



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0081839
 (43) 공개일자 2011년07월14일

(51) Int. Cl.
C07C 229/04 (2006.01) *A61K 31/191* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7010420
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월08일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년05월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/060058
 (87) 국제공개번호 WO 2010/042759
 국제공개일자 2010년04월15일
 (30) 우선권주장
 61/103,800 2008년10월08일 미국(US)

(71) 출원인
카이피아 파마슈티컬즈, 인크.
 미국 94306-2516 캘리포니아주 팔로 알토 #258 미
 들필드 로드 2625
 (72) 발명자
쉬, 평
 미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 에지우드 드
 라이브 2129
 (74) 대리인
양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) G A B A 접합체 및 그의 사용 방법

(57) 요약

한 측면에서, 본 발명은 약물과 GABA 유사체의 공유 결합 접합체의 조성물을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 GABA 유사체의 접합체를 이용하여 통증 및 신경 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 화합물.

청구항 2

카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 잔기가 GABA 유사체인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 제1 잔기가 바클로펜, 비가바트린, 가바펜틴 또는 프레가발린, 또는 γ -아미노-포스핀산 유도체인 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 잔기가 진통성 약물인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 제2 잔기가 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 오피오이드 또는 항-우울제인 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 제2 잔기가 γ -히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 유사체, 유도체 또는 변이체인 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 잔기 및 제2 잔기가 에스테르 결합, 아마이드 결합, 이민 결합, 카르바메이트 결합, 카르보네이트 결합, 티오에스테르 결합, 아실옥시카르바메이트 결합, 아실옥시카르보네이트 결합, 포스페이트 결합 및 아실옥시포스페이트 결합으로 이루어진 군으로부터 선택된 공유 결합을 통해 연결된 것인 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 잔기를 제2 잔기에 공유 결합으로 연결하는 링커를 추가로 포함하는 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 링커가 생리학적으로 불안정한 것인 화합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물의 제1 잔기 또는 제2 잔기에 이온 결합 또는 공유 결합으로 연결된 제3 잔기를 추가로 포함하는 화합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 치료제가 항-정신병 약물, 항불안제 약물, 항-우울제 약물, 진정제 약물, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, MAO 억제제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), N-메틸-D-아스파르트

산 (NMDA) 길항제 및 선택적인 노르아드레날린 대체 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 산성 말단이 포스핀산 기 또는 술폰산 기를 포함하는 것인 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, 보호 기가 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르 아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트를 포함하는 것인 화합물.

청구항 16

제2항에 있어서, 보호 기가 제1 잔기의 아미노 기로부터 절단될 수 있는 것인 화합물.

청구항 17

제1항 또는 제2항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 통증 및/또는 신경 장애의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 20

제1항 또는 제2항의 화합물 및 키트의 사용에 대한 지침을 포함하는, 대상체에서의 통증 또는 신경 장애의 예방 또는 치료를 위한 키트.

청구항 21

제20항에 있어서, 대상체가 동물, 바람직하게는 인간인 키트.

청구항 22

제20항에 있어서, 통증 또는 신경 장애의 치료에 사용하기 위한 하나 이상의 다른 작용제를 추가로 포함하는 키트.

청구항 23

카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 예방 또는 치료 방법.

청구항 24

카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 예방 또는 치료 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 제1 잔기가 GABA 유사체인 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 제1 잔기가 바클로펜, 비가바트린, 가바펜틴, 프레가발린 또는 γ -아미노-포스핀산 유도체인 방법.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, 제2 잔기가 진통성 약물인 방법.

청구항 28

제23항 또는 제24항에 있어서, 제2 잔기가 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 오피오이드 또는 항-우울제인 방법.

청구항 29

제23항 또는 제24항에 있어서, 제2 잔기가 γ -히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 유사체, 유도체 또는 변이체인 방법.

청구항 30

제23항 또는 제24항에 있어서, 제1 잔기 및 제2 잔기가 에스테르 결합, 아마이드 결합, 이민 결합, 카르바메이트 결합, 카르보네이트 결합, 티오에스테르 결합, 아실옥시카르바메이트 결합, 아실옥시카르보네이트 결합, 포스페이트 결합 및 아실옥시포스페이트 결합으로 이루어진 군으로부터 선택된 공유 결합을 통해 연결된 것인 방법.

청구항 31

제23항 또는 제24항에 있어서, 제1 잔기를 제2 잔기에 공유 결합으로 연결하는 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 링커가 생리학적으로 불안정한 것인 방법.

청구항 33

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물의 제1 잔기 또는 제2 잔기에 이온 결합 또는 공유 결합으로 연결된 제3 잔기를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물이 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 치료제가 항-정신병 약물, 항불안제 약물, 항-우울제 약물, 진정제 약물, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, MAO 억제제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 길항제 및 선택적인 노르아드레날린 대체 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 36

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제23항 또는 제24항에 있어서, 장애가 통증 또는 신경 장애인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 통증이 급성, 만성 또는 염증성 상태인 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 신경 장애가 통증 장애, 불안증 장애, 우울증, 해리성 장애, 인격 장애, 인지 장애, 기분 장애, 정서 장애, 신경퇴행 장애, 경련성 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병, 간질, 정신분열증, 편집증, 정신병, 현

팅턴병, 질 드 라 투렛(Gilles de la Tourette) 증후군, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 중독성 장애 및 하지 불안 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 40

제23항 또는 제24항에 있어서, 대상체가 동물인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 42

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물 또는 제약 조성물의 투여가, 개별 잔기의 단독 투여와 비교하여 적어도 하나의 부작용을 덜 일으키는 것인 방법.

청구항 43

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물 또는 제약 조성물의 투여가, 개별 잔기의 단독 투여와 비교하여 치료 활성을 향상시키는 것인 방법.

청구항 44

제23항 또는 제24항에 있어서, 화합물 또는 제약 조성물이 또다른 작용제와 조합하여 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 다른 작용제가 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 우선하여, 이와 함께 또는 이에 후속으로 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제23항에 있어서, 산성 말단이 포스핀산 기 또는 술펜산 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제24항에 있어서, 보호기가 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 48

제24항에 있어서, 보호기가 제1 잔기의 아미노 기로부터 절단될 수 있는 것인 방법.

청구항 49

카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 치료와 연관된 역작용을 감소시키는 방법.

청구항 50

카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결되고 그의 아미노 말단이 보호기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 치료와 연관된 역작용을 감소시키는 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 제1 잔기가 GABA 유사체인 방법.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 있어서, 제1 잔기가 바클로펜, 비가바트린, 가바펜틴, 프레가발린 또는 γ -아미노-포스핀산 유도체인 방법.

청구항 53

제49항 또는 제50항에 있어서, 제2 잔기가 진통성 약물인 방법.

청구항 54

제49항 또는 제50항에 있어서, 제2 잔기가 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 오피오이드 또는 항-우울제인 방법.

청구항 55

제49항 또는 제50항에 있어서, 제2 잔기가 γ -히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 유사체, 유도체 또는 변이체인 방법.

청구항 56

제49항 또는 제50항에 있어서, 제1 잔기 및 제2 잔기가 에스테르 결합, 아마이드 결합, 이민 결합, 카르바메이트 결합, 카르보네이트 결합, 티오에스테르 결합, 아실옥시카르바메이트 결합, 아실옥시카르보네이트 결합, 포스페이트 결합 및 아실옥시포스페이트 결합으로 이루어진 군으로부터 선택된 공유 결합을 통해 연결된 것인 방법.

청구항 57

제49항 또는 제50항에 있어서, 제1 잔기를 제2 잔기에 공유 결합으로 연결하는 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 링커가 생리학적으로 불안정한 것인 방법.

청구항 59

제49항 또는 제50항에 있어서, 화합물의 제1 잔기 또는 제2 잔기에 이온 결합 또는 공유 결합으로 연결된 제3 잔기를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제49항 또는 제50항에 있어서, 화합물이 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 치료제가 항-정신병 약물, 항불안제 약물, 항-우울제 약물, 진정제 약물, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, MAO 억제제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 길항제 및 선택적인 노르아드레날린 대체 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 62

제49항 또는 제50항에 있어서, 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

제49항 또는 제50항에 있어서, 장애가 통증, 또는 신경 질환 또는 장애인 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 통증이 급성, 만성 또는 염증성 상태인 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 신경 장애가 통증 장애, 불안증 장애, 우울증, 해리성 장애, 인격 장애, 인지 장애, 기분 장애, 정서 장애, 신경퇴행 장애, 경련성 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병, 간질, 정신분열증, 편집증, 정신병, 헌팅턴병, 질 드 라 투렛 증후군, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 중독성 장애 및 하지 불안 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 66

제49항 또는 제50항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 67

제49항 또는 제50항에 있어서, 역부작용이 경직, 떨림, 서동, 완서, 지발성 안면마비, 강직증, 급성 근긴장 이상반응 및 정좌불능증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 68

제49항에 있어서, 산성 말단이 포스핀산 기 또는 술폰산 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 69

제50항에 있어서, 보호 기가 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제50항에 있어서, 보호 기가 제1 잔기의 아미노 기로부터 절단될 수 있는 것인 방법.

청구항 71

카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애 치료의 치료 효능을 향상시키는 방법.

청구항 72

카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하며, 여기서 제1 잔기가 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 치료 유효량의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애 치료의 치료 효능을 향상시키는 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 제1 잔기가 GABA 유사체인 방법.

청구항 74

제71항 또는 제72항에 있어서, 제1 잔기가 바클로펜, 비가바트린, 가바펜틴 또는 프레가발린인 방법.

청구항 75

제71항 또는 제72항에 있어서, 제2 잔기가 진통성 약물인 방법.

청구항 76

제71항 또는 제72항에 있어서, 제2 잔기가 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 오피오이드 또는 항-우울제인 방법.

청구항 77

제71항 또는 제72항에 있어서, 제2 잔기가 γ -히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 유사체, 유도체 또는 변이체인 방법.

청구항 78

제71항 또는 제72항에 있어서, 제1 잔기 및 제2 잔기가 에스테르 결합, 아마이드 결합, 이민 결합, 카르바메이트 결합, 카르보네이트 결합, 티오에스테르 결합, 아실옥시카르바메이트 결합, 아실옥시카르보네이트 결합, 포스페이트 결합 및 아실옥시포스페이트 결합으로 이루어진 군으로부터 선택된 공유 결합을 통해 연결된 것인 방법.

청구항 79

제71항 또는 제72항에 있어서, 제1 잔기를 제2 잔기에 공유 결합으로 연결하는 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 링커가 생리학적으로 불안정한 것인 방법.

청구항 81

제71항 또는 제72항에 있어서, 화합물의 제1 잔기 또는 제2 잔기에 이온 결합 또는 공유 결합으로 연결된 제3 잔기를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 82

제71항 또는 제72항에 있어서, 화합물이 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 치료제가 항-정신병 약물, 항불안제 약물, 항-우울제약물, 진정제 약물, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, MAO 억제제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 길항제 및 선택적인 노르아드레날린 대체 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 다른 작용제가 화합물의 투여에 우선하여, 이와 함께 또는 이에 후속으로 투여되는 것인 방법.

