

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/485

(11) 공개번호 10-2005-0037423
(43) 공개일자 2005년04월21일

(21) 출원번호 10-2004-7005735

(22) 출원일자 2004년04월17일

번역문 제출일자 2004년04월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/033325

(87) 국제공개번호 WO 2003/032990

국제출원출원일자 2002년10월18일

국제공개일자 2003년04월24일

(30) 우선권주장 60/330,400 2001년10월18일 미국(US)

(71) 출원인 넥타르 테라퓨틱스 에이엘, 코포레이션
미국 35806-2902 엘라배마주 헨즈빌 디스커버리 드라이브 490

(72) 발명자 벤틀리 마이클 데이비드
미국 35801 엘라배마주 헨즈빌 사우스이스트 놀렌 애브뉴 40 17
로버츠 마이클 제임스
미국 23185 버지니아주 윌리엄스버그 밀 스트림 웨이 327
센 샤오밍
미국 35758 엘라배마주 매디슨 파크 스톤 드라이브 215
첵 린
미국 35803 엘라배마주 헨즈빌 슈거 밀 서클 12006 넘버씨

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 아편양 길항제의 중합체 공액

명세서

기술분야

본 발명은 생물학적으로 활성인 분자의 수용성 중합체 공액(conjugate), 구체적으로 날록손과 같은 아편양 제제(opioid) 길항제(antagonist)의 수용성 중합체 공액, 및 관련 약학적 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

아편의 천연 및 합성 알칼로이드 (즉, 아편양 제제)는 극심한 통증의 치료를 위한 진통제로서 유용하다. 아편양 제제는 세 종류의 내인성 아편양 제제 수용체: μ -, δ - 및 κ -수용체를 목표로 한다. 모르핀과 같은 다양한 아편양 제제는, 그들의 뇌와 중추신경계 (CNS) 내의 아편양 제제 수용체의 활성화 작용으로 인해 매우 효능있는 진통제 화합물인 μ -수용체 효현제 (agonist)이다. 그러나, 아편양 제제 수용체는 CNS에만 한정되는 것이 아니라, 신체 전반에 걸친 기타 조직에서도 발견될 수 있다. 이러한 CNS 외부에 위치한 수용체를 말초 수용체(peripheral receptor)라 한다. 아편양 제제의 사용에 수반되는 다수의 부작용은 이러한 말초 수용체의 활성화에 기인한다. 예를 들면, 아편양 효현제의 투여는 종종 장관벽 내의 다수의 수용체에 대한 아편양 효현제의 작용으로 인한 장관계 장애(intestinal dysfunction)를 초래한다. 구체적으로, 아편양 제제는 일반적으로 메스꺼움 및 구토를 유발할 뿐만 아니라, 동물에서 위장관의 정상적 추진운동 기능을 억제하여, 변비와 같은 부작용을 초래한다.

아편양 제제로 인한 부작용은 단기적 및 장기적 통증 처치 모두에 대해 아편양 제제 진통제가 투여되는 환자에게 심각한 문제가 된다. 예를 들면, 250,000 명이 넘는 말기 암 환자가 통증의 완화를 위해 매년 모르핀과 같은 아편양 제제를 복용하고, 이들 환자 중 약 절반은 극심한 변비를 경험한다. 많은 경우에서, 불편함이 너무 심하여, 환자들이 변비를 피하기 위해 통증 완화를 그만둘 것을 선택할 정도이다. 이러한 문제점을 해결하려는 노력으로, 아편양-유발성 부작용을 억제하기 위한 용도를 위해, 뇌혈관 장벽(blood-brain barrier)을 쉽게 통과하지 않는 특정 아편양 길항제 화합물을 시험해 왔다. 예를 들면, 말초 μ -아편양 길항제 화합물인 메틸날트렉손 및 관련 화합물이 아편양-유발성 부작용을 완화시키는 용도를 위해 제시되었다. 예를 들면, 메틸날트렉손 및 관련 화합물을 아편양-유발성 가려움증, 메스꺼움 및/또는 구토의 조절에 사용하는 것을 기술한 미국특허 제 5,972,954 호, 제 5,102,887 호, 제 4,861,781 호 및 제 4,719,215 호를 참조한다. 그러나, 메틸날트렉손은 실험적인 약물이며 시판되지 않는다. 불행하게도, 3차 아편양 길항제인 날록손과 같이 현재 입수가능한 아편양 길항제의 대부분은 작은 분자로서, 장관(intestine)에 부속된 말초 수용체에서 길항제 활성을 가질 뿐만 아니라, 이

들은 뇌혈관장벽을 통과하므로 CNS 수용체에서도 길항제 활성을 갖는다. 따라서, 많은 아편양 길항제는 아편양 제제를 기재로 한 진통제의 투여를 통해 이루어지는 통증 완화를 방해한다. 따라서, 현재 아편양 제제 진통제를 복용하는 환자들은 변비 또는 비효과적인 진통과 같은 부담스러운 역효과로 인해 고생하는 곤란한 선택에 당면한다.

이에 따라, 당업계에서는 기존의 화합물에 대한 변형 또는 개선적 접근법으로서, 고용량으로 투여될 때에도 아편양 제제의 진통 효과를 방해하지 않으면서, 변비와 같은 아편양-유발성 부작용을 감소시키거나 제거할 수 있는 대안적 화합물이 요구된다.

발명의 개시

본 발명은 진통을 방해하거나 진통에 영향을 미치지 않으면서, 변비와 같은 아편양-유발성 부작용의 치료를 위해 고안된, 중합체로 개질된 수용성 아편양 길항제 화합물의 개발을 기초로 한다.

한 측면으로는, 본 발명은 아편양 길항제에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체를 포함하는 중합체 공액을 제공한다.

아편양 길항제에 대한 공유결합에 적당한 중합체에는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α -히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 폴리(아크릴산), 카르복시메틸 셀룰로스, 히알루론산, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물이 포함된다. 본 발명의 한 구현예에서는, 상기 중합체가 폴리에틸렌 글리콜이다. 한 대안적인 구현예에서는, 상기 중합체가 폴리아크릴산이다.

본 발명의 공액의 중합체 부분은 메톡시 PEG와 같이 선형이거나, 분지형이거나, 말단분기형(forked)일 수 있다. 중합체가 선형인 본 발명의 특정 구현예에서는, 공액이 이종-이작용기성 (heterobifunctional) 또는 동종-이작용기성 (homobifunctional) 중합체를 혼입할 수 있다. 이종-이작용기성 중합체의 공액은, 아편양 길항제에 결합된 중합체의 한쪽 말단 및 다른쪽 말단이 상이한 부분으로 작용기화된 것이다. 동종-이작용기성 중합체의 공액은, 선형 중합체의 각각의 말단이 통상 동일한 연결체에 의해 아편양 길항제에 공유결합된 구조를 갖는다.

아편양 길항제의 예로는 부프레노르핀, 시클라조신, 시클로르판, 날록손, N-메틸날록손, 날트렉손, N-메틸날트렉손, 날메펜, 6-아미노-6-데스옥소-날록손, 레발로르판, 날부핀, 날트렌돌, 날트린돌, 날로르핀, 노르-비날토르피민, 옥실로르판, 펜타조신, 피페리딘-N-알킬카르복실레이트 아편양 길항제, 및 아편양 길항제 폴리펩티드가 포함된다. 특히 바람직한 아편양 길항제는 날록손, 또는 6-아미노-6-데스옥소-날록손과 같은 그의 유도체이다.

또다른 구현예에서는, 중합체 공액이 가수분해적으로 안정성인 (hydrolytically stable) 연결체에 의해 아편양 길항제에 공유결합된다. 가수분해적으로 안정성인 연결체에는 아마이드, 아민, 카르바메이트, 에테르, 티오에테르, 및 우레아-기재 연결체가 포함된다.

본 발명의 한 구현예에서는, 중합체의 분자량이 약 5,000 달톤 (Da) 미만이다.

또다른 구현예에서는, 중합체의 분자량이 약 2,000 Da 미만이다.

보다 더 바람직한 구현예에서는, 중합체의 분자량이 약 1,000 Da 미만이다.

또다른 구현예에서는, 중합체의 분자량이 약 800 Da 미만이다.

또다른 측면으로는, 본 발명은 상기한 바와 같은 중합체 공액을 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 함유하는 약학적 조성물을 포함한다.

또다른 측면에 따르면 본 발명은, 아편양 길항제에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체의 공액을 투여함으로써, 적어도 아편양 제제 투여의 부작용, 특히 위장관 계에 수반되는 부작용 (예를 들면, 메스꺼움 및 변비)을 치료하는 방법을 제공한다.

상기 방법의 한 구현예에서는, 상기 공액이 바람직하게는 아편양 효현제와 공동으로 투여되는데, 이는 상기 공액이 아편양 효현제와 동시에, 또는 아편양 효현제의 투여 전후로 짧은 시간 내에 투여됨을 의미한다. 상기 방법의 또다른 구현예에서는, 상기 공액이 경구투여된다.

발명의 상세한 설명

이제, 본 발명을 이하 더욱 상세히 설명할 것이다. 그러나, 본 발명은 여러 다양한 형태로 구현될 수 있고, 본원에 기술된 구현예에 국한되는 것으로 이해되어서는 안 되며; 오히려 이들 구현예는 본원의 개시가 면밀하고 온전하도록, 그리고 당업자에게 본 발명의 범위를 온전히 전달하도록 제공된다.

I. 정의

본원에 사용된 하기의 용어는 나타내어진 의미를 갖는다.

본 명세서에서, 그리고 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같은 단수 형태의 관사 "a", "an", "the"는, 문맥상 명백히 다른 경우를 나타내지 않는 한 복수 형태의 대상을 포함한다.

용어 "작용기", "활성 부분", "반응성 위치", "화학적으로 반응성인 기" 및 "화학적으로 반응성인 부분"은 당업계 및 본원에서 분자의 구별되고 정의될 수 있는 부분 또는 단위를 지칭하는 것으로 사용된다. 상기 용어들은 화학업계에서 다소 동의어적으로 사용되며, 본원에서는 특정 기능 또는 활성을 수행하고 다른 분자와 반응성인, 분자의 부분을 나타내도록 사용된다. 용어 "활성"은, 작용기와 관련하여 사용될 때에는, 반응하기 위해 강한 촉매 또는 매우 비현실적인 반응 조건을 필요로 하는 기 (즉, "비반응성" 또는 "불활성" 기)와는 반대로, 다른 분자 상의 친전자성 또는 친핵성 기와 쉽게 반응하는 작용기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 당업계에서 알고 있는 바와 같이, 용어 "활성 에스테르"는 아민과 같은 친핵성 기와 쉽게 반응하는 에스테르를 포함할 것이다. 활성 에스테르의 예로는 N-히드록시석신이미드 에스테르 또는 1-벤조트리아졸릴 에스테르가 포함된다. 전형적으로, 활성 에스테르는 수 분 내에 수성 매질 중에서 아민과 반응하는 반면, 메틸 또는 에틸 에스테르와 같은 특정 에스테르는 친핵성 기와 반응하기 위해서는 강한 촉매를 필요로 한다. 본원에서 사용되는 용어 "작용기"는 보호된 작용기를 포함한다.

용어 "보호된 작용기" 또는 "보호기(protecting group)" 또는 "보호성 기"는 특정 반응 조건 하에서 분자 내 특정한 화학적으로 반응성인 작용기의 반응을 방지하거나 저지하는 부분 (즉, 보호기)의 존재를 지칭한다. 보호기는 보호되는 화학적으로 반응성인 기의 종류를 비롯하여 사용될 반응 조건, 및 만약 있다면, 분자 내 부가적 반응성 또는 보호성 기의 존재에 따라 달라질 것이다. 당업계에 공지된 보호기는 문헌 [Greene, T.W. 등 저, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 제 3 판, John Wiley & Sons 출판, New York, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있다.

