 값, "C_{appl}"에 대해 5 mg/cm³의 값, 및 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂에 대해 공지의 CL 값을 삽입하면 다음과 같다:

[0751]

$$C_p = 4.89 \times 10^{-3} (\text{mg/hr/cm}^{-4}) K_p \quad \text{식 10.8}$$

[0752]

해당 약물의 친유성 및 분자량에 기초하여 K_p를 결정하기 위한 많은 방법이 이용가능하다. 문헌 [Potts and Guy, Pharm. Res., 9:663-669, 1992]에서는 다음 관계를 발견하였다:

[0753]

$$\text{로그 } K_p (\text{cm/hr}) = -2.7 + 0.71 \text{ 로그 } KOW - 0.0061MW \quad \text{식 10.9}$$

[0754] 한편, 문헌 [Morimoto et al. (1992)]에서는 다음을 발견하였다:

[0755] $K_p \text{ (cm/s)} = 1.17 \times 10^{-7} \text{KOW}^{0.751} + 2.73 \times 10^{-8}$ 식 10.10

[0756] 시험관내 데이터를 이용하는 K_p 를 계산하는 다른 방법은 문헌 [Hewitt et al., In vitro cutaneous disposition of a topical diclofenac lotion in human skin: Effect of a multidose regimen, in Percutaneous Absorption, Bronaugh, R.L. and Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, 1999]에 설명되어 있다:

[0757] $K_p \text{ (cm/h)} = \text{흡수 } (\mu\text{g}) / [\text{면적} \times \text{농도 } (\mu\text{g}/\text{cm}^3) \times \text{시간}]$ 식 10.11

[0758] K_p 에 대한 값은 화합물 B 디-올레에이트에 대한 MW 값 (1,767 g/mol) 및 그의 앞서 결정된 KOW 값 (340.43)을 사용하여 식 10.9 및 10.10을 이용하여 계산하였다. 추가로, 식 10.11을 이용하여 최적화된 공여 비히클에 대해 돼지 표피를 가로질러 얻어진 흡수에 대한 시험관내 값을 사용하여 K_p 를 예측하였다. 표 21은 3가지 모든 식을 사용하여 얻어진 상이한 K_p 값을 보여준다.

표 21

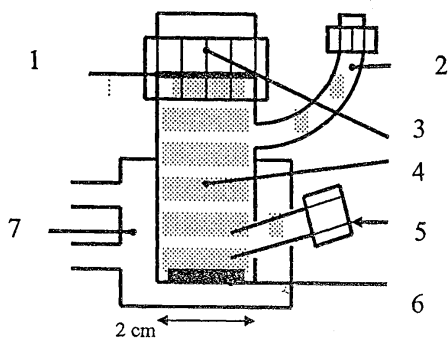
식	얻어진 K_p 값 (cm/hr)
10.9	2.085×10^{-12}
10.10	3.348×10^{-2}
10.11	3.476×10^{-4}

[0759]

[0760] 식 10.9 및 10.10은 주로 작은 수용성 약물에 대한 데이터에 기초하여 유도되었다. 따라서, 보다 관련된 값은 식 10.11로부터 유래된 것으로 간주되었다. 다시 식 10.8을 살펴보면, $C_p = (4.89 \times 10^{-3})(3.476 \times 10^{-4}) \text{ mg}/\text{cm}^3$, 또는 $1.6998 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{ml}$ 또는 $1.6998 \text{ ng}/\text{ml}$ 의 항정 상태 혈장 수준을 얻는다.