청구항 85

제71항 또는 제72항에 있어서, 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 86

제71항 또는 제72항에 있어서, 장애가 통증, 또는 신경 질환 또는 장애인 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 통증이 급성, 만성 또는 염증성 상태인 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 신경 장애가 통증 장애, 불안증 장애, 우울증, 해리성 장애, 인격 장애, 인지 장애, 기분 장애, 정서 장애, 신경퇴행 장애, 경련성 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병, 간질, 정신분열증, 편집증, 정신병, 헌팅턴병, 질 드 라 투렛 증후군, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 중독성 장애 및 하지 불안 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 89

제71항 또는 제72항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 90

제71항 또는 제72항에 있어서, 향상된 치료 효능이 화합물의 증가된 흡수 또는 증가된 반감기에 기인한 것인 방법.

청구항 91

제71항에 있어서, 산성 말단이 포스핀산 기 또는 술폰산 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제72항에 있어서, 보호기가 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제72항에 있어서, 보호기가 제1 잔기의 아미노기로부터 절단될 수 있는 것인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 이 거명에 의해 본원에 포함된, 2008년 10월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 61/103,800의 우선권의 이익을 주장한다.

배경기술

[0002] 단일 약물의 투여를 수반하는 수많은 치료가 신경 통증을 비롯한 통증의 경감용으로 현재 추천되고 있다. 마약성 진통제인 감마 (γ)-아미노부티르산 (GABA) 유사체, 예컨대 가바펜틴, 프레가발린 및 바클로펜, 항-우울제 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)의 단일 투여는 임상 시험 및 다양한 동물 모델에서 통증 완화 특성을 보이는 것으로 나타났다.

[0003] 현재의 단일 약물의 통증 경감 섭생으로부터 유래한 이익에도 불구하고, 이러한 섭생은 단점을 갖는다. 우려의 한 부분은, 오늘날 이용가능한 많은 통증 치료 섭생에 의해 유발되는 원치 않는 부작용의 발생에 관한 것이다. 마약성 진통제, 예컨대 모르핀은, 이의 단일 투여로부터 발생하는 것으로 널리 공지되어 있는 중독성 효과, 중추신경계 (CNS) 부작용 및 위장 부작용 때문에, 만성 통증용으로 거의 처방되지 않는다.

[0004] 현재의 통증 치료 섭생에 대한 또다른 우려는 이들의 유효성에 관한 것이다. 현재의 통증 경감 섭생에 사용되는 많은 단일 활성 성분, 예컨대 항-우울제 또는 GABA 유사체는 중증의 특정 통증 상태에서, 이들의 최대 허용 치료 용량으로도 충분한 통증 완화를 달성할 수 없다. 충분한 통증 완화를 달성할 수 없는 것 외에, 약물 용량의 증가는 원치 않는 부작용, 예컨대 인지 손상, 메스꺼움 및 변비를 일으킬 수 있다.

[0005] 게다가, GABA 유사체 및 많은 마약성 진통제에 대한 다른 우려는, 덜 유리한 이들의 약동학적 특성 및 생리학 특성 관련 것이다. 경구 투여되는 많은 오피오이드 분자는 전신성 순환에 도달하기 전에 소화 기관에 의해 광범위하게 대사작용된다. 일부 GABA 유사체의 신속한 전신성 제거 및 포화 흡수는, 이러한 약물이 통증 및 다른 CNS 장애의 치료에서 이들의 충분한 잠재력에 도달하는 것을 제한한다. 이러한 최적 이하의 특성은 대체로 환자에서 충분치 않은 효능 및 원치 않는 부작용으로 이어진다.

[0006] 서방성 제제는 당업자에게 널리 공지되어 있는, 신속한 전신성 제거의 문제를 처리하는 통상의 방법이다 (예를 들어, 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985]). GABA 유사체, 예컨대 바클로펜, 가바펜틴 및 프레가발린은 대장을 통해 흡수되지 않는다. 그보다는, 이러한 화합물은 전형적으로 중성 아미노 수송계에 의해 소장에서 흡수된다 (문헌 [Jezyk et al., Pharm. Res., 1999, 16, 519-526]). 통상적인 관의 신속한 통과는, 이러한 GABA 유사체에 서방성 접근법을 성공적으로 적용하는 것을 방해해 왔다.

[0007] 이러한 우려의 관점에서, 향상된 치료 이점 (즉, 통증의 감소된 중증도 및/또는 빈도)을 제공하고/하거나 현재의 많은 섭생에 의해 유발되는 원치 않는 부작용의 발생을 감소시키는, 향상된 통증 섭생에 대한 필요성이 존재한다는 것은 명백하다. 게다가, GABA 유사체의 약동학적 프로파일의 향상은 또한 환자의 필요에 따라 더욱 및

축화된 투여 섭생으로 이어질 것이다.

발명의 내용

- [0008] <본 발명의 요약>
- [0009] 한 측면에서, 본 발명은, 카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 γ -아미노부티르산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 화합물을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은, 카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체인 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 실시한다.
- [0010] 또다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법에 사용되는 화합물은, 카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 다른 실시양태에서, 상기 치료 방법에 사용되는 화합물은, 카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 치료 유효량의 본 발명의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0011] 또다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애의 치료와 연관된 역작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은, 카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은, 카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 공유 결합되고 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 또다른 실시양태에서, 장애의 치료와 연관된 역작용을 감소시키는 방법은, 치료 유효량의 본 발명의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0012] 또다른 측면에서, 본 발명은, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 장애 치료의 치료 효능을 향상시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물은, 카르복실산 기 이외의 아미노 말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 카르복실산 기를 통해 제2 잔기에 연결되고 그의 아미노 말단이 보호 기에 연결된 제1 잔기, 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 GABA, 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 또다른 실시양태, 장애 치료의 치료 효능을 향상시키는 방법은, 치료 유효량의 본 발명의 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0013] 본원에 개시된 본 발명의 일부 측면을 실시함에 있어, 화합물의 제1 잔기는 GABA 유사체이다. 일부 실시양태에서, 제1 잔기는 바클로펜, 비가바트린, 가바펜틴 또는 프레가발린, 또는 γ -아미노-포스핀산 유도체이다. 일부 실시양태에서, 제2 잔기는 이들로 한정되지는 않지만, 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 오피오이드, 마취제, 근이완제 또는 항우울제를 비롯한 진통성 약물이다. 다른 실시양태에서, 제2 잔기는 γ -히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 유사체, 유도체 또는 변이체이다. 제1 잔기 및 제2 잔기는 바람직하게는 공유 결합을 통해 연결된다. 이러한 공유 결합은 에스테르 결합, 아마이드 결합, 이민 결합, 카르바메이트 결합, 카르보네이트 결합, 티오에스테르 결합, 아실옥시카르바메이트 결합, 아실옥시카르보네이트 결합, 포스페이트 결합, 아실옥시포스페이트 결합 또는 모노-, 디-알킬포스포르아미데이트 결합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 제1 잔기를 제2 잔기에 공유 결합으로 연결하는 링커를 추가로 포함한다. 이러한 링커는 바람직하게는 생리학적으로 불안정하다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화합물의 제1 잔기 또는 제2 잔기에 이온 결합 또는 공유 결합으로 연결된 제3 잔기를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 화합물은, 항-정신병 약물, 항불안제 약물, 항우울제 약물, 진정제 약물, 항과킨슨병 약물, 아세틸콜린 에스테라아제 억제제, MAO 억제제, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 길항제 또는 선택적인 노르아드레날린 대체 억제제일 수 있는, 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 치료제는 본 발명의 화합물의 투여에 우선하여, 이와 함께 또는 이에 후속으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한 제1 잔기, 예를

들어 GABA 유사체의 아미노 말단에 연결된 보호 기를 제공한다. 보호 기는 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙시미드, 모노- 또는 디-알킬포스포르아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트일 수 있다. 바람직하게는, 보호 기는 대상체에게 투여된 후, 제1 잔기의 아미노 기로부터 절단될 수 있다.

[0014] 본 발명은 또한, 장애의 치료에 사용하기 위한 방법, 본 발명의 화합물에 의해 유도되는 부작용을 감소시키는 방법 및 본 발명의 화합물의 치료 효능을 향상시키는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 방법을 임의의 대상체에게 실시함에 있어, 바람직하게는 치료될 장애가 통증 또는 신경 장애이다. 일부 실시양태에서, 통증은 급성, 만성 또는 염증성 통증이다. 다른 실시양태, 신경 장애는 불안 장애, 우울증, 해리성 장애, 인격 장애, 인지 장애, 기분 장애, 정서 장애, 신경퇴행 장애, 경련성 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병, 간질, 정신분열증, 편집증, 정신병, 헌팅턴병, 질 드 라 투렛 증후군, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황 장애, 불면증, 중독성 장애 및 하지 불안 증후군이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여는, 개별 잔기의 단독 투여와 비교하여 적어도 하나의 부작용을 덜 발생시킨다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여는, 개별 잔기의 단독 투여와 비교하여 치료 활성을 향상시킨다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 제약 조성물은 또다른 작용제와 조합하여 투여된다. 이러한 다른 작용제는 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 우선하여, 이와 함께 또는 이에 후속으로 투여될 수 있다.

[0015] 본 발명은, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 제약 조성물 및 키트의 사용에 대한 지침을 포함하는, 대상체에서의 통증 또는 신경 장애의 예방용 또는 치료용 키트를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 동물, 바람직하게는 인간이다. 다른 실시양태에서, 키트는 통증 또는 신경 장애에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물에 의해 유도되는 부작용을 감소시키기 위한, 및/또는 본 발명의 화합물의 치료 효능을 향상시키기 위한 하나 이상의 다른 작용제를 추가로 포함한다.

[0016] <거명에 의한 포함>

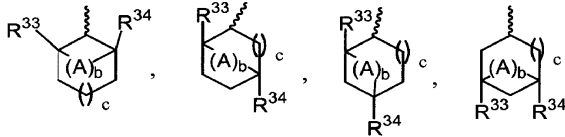
[0017] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원, 마치 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 상세하고 개별적으로 본원에 기재된 것처럼 이 거명에 의해 본원에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

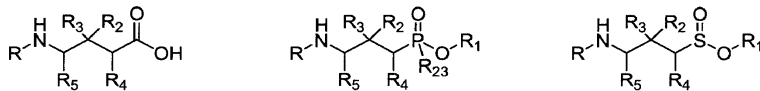
[0018] 한 측면에서, 본 발명은 공유 결합을 통해 연결된 적어도 2개의 잔기를 포함하는 GABA-약물 접합체를 제공한다. 접합체의 제1 잔기는 바람직하게는 GABA 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합체의 제2 잔기는 진통성 약물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 접합체의 제2 잔기는 감마 (γ)-히드록시부티르산 (GHB)을 포함한다. 접합체의 제2 잔기의 진통제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 마약성 진통제, NSAID, 항우울제, 마취제, 근이완제, 감마-히드록시부티르산, 이중-작용성 오피오이드 효능제, N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 수용체 길항제, 및 본원에 언급된 약물의 임의의 제약 조성물을 들 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 GABA-약물 접합체의 합성 및 제조 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 본 발명의 GABA-약물 접합체를 이용하는 방법, 및 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 GABA-약물 접합체의 제약 조성물을 포함한다.