용어 "연결체(linkage)" 또는 "연결자(linker)" (L)는 본원에서, 바람직하게는 하나 이상의 공유 결합에 의해, 두 개의 중합체 단편, 또는 중합체의 한 말단과 아편양 길항제와 같은 생활성제(bioactive agent)에 존재하는 반응성 작용기와 같은 상호연결된 부분을 연결하는 데 사용되는 원자 또는 원자군을 가리키는 것으로 사용된다. 본 발명의 연결자는 가수분해적으로 안정성일 수 있거나, 또는 생리학적으로 가수분해 가능하거나 효소적으로 분해가능한 연결체를 포함할 수 있다.

"생리학적으로 가수분해 가능한" 또는 "가수분해적으로 분해가능한" 결합은 생리학적 조건 하에서 물과 반응하는 (즉, 가수분해되는) 약한 결합이다. pH 8, 25°C 이하에서 가수분해 반감기가 약 30 분 미만인 결합이 바람직하다. 결합이 수중에서 가수분해되는 경향은 두 개의 중심 원자를 연결하는 연결체의 일반적 유형뿐만 아니라 상기 중심 원자에 결합된 치환체에도 의존할 것이다. 적절하게 가수분해-불안정성이거나 분해성인 연결체에는 카르복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩티드 및 올리고뉴클레오타이드가 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.

"가수분해적으로 안정성"인 연결체 또는 결합은 수중에서 실질적으로 안정한, 즉 생리학적 조건 하에서 장시간 동안 어떤 감지가능한 정도로도 가수분해를 거치지 않는 화학적 결합, 전형적으로 공유 결합을 가리킨다. 가수분해적으로 안정성인 연결체의 예로는 탄소-탄소 결합 (예컨대, 지방족 사슬 내에 있는 것), 에테르, 아마이드, 우레탄 등이 포함되나, 이에 국한되지는 않는다. 일반적으로, 가수분해적으로 안정성인 연결체는 생리학적 조건 하에서 1일 당 약 1-2% 미만의 가수분해율을 나타내는 것이다. 대표적인 화학적 결합의 가수분해율은 대부분의 표준 화학 교과서에서 찾아볼 수 있다.

"효소적으로 불안정한" 또는 분해가능한 연결체는 하나 이상의 효소에 의해 분해될 수 있는 연결체이다.

용어 "중합체 주쇄"는 중합체를 형성하는 단량체 반복 단위의 공유결합된 사슬을 가리킨다. 용어 중합체 및 중합체 주쇄는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 예를 들면, PEG의 중합체 주쇄는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$ [여기서, n 은 통상 약 2 내지 약 4000 의 범위이다]이다. 이해되는 바와 같이, 중합체 주쇄는 말단 작용기 또는 중합체 주쇄를 따라 간격을 둔 작용기화된 펜던트 측쇄에 공유결합될 수 있다.

용어 "반응성 중합체"는 하나 이상의 반응성 작용기를 갖는 중합체를 가리킨다.

$$\sum NiMi$$

달리 언급되지 않는 한, 본원에서 분자량은 $\frac{\sum NiMi}{\sum Ni}$ 으로 정의되는 수평균 분자량 (M_n) [식 중, Ni 는 분자량 Mi 를 갖는 중합체 분자의 수 (또는 상기 분자의 몰 수)이다]으로서 표현된다.

용어 "알킬", "알케닐" 및 "알킬닐"은 길이가 통상 탄소수 약 1 내지 약 12, 바람직하게는 1 내지 약 6의 범위인 탄화수소 사슬을 가리키며, 직쇄 및 분지쇄를 포함한다.

"시클로알킬"은, 바람직하게는 탄소수 3 내지 약 12, 보다 바람직하게는 3 내지 약 8의, 다리걸치거나(bridged) 융합되거나 스피로(spiro)인 고리형 화합물을 포함한 포화 또는 불포화 고리형 탄화수소 사슬을 가리킨다.

용어 "치환된 알킬", "치환된 알케닐", "치환된 알킬닐" 또는 "치환된 시클로알킬"은 하나 이상의 비간섭(non-interfering) 치환체로 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 시클로알킬기를 가리키며, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸 등과 같은 C3-C8 시클로알킬; 아세틸렌; 시아노; 메톡시, 에톡시 등과 같은 알콕시; 아세톡시와 같은 저급 알카노일옥시; 히드록시; 카르복실; 아미노; 메틸아미노와 같은 저급 알킬아미노; 케톤; 클로로 또는 브로모와 같은 할로; 페닐; 치환된 페닐 등이 있으나, 이에 국한되지는 않는다.

"알콕시"는 $-O-R$ 기 {식 중, R 은 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 C1-C6 알킬 (예컨대, 메톡시 또는 에톡시)이다}를 가리킨다.

"아릴"은 하나 이상의 방향족 고리로서, 각각 5 또는 6 개의 핵 탄소 원자를 갖는 것을 의미한다. 여러 개의 아릴 고리가 나프틸에서처럼 융합되거나 바이페닐에서처럼 융합되지 않을 수 있다. 아릴 고리는 또한 하나 이상의 고리형 탄화수소, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 고리와 융합되거나 융합되지 않을 수 있다.

"치환된 아릴"은 치환체로서 하나 이상의 비간섭 기를 갖는 아릴이다. 페닐 고리 상의 치환에 있어서, 치환체는 임의의 위치 (즉, 오르토, 메타 또는 파라)에 있을 수 있다.

"헤테로아릴"은 1 내지 4 개의 헤테로원자, 바람직하게는 N, O 또는 S, 또는 이들의 조합을 함유하는 아릴기이며, 이때 헤테로아릴기는 탄소 또는 질소 원자(들)에서 C1-C6 알킬, -CF₃, 페닐, 벤질 또는 티에닐로써 선택적으로 치환되거나, 헤테로아릴기 내의 탄소 원자와 산소 원자가 함께 카르보닐기를 형성하거나, 헤테로아릴기가 페닐 고리와 선택적으로 융합된다. 헤테로아릴 고리는 또한 하나 이상의 고리형 탄화수소, 헤테로고리형, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있다. 헤테로아릴은, 하나의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 (예컨대, 티오펜, 피롤, 푸란); 2 개의 헤테로원자를 1,2 또는 1,3 위치에 갖는 5-원 헤테로아릴 (예컨대, 옥사졸, 피라졸, 이미다졸, 티아졸, 퓨린); 3 개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴 (예컨대, 트리아졸, 티아디아졸); 3 개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴; 하나의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴 (예컨대, 피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 페난트린, 5,6-시클로헵테노피리딘); 2 개의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴 (예컨대, 피리다진, 시놀린, 프탈라진, 피라진, 피리미딘, 퀴나졸린); 3 개의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴 (예컨대, 1,3,5-트리아진); 및 4 개의 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.

"치환된 헤테로아릴"은 하나 이상의 비간섭 기를 치환체로서 갖는 헤테로아릴이다.

"헤테로고리" 또는 "헤테로시클릭"은 5-12 개, 바람직하게는 5-7 개의 원자를 가지며, 불포화 또는 방향족 특성 및 탄소가 아닌 고리 원자를 하나 이상 갖거나 갖지 않는, 하나 이상의 고리를 의미한다. 바람직한 헤테로원자에는 황, 산소 및 질소가 포함된다. 퀴놀린 또는 벤조푸란에서처럼 여러 개의 고리가 융합될 수 있다.

"치환된 헤테로고리"는 비간섭 치환체로부터 형성된 하나 이상의 측쇄를 갖는 헤테로고리이다.

"비간섭 치환체"란, 분자 내에 존재할 때 통상 분자 내에 함유된 다른 작용기와 비반응성인 기이다.

적당한 비간섭 치환체 또는 라디칼에는 할로, C1-C10 알킬, C2-C10 알케닐, C2-C10 알키닐, C1-C10 알콕시, C7-C12 아르알킬, C7-C12 알크아릴, C3-C10 시클로알킬, C3-C10 시클로알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 톨루오일, 자일레닐, 바이페닐, C2-C12 알콕시알킬, C7-C12 알콕시아릴, C7-C12 아릴옥시알킬, C6-C12 옥시아릴, C1-C6 알킬설퍼닐, C1-C10 알킬설퍼닐, -(CH₂)_m-O-(C1-C10 알킬) [식 중, m은 1 내지 8 이다], 아릴, 치환된 아릴, 치환된 알콕시, 플루오로알킬, 헤테로고리 라디칼, 치환된 헤테로고리 라디칼, 니트로알킬, -NO₂-, -CN-, -NRC(O)-(C1-C10 알킬), -C(O)-(C1-C10 알킬), C2-C10 티오알킬, -C(O)O-(C1-C10 알킬), -OH, -SO₂, =S, -COOH, -NR, 카르보닐, -C(O)-(C1-C10 알킬)-CF₃, -C(O)-CF₃, -C(O)NR₂, -(C1-C10 알킬)-S-(C6-C12 아릴), -C(O)-(C6-C12 아릴), -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-O-(C1-C10 알킬) [식 중, 각 m은 1 내지 8 이다], -C(O)NR, -C(S)NR, -SO₂NR, -NRC(O)NR, -NRC(S)NR, 이들의 염 등이 포함되나, 그에 국한되지는 않는다. 본원에서 사용된 각각의 R 은 H, 알킬 또는 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 아르알킬 또는 알크아릴이다.

"헤테로원자"는 탄화수소 유사체 화합물 내 임의의 비-탄소 원자를 의미한다. 예로는 산소, 황, 질소, 인, 비소, 규소, 셀레늄, 텔루륨, 주석 및 붕소가 포함된다.

용어 "약물", "생물학적으로 활성인 분자", "생물학적으로 활성인 부분" 또는 "생물학적 활성제"는, 본원에서 사용될 때, 바이러스, 박테리아, 곰팡이, 식물, 동물 및 인간을 포함한 (그러나 여기에 국한되지는 않는) 생물학적 유기체의 임의의 물리적 또는 생화학적 물성에 영향을 미칠 수 있는 임의의 물질을 의미한다. 특히 본원에서 사용된 생물학적 활성 분자로는, 인간 또는 기타 동물의 질병의 진단, 치료적 경감, 처치 또는 예방용으로 의도되거나, 다르게는 인간 또는 동물의 생리학 또는 정신적 복지를 증강시키도록 의도된 임의의 물질을 포함한다. 생물학적으로 활성인 분자의 예로는 펩티드, 단백질, 효소, 소분자 약물, 염료, 지질, 뉴클레오사이드, 올리고뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드, 핵산, 세포, 바이러스, 리포솜, 미세입자 및 마이셀이 포함되나, 여기에 국한되지는 않는다. 본 발명과의 사용에 적당한 생물학적 활성제의 부류에는 항생제, 살진균제, 항바이러스제, 항염증제, 항종양제, 심혈관계, 항불안제, 호르몬, 성장 인자, 스테로이드제 등이 포함되나 여기에 국한되지는 않는다.

"폴리올레핀성 알코올"은 여러 개의 펜던트 히드록실기가 중합체 주쇄에 결합된, 폴리에틸렌과 같은 폴리올레핀 주쇄를 포함하는 중합체를 가리킨다. 폴리올레핀성 알코올의 예는 폴리비닐 알코올이다.

본원에서 사용된 "비-펩티드성"은 실질적으로 펩티드 연결체를 갖지 않는 중합체 주쇄를 가리킨다. 그러나, 중합체 주쇄는, 예를 들면 약 50 개의 단량체 단위 당 약 1 개 이하의 펩티드 연결체와 같이, 주쇄의 길이를 따라 간격을 둔 적은 수의 펩티드 연결체를 포함할 수 있다.

"폴리펩티드"는 알파 탄소 주쇄를 따라 아마이드 연결체 (또한 펩티드 연결체라고도 함)를 통해 연결된 통상 약 10-20 개 이상의 잔기를 포함하는 임의의 분자를 가리킨다. 본원에서 일부의 경우 상기 용어는 동의어적으로 사용될 수 있으나, 폴리펩티드란 분자량이 약 10,000 Da 이하인 펩티드인 반면, 펩티드란 단백질이라 흔히 불리는 것을 초과한 분자량을 갖는 것이다. 펩티드 측쇄의 개질이 글리코실화, 히드록시화 등과 함께 이루어질 수 있다. 또한, 지질 및 소분자 약물을 포함한 기타 비펩티드성 분자가 폴리펩티드에 결합될 수 있다.