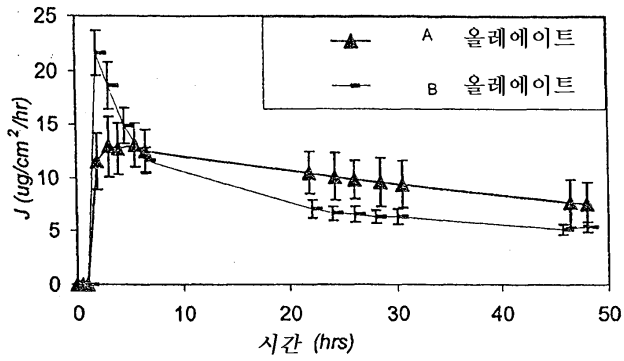
도면

도면1

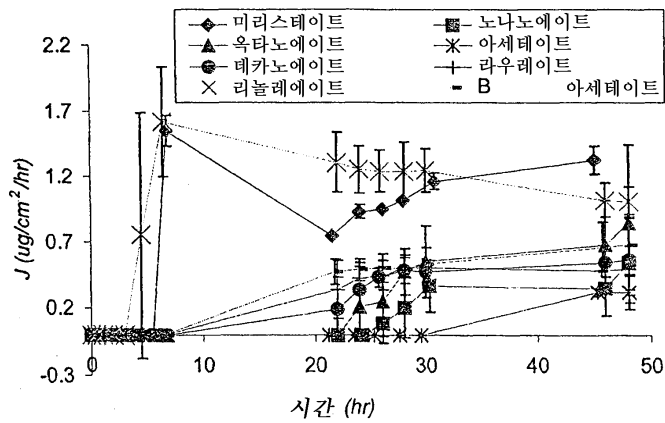


도면2

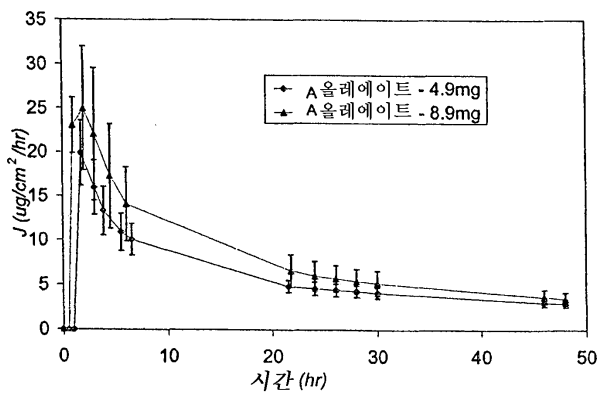
패널 1



패널 2

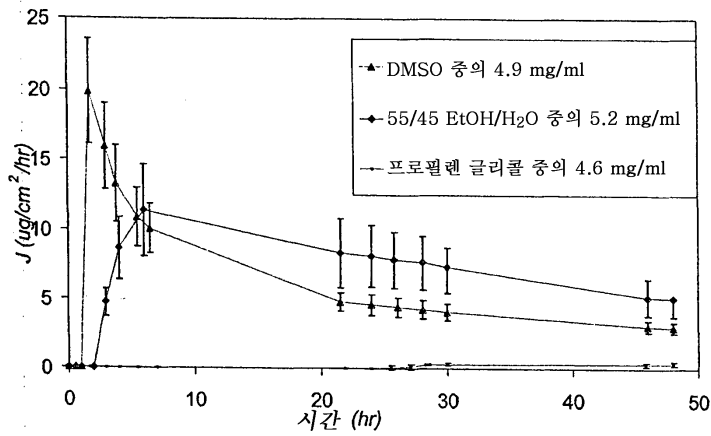


도면3

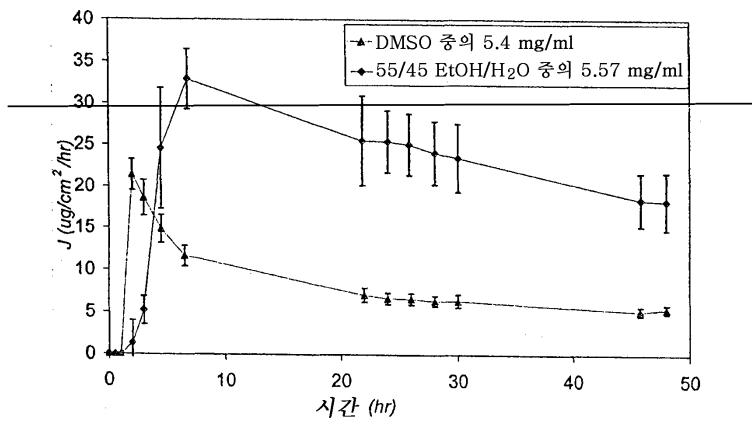


도면4

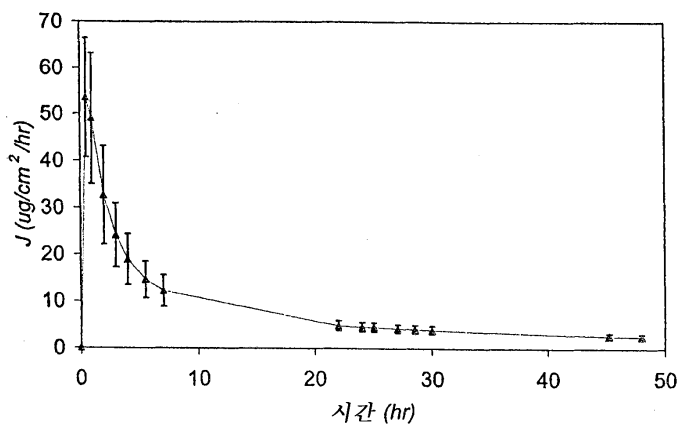
패널 1



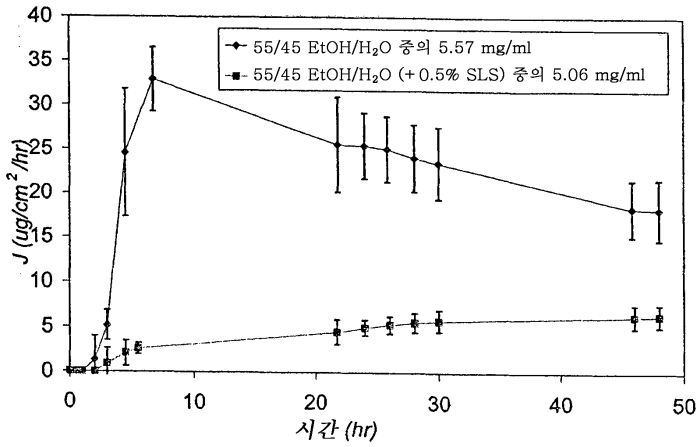
패널 2



도면5

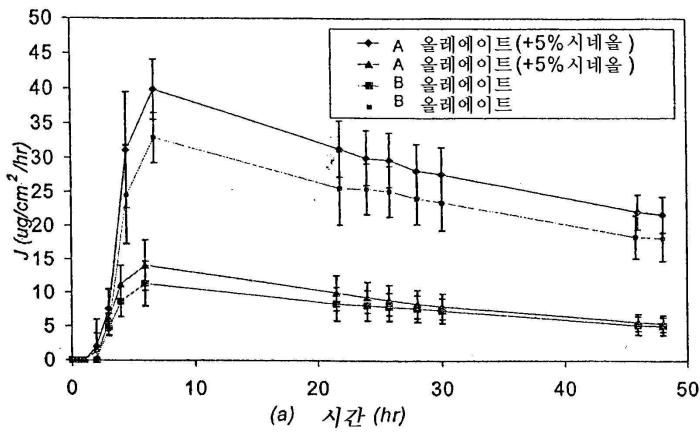


도면6

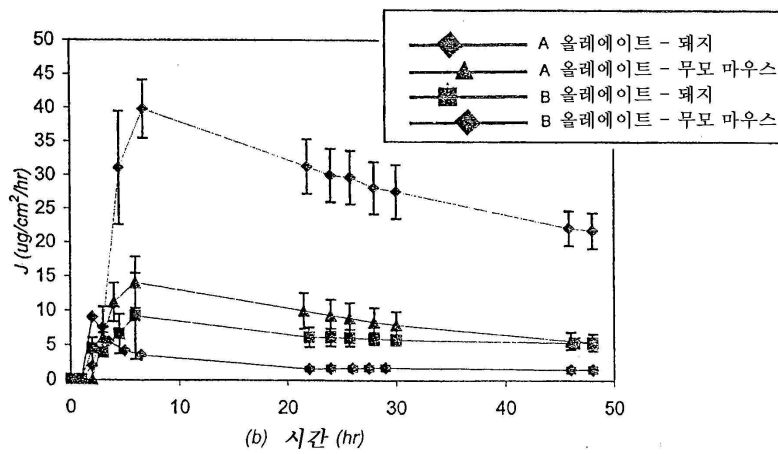