[0019] 본 발명의 GABA-약물 접합체는 바람직하게는 의약에 사용되는 제약상 이점을 제공한다. 첫째로, 이러한 GABA-약물 접합체는 생체내에서 불안정하여 효소적 또는 화학적 경로 중 하나에 의해 절단되고, 이는 전신성 순환에 도달시에 상당한 양의 GABA 유사체 및 약물, 예를 들어 마약성 진통제, NSAID, 항우울제, 이중-작용성 오피오이드, 마취제, 근이완제 및 감마-히드록시부티르산으로부터 선택되는 진통제를 생성시킨다. 둘째로, 생체내에서 절단시 GABA-약물 접합체의 각각의 개별 잔기는, 필요한 치료, 예를 들어 통증 또는 신경 장애의 치료와 관련된 상이한 또는 비-중복성의 생물학적 표적을 표적화한다. 따라서, GABA-약물 접합체는 생체내에서 절단시, 1종 초과와 생물학적 표적을 표적화할 수 있고, 상가적 또는 상승작용적 생물학적 효과를 도출할 수 있으며, 이는 향상된 치료 효능으로 귀결된다. 적절한 투여 섭생으로 대상체에 투여되는 경우, GABA-약물 접합체로부터 방출되는 링커는 일반적으로 비-독성이다.

[0020] 산성 기의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 포스핀산, 포스폰산, 술폰산, 술폰산 또는 카르복실산 등을 들 수 있다. 아미노 말단은 또한 N-말단, NH₂-말단, N-종결 말단 또는 아민-말단으로 공지되어 있다. 이러한 용어는 본원에서 호환성 있게 사용된다. 아미노 말단으로는 유리 아민 기 (-NH₂)를 갖는 아미노산으로 종결된, 단백질 또는 폴리펩티드의 말단을 들 수 있다. 다리 결합된 시클로알킬로는,



- [0021]
- [0022] 을 포함하는 라디칼을 들 수 있으며,
- [0023] 여기서,
- [0024] A는 $(CR^{35}R^{36})_b$ 이고,
- [0025] R^{35} 및 R^{36} 은 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0026] R^{33} 및 R^{34} 는 독립적으로 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0027] b는 1 내지 4의 정수이고,
- [0028] c는 0 내지 2의 정수이다.
- [0029] GABA 유사체의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만 하기 구조식을 들 수 있으며,

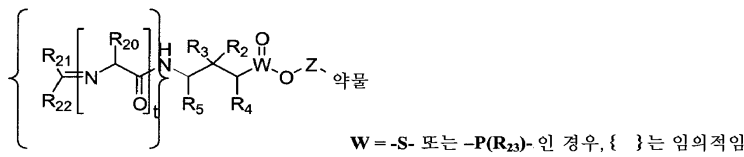
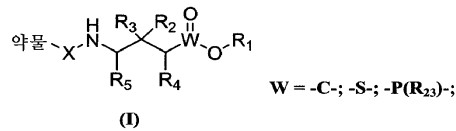


- [0030]
- [0031] 여기서,
- [0032] R은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬이거나, R 및 R_4 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 아제티딘, 치환된 아제티딘, 피롤리딘 또는 치환된 피롤리딘 고리를 형성하고;
- [0033] R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0034] R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 임의로, R_4 및 R_5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬 및 다리 결합된 시클로알킬 고리를 형성한다.
- [0035] R_1 및 R_{23} 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0036] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 이에 따라 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 묘사된 화학 구조식은, 이들로 한정되지는 않지만, 입체이성질체상 순수한 (예를 들어, 기하학상 순수한, 거울상이성질체상 순수한 또는 부분입체이성질체상 순수한) 형태, 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 비롯한, 예시된 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체를 포함한다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은, 당업자에게 공지된 분리 기법 또는 키랄 합성 기법을 이용하여, 이들의 거울상이성질체 또는 입체이성질체 성분으로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 이들로 한정되지는 않지만, 에놀 형태, 케토 형태 및 이들의 혼합물을 비롯한 몇몇의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 묘사된 화학 구조식은 예시된 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물로는

또한, 이로 한정되지는 않지만, 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는, 동위원소로 표시된 화합물을 들 수 있다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl를 들 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 부분 구조식이 예시되는 경우에, 대괄호는 분자의 나머지 부분에 대한 부분 구조식의 부착 지점을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0037] 한 측면에서, 본 발명의 제2 잔기, 예를 들어 약물은 전형적으로 제1 잔기, 예를 들어 GABA 유사체의 감마-아미노기에 부착된다. 2개의 잔기는, GABA 유사체의 감마-아미노기를 통해 직접 부착되어, 이들로 한정되지는 않지만, 카르복실산 아마이드, 포스폰산 아마이드, 포스핀산 아마이드, 술폰산 아마이드, 술피산 아마이드 및 이민을 비롯한 링커를 형성하거나, 또는 생체내에서 절단될 수 있는 링커 "X"를 통해 임의로 연결될 수 있다. 또다른 측면에서, 본 발명의 제2 잔기는 제1 잔기의 산성기를 통해 제1 잔기(예를 들어, GABA 유사체)에 부착된다. 본원에서 사용되는 산성기로는, 이들로 한정되지는 않지만, 카르복실산, 포스핀산 및 술피산기를 들 수 있다. 접합체의 제2 잔기는 제1 잔기의 산성기에 공유 결합으로 연결되어, 이들로 한정되지는 않지만, 카르복실레이트, 티오-에스테르, 포스피네이트, 술피네이트 및 카르복실산 아마이드를 비롯한 링커를 형성한다. 별법으로, 2개의 잔기는 생체내에서 절단될 수 있는 링커 "Z"를 통해 임의로 연결될 수 있다.

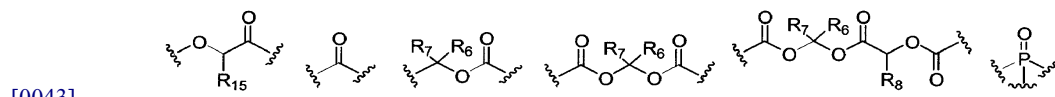
[0038] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I 및 화학식 II의 GABA-약물 접합체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 및 동위원소를 제공하며,



[0039] 여기서,
 [0040] t는 0 또는 1이고;

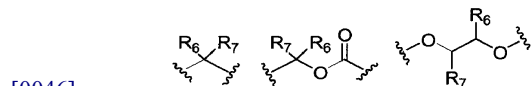
[0041] X는

[0042] X는



[0044] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약물과 GABA 유사체 사이의 링커를 통한 공유 결합으로서 정의되고;

[0045] Z는



[0047] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약물과 GABA 유사체 사이의 링커를 통한 공유 결합으로서 정의되고;

[0048] R₁은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 및 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049] R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 치환된 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 임의로, R₂ 및 R₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로

알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬 또는 다리 결합된 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0050] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴 알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

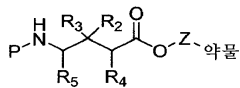
[0051] R₆ 및 R₇는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 카르바모일, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알콕시카르보닐, 치환된 시클로알콕시카르보닐, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 임의로, R₄ 및 R₅는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬 또는 다리 결합된 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0052] R₂₀은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 치환된 아실, 아실아미노, 치환된 아실아미노, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬술피닐, 치환된 알킬술피닐, 알킬술포닐, 치환된 알킬술포닐, 알킬티오, 치환된 알킬티오, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 카르바모일, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 디알킬아미노, 치환된 디알킬아미노, 할로, 헥테로알킬, 치환된 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬, 치환된 헥테로아릴알킬, 헥테로알킬옥시, 치환된 헥테로알킬옥시, 헥테로아릴옥시 및 치환된 헥테로아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 임의로,

[0053] R₂₁ 및 R₂₂는 독립적으로 수소, 아실, 치환된 아실, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로알킬, 치환된 헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 임의로 R₂₀ 및 R₂₁은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 또는 치환된 시클로헥테로알킬 고리를 형성한다.

[0054] 또다른 측면에서, 본 발명의 제2 잔기는, 제1 잔기의 C (카르복실)-말단을 통해 제1 잔기 (예를 들어, GABA 유사체)에 부착되고, 제1 잔기의 N (아미노) 말단은 보호 기 "P"에 부착된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 하기 화학식 III을 갖는다.

[0055] <화학식 III>

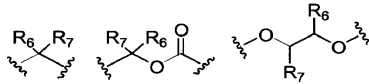


[0056] 여기서,
 [0057]

[0058] R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 아릴알킬, 헥테로아릴알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 임의로, R₂ 및 R₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬 및 다리 결합된 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0059] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헥테로알킬, 치환된 시클로헥테로알킬, 헥테로아릴, 치환된 헥테로아릴, 헥테로아릴 알킬 및 치환된 헥테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] Z는



[0061] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약물과 GABA 유사체 사이의 링커를 통한 공유 결합으로서 정의되고;
 [0062]

[0063] P는 아미노산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르아미데이트, 아실옥시카

르바메이트로서 정의된다.

[0064] I. 제1 잔기: GABA 및 GABA 유사체

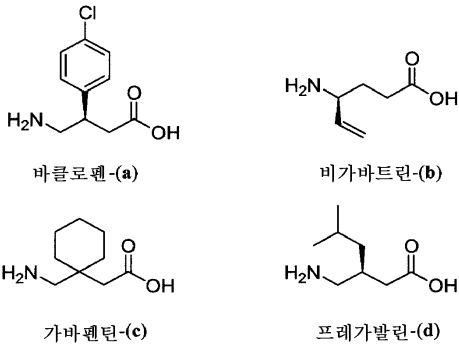
[0065] 한 측면에서, 본 발명은 통증 또는 신경 장애의 치료를 위한 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 제1 잔기는 GABA 유사체이다.

[0066] 감마-아미노뷰티르산 (GABA)은 포유동물의 중추신경계에서의 억제성 신경전달물질 중 하나이다. 이는, 시냅스 전 및 시냅스후 뉴런 과정 둘 모두의 원형질 막에서 특이적 막횡단 수용체에 결합함으로써 뇌의 억제성 시냅스에 작용한다. 이러한 결합은 이온 채널을 열리게 하여, 음전하의 염소 이온이 세포 안으로 유입되게 하거나, 양전하의 칼륨 이온이 세포 밖으로 유출되도록 한다. 상기 작용은 음전하의 막횡단 전위를 일으키고, 이는 보통 과-분극화를 일으킨다. 3개의 일반적인 GABA 수용체는 GABA_A, GABA_B 및 GABA_C로 확인되었다. GABA_A 및 GABA_C는 이온성 수용체인 반면에, GABA_B는 G 단백질 커플링된 대사성 수용체이다. 저수준의 GABA는, 이들로 한정되지는 않지만, 간질 발작, 다발성 경화증, 떨림, 공황, 불안증 및 우울증을 비롯한 다수의 질환과 관련되어 왔다.