"잔기"는 하나 이상의 분자와의 반응 후에 잔존하는 분자의 일부를 의미한다. 예를 들면, 본 발명의 중합체 공액 내에서 아편양 길항제 잔기는 중합체 주쇄에 대한 공유 연결 후에 잔존하는 아편양 길항제의 일부이다.

"올리고머"는 2 내지 약 10 개의 단량체 단위, 바람직하게는 2 내지 약 5 개의 단량체 단위를 포함하는 단량체 단쇄를 가리킨다.

용어 "공액"은 반응성 중합체 분자, 바람직하게는 폴리(에틸렌 글리콜)에 대한 분자, 예를 들면 아편양 길항제와 같은 생물학적으로 활성인 분자의 공유결합의 결과로 형성되는 개체를 가리킨다.

본 발명의 중합체의 관점에서 "이작용기성"이란 동일하거나 상이할 수 있는 두 개의 반응성 작용기를 갖는 중합체를 가리킨다.

본 발명의 중합체의 관점에서 "다작용기성(multifunctional)"이란 3 개 이상의 작용기가 결합된 중합체를 의미하는데, 작용기는 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 다작용기성 중합체는 전형적으로 약 3-100 개의 작용기 또는 3-50 개의 작용기, 또는 3-25 개의 작용기, 또는 3 내지 10 개의 작용기를 함유하거나, 중합체 주쇄에 결합된 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 작용기를 함유할 것이다.

II. 아편양 길항제의 중합체 공액

일반적으로 상술한 바와 같이, 본 발명의 중합체 공액은 아편양 길항제에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체를 함유한다. 본 발명의 중합체 공액은 메스꺼움, 가려움증 또는 변비와 같은 아편양 진통제 투여의 하나 이상의 부작용의 치료에 유용하다. 본 발명의 공액은 통상, i) 공액이 어떠한 감지가 가능한 정도로는 장관 벽을 통해 혈류 내로 통과하여 장관 내 중합체 공액의 국소 농도를 증가시키고 장관 벽 내 아편양 제제 수용체와의 결합을 촉진시키지 않도록 하고/하거나, ii) 뇌혈관 장벽을 통해 CNS 내로 통과하지 않도록 선택된 분자량을 갖는 중합체를 함유한다. 본 발명의 한 특징에 따르면, 투여 시, 중합체 공액이 위장관 계내에 유지되면서 장에서, 또는 적어도 CNS의 외부에서 직접 작용하여, 아편양 길항제가 아편양 화합물의 진통 효과를 방해할 가능성을 감소시킨다. 이러한 방식으로, 본 발명의 중합체 공액은 아편양 제제의 진통 효과에 악영향을 미치지 않으면서 말초 수용체와 선별적으로 반응함으로써, 아편양 제제 사용에 따른 흔한 부작용을 치료할 수 있다.

따라서, 본질적으로, 아편양 길항제에 대한 중합체의 공유결합은, 개질되지 않은 아편양 길항제에 비해 장관 장벽 전달 (예를 들면, 순환계 내로) 및 뇌혈관 장벽 전달 모두에 대한 상기 공액의 내성을 증가시킴으로써, (i) 아편양 길항제가 아편양 제제에 의해 제공되는 통증 완화를 방해하는 것을 방지하고, (ii) 개질되지 않은 아편양 길항제의 효과를 향상시킬 수 있다.

장관 벽 내 아편양 제제 수용체와 아편양 제제의 상호작용에 근거하는 아편양-유발성 변비의 가장 효과적인 치료를 위해서는, 장관 벽을 통해 혈류 내로 중합체 공액이 침투하는 것을 방지하거나 적어도 현저히 감소시키는 중합체 분자량을 선택하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 중합체의 분자량은 장관 장벽의 점막 내로 중합체 공액이 침투하는 것을 저지하지 않도록 선택된다. 알고 있는 바와 같이, 점막은 잠재적으로 유해한 항원 및 박테리아에 대한 1차 장관 장벽이며, 점액을 분비하며 세포막에 단단히 부착하는, 두께 약 2 mm의 점액층으로 피복된 상피세포를 포함한다. 점액은 상피세포 표면을 윤활하고, 위장의 내용물에 의한 기계적 손상을 방지한다. 이론에 구애되는 것은 아니지만, 점막으로의 침투는 본 발명의 중합체 공액과 장관 벽 내 말초 아편양 제제 수용체 사이의 상호작용을 촉진시키는 것으로 여겨진다. 따라서, 본 발명의 공액은, (i) 아편양 길항제의 길항제 활성을 유지하고, (ii) 장관으로부터 혈류 내로 상당한 정도로 통과하지 않으면서 장관의 점액 장벽을 침투하며, (iii) 일반 순환계에 존재하는 경우, 뇌혈관 장벽을 어떠한 상당한 정도로도 통과할 수 없음을 나타내는 것과 같은 요소의 균형을 달성하도록 고안되는 것이 바람직하다.

통상적으로, 본 발명의 중합체 공액의 중합체 부분의 수 평균 분자량은 약 5,000 달톤 (Da) 미만, 보다 바람직하게는 약 2,000 Da 미만이다. 본 발명의 보다 더 바람직한 구현예에서는, 중합체의 분자량이 약 1,000 Da 이하 또는 약 800 Da 이하이다. 이제, 공액의 중합체 부분의 분자량의 범위에 있어서는, 분자량 범위는 일반적으로 약 100 Da 내지 약 2,000 Da, 바람직하게는 약 100 Da 내지 약 1,000 Da, 보다 바람직하게는 약 100 Da 내지 약 800 Da, 또는 약 100 Da 내지 약 500 Da 이다. 수 평균 분자량이 약 100 Da, 약 200 Da, 약 300 Da, 약 400 Da, 약 500 Da, 약 550 Da, 약 600 Da, 약 700 Da, 약 800 Da, 약 900 Da 및 약 1000 Da 인 중합체 주쇄가 특히 바람직하다. 본 발명의 중합체는 성질이 친수성이어서, 결과물인 공액에 친수성을 부여하고, 공액이 뇌혈관 장벽을 상당한 정도로 통과할 수 없게 한다.

아편양 길항제 화합물의 길항제 활성의 불활성화의 가능성을 감소시키고, 공액의 중합체 주쇄 부분의 총 분자량을 바람직한 범위 내로 유지시키기 위해서는, 때때로 단일 중합체 주쇄만을 아편양 길항제 분자에 결합시키거나, 분지된 중합체를 사용하는 경우에는 상술한 바람직한 분자량 범위의 하한치 근처의 중합체를 이용하는 것이 바람직하다. 대안적으로는, 2 개의 아편양 길항제 분자가 결합된 선형 또는 말단분기형 중합체를 사용하여, 활성과 침투 특성의 원하는 균형을 달성할 수 있다.

중합체 주쇄와 아편양 길항제 사이의 연결체는, 환자에게 투여 시 아편양 길항제가 중합체로부터 방출되지 않도록 가수분해적으로 안정성인 것이 바람직하다. 생체 내 아편양 길항제의 방출은 CNS 내로의 방출된 아편양 길항제의 통과로 인해 아편양 화합물의 진통 효과의 손실을 초래할 수 있다. 아편양 길항제 및 중합체를 연결하기 위한 대표적인 연결체에는 에테르, 아마이드, 우레탄 (카르바메이트로도 알려짐), 아민, 티오에테르 (설파이드로도 알려짐), 및 우레아 (카르바미드로도 알려짐) 연결체가 포함된다. 채택되는 특정 연결체 및 연결체 화학은 주제 아편양 길항제, 중합체로의 결합 또는 적당한 결합 위치로의 전환을 위해 존재하는 분자 내 작용기, 분자 내 부가적 작용기의 존재 등에 의존할 것이며, 본원에 개시된 지침을 바탕으로 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

본 발명의 중합체 공액은 적어도 측정가능한 정도의 특정 아편양 길항제 활성을 유지한다. 즉, 본 발명에 따른 중합체 공액은, 개질되지 않은 모체 아편양 길항제 화합물의 특정 활성의 약 1 % 내지 약 100 % 이상의 활성을 보유할 것이다. 그러한

활성은, 특정 아편양 길항제 모체 화합물의 공지된 활성에 따라, 적당한 생체내 또는 시험관내 모델을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들면, 가열판 또는 꼬리치기(tail-flick) 진통 시험을 사용하여 본 발명의 중합체 공액의 길항제 활성 수준을 측정할 수 있다 (예를 들면, Tulunay 등 저, *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 190:395-400; Takahashi 등 저, *Gen Pharmacol* 1987;18(2):201-3; Fishman 등 저, *Pharmacology* 1975;13(6):513-9를 참조). 일반적으로, 본 발명의 중합체 공액은, 당업계에 잘 알려진 것과 같은 적당한 모델로써 측정했을 때, 개질되지 않은 모체 아편양 길항제의 특정 활성에 비해 적어도 약 2%, 5%, 10%, 15%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90% 또는 그 이상의 특정 활성을 보유할 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 공액은 개질되지 않은 모체 화합물의 아편양 길항제 활성의 적어도 50% 이상을 유지할 것이다.

모체 아편양 길항제 화합물의 아편양 길항제 활성의 적어도 일부를 유지하는 것 외에도, 본 발명의 중합체 공액은 CNS 내 아편양 제제 수용체에 대해서는 실질적으로 활성을 나타내지 않으면서, 위장관 조직 내 말초 아편양 제제 수용체에 대해서는 높은 수준의 활성을 나타낸다. 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 CNS 활성이 없음"은 본 발명의 중합체 공액이, 예를 들어 상술한 꼬리치기 또는 가열판 진통 시험을 사용하여 측정할 수 있는 아편양 효현제의 진통 효과를 약 25% 미만 감소 시킴을 의미한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 중합체 공액은 아편양 효현제의 진통 효과를 약 20% 미만 감소, 보다 바람직하게는 약 15% 미만 감소, 또는 심지어는 약 10% 미만 감소, 또는 약 5% 미만 감소시킨다. 약 0%의 진통 효과의 감소 (즉, 진통 효과가 감소되지 않음)가 가장 바람직하다.

본 발명의 중합체 공액은 통상적으로 아편양 길항제에 공유결합되고 하기에 나타낸 일반화된 구조를 갖는, 폴리(에틸렌 글리콜)과 같은 수용성의 비-펩티드성 중합체를 포함할 것이다.

화학식 I
POLY-X-A₀

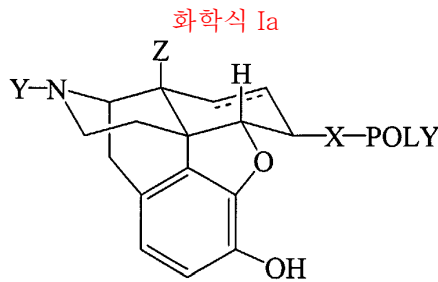
[식 중:

POLY 는 수용성의 비-펩티드성 중합체이고;

X 는 연결체, 바람직하게는 아편양 길항제에 중합체를 공유결합시키는, 가수분해적으로 안정성인 연결체이며;

A₀ 는 아편양 길항제이다].

한 바람직한 구현예에서는, 화학식 I 의 공액이 하기의 구조를 갖는다:



[식 중:

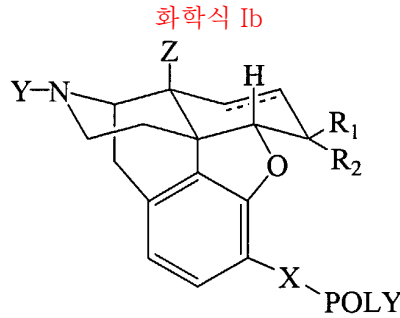
Y 는 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C3-C6 시클로알킬, 치환된 C1-C6 시클로알킬, C2-C6 알케닐, 치환된 C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 치환된 C2-C6 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리 및 치환된 헤테로고리이고;

Z 는 H 또는 OH 이며;

점선은 임의적인 이중결합을 나타내고;

X 및 POLY 는 상기 정의된 바와 같다].