도면7

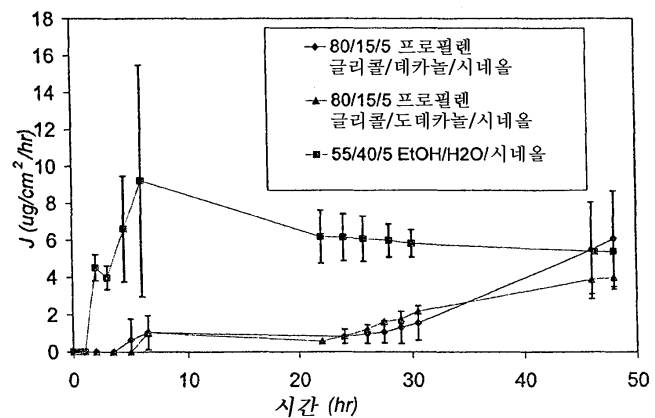
패널 1



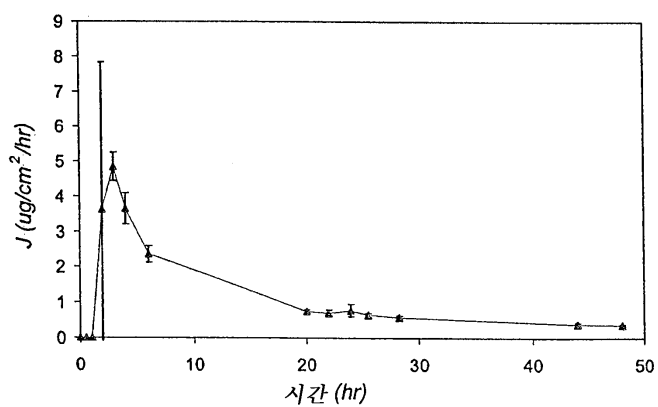
패널 2



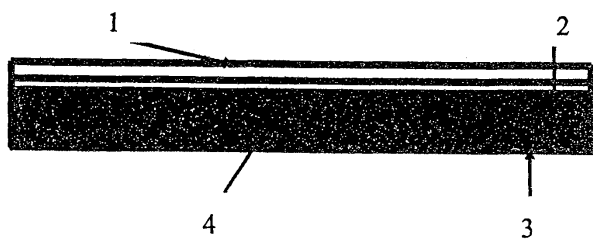
도면8



도면9

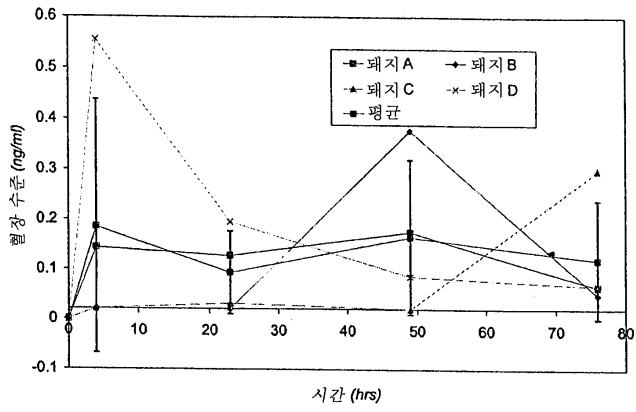


도면10

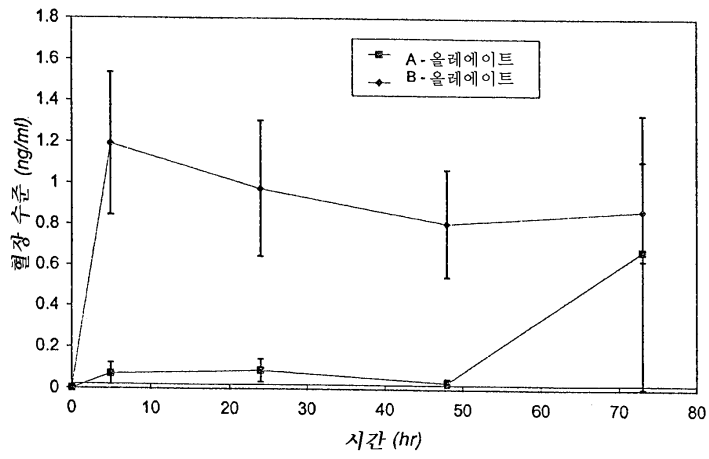


도면11

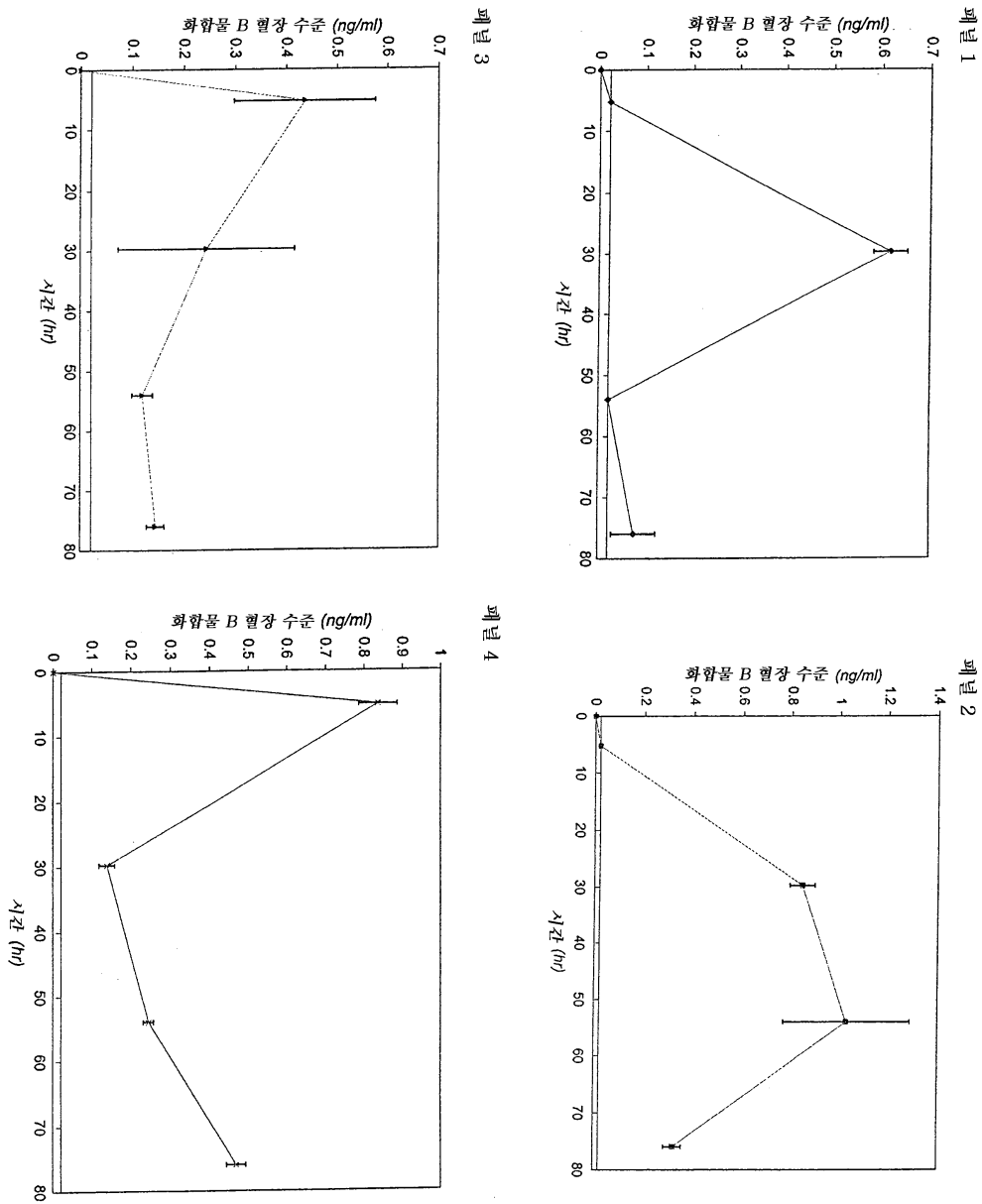
패널 1



패널 2



도면12



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Ipsen Manufacturing Ireland Limited
- Loughman, Thomas C
- <120> Transdermal Administration of Peptides
- <130> 109IE-PCT2
- <150> IE 2010/0174
- <151> 2010-03-25
- <160> 41

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic anti-hemopoietic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> modified with CH₃-CO

<400> 1

Ser Asp Lys Pro

1

<210>

2

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic bombesin peptide analog

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glu is H-pGlu

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 2

Glu Gln Ser Leu Gly Asn Gln Trp Ala Arg Gly His Phe Met

1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic bombesin peptide analog

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400> 3

Gly Asn Gln Trp Ala Arg Gly His Phe Met

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic chemokine peptide analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> AMIDATION