[0067] 다양한 질환 상태에서의 GABA의 역할은, 혈뇌 장벽 침투성이 부족한 GABA와 비교하여 보다 양호한 제약 특성을 갖는 GABA 유사체의 제조에 대한 흥미를 자극하였다. 따라서, 수많은 GABA 유사체가 당업계에서 합성되었다 (사칭거(Satzinger) 등의 미국 특허 번호 4,04,175; 실버만(Silverman) 등의 미국 특허 번호 5,563,175; 6,028,214; 6,117,906; 국제 공개 번호 W092/09560; 93/23383; 호르웰(Horwell) 등의 미국 특허 번호 6,020,370; 국제 공개 번호 W097/29101, 97/33858; 97/33859; 브라이언스(Bryans) 등의 국제 공개 번호 W099/31057; 99/31075; 99/61424; 00/15511; 00/31020; 00/50027; 02/00209; 구글리에타(Guglietta) 등의 국제 공개 번호 W099/08671).

[0068] 수많은 GABA 유사체가 확인되었다. 이러한 GABA 유사체로는, 이들로 한정되지는 않지만, 하기에 나타낸 바와 같은 바클로펜 [화학식 IV의 (a)], 비가바트린 [화학식 IV의 (b)], 가바펜틴 [화학식 IV의 (c)] 및 프레가발린 [화학식 IV의(d)]을 들 수 있다. GABA 그 자체와는 달리, 이러한 GABA 유도체는, 아마 능동 수송 메카니즘에 의해 혈뇌 장벽을 통과할 수 있을뿐만 아니라, 제약 효용성을 임상적으로 증명할 수 있다. 바클로펜은, 특히 척수 손상, 경련성 양마비, 다발성 경화증 및 삼차신경통과 같은, 경련성 움직임의 치료 또는 통증의 완화를 위해 임상적으로 사용되는 GABA_B 효능제이다. 비가바트린은, 간질 및 복합 부분 발작과 같은 질환의 부수적 치료제로서 사용되어 온 항-경련제이다. GABA 유사체 중에서, 가바펜틴 및 프레가발린은 원래는 간질 치료용으로 개발되었지만, 만성 통증, 특히 신경 통증 (예컨대, 당뇨병성 신경 통증 및 대상포진 후의 신경통)의 경감에 효과적인 것으로 입증되었다. 가바펜틴 및 프레가발린은 또한 섬유조직염 치료에서 유효성을 나타냈다. 가바펜틴 및 프레가발린은 일반적으로 대부분의 환자에서 좋은 내약성을 보이고, 상대적으로 가벼운 부작용 프로파일, 최소의 대사 및 약물-약물 상호작용을 갖는다. 가바펜틴 및 프레가발린은 GABA 수용체와 최소의 상호작용을 갖는 것으로 보인다. 연구들은, 신경 통증 완화 작용이 뉴런 막에서 높은 친화력의 결합 부위인, 전압-개폐형 N-형 칼슘 이온 채널의 알파-2-델타 소단위를 통해 매개된다는 것을 제시한다 (문헌 [Rose, M.A. et al, Anesthesia, 2002, 57(5), 451-462]). 이러한 소단위는 신경 통증의 모델에서의 기계적 과민성의 지속성과 연관되어 있다. 칼슘 이온은 신경전달물질을 함유하는 비히클이 시냅스전 막과 융합되도록 하고, 이러한 작용은 시냅스 간극을 억제하는 신경전달물질의 방출을 촉진한다. 가바펜틴 및 프레가발린 둘 모두는, 알파-2-델타 수용체를 통한 칼슘 유입을 차단하고 뉴런간에 침해수용성 신호를 전달하는 신경전달물질의 방출을 감소시킴으로써, 이들의 치료학적 효과를 발휘할 가능성이 크다. 시험관내 연구 결과는, 가바펜틴이 흥분성 신경전달물질, 예컨대 글루타메이트 및 노르에피네프린의 시냅스전 방출을 감소시킬 수 있다는 것을 제시한다.

[0069] <화학식 IV>



[0070]

[0071]

다른 진통제, 예컨대 마약성 진통제, 이중-작용성 오피오이드 진통제, NSAID, 항우울제, NMDA 길항제와 함께 GABA 유사체 (예를 들어 가바펜틴, 프레가발린 및 바클로펜)를 이용하는 조합 요법은 만성 통증 제어능을 향상시킨다. GABA 유사체 및 상기의 진통제가 함께 투여되는 경우에, 이들은 상승작용적 또는 상승적 방식으로 상호작용하여 만성 통증을 제어할 수 있다. 이러한 상승작용은 각각의 화합물의 요구되는 용량을 잠재적으로 감소시킬 수 있고, 이는 부작용의 감소 및 이들 화합물의 임상적 유용성의 향상에 이르게 한다. 진통성 효과는 GABA 유사체 (가바펜틴, 프레가발린 및 바클로펜)와 오피오이드, 예컨대 모르핀의 병용-투여에 의해 향상될 수 있다 (문헌 [Keskinbora K. J. of Pain and Symptom Management 2007, 34(2), 183-189]; [Kazi, J. A., Gee, C. F. J. Mol. Neurosci. 2007, 32, 47-52]; [Berger, A. et al. Clinical Therapeutics 2003, 25(11), 2809-2821]; [Eckhardt, K. et al. Anesth Analg 2000, 91, 185-191]; [Granados-Soto, V. et al. Pharmacology 2005, 74, 200-208]; [Tiippana, E. M. et al. Anesthesia & Analgesia 2007, 104(6), 1545-1556]; [Codd, E. E. et al. Pain 2008, 134, 254-262]). 또한, 본 발명에 따르면, 진통성 효과가 GABA 유사체 (가바펜틴, 프레가발린)와 NSAID 또는 NMDA 수용체 길항제와의 병용-투여에 의해 향상될 수 있다는 것이 보고되었다 (문헌 [Yoon, M. H. et al., Anesthesiology 1999, 91(4), 1006-1013]; [Hurley, R. W., et al., 2002, 97(5), 1263-1273]; [Durmus, M. et al., Acta Anaesthesiol Scand 2007, 51, 299-304]; 라이언, 엠.(Ryan, M.) 등의 국제 특허 번호 WO99/12537).

[0072]

GABA 유사체 및 다른 진통제의 병용-투여 사용에 대한 이익에도 불구하고, 이러한 섭생은, 1) 결과적으로 전신성 순환에서 치료학적 또는 예방적 농도를 유지하기 위해 잦은 투여를 요구하는, 이들로 한정되지는 않지만, 가바펜틴, 프레가발린 및 바클로펜을 비롯한 GABA 유사체의 신속한 전신성 제거; 2) 더 높은 용량 (1.8 내지 3.6 g/d의 분할 용량)에서의 가바펜틴의 흡수 포화에 기인한 환자간 가변성; 3) 서방성 제제 용액을 제한하는, 대장에서의 최소 흡수율; 4) 진통제, 예를 들어 NSAID에 의해 유발되는 GI 독성; 및 5) 일부의 마약성 진통제, 예컨대 모르핀의 광범위한 일차 통과 대사의 단점을 갖는다.

[0073]

한 측면에서, 본 발명은, 바람직하게는 상기 언급된 치료 섭생에 대해 몇몇의 분명한 이점을 갖는 신규한 화학물질을 갖는, 신규한 GABA-약물 접합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, GABA-약물 접합체는 대장에서 흡수될 수 있다. 결과적으로, 투여 빈도는 서방성 제제를 사용함으로써 감소될 수 있다. 다른 실시양태에서, GABA-약물 접합체는, 아마 수동 확산을 통해 GABA 유사체의 흡수 메커니즘을 변경하고, 환자 중에서 보다 예측가능한 약동학적 성과 및 치료학적 성과를 제공할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 제1 잔기 (예를 들어, GABA 유사체)와 제2 잔기 (예를 들어, 진통제) 사이의 링커를 최적화함으로써, GABA-약물 접합체로부터의 활성 약물 (즉, GABA 유사체의 활성 형태 및 진통제의 활성 형태)의 방출 속도는 최적화될 수 있다. 결과적으로, 일부의 GI 불안정성, 예컨대 일차 통과 대사 또는 GI 부작용은 모 약물의 투여와 비교하여 감소될 수 있다. 본 발명은 또한 GABA-진통제 접합체, 예를 들어 GABA-NSAID 접합체를 포함할 수 있다. 본 발명의 GABA-NSAID 접합체의 투여는 잠재적으로, NSAID에 의해 유발되는 위장 손상을 예방하고/하거나, 감소시키고/시키거나 치료할 수 있다.

[0074] II. 제2 잔기

[0075] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 제2 잔기는 진통성 약물이다.

[0076] A. 진통제

[0077]

진통제는 통증을 경감시키는 데 사용되는 약물 군의 임의의 구성원이다. 진통성 약물은 말초신경계 및 중추신경계에서 다양한 방식으로 작용한다. 몇몇의 진통제 클래스가 존재하고, 여기에는, 이들로 한정되지는 않지만,

파라세타몰 (아세트아미노펜), 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID), 예컨대 나프록센, 마약성 약물 (예컨대, 모르핀 및 아편제), 마약성 특성을 갖는 합성 약물, 예컨대 트라마돌, 및 다양한 기타 약물이 있다.

[0078] 진통제에 대한 선택은, 중증도 및 다른 약물 치료에 대한 반응에 의해 결정되고, 또한 통증의 유형에 의해 결정된다. 예를 들어, 신경 통증에는 기존의 진통제는 덜 효과적이고, 보통 고려되지 않는 진통제, 예컨대 트리스아클릭 항-우울제 및 항경련제인 약물 클래스는 대체로 유익하다.

[0079] 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)

[0080] 때때로 비-스테로이드성 항-염증성 작용제/진통제 (NSAIA) 또는 비-스테로이드성 항-염증성 의약 (NSAIM)으로도 지칭되는 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID 또는 NAID)은, 진통성 및 해열성을 갖고 더 높은 용량에서는 항-염증성 효과를 갖는 약물이다. NSAID는 통증, 열 및 염증을 감소시킬 수 있다. 용어 "비-스테로이드성"은, 상기의 약물을 유사한 에이코사노이드-우울성, 항-염증성 효과를 갖는 스테로이드와 구별하기 위해 사용된다. 진통제로서, NSAID는 비-마약성이다. NSAID로는, 이들로 한정되지는 않지만, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 슐린다, 톨메틴, 나부메톤, 피록시캠, 아세트아미노펜, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 타프록센, 옥사프로진, 아스피린, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 디플루니살, 메클로페남산, 메페남산, 페닐부타존, 플루오시놀론 아세트나이드, 프레드니솔론, 프레드니솔론 3차-부틸아세테이트, 텍사메타손, 또는 이들의 전구약물 또는 활성 대사물을 들 수 있다. 이러한 약물 군 중에서 가장 중요한 구성원은 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센이다. 파라세타몰 (아세트아미노펜)은 무시할만한 항-염증성 활성을 갖고, NSAID가 아니다.