또다른 구현예에서는, 화학식 I 의 공액이 하기의 구조를 갖는다:



[식 중:

R₁ 및 R₂ 는 각각 독립적으로 수소 또는 OH 이거나, 함께 =CH₂ 또는 =O 를 형성하고;

X, Y, Z, 점선 및 POLY 는 상기 정의된 바와 같다].

화학식 Ia 또는 화학식 Ib 에 있어서, 바람직한 Y 기는 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬 (예컨대, C1-C6 시클로알킬로 치환된 C1-C6 알킬), C2-C6 알케닐 (예컨대, 알릴), 치환된 C2-C6 알케닐 (예컨대, 클로로알릴), C2-C6 알키닐 (예컨대, 프로파질), 치환된 C2-C6 알키닐, C3-C6 시클로알킬, 및 치환된 C3-C6 시클로알킬이 포함된다.

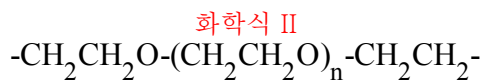
알고 있는 바와 같이, 사용된 특정 Y, Z, R₁ 및 R₂ 기는 본 발명의 중합체 공액을 형성하는 데 사용된 특정 아편양 길항제에 의존할 것이다. 바람직한 아편양 길항제에는 날록손 또는 그의 유도체 (즉, Y=알릴, Z=OH, R₁ 및 R₂ 는 함께 =O 를 형성하고, 임의적인 이중결합은 없음), 날부핀 또는 그의 유도체 (즉, Y=(시클로부틸)메틸, Z=OH, R₁=H, R₂=OH, 임의적인 이중결합은 없음), 날메펜 또는 그의 유도체 (즉, Y=(시클로프로필)메틸, Z=OH, R₁ 및 R₂ 는 함께 =CH₂ 를 형성하고, 임의적인 이중결합은 없음), 날트렉손 또는 그의 유도체 (즉, Y=(시클로프로필)메틸, Z=OH, R₁ 및 R₂ 는 함께 =O 를 형성하고, 임의적인 이중결합은 없음), 및 날로르핀 또는 그의 유도체 (Y=알릴, Z=H, R₁=H, R₂=OH, 임의적인 이중결합이 존재함)가 포함된다.

본 발명의 중합체 공액은 그 자체로, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있으며, 본원의 본 발명의 중합체 공액에 대한 지칭은 어느 것이나 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로 의도된다. 사용되는 경우, 중합체 공액의 염은 약리학적으로 및 약제학적으로 모두 허용가능해야 하지만, 비-약제학적으로 허용가능한 염은 자유 활성 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 데 편리하게 사용될 수 있으며, 본 발명의 범위로부터 제외되지 않는다. 상기 와 같은 약리학적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염은, 문헌에 상세 설명된 표준 방법을 사용하여 중합체 공액과 유기산 또는 무기산과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 유용한 염의 예로는 하기 산으로부터 제조된 것들을 포함하나, 여기에 국한되지는 않는다: 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 말론산, 석신산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산 등. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 카르복실산 기의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염으로서 제조될 수 있다.

A. 중합체 주쇄

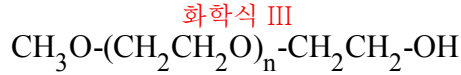
일반적으로, 공액의 수용성의 비-펩티드성 중합체 부분은 비독성이고 생체적합성(biocompatible)이어야 하며, 이는 중합체가 유해하지 않게 생체 조직 또는 생물과 공존할 수 있음을 의미한다. 중합체 공액을 참조할 때에는, 중합체가 본 발명에서의 사용에 적당한 것으로 본원에 기술된 것과 같은, 수용성의 비-펩티드성 중합체의 다수 중 아무 것이나 될 수 있음을 유념해야 한다. 바람직하게는, 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG)가 중합체 주쇄이다. 용어 PEG는, 선형 형태 (예컨대, 알콕시 PEG 또는 이작용기성 PEG), 분지형 또는 복수-가지(multi-arm) 형태 (예컨대, 말단분기형 PEG 또는 폴리올 핵에 결합된 PEG), 웬던트 PEG, 또는 덜 바람직하게는 분해성 연결체를 갖는 PEG를 포함한 다수의 형상 또는 형태 중 임의의 것인 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함하며, 이에 대해서는 하기에 보다 상세히 설명할 것이다.

가장 단순한 형태로는, PEG 는 하기의 화학식을 갖는다:



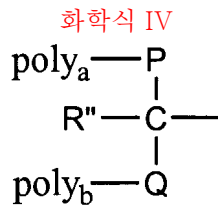
[식 중, n 은 약 2 내지 약 45, 통상적으로 약 2 내지 약 20 이다].

상기한 바와 같이, 말단-보호된 중합체, 즉 비교적 불활성인 기로써 보호된 하나 이상의 말단을 갖는 중합체 (예컨대, 알콕시)가 본 발명의 중합체로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 메톡시-PEG-OH, 또는 간단하게 mPEG 는, 중합체의 한쪽 말단이 메톡시기인 반면, 다른 쪽 말단은 화학적 개질이 용이한 히드록실기인 PEG 의 형태이다. mPEG 의 구조를 하기에 나타낸다:



[식 중, n 은 상기한 바와 같다].

본원에 참고문헌으로서 전체가 인용된 미국특허 제 5,932,462 호에 기재된 것과 같은 복수-가지 또는 분지형 PEG 분자가 또한 PEG 중합체로서 사용될 수 있다. 일반적으로 말하자면, 복수-가지 또는 분지형 중합체는, 아편양 길항제와 같은 하나의 활성 부분에, 개입된 연결 원자를 통해 직접적으로 또는 간접적으로 공유결합된, 중심 분지점 (예를 들면, 하기 구조에서의 C)으로부터 뻗어나온 둘 이상의 중합체 "가지"를 갖는다. 예를 들면, 예시적인 분지형 PEG 중합체는 하기의 구조를 가질 수 있다:



[식 중:

poly_a 및 poly_b 는 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)과 같은 PEG 주쇄이고;

R'' 은 H, 메틸 또는 PEG 주쇄와 같은 비반응성 부분이며;

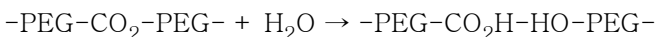
P 및 Q 는 비반응성 연결체이다].

바람직한 구현예에서, 분지형 PEG 중합체는 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)-이치환된 라이신이다.

PEG 중합체는 대안적으로 말단분기형 PEG를 포함할 수 있다. 일반적으로 말하자면, 말단분기된 구조를 갖는 중합체는 중합체 사슬이 중합체 내 가수분해적으로 안정성인 분지점으로부터 뻗어나온 공유 연결체를 통해 둘 이상의 활성체에 결합되어 있는 것을 특징으로 한다. 말단분기형 PEG의 예는 PEG-YCHZ₂ 이며, 여기서 Y 는 연결 기이고, Z 는 아편양 길항제로의 공유결합을 위한 활성화된 말단 기, 예컨대 알데히드 기가 한정된 길이의 원자 사슬에 의해 CH 에 연결된 것이다. 본원에 참고문헌으로서 그 내용이 인용된 국제출원 제 PCT/US99/05333 호는, 본 발명에 사용할 수 있는 다양한 말단분기형 PEG 구조를 개시한다. Z 작용기를 분지 탄소 원자에 연결하는 원자 사슬은 결합기 (tethering group)로서 작용하며, 예를 들면 알킬 사슬, 에테르 연결체, 에스테르 연결체, 아마이드 연결체 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

PEG 중합체는, 카르복실과 같은 반응성 기를 갖는 펜던트 PEG 분자가 PEG 사슬의 말단보다는 PEG 주쇄의 길이를 따라 공유결합된 것일 수 있다. 반응성 펜던트 기는 PEG 주쇄에 직접적으로, 또는 알킬렌기와 같은 연결 부분을 통해 결합될 수 있다.

상술한 PEG의 형태 외에도, 상기 중합체는 또한 상기 언급한 중합체 중 어느 것이나 포함하여, 중합체 주쇄 내의 하나 이상의 약하거나 분해가능한 연결체를 사용하여 제조될 수 있으나, 상기 구현예는 본 발명의 공액으로서는 다소 덜 바람직하다. 예를 들면, PEG는 주쇄 내의 에스테르 연결체를 가수분해 처리하여 제조될 수 있다. 하기에 나타난 바와 같이, 상기 가수분해는 중합체가 저분자량의 단편들로 분열하게 한다:



중합체 주쇄 내의 분해가능한 연결체로서 유용한 기타 가수분해적으로 분해가능한 연결체에는 카보네이트 연결체; 예를 들면, 아민과 알데히드의 반응으로부터 수득되는 이민 연결체 (예컨대, 본원에 참고문헌으로서 인용된 Ouchi 등의 Polymer Preprints, 38(1):582-3 (1997) 참조); 예를 들면, 알코올이 인산 기와 반응하여 형성된 인산 에스테르 연결체; 통상 히드라자이드와 알데히드의 반응에 의해 형성되는 히드라존 연결체; 통상 알데히드와 알코올 사이의 반응에 의해 형

성되는 아세탈 연결체; 예를 들면, 포름산염과 알코올 사이의 반응에 의해 형성되는 오르토 에스테르 연결체; 예를 들면, PEG와 같은 중합체의 말단에 있는 아민기와 펩티드의 카르복실기에 의해 형성된 펩티드 연결체; 및 예를 들면, 예컨대 중합체의 말단에 있는 포스포아미다이트 기와 올리고뉴클레오타이드의 5' 히드록실기에 의해 형성되는 올리고뉴클레오타이드 연결체가 포함된다.

용어 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 PEG가 상기 모든 형태의 PEG를 나타내거나 포함한다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

앞서 언급한 바와 같이, 다양한, 비-펩티드성이고 수용성인 일작용기성, 이작용기성 또는 다작용기성 중합체 중 임의의 것은 또한 본 발명에 따른 공액의 형성에 사용될 수 있다. 중합체 주쇄는 선형일 수 있거나, 상술한 형태 중 임의의 것 (예를 들면, 분지형, 말단분기형 등)일 수 있다. 적당한 중합체의 예에는 기타 폴리(알킬렌 글리콜), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α -히드록시산), 폴리(아크릴산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 전체가 본원에 참고문헌으로서 인용된 미국특허 제 5,629,384 호에 기재된 것과 같은 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물이 포함된다. PEG 외에도, 폴리(아크릴산)이 바람직한 중합체 중인데, 이는 막 표면 수용체에 대한 공액된 길항제의 결합에 유리할 수 있는, 점액에 대한 점착성의 공지된 특성을 가지기 때문이다.

B. 중합체 주쇄와 아편양 길항제 사이의 연결체

아편양 길항제와 중합체 주쇄 사이의 연결체 (즉, 화학식 I에서 X)는 중합체의 반응성 작용기와 아편양 길항제 분자 상의 작용기와의 반응으로부터 수득된다. 특정 연결체는 이용되는 작용기의 구조에 의존할 것이며, 전형적으로 아편양 길항제 분자에 함유된 작용기에 의해 지배될 것이다. 예를 들면, 아미드 연결체는 말단 카르복실산기를 갖는 중합체 또는 그의 활성 에스테르와 아민기를 갖는 아편양 길항제와의 반응에 의해 형성될 수 있다. 대안적으로는, 설파이드 연결체는 티올기의 말단을 갖는 중합체와 히드록실기를 갖는 아편양 길항제와의 반응에 의해 형성될 수 있다. 또다른 구현예에서는, 아민 연결체가 아미노-말단의 중합체와 히드록실기를 갖는 아편양 길항제와의 반응에 의해 형성된다. 사용되는 특정 커플링 화학은 아편양 길항제의 구조, 아편양 길항제 내의 여러 개의 작용기의 잠재적 존재, 보호/탈보호 단계의 필요성, 분자의 화학적 안정성 등에 의존할 것이며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 중합체 공액의 제조에 유용한 연결반응 화학에 대한 예는, 예를 들면 [Wong, S.H. 저 (1991), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press 출판, Boca Raton, FL] 및 [Brinkley M. 저 (1992) "A Brief Survey of Methods for Preparing Protein Conjugates with Dyes, Haptens, and Crosslinking Reagent's, Bioconjug. Chem., 3, 2013]에서 찾을 수 있다.