<400> 4

Cys Leu Asp Pro Lys Gln Lys Trp Ile Gln Cys

1 5 10

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic chemokine peptide analog

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDATION

<400> 5

Cys Trp Ile Gln Cys

1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic chemokine peptide analog

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 6

Gly Lys Trp Ile Gln Glu

1 5

<210> 7

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide ghrelin analog

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> modified with NH-hexyl

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<400> 7

Gly Xaa Glu Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys

1 5 10 15

Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg

20

25

<210> 8

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide analog of ghrelin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 8

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide analog of ghrelin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 9

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide analog of ghrelin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MOD_RES

<222

> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 10

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Xaa Arg

20 25 30

<210> 11

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide analog of parathyroid hormone releasing hormone

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa = Aib (alpha-aminoisobutyric acid)

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> AMIDATION

<400> 11

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln
 1 5 10 15
 Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Xaa Lys Leu His
 20 25 30
 Thr Ala

<210> 12

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide analog of neuropeptide Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (1)..(1)

<223> Gly residue is joined to peptide in reverse and is modified with
 a camptothecin moiety

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = succinyl (Suc)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 12

Gly Xaa Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala
 1 5 10 15
 Xaa Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu
 20 25 30

Ile Thr Arg Pro Arg Tyr

35

<210> 13

<211> 43

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(23)

<223> cyclic

<400> 13

Cys His Ser Arg Ser Ala Asp Val Asp Ser Leu Ser Glu Ser Ser Pro

1 5 10 15

Asn Ser Ser Pro Gly Pro Cys Pro Glu Lys Ala Pro Pro Pro Gln Lys

20 25 30

Pro Ser His Glu Gly Ser Tyr Leu Leu Gln Pro

35 40

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic urotensin II peptide analog

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> cyclic bond

<400> 14

Asp Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

1 5

<210> 15

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulinotropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<400> 15

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His

35 40

<210> 16

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 16

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln

35 40

<210> 17

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (40)..(40)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 17

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln

35 40

<210> 18

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 18

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His

35 40

<210> 19

<211> 43
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)
 <400> 19
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asn
 35 40

<210> 20
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> AMIDATION
 <400> 20

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asp

35

40

<210> 21

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 21

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln

35

40

<210> 22

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 22

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln

35 40

<210> 23

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 23

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His

35 40

<210> 24

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> chlorinated at position 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<400> 24

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 25

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> O-methyl at position 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 25

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln

35 40

<210> 26

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulinotropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<400> 26

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20

25

30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35

40

<210> 27

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with (N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)

<400> 27

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1

5

10

15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20

25

30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Lys

35

40

<210> 28

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> chlorinated at position 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with succinimide-N-30K PEG

<400> 28

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 29

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> chlorinated at position 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with succinimide-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K
PEG)-CH₂-20K PEG

<400> 29

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid (A6c)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 30

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys

20 25 30

<210> 31

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<

223> Xaa = norleucine (Nle)

<400> 31

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 32

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)

<400> 32

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Lys

35 40

<210> 33

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<400> 33

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys

 35 40

<210> 34

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = homotyrosine (hTyr)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<400> 34

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His

 35 40

<210> 35

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid (A6c)

<400> 35

Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp Phe

1 5 10 15

Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His

20 25 30

Asn Ile Thr Gln Gln

35

<210> 36

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid (4Hppa)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<400> 36

Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys Ile

1 5 10 15

His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys

20 25 30

Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35

40

<210> 37

<211> 43
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> chlorinated at position 3
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa = norleucine (Nle)
 <400> 37

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
 35 40

<210> 38
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulintropic polypeptide
 (GIP)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> chlorinated at position 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = norleucine (Nle)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with succinimide-N-20K PEG

<400> 38

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic apoptotic control peptide analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> AMIDATION

<400> 39

Leu Ser Glu Cys Leu Lys Arg Ile Gly Asp Glu Leu Asp Ser Asn

1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic apoptotic control peptide analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> AMIDATION

<400> 40

Leu Ser Glu Ser Leu Lys Arg Ile Gly Asp Glu Leu Asp Ser Asn

1 5 10 15

<210> 41

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic analog of glucose-dependent insulinotropic polypeptide

(GIP)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa = 1-amino-1-cyclopentanecarboxylic acid (A5c)

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> AMIDATION

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> modified with succinimide-N-30K PEG

<400> 41

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys

35 40