[0081] 대부분의 NSAID는, 시클로옥시게나아제-1 (COX-1) 및 시클로옥시게나아제-2 (COX-2) 동질효소 둘 모두를 억제하는, 효소 시클로옥시게나아제의 비-선택적 억제제로서 작용한다. 시클로옥시게나아제는, 아라키돈산으로부터의 프로스타글란딘 및 트롬복산의 형성을 촉매한다. 프로스타글란딘은 염증 과정에서 전달자로서 작용한다. NSAID는 보통, 통증 및 염증이 존재하는 급성 또는 만성 병태의 치료용으로 처방된다. COX-2 억제제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 로페콕시브 (VIOXX.RTM., 또는 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-3-페닐-2(5H)-푸라논), 셀레콕시브 (CELEBREX.RTM., 또는 4-[5-(4-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술폰아미드), 및 발데콕시브 (BEXTRA.RTM., 및 4-(5-메틸-3-페닐-4-이속사졸릴)벤젠술폰아미드)를 들 수 있다.

[0082] NSAID는 일반적으로, 이들로 한정되지는 않지만, 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절증, 급성 통풍, 월경 곤란증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상에 기인한 경증 내지 중증의 통증, 발열 (열), 장폐색 및 신장 산통을 비롯한 병태의 증후성 경감용으로 처방된다.

[0083] NSAID와 연관된 2개의 주요한 약물 유해 반응 (ADR)은 작용제의 위장성 (GI) 효과 및 신장성 효과와 관련된다. 이러한 효과는 용량-의존성이고, 많은 경우에 궤양 천공, 상부 위장관 출혈 및 사망의 위험을 제거할 만큼 충분히 심각하여, NSAID 요법의 사용을 제한한다. NSAID 환자 중 10 내지 20%가 소화불량을 경험하는 것으로 추정되고, NSAID-연관된 상부 위장관의 유해 반응은, 미국에서 매년 103,000명의 입원 환자 및 16,500명의 사망자를 발생시키고, 43%의 약물-관련 응급 방문자를 나타내는 것으로 추정된다.

[0084] 일부 측면에서, 본 발명은, 기존의 진통제와 연관된 부작용을 감소시키고 치료의 치료 효능을 증가시킬 수 있는 조성물을 제공한다.

[0085] 마약성 진통제

[0086] 두 유형의 마약성 진통제, 즉 아편제 및 오피오이드 (아편제의 유도체)가 존재한다. 아편제는, 이들로 한정되지는 않지만, 모르핀, 코데인 및 테바인을 비롯한, 아편에서 발견되는 알칼로이드이다. 오피오이드는 중추신경계 또는 위장관에서 오피오이드 수용체에 결합하는 임의의 의약물이다. 4개의 광범위한 오피오이드 클래스, 즉 내인성 오피오이드 펩티드 (신체에서 생성됨: 엔도르핀, 다이노르핀, 엔케팔린); 아편 알칼로이드 (모르핀, 코데인, 테바인); 반-합성 오피오이드 (헤로인, 옥시코돈, 히드로코돈, 디히드로코데인, 히드로모르폰, 옥시모르폰, 니코모르핀); 및 완전히 합성된 오피오이드 (페티딘 또는 데메롤, 메타돈, 펜타닐, 프로폭시펜, 펜타조신, 부프레놀핀, 부토파놀, 트라마돌 등)가 존재한다.

[0087] 오피오이드는 중증 또는 만성 통증의 경감을 위해 강한 진통제로서 의약물에 사용된다. 통증 경감을 달성하기 위해 사용되는 오피오이드의 투여량에 대한 상한치는 없지만, 용량은 역작용 (예를 들어, 호흡성 우울증)에 대한 내성을 발전시킬 수 있도록 점진적으로 증가되어야 한다. 오피오이드의 중독 가능성 대 비-약성 만성 통증, 예컨대 만성 관절염 치료에 대한 이들의 진통 특성의 유익에 대한 논쟁이 존재한다. 마약성 진통제의 용법과 연관된 많은 부작용과 역반응이 존재한다. 흔한 부작용으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 메스꺼움, 구토, 졸

음, 구강 건조, 축동 (동공 수축), 기립성 저혈압, 요폐, 변비 및/또는 분변 매복을 들 수 있다.

[0088]

향정신성 약물

[0089]

카나비스 사티바(*Cannabis sativa*) 식물 또는 합성물 중 어느 하나로부터의 테트라히드로카나비놀 (THC)과 몇몇의 다른 카나비노이드는 진통 특성을 갖는다. 다른 향정신성 진통제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 케타민 (NMDA 수용체 길항제), 클로니딘 및 다른 α_2 -아드레날린수용체 효능제, 맥실레틴 및 다른 국부 마취제 유사체를 들 수 있다.

[0090]

비전형적 및/또는 보조적 진통제

[0091]

올페나드린, 시클로벤자프린, 스코폴아민, 아트로핀, 가바펜틴, 제1-세대 항-우울제, 및 항콜린작용성 및/또는 항경련성 특성을 갖는 다른 약물은 많은 경우에 진통제와 함께 사용되어, 특히 신경병 기원의 통증에 대해 사용되는 경우에 증점적으로 작용하는 진통제, 예컨대 오피오이드의 효력을 증가시키고, 부교감신경 신경계에서의 작용에 의해 다른 유형의 많은 진통제의 효과를 조절한다. 트리사이클릭 항우울제, 특히 아미트립틸린은 통증을 개선하는 것으로 나타났다. 카르바마제핀, 가바펜틴 및 프레가발린의 정확한 메카니즘은 분명하지 않지만, 이러한 항경련제는 꽤 성공적으로 신경 통증을 치료하는 데 사용된다. 텍스트로메토르판은 오피오이드에 대한 내성의 발전을 늦추고, NMDA 수용체에 대해 작용함으로써 부가적인 무통증을 발휘하는 것으로 주목되고 있다; 일부 진통제, 예컨대 메타돈 및 케토베미돈 및 아마도 피리트라미드는 내인성 NMDA 작용성을 갖는다. 강한 몰약은 과거에는 에틸 알콜의 CNS 억제 효과에 기인하여, 통증을 약화시키기 위한 작용제로서 사용되어왔다. 그러나, 알콜의 통증 치료 능력은 사실상, 오늘날 사용되는 모든 진통제 (예를 들어, 모르핀, 코데인)보다 열등하다.

[0092]

보조 진통제의 사용은 통증-제어 분야에서 증가하고 있는 부분이다. 이러한 많은 약물은 오피오이드 진통제의 부작용을 방지한다. 예를 들어, 올페나드린을 비롯한 항히스타민은, 많은 오피오이드, 메틸페니데이트, 카페인, 에페드린, 텍스트로아미페타민에 의해 유발되는 히스타민의 방출을 방지하고, 코카인은 심한 진정 작용에 대항하여 작용하고, 항우울제의 작용과 같이 스트레스를 받은 환자의 기분을 향상시킬 수 있다. 오피오이드에 대해 널리 용인되는, 만성 통증 환자에 대한 THC의 유익은 그의 우수한 항-구토성 작용이다.

[0093]

B. GHB

[0094]

다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 제2 잔기는 감마-히드록시부티르산 (GHB), 또는 GHB의 임의의 유사체, 유도체 또는 변이체이다. GHB는 중추신경계, 와인, 쇠고기, 작은 감귤류 및 거의 모든 동물에서 소량으로 발견되는 자연-발생적 물질이다. GHB는 인간 신체의 세포에서 자연적으로 생성되고, 구조적으로는 케톤체 베타-히드록시부티레이트와 관련된다. 이는 또한 수많은 나라에서 불법 약물로서 분류되는 신경보호성의 치료학적 영양소이다. 이는 현재 미국에서 규제되고 있고, 기면 발작을 가진 환자의 탈력 발작 및 주간 과다 수면을 치료하는 데 사용된다. 보충물/약물로서, 이는 염의 형태로 가장 흔하게 사용된다. GHB는 또한 발효작용의 결과로서 생성된다.

[0095]

GHB는 중추신경계에서 적어도 2개의 별개의 결합 부위를 갖는다. GHB는 흥분성인 GHB 수용체의 효능제이고 (문헌 [Wu Y, et.al., 2004, Neuropharmacology 47 (8): 1146-56]), 억제성인 GABA_B 수용체에서는 약한 효능제이다. GHB는 아마도 GABA성 뉴런에서 GABA로부터 합성되어, 뉴런이 분출될 때 방출된다.

[0096]

경구적으로 흡수하는 경우에, GABA는 그 자체로 매우 불량하게 혈뇌 장벽을 횡단하고, 일단 뇌 내부로 들어간 경우에도 고농도의 GABA가 매우 비효과적으로 GABA 수용체에 도달한다. GABA는 뇌에서 자연적으로 합성되기 때문에, 정상 농도보다 더 고농도의 GABA는 빠르게 대사작용될 것이다. 그러나, GHB는 약리학적 용량으로는 훨씬 더 고농도로 뇌에 도달하여, 진정 효과를 주로 담당하는 GABA_B 수용체를 활성화시킨다 (문헌 [Dimitrijevic N, et.al. 2005, Eur. J. Pharmacol. 519 (3): 246-52]). GHB의 진정 효과는 GABA_B 길항제에 의해 차단된다.

[0097]

GHB 수용체 및 GABA_B 둘 모두의 활성화는 GHB의 중독성 프로파일을 권장한다. 도파민 방출에 대한 GHB의 효과는 이상성(biphasic)이고, 저농도는 GHB 수용체를 통한 도파민 방출을 자극한다. 보다 고농도는 다른 GABA_B 효능제, 예컨대 바클로펜 및 페니부트와 같이, GABA_B 수용체를 통한 도파민 방출을 억제한다 (문헌 [Maitre M, et.al. 1990, J. Pharmacol. Exp. Ther. 255 (2): 657-63]; [Smolders I, et.al., 1995 Eur. J. Pharmacol. 284 (1-2): 83-91]). 억제의 초기 상태 후, GHB 수용체를 통한 도파민 방출은 증가한다. GHB에 의한 도파민

방출의 억제 및 증가 둘 모두는 오피오이드 길항제, 예컨대 날록손 및 날트렉손에 의해 억제된다.

[0098] GHB의 다른 전구약물 에스테르 형태로는, 이들로 한정되지는 않지만, 1,4-디아세톡시부탄, 메틸-4-아세톡시부타노에이트 및 에틸-4-아세톡시부타노에이트를 들 수 있다. 이러한 GHB의 전구약물은 추측컨대, 발병을 지연시키고 작용기간을 연장시켰다. 중간체 화합물인 4-히드록시부트알데히드 또한, GHB에 대한 전구약물이다.