연결체는 바람직하게는 가수분해적으로 안정하여, 환자에게 투여 후 아편양 길항제의 방출을 방지함으로써, 장관 장벽을 통과하여 혈류 내로 길항제가 전달될 가능성을 감소시킨다. 일단 혈류 내에 들어가면, 길항제가 뇌혈관 장벽을 통과할 가능성이 증가되고, 물론 특정 아편양 길항제의 사항에 따라, 아편양 제제의 진통 효과에 네거티브한 영향을 미친다. 예시적인 가수분해적으로 안정성인 연결체에는 아미드, 아민, 카르바메이트, 에테르, 티오에테르 및 우레아가 포함된다.

X 연결체는 전체적으로, 전체 길이가 1 내지 약 20 개의 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10 개의 원자인, 중합체와 아편양 길항제 분자 사이의 임의 연결체를 포함하는 것으로 의도된다.

상기 화학식 Ia에서, X 연결체는 바람직하게는 2차 아민 또는 아미드 연결체이다. 화학식 Ia의 한 구현예에서는, X가 화학식 -NH-(CHR₀)_m-O- 또는 -NH-C(O)-(CHR₀)_n-O- [식 중, m은 1-12, 바람직하게는 1-4 (즉, 1, 2, 3 또는 4)이며, 각각의 R₀은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬 (예컨대, 메틸 또는 에틸)이다]를 갖는다. 상기 화학식 Ib에서는, X 연결체가 바람직하게는 에테르 또는 티오에테르 연결체 (즉, X = O 또는 S)와 같은 헤테로원자이다.

C. 아편양 길항제

본원에 정의된 바와 같이, "아편양 길항제"는, 한 아편양 제제 수용체류에 대해서는 길항제로서 작용하고 또다른 수용체류에 대해서는 효현제로서 작용하는 소위 "효현제-길항제" 분자 (예컨대, 날로르핀 또는 펜타조신)를 포함하는, 하나 이상의 아편양 제제 수용체류에서의 아편양 효현제의 작용을 차단하는 임의의 분자이다. 아편양 길항제는 바람직하게는 어떤 아편양 제제 수용체류에 대한 효현제 활성도 나타내지 않으며, 바람직하게는 μ -수용체에 대해 길항제 활성을 나타낸다. 많은 아편양 길항제가, N17 위치에 보다 큰 탄화수소가 결합되어 있다는 것을 제외하고는, 가장 근접한 효현제 유사체와 구조적으로 유사하다. 예를 들면, 날로르핀은, 모르핀의 N17 메틸기가 알릴기로 대체된 것을 제외하고는, 모르핀과 구조적으로 동일하다. 적당한 아편양 길항제에는 부프레노르핀, 시클라조신, 시클로르핀, 날록손, N-메틸날록손, 날트렉손, N-메틸날트렉손, 날메펜, 6-아미노-6-데스옥소-날록손, 레발로르핀, 날부핀, 날트렌돌, 날트린돌, 날로르핀, 노르-비날도르핀, 옥실로르핀, 펜타조신, 미국특허 제 5,159,081 호; 제 5,250,542 호; 제 5,270,328 호; 및 제 5,454,171 호 (모두가 본원에 참고문헌으로 인용됨)에 기재된 것과 같은 피페리딘-N-알킬카르복실레이트 아편양 길항제, 아편양 길항제 폴리펩티드 (R.J. Knapp, L.K. Vaughn 및 H.I. Yamamura 저, "The Pharmacology of Opioid Peptides", L.F. Tseng 편저, 제 15면, Harwood Academic Publishers 출판 (1995)에 기재된 것과 같은 것), 및 이들의 유도체 및 혼합물이 포함되나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

D. 아편양 길항제의 중합체 공액의 형성 방법

본 발명의 중합체 공액은, 활성화된 PEG와 같은 활성화된 중합체를 생물학적 활성제에 공유결합시키는 공지 기법을 사용하여 형성될 수 있다 (예를 들면, POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY AND BIOLOGICAL APPLICATIONS, American Chemical Society 출판, Washington, DC (1997) 참조). 일반적인 방법에는, 아편양 길항제 분자의 작용기와의 반응, 및 반응성 중합체와 아편양 길항제의 용액 중 공유결합된 공액을 형성하는 반응에 적합한 작용기를 갖는 반응성 중합체를 선택하는 것이 포함된다.

중합체의 작용기의 선택은, 부분적으로는 아편양 길항제 분자 상의 작용기에 의존할 것이다. 중합체의 작용기는 바람직하게는 아편양 길항제와 중합체 사이에 가수분해적으로 안정성인 연결체를 형성하도록 선택된다. 아편양 길항제 분자로의

커플링에 적합한 본 발명의 중합체는 통상 하기와 같은 말단 작용기를 가질 것이다: N-석신이미딜 카보네이트 (예를 들면, 미국특허 제 5,281,698 호, 제 5,468,478 호 참조), 아민 (예를 들면, Buckmann 등 저, Makromol. Chem. 182:1379 (1981), Zalipsky 등 저, Eur. Polym. J. 19:1177 (1983) 참조), 히드라자이드 (예를 들면, Andresz 등 저, Makromol. Chem. 179:301 (1978) 참조), 석신이미딜 프로피오네이트 및 석신이미딜 부타노에이트 (예를 들면, Olson 등 저, Poly(ethylene glycol) Chemistry & Biologicla Applications pp. 170-181, Harris & Zalipsky 편저, ACS 출판, Washington, DC, 1997 참조; 또한 미국특허 제 5,672,662 호 참조), 석신이미딜 석시네이트 (예를 들면, Abuchowski 등 저, Cancer Biochem. Biophys. 7:175 (1984) 및 Joppich 등 저, Makromol. Chem. 180:1381 (1979) 참조), 석신이미딜 에스테르 (예를 들면, 미국특허 제 4,670,417 호 참조), 벤조트리아졸 카보네이트 (예를 들면, 미국특허 제 5,650,234 호 참조), 글리시딜 에테르 (예를 들면, Pitha 등 저, Eur. J. Biochem. 94:11 (1979), Elling 등 저, Biotech. Appl. Biochem. 13:354 (1991) 참조), 옥시카르보닐이미다졸 (예를 들면, Beauchamp 등 저, Anal. Biochem. 131:25 (1983), Tondelli 등 저, J. Controlled Release 1:251 (1985) 참조), p-니트로페닐 카보네이트 (예를 들면, Veronese 등 저, Appl. Biochem. Biotech., 11:141 (1985); 및 Sartore 등 저, Appl. Biochem. Biotech., 27:45 (1991) 참조), 알데히드 (예를 들면, Harris 등 저, J. Polym. Sci. Chem. Ed. 22:341 (1984), 미국특허 제 5,824,784 호, 미국특허 제 5,252,714 호 참조), 말레이미드 (예를 들면, Goodson 등 저, Bio/Technology 8:343 (1990), Romani 등 저, Chemistry of Peptides and Proteins 2:29 (1984), 및 Kogan 저, Synthetic Comm. 22:2417 (1992) 참조), 오르토퍼리딜-디설파이드 (예를 들면, Woghiren 등 저, Bioconj. Chem. 4:314 (1993) 참조), 아크릴로일 (예를 들면, Sawhney 등 저, Macromolecules, 26:581 (1993) 참조), 비닐설폰 (예를 들면, 미국특허 제 5,900,461 호 참조). 상기 모든 문헌은 본원에 참고문헌으로서 인용되었다.

실시에 1-4 에 예시된 특정 구현예에서, 날룩손 또는 날트렉손의 케톤기는, Jiang 등에 의해 기술된 방법 (J. Med. Chem., 1977, 20:1100-1102)을 사용하여, 환원성 아민화 반응을 거쳐 날룩손 또는 날트렉손의 아미노 유도체를 형성한다. 아미노 유도체는 이어서 (i) 환원제의 존재 하에서 알데히드-말단을 갖는 중합체와 반응하여 2차 아민 연결체를 형성하거나, 또는 (ii) 활성 에스테르-말단을 갖는 중합체와 반응하여 아마이드 연결체를 형성한다.

중합체 공액 생성물은 상기 유형의 생물학적으로 활성인 공액을 위한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 정제 수집될 수 있다. 통상, 중합체 공액은 침전에 이은 여과 및 건조에 의해 분리된다.

E. 예시적인 공액 구조

이제 본 발명의 공액의 보다 구체적인 구조적 구현예를 설명하는데, 이 모두는 상기 화학식 I 의 구조에 포함되는 것으로 의도된다. 하기에 나타낸 특정 구조는 단지 예시적인 구조로서 나타내어지며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

본 발명의 선형 중합체의 구현예는 하기에 나타낸 바와 같이 구조적으로 나타낼 수 있다:

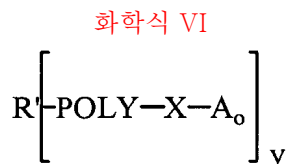


[식 중, POLY는 수용성의 비-펩티드성 중합체 주쇄이고, R 은 말단보호기 또는 작용기이며, X 및 A₀ 는 상기 정의된 바와 같다]. 한 바람직한 구현예에서, R 은 메톡시, POLY는 폴리(에틸렌 글리콜), X 는 아마이드, 아민, 카르바메이트, 설파이드, 에테르, 티오에테르 또는 우레아와 같은 가수분해적으로 안정성인 연결체이며, A₀ 는 상기 화학식 Ia 또는 화학식 Ib 에 나타낸 구조를 갖는다.

R 기는 비교적 불활성인 말단보호기, 예컨대 알콕시 (예컨대, 메톡시 또는 에톡시), 알킬, 벤질, 아릴 또는 아릴옥시 (예컨대, 벤질옥시)일 수 있다. 대안적으로, R 기는 또다른 아편양 길항제와 같은 생물학적으로 활성인 분자 상의 작용기와 용이하게 반응할 수 있는 작용기일 수 있다. 예시적인 작용기에는 히드록실, 활성 에스테르 (예컨대, N-히드록시석신이미딜 에스테르 또는 1-벤조트리아졸릴 에스테르), 활성 카보네이트 (예컨대, N-히드록시석신이미딜 카보네이트 및 1-벤조트리아졸릴 카보네이트), 아세트알, 알데히드, 알데히드 히드레이트, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 활성 설폰, 아민, 히드라자이드, 티올, 카르복실산, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 말레이미드, 비닐설폰, 디티오피리딘, 비닐피리딘, 요오도아세트아미드, 에폭사이드, 글리옥살, 디온, 메실레이트, 토실레이트 또는 트레실레이트가 포함된다.

화학식 V 의 동종 이작용기성 구현예에서는, R 이 -X-A₀ {식 중, X 및 A₀ 는 상기 정의된 바와 같다}의 구조를 갖는다.

본 발명의 중합체 공액의 복수-가지(multi-arm) 구현예의 한 예는 하기의 구조를 갖는다:



[식 중, 각각의 POLY는 수용성의 비-펩티드성 중합체 주쇄이고, R'는 중심 핵 분자이고, y는 약 3 내지 약 100, 바람직하게는 3 내지 약 25이며, X 및 A₀는 상기 정의된 바와 같다]. 핵 부분인 R'은 폴리올, 폴리아민, 및 알코올 및 아민기의 조합을 갖는 분자로 이루어진 군에서 선택된 분자의 잔기이다. 중심 핵 분자의 특징에는 글리세롤, 글리세롤 올리고머, 펜타에리트리톨, 소르비톨 및 라이신이 포함된다.