[0099] GHB는 페인트 스트리퍼로 흔히 사용되는 용매인 GBL (감마-부티로락톤), 또는 플라스틱 및 접착제의 제조에 사용되는 화학물질인 부탄디올 (1,4-부탄디올)과 같은 성분으로 제조될 수 있다. GBL 및 부탄디올 둘 모두는 신체 내에서 GHB로 대사작용된다.

[0100] 본 발명이 GHB, 또는 GHB의 임의의 유사체, 유도체, 전구약물 형태 또는 임의의 다른 적합한 변이체를 포함하는 것을 유의하여야 한다.

[0101] III. GABA-약물 접합체의 합성

[0102] 본 발명의 GABA-약물 접합체는 반응식 1 내지 8에 예시되어 있는 합성 방법을 통해 수득될 수 있다. 당업자들은, 본 발명의 GABA-약물 접합체로의 바람직한 합성 경로가 마약성 진통제, NSAID, 이중-작용성 오피오이드 진통제, 항우울제, γ -부티르산 및 NMDA 수용체 길항체로부터 선택되는 진통성 약물을 GABA 유사체에 연결하는 것으로 이루어져 있다는 것을 알 것이다. GABA 유사체의 합성에 관한 다수의 방법은 당업계에 기재되어 있다 (사칭거 등의 미국 특허 번호 4,024,175; 실버만 등의 미국 특허 번호 5,563,175; 번호 6,028,214; 번호 6,117,906; 실버만 등의 국제 공개 WO 92/09560; 번호 WO 93/23383; 호르웰 등의 미국 특허 번호 6,020,370; 번호 6,103,932; 호르웰 등의 국제 공개 번호 WO 97/29101; WO 97/33858; WO 97/33859; 브라이언스 등의 국제 공개 번호 WO 98/17627; WO 99/21824; WO 99/31057; WO 99/31075; WO 99/61424; WO 00/15611; WO 00/31020; WO 00/50027; 구글리에타 등의 국제 공개 번호 WO 99/08671; 벨리오티(Belliotti) 등의 국제 공개 번호 WO 99/31074). GABA 유사체의 합성에 대한 다른 방법인 당업계에 공지되어 있고, 당업자들은 이에 쉽게 접근가능하다. 본원에 기재된 진통제는 당업계에 공지되어 있고, 공지된 절차에 따라 제조될 수 있다. 또한, 다양한 관능기 (예를 들어, 카르복실산, 히드록실, 티올, 아민, 술폰아미드)를 함유한 진통제 분자를 GABA 유사체에 연결하는 분야도 확립된 절차에 의해 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991)]; [Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)]; ["Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany]; [Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-17, Wiley Interscience]; [Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991]; ["Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volumes 1-45, Karger, 1991]; [March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991]; [Laroc "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989]; [Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995, Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984]; [Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis," Springer Verlag, 1984]를 참조함).

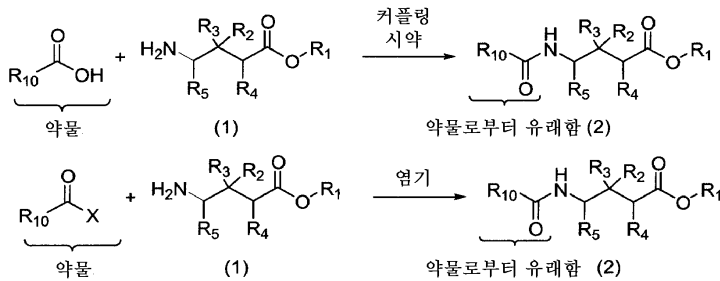
[0103] 따라서, 본 발명의 화합물 및 그의 중간체의 제조에 유용한 출발 물질은 시판되고 있거나 널리 공지된 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 본원에 기재된 GABA-약물 접합체의 합성에 대한 다른 방법은 당업계에 기재되어 있거나, 또는 본원의 상기에 제공된 참고문헌에 의해 당업자에게 매우 명백할 것이고, 본 발명의 GABA-약물 접합체를 합성하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 반응식에 나타낸 방법은 포괄적이라기보다는 예시적이다.

[0104] 한 측면에서, 본 발명은 접합체의 제1 잔기, 예를 들어 GABA 유사체가 제1 잔기의 카르복실산 기 이외의 아미노 또는 N-말단 또는 산성 말단을 통해 제2 잔기, 예를 들어 약물에 연결된 GABA-약물 접합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1 잔기는 아미노-말단을 통해 제2 잔기에 연결된다. 다른 실시양태에서, 제1 잔기는, 이들로 한정되지는 않지만, 포스핀산 기 및 술폰산 기를 비롯한 산성 기를 통해 제2 잔기에 연결된다. 일부 예에서, GABA 유사체는, 특히 카르복실 기가 에스테르에 의해 보호되는 경우 카르복실 관능성을 갖는 감마 아미노 기의 분자내 고리화를 통해 사이클릭 아미드인 감마-락탐을 형성한다. 상기의 부산물인 락탐의 형성은 잠재적으로 생체내에서 독성을 발생시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 아미노 기를 통해 2개의 잔기를 연결하는 것은 잠재적으로, 생체내 락탐의 형성을 감소시키거나 방지함으로써 부작용을 최소화할뿐만 아니라, 접합체가 합성되는 동안 부작용을 최소화할 것이다.

[0105] 하기의 임의의 반응식에서, GABA 유사체의 아미노 기가 진통성 약물 또는 다른 보호 기일 수 있는 제2 잔기에

연결된 후, 카르복실산 기는 당업자에게 널리 공지되어 있는 많은 합성 방법에 의해 에스테르 또는 티오에스테르로 전환될 수 있다. 한 바람직한 실시양태에서, GABA 유사체는 커플링 시약 (예를 들어, 카르보디이미드 및 디메틸아미노피리딘)의 존재하에 알콜 또는 티올과 반응하여 에스테르를 제공할 수 있다. 또다른 바람직한 실시양태에서, GABA 유사체는 염기의 존재하에 알킬 할라이드와 반응하여 에스테르를 산출할 수 있다. GABA 유사체를 에스테르 또는 티오에스테르로 전환하는 다른 방법은 본원에 제공되는 참고문헌에 의해 당업자의 이해 범위 내에 있다.

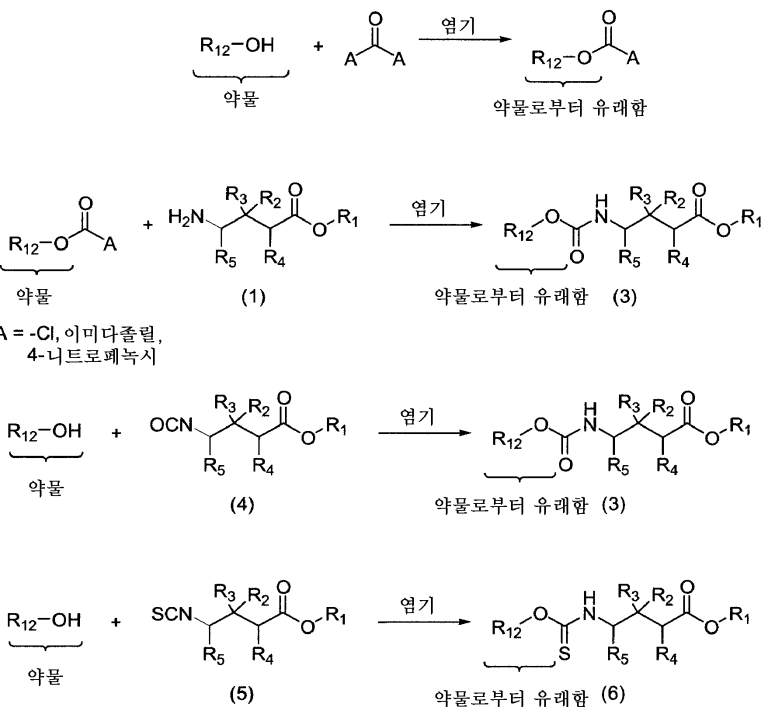
[0106] <반응식 1>



[0107] X = -Cl, -OC(O)R₁₁

[0108] 상기 반응식 1에 예시된 바와 같이, 카르복실산을 함유한 약물은 GABA 유사 유도체 (1)의 말단 아미노 기에 직접 커플링되어 부가물 (2)을 제공할 수 있다. 상기 반응을 시행하기 위한 시약은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 상기 시약으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 카르보디이미드, 아미늄 염, 포스포늄 염 등을 들 수 있다. 별법으로, 약물의 카르복실산의 반응은 아실 염화물을 형성함으로써 활성화될 수 있고, 염기 (예를 들어, 히드록시드, 3차 아민 등)의 존재하에 무수물에 따른 GABA 유사체 (1)는 (2)를 합성하는 데 사용될 수 있다.

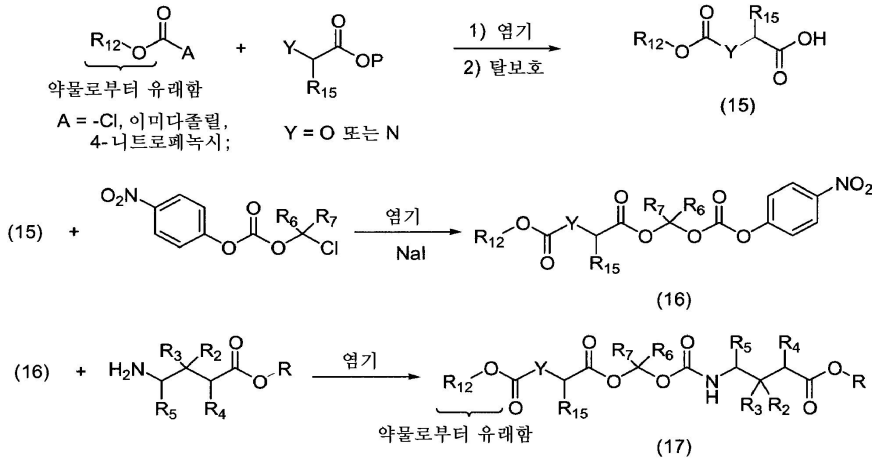
[0109] <반응식 2>



[0110] 반응식 2에 예시된 바와 같이, GABA 유사 유도체 (1) 및 히드록실 잔기를 함유하는 약물은, 염기의 존재하에 알콜을 포스겐, 디이미다졸 카르바메이트 또는 디-p-니트로페닐 카르보네이트와 우선 반응시키는 것에 이어서, 염기성 조건하에 GABA 유사체를 첨가하여, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트 링커를 통해 연결될 수 있다. 별법으로, 널리 공지되어 있는, 이소시아네이트 (4) 또는 티오이소시아네이트 (5)로의 알콜의 부가반응은 또한 (3) 및 (6)을 합성하는 데 사용될 수 있다.

[0112] <반응식 3>

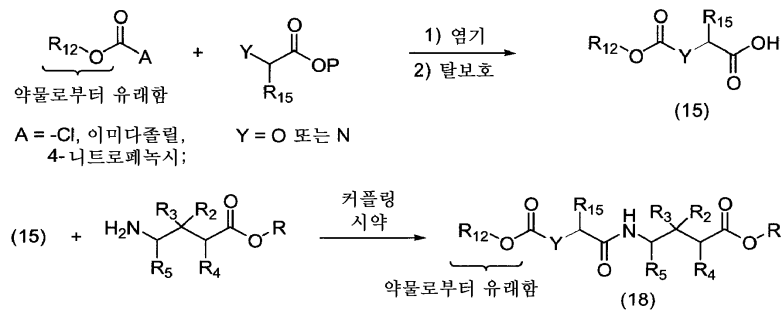
[0121] <반응식 6>



[0122]

[0123] 화학식 (17)의 GABA-약물 접합체의 합성 방법은 반응식 6에 예시되어 있다. 약물로부터 유래한 활성화된 클로로포르메이트 (또는 다른 활성 카르바메이트 또는 카르보네이트)는 염기의 존재하에 α-히드록시 알킬 아세테이트와 반응하여 카르보네이트를 제공한다. 그 다음, 에스테르를 제거하여 중간체 (15)를 제공한다. 화합물 (15)는 염기 및 요오드화나트륨의 존재하에 할라이드 치환된 카르보네이트와 반응하여 화합물 (16)을 형성한다. 그 다음, 화합물 (16)은 염기성 조건하에 GABA 유사체와 커플링하여 화학식 (17)의 최종 화합물을 제공한다.

[0124] <반응식 7>



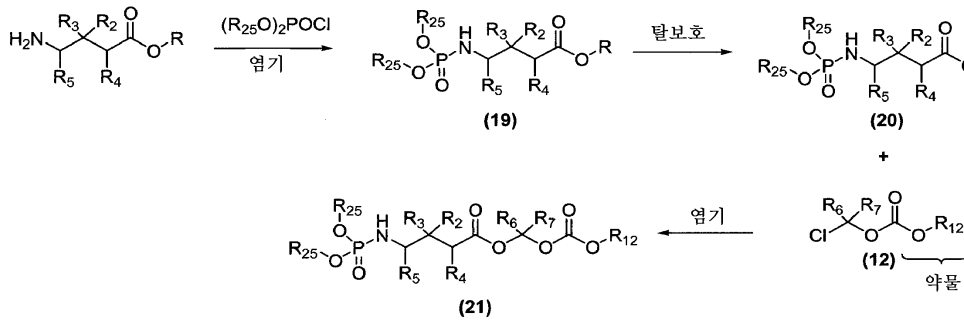
[0125]

[0126] 화학식 (18)의 GABA-약물 접합체의 합성은 반응식 7에 예시되어 있다. 약물로부터 유래한 활성화된 클로로포르메이트 (또는 다른 활성 카르바메이트 또는 카르보네이트)는 염기성 조건 하에 α-히드록시 알킬 아세테이트와 반응한 다음, 에스테르를 제거하여 화합물 (15)를 제공한다. 그 다음, 화합물 (15) 중의 에스테르를 GABA 유사체와 커플링하여 화학식 (18)의 갖는 최종 화합물을 제공한다.

[0127] 또다른 측면에서, 본 발명은 접합체의 제1 잔기 (예를 들어, GABA 유사체)가 제1 잔기의 카르복실, 즉 카르복실 산 기를 통해 제2 잔기 (예를 들어, 약물)에 연결되고, 제1 잔기의 아미노, 즉 N-말단은 보호 기에 연결된, GABA-약물 접합체를 제공한다. 이러한 접합체의 구조는, 부작용 및 독성의 증가에 기여할 수 있는 락탐의 형성을 방지하거나 감소시킨다.

[0128] 보호 기는 아미노 산, 이민, 카르바메이트, N-디티아숙신이미드, 모노- 또는 디-알킬 포스포르아미데이트, 또는 아실옥시카르바메이트를 포함한다.

[0129] <반응식 8>

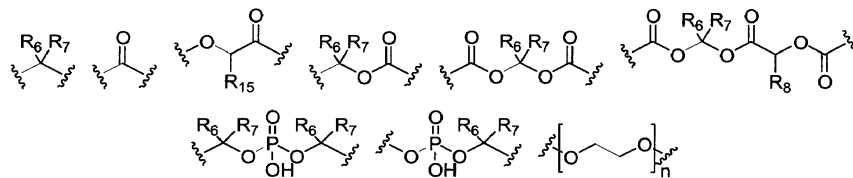


[0130]

[0131] 카르복실기를 통해 화학식 (21)의 GABA-약물 접합체를 합성하는 것은 반응식 8에 예시되어 있다. 출발 GABA 유사체는 우선 염기의 존재하에 디알킬 포스페이트 클로라이드와 반응한다. 에스테르 (19)의 탈보호 후, 유리 카르복실산 (20)은 염기성 조건 하에 클로라이드와 반응하여, 락탐 형성을 방지하도록 보호된 아미노기를 갖는 최종 약물 접합체를 제공한다.

[0132] 링커

[0133] 본 발명에서, 제1 잔기는 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된다. 일부 실시양태에서, 2개의 잔기는 링커를 통해 연결된다. 본 발명에 사용될 수 있는 링커로는, 이들로 한정되지는 않지만,



[0134]

[0135] 을 들 수 있다.

[0136] 생리학적으로 불안정한 연결은, 생리적 유체, 예컨대 혈장에서 발견되는 것과 유사한 생리학적 조건하에서 불안정한, 임의의 적합한 연결일 수 있다. 결합은 직접 결합 (예를 들어, 아미드, 에스테르, 카르보네이트, 카르바메이트, 아실옥시카르바메이트, 술포네이트 또는 술포메이트 연결)이거나, 연결기 (예를 들어, C₁-C₁₂ 디알콜, C₁-C₁₂ 히드록실알칸산, C₁-C₁₂ 히드록시알킬아민, C₁-C₁₂ 디산, C₁-C₁₂ 아미노산 또는 C₁-C₁₂ 디아민)일 수 있다.

특히 바람직한 연결은, 직접적인 아미드, 에스테르, 카르보네이트, 카르바메이트 및 술포메이트 연결, 및 그의 숙신산, 살리실산, 디글리콜산, 옥사산, 옥사메틸렌 및 할라이드를 통한 연결이다. 상기 연결은 일반적으로 약 6 내지 약 8의 pH를 의미하는 생리적 조건하에서 불안정하다. 연결의 불안정성은 결합의 특정 유형, 생리적 유체의 정확한 pH 및 이온 세기, 및 생체내 가수분해 반응을 촉매화하는 경향이 있는 효소의 존재 또는 부재에 좌우된다. 일반적으로, 생체내 연결의 불안정성은, 화합물이 생리적 유체에 가용화되지 않는 경우의 연결의 안정성에 대하여 측정된다. 따라서, 본 발명에 따른 일부 화합물은 일부의 생리적 유체에서 상대적으로 안정할 수 있는 반면, 이들은 비-생리적 유체 (예를 들어, 비-수성 용매, 예컨대 아세톤)에서 니트(neat)하거나 또는 용해되는 경우와 비교하여, 생체내 (또는, 자연 발생되든지 시뮬레이션 되든지 간에 생리적 유체에 용해되는 경우에는 시험관내) 가수분해는 상대적으로 약하다. 따라서, 불안정한 연결은, 약물이 수성 용액, 특히 생리적 유체, 예컨대 혈장에 용해되는 경우에 반응물을 가수분해 생성물을 생성하도록 추진된다.

[0137] 디산, 디알콜, 아미노산 등이 적합한 링커로서 상기에 기재되어 있기는 하지만, 다른 링커도 본 발명 내에 포함된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물의 가수분해 생성물은 디산을 포함할 수 있고, 결합을 만들기 위해 사용되는 실제 시약은, 예를 들어 디아실할라이드 (예컨대, 숙시닐 클로라이드) 또는 무수물 (예컨대, 숙신산 무수물 또는 디글리콜산 무수물)일 수 있다. 당업자는 다른 가능한 산, 알콜, 아미노, 술포이트 및 술포모일 유도체가 상응하는 연결을 만들기 위한 시약으로서 사용될 수 있다는 것을 알 것이다.

[0138] IV. 본 발명의 제약 조성물

[0139] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 GABA-약물 공유결합 접합체 또는 다른 작용제와의 접합체의 조합물을 포함하는 제약 조성물에 대한 제제화, 투여 경로 및 유효량에 관한 것이다.

- [0140] 본 발명의 화합물은, 경구 (구강 및 설하를 포함함), 직장, 비강, 국소, 경피 패치, 폐, 질, 좌제, 또는 비경구 (근육내, 동맥내, 협막내, 피내, 복막내, 피하 및 정맥내) 투여에 적합한 제제를 비롯한 제약 제제로서, 또는 에어로졸화, 흡입법 또는 통기법에 의한 투여에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 약물 전달 시스템에 대한 일반적인 정보는 문헌[Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))]에서 찾아볼 수 있다.
- [0141] 다양한 실시양태에서, 제약 조성물은 담체 및 부형제 (이들로 한정되지는 않지만, 완충제, 탄수화물, 만니톨, 폴리캡티드 또는 아미노산, 예컨대 글리신, 항산화제, 세균 발육 저지제, 킬레이트제, 현탁화제, 증점제 및/또는 보존제를 포함함), 물, 오일 (이들로 한정되지는 않지만, 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 포함함), 염수 용액, 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액, 방향제, 착색제, 점착방지제 및 다른 허용되는 첨가제, 보조제 또는 결합제, 생리학적 조건과 근사하게 하기 위해 요구되는 바와 같은 제약상 허용되는 다른 보조 물질, 예컨대 pH 완충제, 삼투성 조절제, 유화제, 습윤제 등을 포함할 수 있다. 부형제의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 진분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 실질적으로는 보존제가 없다. 다른 실시양태에서, 제약 제제는 하나 이상의 보존제를 함유할 수 있다. 제약 투여 형태에 대한 일반적인 방법론은 문헌 [Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999))]에서 찾아볼 수 있다. 보통의 기술을 가진 자에게 공지되어 있는 임의의 적합한 담체가 본 발명의 조성물의 투여에 사용될 수 있으며, 담체의 유형은 투여 방식에 따라 달라질 것이라는 것을 알 것이다.
- [0142] 또한, 화합물은 널리 공지되어 있는 기술을 이용하여 리포솜내에서 캡슐화될 수 있다. 생분해성 미립구는 또한 본 발명의 제약 조성물에 대한 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 생분해성 미립구는, 예를 들어 미국 특허 번호 4,897,268; 5,075,109; 5,928,647; 5,811,128; 5,820,883; 5,853,763; 5,814,344 및 5,942,252에 개시되어 있다.
- [0143] 화합물은 리포솜 또는 미립구 (또는 미립자)로 투여될 수 있다. 환자에게 투여하기 위한 리포솜 및 미립구를 제조하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 미국 특허 번호 4,789,734 (이 거명에 의해 그 내용이 본원에 포함됨)는 리포솜에서 생물학적 물질을 캡슐화하는 방법을 기재한다. 본질적으로, 물질은 수용액 중에 용해되고, 요구되는 경우 계면활성제와 함께 적절한 인지질 및 지질이 첨가되고, 필요한 경우 물질은 투석되거나 초음파 처리된다. 공지된 방법에 대한 검토는 문헌 [G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposomes," Drug Carriers in Biology and Medicine, pp. 2.sup.87-341 (Academic Press, 1979)]에 의해 제공된다.
- [0144] 중합체 또는 단백질의 형성된 미립구는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 위장관을 통과하여 바로 혈류로 가도록 맞춤 제조될 수 있다. 별법으로, 수일 내지 수개월 범위의 기간에 걸친 지효성을 위해 상기 화합물이 포함될 수 있고, 미립구 또는 미립구의 합성물이 피하주입될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,906,474, 4,925,673 및 3,625,214, 및 문헌 [Jain, TIPS 19:155-157 (1998)]을 참고하고, 이들은 이 거명에 의해 그 내용이 본원에 포함된다.
- [0145] 당업계에 널리 공지되어 있는 바와 같이, 약물의 농도는 조절될 수 있고, 완충 용액의 pH 및 등장성은 정맥내 주사와 용화되도록 조절될 수 있다.
- [0146] 본 발명의 화합물은, 당업계에 널리 공지되어 있는 적합한 비히클의 형태로 멸균 용액 또는 현탁액으로서 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 널리 공지되어 있는 멸균 기법에 의해 멸균화되거나 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그 자체로 사용될 수 있도록 포장되거나 동결건조될 수 있고, 동결 건조된 제제는 멸균 용액과 조합하여 투여된다. 적합한 제제 및 부가적 담체는 문헌 [Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD)]에 기재되어 있으며, 이는 이 거명에 의해 그의 전문이 본원에 포함되는 것을 나타낸다.
- [0147] 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 작용제 또는 하나 이상의 다른 형태와 조합하여 제공될 수 있다. 예를 들어, 제제는 각각의 작용제의 상대적 효능 및 의도되는 징후에 따라, 특정 비율로 하나 이상의 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 효능이 유사한 2종의 상이한 숙주 표적을 표적화하기 위한 조성물에서, 약 1:1 비의 작용제가 사용될 수 있다. 상기의 2개의 형태는 동일한 투여 단위, 예를 들어 하나의 크림, 좌제, 정제, 캡슐, 에어로졸 스프레이, 또는 분말 패킷으로 함께 제제화되어 음료에 용해될 수