중합 핵 분자는 바람직하게는 중합체 결합에 사용될 수 있는 3 개 이상의 히드록실기를 갖는 폴리올 잔기이다. "폴리올"이란 사용할 수 있는 히드록실기를 여러 개 함유하는 분자이다. 중합체 가지의 목적하는 수에 따라, 폴리올은 통상적으로 3 내지 약 25 개의 히드록실기를 포함할 것이다. 폴리올은 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서, 다른 보호되거나 보호되지 않은 작용기를 또한 포함할 수 있다. 히드록실기 간의 간격은 폴리올에 따라 달라질 것이나, 각 히드록실기 사이에 통상 1 내지 약 20 개, 바람직하게는 1 내지 약 5 개의 원자, 예컨대 탄소 원자가 있다. 바람직한 폴리올에는 글리세롤, 소르비톨과 같은 환원당, 펜타에리트리톨 및 헥사글리세롤과 같은 글리세롤 올리고머가 포함된다. 21-가지 중합체는 21 개의 사용 가능한 히드록실기를 갖는 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 사용하여 합성될 수 있다. 선택되는 특정 폴리올은 중합체 가지로의 결합에 필요한 히드록실기의 목적하는 수에 의존할 것이다. 상기 특정 구현예에서는, 공액 내 중합체 가지의 수가 증가할수록, 중합체 가지 각각의 분자량 또는 단량체 하위단위의 수가 바람직하게 감소하여, 본 발명에 따른 공액이 바람직한 분자량 범위 내로 유지되도록 한다.

III. 본 발명의 중합체 공액을 포함하는 약학적 조성물

본 발명은 동물 및 인간 모두를 위한 의약 용도를 위한 약학적 제형 또는 조성물을 제공하는데, 이는 하나 이상의 본 발명의 중합체 공액 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 그리고 임의의 기타 치료적 성분, 안정화제 등을 함유한다. 담체(들)는 제형의 다른 성분들과의 상용성의 관점에서 약학적으로 허용가능해야 하며, 그 투여 대상에게 과도하게 해롭지 않아야 한다. 본 발명의 조성물은 또한 중합체성 부형제/첨가제 또는 담체, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 및 히드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 유도체화된 셀룰로스, Ficolls (중합체성 당), 히드록시에틸전분 (HES), 텍스트레이트 (예컨대, 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 및 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜, 및 펙틴을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한 희석제, 완충제, 붕괴제, 증점제, 윤활제, 보존제 (항산화제 포함), 풍미제, 미감차폐제 (taste-masking agent), 무기 염 (예컨대, 염화나트륨), 향생제 (예컨대, 염화벤즈알코늄), 감미제, 대전방지제, 계면활성제 (예컨대, BASF 사의 "TWEEN 20" 및 "TWEEN 80"과 같은 폴리소르베이트, 및 F68 및 F88과 같은 플루로닉), 소르비탄 에스테르, 지질 (예컨대, 레시틴 및 기타 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민과 같은 인지질, 지방산 및 지방 에스테르, 스테로이드 (예컨대, 콜레스테롤)), 및 킬레이트화제 (예컨대, EDTA, 아연 및 기타 적당한 양이온)을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물에서의 사용에 적당한 기타 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 ["Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 제 19 판, Williams & Williams 출판, (1995)], 및 ["Physician's Desk Reference", 제 52 판, Medical Economics 출판, Montvale, NJ (1998)], 및 ["Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3 판, A.H. Kibbe 편저, Pharmaceutical Press 출판, 2000] 에 열거되어 있다.

본 발명의 공액은, 경구, 직장, 국소, 비강, 안약, 또는 비경구 (복강내, 정맥내, 피하 또는 근육내 주사를 포함) 투여에 적당한 것을 포함한 조성물로 제형될 수 있다. 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있으며, 약학 분야에 잘 알려진 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성제 또는 화합물 (즉, 중합체 공액)을, 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 화합물을 액체 담체와 회합시켜 용액 또는 현탁액을 형성시키거나, 또는 대안적으로는 활성 화합물을 고체, 선택적으로 입자성 물질의 형성에 적합한 제형 성분과 회합시킨 후, 허용된다면 제품을 원하는 전달 형태로 성형함으로써 제조할 수 있다. 본 발명의 고체 제형은, 입자성인 경우 통상적으로 크기가 약 1 나노미터 내지 약 500 마이크로미터 범위인 입자를 포함할 것이다. 일반적으로, 정맥내 투여로 의도된 고체 제형에서는, 입자가 약 1 nm 내지 약 10 마이크로미터 범위의 직경을 가질 것이다.

제형 내 중합체 공액의 양은 사용된 특정 아편양 길항제, 그의 공액 형태에서의 활성, 공액의 분자량, 및 투여 형태, 목표 환자 집단, 및 기타 고려 대상과 같은 기타 요소에 따라 달라질 것이며, 일반적으로 당업자에 의해 용이하게 결정될 것이다. 제형 내 공액의 양은, 치료적으로 유효한 양의 아편양 길항제를 이것을 필요로 하는 환자에게 전달하여 아편양 길항제에 수반된 하나 이상의 치료적 효과, 예를 들면 메스꺼움, 변비 또는 가려움증과 같은 아편양 제제 사용에 따른 하나 이상의 부작용 완화를 달성하기에 필요한 양이 될 것이다. 실제로, 상기 양은 특정 공액, 그의 활성, 치료될 상태의 심한 정도, 환자 집단, 제형의 안정성 등에 따라 광범위하게 달라질 것이다. 조성물은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 99 중량% 사이의 공액, 통상적으로 약 2 중량% 내지 약 95 중량%의 공액, 보다 더 통상적으로 약 5 중량% 내지 85 중량%의 공액을 함유할 것이며, 또한 조성물 중에 함유된 부형제/첨가제의 상대적 양에 의존할 것이다. 보다 구체적으로, 조성물은 통상적으로 공액을 하기의 백분율 중 약 하나 이상으로 함유할 것이다: 2 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 20 중량%, 30 중량%, 40 중량%, 50 중량%, 60 중량%, 또는 그 이상.

경구 투여에 적당한 본 발명의 조성물은 캡슐, 교갑(cachet), 정제, 로젠지(lozenge) 등과 같은 분리된 단위로서 제공될 수 있으며, 각각은 소정량의 활성제를 분말 또는 과립; 또는 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 흡인제(draught) 등과 같은 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 현탁액으로서 함유한다.

정제는 하나 이상의 보조 성분과 함께 압착 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압착 정제는, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동성 형태이고, 결합제, 붕괴제, 윤활제, 비활성 희석제, 표면활성제 또는 분산제와 선택적으로 혼합되어 있는 활성 화합물을 적당한 기계로 압착하여 제조할 수 있다. 적당한 담체와 함께 구성된 성형 정제는 적당한 기계로 성형하여 제조할 수 있다.

시럽은, 활성 화합물을 수크로스 및 같은 당의 진한 수용액에 첨가하여 제조할 수 있으며, 여기에는 임의의 보조 성분(들)을 또한 첨가할 수 있다. 상기와 같은 보조 성분에는 풍미제, 적당한 보존제, 당의 결정화 지연제, 및 기타 임의의 성분의 용해도 증가제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 다가 알코올이 포함될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 제형은 편리하게 멸균 수용성 공액 제제를 포함하며, 이는 투여 대상의 혈액과 등장(isotonic)이 되도록 제형될 수 있다.

비강 분무 제형은 보존제 및 등장화제와 함께 활성제의 정제된 수용액을 포함한다. 그러한 제형은 바람직하게는 비강 점막에 적합성인 pH 및 등장 상태로 조정된다.

직장 투여용 제형은 코코아 버터, 또는 수소화 지방 또는 수소화 지방 카르복실산과 같은 적당한 담체와 함께 좌약으로서 제공될 수 있다.

안약 제형은, pH 및 등장 인자가 눈에 맞도록 바람직하게 조정되는 것을 제외하고는, 비강 분무와 유사한 방법으로 제조된다.

국소용 제형은, 활성 화합물이 미네랄 오일, 석유, 폴리히드록시 알코올 또는 국소용 제형에 사용되는 기타 베이스와 같은 하나 이상의 매질에 용해되거나 현탁되어 있다. 상기 언급한 바와 같은 기타 보조 성분의 첨가가 바람직할 수도 있다.

흡입에 의한, 에어로졸로서의 투여에 적합한 약학적 제형이 또한 제공될 수 있다. 이러한 제형은 목적하는 중합체 공액 또는 그의 염의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 목적하는 제형은 작은 챔버에 넣어져 분무될 수 있다. 분무는 압축 공기에 의해, 또는 초음파 에너지에 의해, 공액 또는 그의 염을 함유하는 액적 또는 고체 입자가 다수 형성되도록 하여 달성될 수 있다.

IV. 중합체 공액을 사용하는 방법

본 발명의 중합체 공액은, 임의의 동물, 특히 인간을 포함한 포유동물에서 아편양 길항제에 반응하는 임의적 상태의 치료에 사용될 수 있다. 치료를 위한 바람직한 상태는, 메스꺼움, 변비 또는 가려움증과 같은 아편양 제제의 사용에 수반되는 임의의 부작용이다. 대안적으로는, 본 발명의 중합체는 아편양 제제의 사용의 부작용을 방지하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다. 치료 방법에는, 포유동물에 상술한 바와 같은 아편양 길항제의 중합체 공액을 함유하는 조성물 또는 제형을 치료적으로 유효한 양으로 투여하는 것이 포함된다. 임의의 특정 공액의 치료적으로 유효한 투여량은 공액에 따라, 환자에 따라 어느 정도 달라질 것이며, 환자의 상태, 사용된 특정 아편양 길항제의 활성 및 전달 경로와 같은 요소에 의존할 것이다. 알고 있는 바와 같이, 아편양 길항제의 중합체 공액이 비공액된 모체 분자와 비교하여 감소된 길항제 활성을 갖는다면, 감소된 활성을 상쇄시키기 위해 더 많은 투여량을 사용할 수 있다. 일반적인 제시로서, 약 0.5 내지 약 100 mg/체중의 kg, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 20 mg/체중의 kg의 투여량이 치료적 효능을 가질 것이다. 다른 약학적 활성제와 공동적으로 투여되는 경우, 심지어는 더 적은 양의 중합체 공액으로도 치료적으로 유효할 수 있다.

중합체 공액은 1 일 1 회 또는 수 회 투여될 수 있다. 치료 기간은 2 내지 3 주의 기간 동안 1 일 1 회일 수 있으며, 몇 개월 또는 몇 년의 기간동안 계속될 수도 있다. 일일 투여량은, 하나의 개별적 투여 단위 또는 몇 개의 더 작은 투여 단위의 형태인 1 회 투여량으로 투여되거나, 또는 일정 간격으로 세분화된 투여량을 수회 투여할 수 있다.

중합체 공액은 아편양 효현제와 공동으로 투여될 수 있으며, 이는 중합체 공액 및 아편양 효현제가 동시에 투여되거나, 또는 아편양 효현제 및 중합체 공액 모두가 임의의 순서로 짧은 시간 간격 내에 투여됨을 의미한다. 바람직하게는, 아편양 효현제 및 중합체 공액이 동시에, 또는 약 1 시간 간격으로, 보다 바람직하게는 약 30 분 간격으로, 보다 더 바람직하게는 약 15 분 간격으로 (임의의 순서로) 투여된다. 당업계에 알려진 바와 같이, 아편양 효현제 및 중합체 공액이 공동으로 투여되는 경우, 상기 두 치료제는 동일한 제형 (즉, 동일한 투여 단위로)으로 투여될 수 있다.

경구 전달이 아편양 효현제 및 본 발명의 중합체 공액 모두를 위해 바람직한 투여 경로이다. 그러나, 양 치료제는 다른 경로를 사용하여도 전달될 수 있고, 상이한 투여 경로가 각 치료제에 대해 사용될 수도 있다. 예를 들면, 아편양 효현제는 정맥내로 전달될 수 있고, 본 발명의 중합체 공액은 경구 전달될 수 있다.

본원에서 사용된 "아편양 효현제"는, 부분적 효현제 (즉, 모든 아편양 수용체류에 대해 활성을 갖지는 않는 화합물) 및 효현제-길항제 (즉, 한 수용체류에서는 효현제 활성을 나타내고 다른 수용체류에서는 길항제 활성을 나타내는 화합물)를 포함하여, 하나 이상의 아편양 제제 수용체류를 활성화시키는 아편의 임의적 천연 또는 합성 알칼로이드이다. 아편양 효현제는 페난트렌 (예컨대, 모르핀) 또는 벤질이소퀴놀린 (예컨대, 파파베린)과 같은 천연 알칼로이드, 반-합성 유도체 (예컨대, 히드로모르폰), 또는 다양한 부류의 합성 유도체 중 임의의 것 (예컨대, 페닐피페리딘, 벤즈모르핀, 프리오피오나닐라이드 및 모르피난)일 수 있다. 예시적인 아편양 효현제에는 알펜타닐, 브레마조신, 부프레노르핀, 부토르판올, 코데인, 시클라조신, 데조신, 디아세틸모르핀 (즉, 헤로인), 디히드로코데인, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르판올, 메페리딘 (페티딘), 메타돈, 모르핀, 날부핀, 노스카핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베린, 펜타조신, 페티딘, 페나조신, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 테바인 및 트라마돌이 포함된다. 바람직하게는, 아편양 효현제는 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 히드로코돈, 디히드로코데인, 프로폭시펜, 펜타닐 및 트라마돌로 이루어진 군에서 선택된다.

실시예

V. 실시예

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되나, 본 발명을 한정하는 것으로 여겨져서는 안 된다. 예를 들면, mPEG가 본 발명을 설명하는 예로서 사용되나, PEG의 다른 형태 및 본 발명의 실시예 유용한 유사 중합체도 상기한 바와 같이 본 발명에 포함된다.

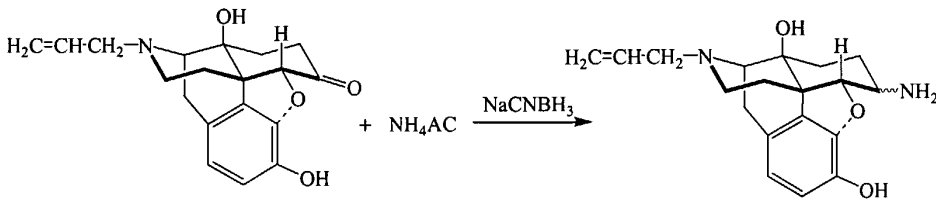
첨부된 실시예에서 지칭되는 모든 PEG 시약은 Huntsville, AL 의 Shearwater Corporation 사에서 입수가 가능하다. 모든 ¹H NMR 데이터는 Bruker 사에서 제조한 300 또는 400 MHz NMR 분광계로 측정되었다.

실시예 1-4 는 mPEG를 중합체 주쇄로 사용하고, 6-아미노-6-데스옥소-날록손을 아편양 길항제로서 사용한 중합체 공액의 형성방법을 설명한다. 실시예 1 및 3 은 중합체 주쇄와 아편양 길항제 사이의 가수분해적으로 안정성인 2차 아민 연결체의 형성을 설명한다. 실시예 2 및 4 는 중합체 주쇄와 아편양 길항제 사이의 가수분해적으로 안정성인 아마이드 연결체의 형성을 설명한다. 6-아미노-6-데스옥소-날록손이 두 개의 에피머(epimer), 알파 및 베타의 혼합물로서 존재함에 주목한다. 양 에피머 모두가 활성인 것으로 여겨지며, 따라서 두 에피머의 혼합물이 사용될 수 있다. 그러나, 하기에 예시되지는 않았으나, 두 에피머는 당업계에서 공지된 분리 방법을 사용하여 분리될 수 있다.

실시예 1

6-mPEG (550 Da)-NH-6-데스옥소-날록손 (6-에피머의 혼합물)의 제조

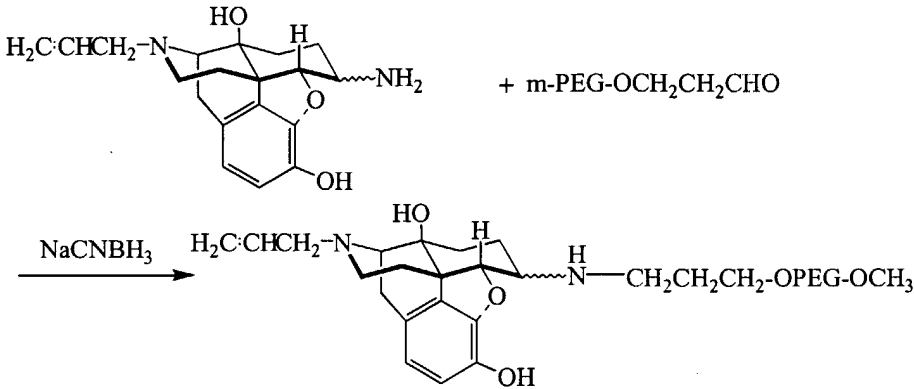
A. 6-아미노-6-데스옥소-날록손 (6-아미노 에피머의 혼합물)의 합성



Jiang 등 (J. Med. Chem. 20: 1100-1102, 1977)의 방법과 유사한 방법에 의해 날록손을 환원성 아미노화 반응시켰다. 질소 하에서, 메탄올 (50 ml)에 용해된 날록손 (7.4 g)과 암모늄 아세테이트 (15.4 g)의 혼합물에 NaCNBH₃ (1.4 g)의 메탄올 용액 (40 ml)을 첨가하였다. 수득한 용액을 진한 HCl로써 pH 7.0 으로 조정하고, 20 시간 동안 교반하고, 진한 HCl을 첨가하여 pH 1 로 산성화시켰다. 용매를 제거하고 잔류물을 물에 용해시킨 후, 수용액을 클로로포름으로 추출하여 수불용성 물질을 제거한 후, Na₂CO₃ 로써 pH 9.0 으로 조정하였다. 혼합물을 NaCl 로 포화시키고, CHCl₃ 로 추출하였다. CHCl₃ 상을 Na₂SO₄ 로써 건조시키고, 증발 건조시켰다. 오일성 잔류물을 60 ml의 메탄올에 용해시키고, 진한 HCl 로써 pH 1.0 으로 산성화시키고, 46에서 밤새 방치하였다. 용매를 증발 건조시키고, 잔류물을 진공 하에서 건조시켰다.

수율: 7.13 g. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.56 ppm 및 6.52 ppm (1H 각각 두 개의 이중선, 방향족 H), 6.83 ppm (1H 다중선, 올레핀성 H), 6.5.18 ppm (2H 다중선, 올레핀성 H), 6.5.01 ppm (1H 단일선), 6.4.76 ppm (1H 단일선).

B. 6-mPEG (550 Da)-NH-6-데스옥소-날록손 (6-에피머의 혼합물)의 제조

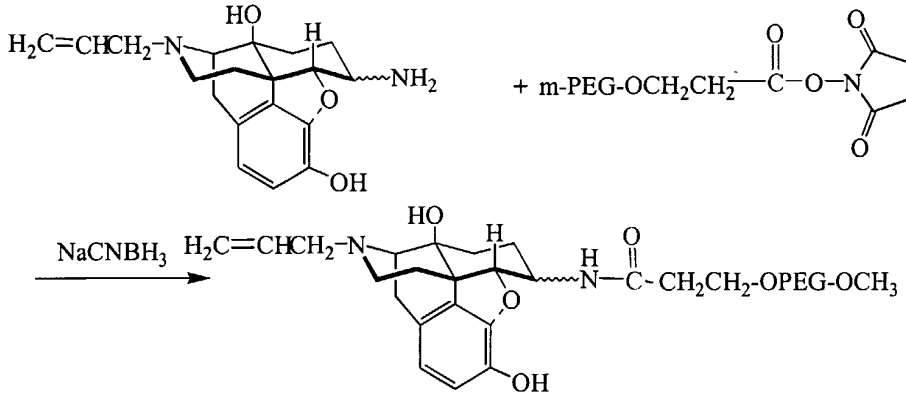


아르곤 하에서, 탈이온수 (25 ml)에 용해된 mPEG-550-알데히드 (Shearwater Corporation 사, M.W. 550 Da, 2.0 g, 3.3 mmol)와 (단계 A로부터의) 6-NH₂-날록손 · 2HCl (1.6 g, 4.0 mmol)의 혼합물에, NaCNBH₃ (0.15 g, 2.4 mmol)의 수용액 (20 ml)를 첨가하였다. 수득한 용액을 아르곤 하에서 실온에서 밤새 (18 시간) 교반하였다. 이어서, 용액을 탈이온수 (350 ml)로써 의석시키고, 진한 HCl 로써 pH 1 로 산성화시키고, CHCl₃ (3 × 150 ml)로써 세척하여 결합되지 않은 PEG를 제거하였다. 상기 수성상에 Na₂HPO₄ (6.0 g, 42 mmol, ~100 mM)을 첨가하고, pH를 NaOH 로써 6.0 으로 조정하고, 수득한 용액을 CHCl₃ (3 × 200 ml)로써 추출하였다. CHCl₃ 추출물을 합하고, pH 6.5의 인산염 완충액 (100 mM, 3 × 200 ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 진공 하에서 증발시키고, 진공 하에서 2 일간 건조시켰다. 순수 공액을 담황색 액체 (1.3 g, 1.4 mmol, 42 % 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ6.51-6.74 (2H, 다중선, 날록손의 방향족 양성자); 5.72-5.85 (1H, 다중선, 날록손의 올레핀성 양성자); 5.16 (2H, 삼중선, 날록손의 올레핀성 양성자); 4.76 및 4.46 (1H, 두 개의 이중선, α 및 β 날록손의 C₅ 양성자); 3.64 (~57H, 다중선, PEG); 3.38 (3H, 단일선, PEG의 메톡시 양성자); 1.34-3.12 (20H, 다중선, 날록손 및 PEG의 양성자) ppm.

실시예 2

6-mPEG (550 Da)-CONH-6-데스옥소-날록손 (6-에피머의 혼합물)의 제조

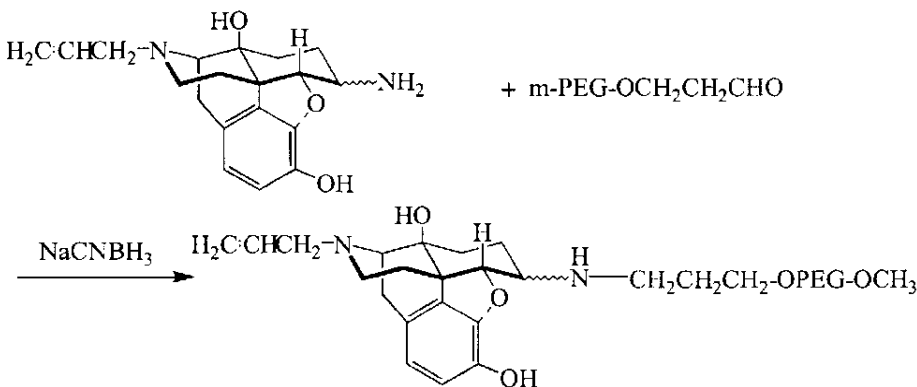


아르곤 하에서, mPEG(550) N-석신이미딜 프로피오네이트 (Shearwater Corporation, 4.0 g, 5.5 mmol) 및 (실시예 1의 단계 A로부터의) 6-아미노-6-데스옥소-날록손 (2.0 g, 6.1 mmol)을 CHCl₃ (50 ml)에 용해시켰다. 상기 용액을 아르곤 하에서 실온에서 밤새 (20 시간) 교반하였다. CHCl₃ (250 ml)을 첨가하고, 용액을 pH 1의 HCl 용액 (3 × 200 ml)으로 추출하였다. 합한 수성 추출물을 CHCl₃ (3 × 200 ml)로 추출하였다. CHCl₃ 추출물을 합하고, pH 5.5의 인산염 완충액 (50 mM, 3 × 200 ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 회전식 증발기로써 모두 제거하고, 수득한 생성물을 진공 하에서 2 일간 건조시켜, 순수한 m-PEG-550-CONH-날록손 공액을 무색 액체 (3.5 g, 3.7 mmol, 66 % 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ7.12 및 6.88 (1H, 두 개의 이중선, α 및 β 공액의 NHCO); 6.50-6.71 (2H, 다중선, 날록손의 방향족 양성자); 5.72-5.87 (1H, 다중선, 날록손의 올레핀성 양성자); 5.17 (2H, 삼중선, 날록손의 올레핀성 양성자); 4.58 및 4.40 (1H, 두 개의 이중선, α 및 β 날록손의 C₅ 양성자); 3.64 (~54H, 다중선, PEG); 3.38 (3H, 단일선, PEG의 메톡시 양성자); 0.83-3.13 (14H, 다중선, 날록손의 양성자) ppm.

실시예 3

mPEG(2000 Da)-6-데스옥소-날록손의 합성



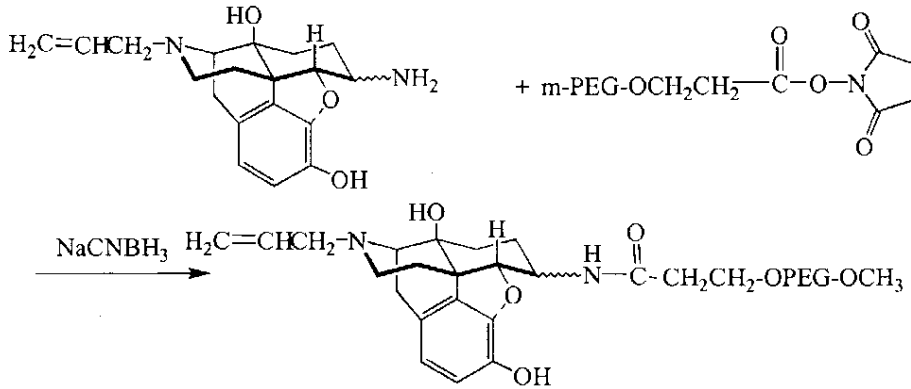
0.1 M 인산염 완충액 pH 6.5)에 용해된 (실시예 1의 단계 A로부터의) 6-아미노-6-데스옥소날록손.2HCl (0.6 g) 및 mPEG(2000 Da)-프로피온알데히드 (6.0 g)의 혼합물에 NaCNBH₃ 의 인산염 완충 용액 (pH 6.5, 5 ml)을 첨가하였다. 수득한 용액을 아르곤 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 500 ml로 희석시키고, NaCl 로 포화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 증발시키고, 에틸 에테르로써 침전시켰다. 생성물을 진공 하에서 밤새 건조시켰다. 수율: 5.63 g, GPC: 공액의 ~25 %.

혼합 생성물을 Poros 50 HS 수지 (100 ml)를 사용하여 양이온 교환 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 혼합물을 200 ml의 탈이온수에 용해시키고, 양이온 교환 칼럼 (3.5 × 28 cm)에 하중하였다. 칼럼을 500 ml의 탈이온수로 세척한 후, 1N NaCl 용액 (500 ml)을 사용하여 칼럼을 용출하였다. DCM으로 추출하고, 증발시키고, Et₂O 로써 침전시켜, 목적하는 공액을 수득하였다. 수율: ~ 1.38 g.

공액을 역상 HPLC 크로마토그래피 (Betasil C18 칼럼, Keystone Scientific 사)로써 추가 정제하였다.

실시예 4

mPEG(2000Da)-6-데스옥소-نال록손의 합성



mPEG(2000 Da)-N-석신이미딜 프로피오네이트 (5.0 g)을 50 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. (실시예 1의 단계 A로부터의) 6-아미노-نال록손 2HCl 188 g 및 트리에틸아민 1.4 ml를 상기 용액에 첨가하였다. 수득한 용액을 아르곤 하에서 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 증발시키고, 이소프로판올/디에틸 에테르로써 침전시켰다. 생성물을 진공 하에서 밤새 건조시켰다. 이어서, 500 ml의 탈이온수에 재용해시키고, 1N NaOH 로써 pH 9.0으로 조정하고, NaCl 로써 포화시키고, 디에틸 에테르로 세척하고, 최종적으로 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출된 디클로로메탄을 Na₂SO₄ 로 건조시키고, 용매를 진공 하에서 제거하고, 생성물을 Et₂O로부터 침전시켰다. 생성물을 진공 하에서 밤새 건조시켰다.

수율: 3.6 g. ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.08 ppm 및 7.53 ppm (1H, 두 개의 이중선, 아마이드 H), 8.60-5.45 ppm (2H 다중선, 방향족 H), 8.5.83 ppm (1H 다중선, 올레핀성 H), 8.5.25-5.12 ppm (2H 다중선, 올레핀성 H), 8.4.76 ppm (1H 단일선).

GPC: ~97 % 공액. HPLC: 유리 아미노-نال록손을 나타내지 않음.

상술한 상세한 설명에 제공된 교시의 이점을 갖는 본 발명의 많은 변형에 및 기타 구현예가 본 발명이 속한 분야의 숙련자에게 생각날 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 구현예에만 국한되는 것이 아니고, 변형예 및 기타 구현예가 첨부된 청구범위에 포함되는 것으로 의도됨을 이해해야 할 것이다. 특정 용어가 본원에서 사용되긴 했어도, 이들은 한정하려는 의도 없이 포괄적이고 설명적인 차원에서만 사용되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기를 함유하는 약학적 조성물:

아편양 길항제(opioid antagonist)에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체를 포함하는 중합체 공액, 및 약학적으로 허용가능한 담체.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 중합체가 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 폴리(아크릴산), 카르복시메틸 셀룰로스, 히알루론산, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 공중합체, 삼원공중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 중합체가 폴리(에틸렌 글리콜)인 약학적 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 중합체가 폴리(아크릴산)인 약학적 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 아편양 길항제가 부프레노르핀, 시클라조신, 시클로르판, 날록손, 6-아미노-날록손, N-메틸날록손, 날트렉손, 6-아미노-날트렉손, N-메틸날트렉손, 날메펜, 레발로르판, 날부핀, 날트렌돌, 날트린돌, 날로르핀, 노르-비날토르피민, 옥실로르판, 펜타조신, 피페리딘-N-알킬카르복실레이트 아편양 길항제, 및 아편양 길항제 폴리펩티드로 이루어진 군에서 선택된 것인 약학적 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 수용성의 비-펩티드성 중합체가 가수분해적으로 안정한 연결체를 통해 아편양 길항제에 공유결합된 것인 약학적 조성물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 가수분해적으로 안정한 연결체가 아마이드, 아민, 카르바메이트, 설페이드, 에테르, 티오에테르 및 우레아로 이루어진 군에서 선택된 것인 약학적 조성물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 중합체의 분자량이 약 2,000 Da 미만인 약학적 조성물.

청구항 9.

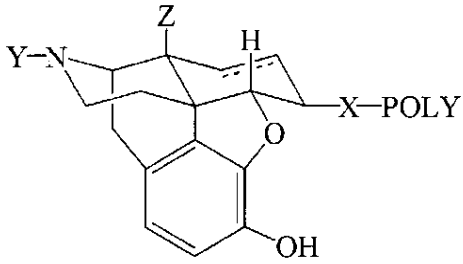
제 1 항에 있어서, 중합체의 분자량이 약 1,000 Da 미만인 약학적 조성물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 중합체의 분자량이 약 800 Da 미만인 약학적 조성물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 중합체 공액이 하기의 구조를 갖는 것인 약학적 조성물:



[식 중:

POLY 는 수용성의 비-펩티드성 중합체이고;

X는 가수분해적으로 안정성인 연결체이고;

Y 는 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C3-C6 시클로알킬, 치환된 C1-C6 시클로알킬, C2-C6 알케닐, 치환된 C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 치환된 C2-C6 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 및 치환된 헤테로고리로 이루어진 군에서 선택되고;

Z 는 H 또는 OH 이고;

점선은 선택적인 이중결합을 나타낸다].

청구항 12.

제 11 항에 있어서, Y 가 알릴, (시클로부틸)메틸 및 (시클로프로필)메틸로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 13.

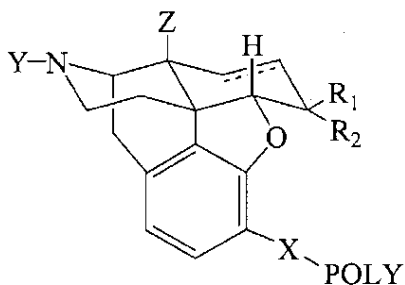
제 11 항에 있어서, X 는 $-NH-(CHR_0)_m-O-$ 또는 $NH-C(O)-(CHR_0)_n-O-$ 이고,

m 은 1-12 이고,

각각의 R_0 은 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬인 약학적 조성물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 중합체 공액이 하기의 구조를 갖는 것인 약학적 조성물:



[식 중:

POLY 는 수용성의 비-펩티드성 중합체이고,

X 는 가수분해적으로 안정성인 연결체이고;

Y는 C1-C6 알킬, 치환된 C1-C6 알킬, C3-C6 시클로알킬, 치환된 C1-C6 시클로알킬, C2-C6 알케닐, 치환된 C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 치환된 C2-C6 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 및 치환된 헤테로고리로 이루어진 군에서 선택되며;

Z는 H 또는 OH 이고;

점선은 선택적인 이중결합을 나타내며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 OH 이거나, 함께 =CH₂ 또는 =O를 형성한다].

청구항 15.

제 14 항에 있어서, Y가 알릴, (시클로부틸)메틸 및 (시클로프로필)메틸로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16.

제 14 항에 있어서, X가 헤테로원자인 약학적 조성물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, 아편양 효현제(opioid agonist)를 추가 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, 아편양 효현제가 알펜타닐, 브레마조신, 부프레노르핀, 부토르판올, 코데인, 시클라조신, 데조신, 디아세틸모르핀, 디히드로코데인, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르판올, 메페리딘 (페티딘), 메타돈, 모르핀, 날부핀, 노스카핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베린, 펜타조신, 페티딘, 페나조신, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 테바인 및 트라마돌로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 19.

아편양 효현제를 포유동물에 투여함으로써 인한 부작용의 치료 방법으로서, 상기 방법이 아편양 길항제에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체를 함유하는 중합체 공액을 치료적으로 유효한 양으로 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 부작용이 메스꺼움, 변비 및 가려움증으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 21.

제 19 항에 있어서, 중합체 공액이 경구 투여되는 방법.

청구항 22.

제 19 항에 있어서, 중합체 공액이 아편양 효현제와 공동으로 투여되는 방법.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 중합체 공액 및 아편양 효현제가 단일 투여 단위로 제형되는 방법.

청구항 24.

아편양 길항제에 공유결합된 수용성의 비-펩티드성 중합체를 함유하는 중합체 공액으로서, 상기 수용성의 비-펩티드성 중합체의 분자량이 약 2,000 Da 미만인 중합체 공액.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 중합체가 폴리(에틸렌 글리콜)인 중합체 공액.

청구항 26.

제 24 항에 있어서, 상기 중합체가 선형 또는 분지형인 것인 중합체 공액.

요약

본 발명은, 폴리(에틸렌 글리콜)과 같은 중합체가 아편양 길항제에 공유결합된, 아편양 길항제의 중합체 공액에 관한 것이다. 중합체와 아편양 길항제 사이의 연결체는 바람직하게는 가수분해적으로 안정성이다. 본 발명은 또한 아편양 제제 진통제의 사용에 수반되는 하나 이상의 부작용, 예컨대 변비, 메스꺼움 또는 가려움증을, 본 발명의 중합체 공액을 투여함으로써 치료하는 방법을 포함한다.

색인어

아편양 제제, 아편양 길항제, 중합체 공액, 진통제