있거나, 또는 각각의 형태는 개별 단위, 예를 들어 2종의 크림, 2종의 좌제, 2종의 정제, 2종의 캡슐, 1종의 정제 및 정제를 용해시키기 위한 1종의 액체, 2종의 에어로졸 스프레이, 또는 1종의 분말 팩킷 및 분말을 용해시키기 위한 1종의 액체 등으로 제제화될 수 있다.

- [0148] 전형적인 제약상 허용되는 염으로는 무기 이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 이온 등의 염이 있다. 이러한 염으로는 무기 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산과의 염을 들 수 있다. 또한, 작용제가 카르복시 기 또는 다른 산성 기를 포함하는 경우, 이는 무기 또는 유기 염기와의 제약상 허용되는 부가염으로 전환될 수 있다. 적합한 염기로는 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 암모니아, 시클로헥실아민, 디시클로헥실-아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 들 수 있다.
- [0149] 제약상 허용되는 에스테르 또는 아미드로는, 이들로 한정되지는 않지만, 에틸, 메틸, 이소부틸, 에틸렌 글리콜 등을 들 수 있다. 전형적인 아미드로는, 이들로 한정되지는 않지만, 비치환된 아미드, 알킬 아미드, 디알킬 아미드 등을 들 수 있다.
- [0150] 필요하거나 바람직한 경우, 접합체 및/또는 접합체의 조합물은 다른 작용제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 접합체 및/또는 접합체의 조합물과 함께 병용-투여될 수 있는 작용제에 대한 선택은, 적어도 부분적으로는 치료될 병태에 따라 좌우될 수 있다. 본 발명의 제제에 특정하게 사용되는 작용제로는, 이로 한정되지는 않지만, 예를 들어 통증에 대한 치료 효과를 갖는 임의의 작용제를 들 수 있고, 이는 (이들로 한정되지는 않지만, 예를 들어 염증성 병태, 우울증, 정신분열증, 불면증 및 불안증의 치료에 사용되는 약물을 포함한다.
- [0151] 작용제 (또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르 또는 아미드)는 그 자체로, 또는 활성제가 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와의 혼합물 또는 혼합물로 존재하는 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 제약 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 제조된 임의의 조성물일 수 있다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은, 부형제, 희석제, 및/또는 예를 들어, 투여될 수 있는 제제로 활성제를 가공하는 것을 촉진하는 보조제를 포함하는, 하나 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하는 통상의 방법으로 제제화될 수 있다. 적당한 제제는, 적어도 부분적으로는, 선택된 투여 경로에 따라 좌우될 수 있다. 본 발명에 유용한 작용제, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르 또는 아미드는, 이들로 한정되지는 않지만, 경구, 구강, 국소, 직장, 경피, 점막, 피하, 정맥내 및 근육내 적용을 비롯한 수많은 경로 또는 투여 방식의 사용뿐만 아니라 흡입에 의해 환자에게 전달될 수 있다.
- [0152] 본 발명의 바람직한 조성물은 구강 전달용, 특히 서방성 경구 투여용으로 제제화된다. 경구 투여용으로, GABA-약물 접합체는 활성 GABA-약물 접합체를 당업계에 널리 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 쉽게 제제화될 수 있다. 이러한 담체는, 본 발명의 GABA-약물 접합체가 치료될 환자에 의한 경구 섭취용으로, 이들로 한정되지는 않지만, 저작가능한 정제, 환제, 당제, 캡슐, 로젠지, 경질의 캔디, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 분말, 현탁액, 엘릭시르, 웨이퍼 등을 비롯한 정제로서 제제화될 수 있도록 한다. 이러한 제제는, 이들로 한정되지는 않지만, 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 비독성 유기 용매를 비롯한 제약상 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 고체 담체는, 희석제, 방향제, 가용화제, 유희제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 방해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 일반적으로, 미세 분할된 활성 성분과의 갖는 혼합물인 미세 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 일반적으로, 적절한 비율로 필요한 결합 용량을 갖는 담체와 혼합되고, 원하는 형태 및 크기로 압착된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 약 1 내지 약 70 퍼센트의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체로는, 이들로 한정되지는 않지만, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저용융 왁스, 코코아 버터 등을 들 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 작용제는 원하는 투여 단위를 제공하기에 충분한 양인, 경구 투여 형태의 총 조성물의 약 0.5 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 20 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 60 중량%, 약 70 중량%, 약 80 중량% 또는 약 90 중량% 범위의 농도 수준으로 포함될 것이다. 게다가, 정제 또는 환제 형태에서, 조성물은 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅될 수 있으며, 이에 따라 연장된 기간에 걸쳐 서방성 작용을 제공할 수 있다. 또한, 삼투적 활성을 추진하는 화합물을 둘러싸고 있는, 선택적으로 투과성인 막은 본 발명의 화합물 및 조성물의 경구 투여용으로 적합하다. 이러한 후자의 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싸고 있는 환경으로부터의 유체는 추진 화합물에 의해 흡수되고, 이는 팽창하여 구멍을 통해 작용제 또는 작용제 조성물의 위치를 변화시킨다. 이러한 전달 플랫폼은 속방성 제제의 스파이크 프로파일에 반대되는, 본질적으로 0차인 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 또한 시간 지연 물질, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트가

사용될 수 있다.

- [0153] 경구용 수성 현탁액은, 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 메틸 셀룰로스), 습윤제 (예를 들어, 레시틴, 리소레시틴 및/또는 장쇄 지방 알콜) 뿐만 아니라 착색제, 보존제, 방향제 등과 함께 본 발명의 접합체를 함유할 수 있다. 적합한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 물, 염수, 알킬렌글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알콜, pH 4 와 pH 6 사이의 약산성인 완충제 (예를 들어, 약 5 mM 내지 약 50 mM의 아세테이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등을 들 수 있다. 부가적으로, 방향제, 보존제, 착색제, 담즙 염, 아실카르니틴 등이 첨가될 수 있다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 유성 또는 비-수성 용매는, 예를 들어 대형 친유성 잔기의 존재에 기인하여, 작용제를 용액으로 들어오게 하기 위해서 요구될 수 있다. 별법으로, 에멀전, 현탁액 또는 다른 제제, 예를 들어 리포솜 제제가 사용될 수 있다. 리포솜 제제에 관하여, 소정의 병태를 치료하기 위한 리포솜을 제조하는, 임의의 공지되어 있는 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Bangham et al., J. Mol. Biol. 23: 238-252 (1965)] 및 [Szoka et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 75: 4194-4198 (1978)]을 참고하며, 이들은 이 거명에 의해 본원에 포함된다. 리간드는 또한 리포솜에 부착되어 이러한 조성물을 특정 작용 부위로 향하게 할 수 있다. 또한, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 식품, 예를 들어 크림 치즈, 버터, 샐러드 드레싱 또는 아이스크림에 포함되어, 임의의 환자 집단에서 가용화, 투여 및/또는 순응도를 촉진할 수 있다.
- [0155] 경구용 제약 제제는, 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립 혼합물을 가공하여 고품 부형제로서 수득될 수 있고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후 정제 또는 당제 코어를 수득할 수 있다. 적합한 부형제로는, 특히 충전제, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당; 방향성 요소, 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)을 들 수 있다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다. GABA-약물 접합체는 또한 서방성 제제로서 제제화될 수 있다.
- [0156] 당제 코어는 적합한 코팅으로 제공될 수 있다. 이러한 목적으로 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 GABA-약물 접합체의 상이한 조합물을 확인 또는 특징화하기 위해 정제 또는 당제 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0157] 경구적으로 사용될 수 있는 제약 제제로는, 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏 (push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 들 수 있다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제 (예컨대, 락토스), 결합제 (예컨대, 전분), 및/또는 윤활제 (예컨대, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트) 및 임의로 안정화제와의 혼합물에 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질의 캡슐에서, 활성제는 적합한 액체, 예컨대 지방성 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용의 모든 제제는 투여에 적합한 투여량을 가져야 한다.
- [0158] 경구 투여용으로 적합한 다른 형태로는, 이들로 한정되지는 않지만 에멀전, 시럽, 엘릭시르, 수용액, 수성 현탁액을 비롯한 액체 형태 제제, 또는 액체 형태 제제로 사용하기 이전에 전환되도록 의도되는 고체 형태 제제를 들 수 있다. 에멀전은 용액, 예를 들어, 수성 프로필렌 글리콜 용액 중에서 제조될 수 있거나, 또는 유화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아를 함유할 수 있다. 수용액은 물에 활성 성분을 용해시키고 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 미세 분할된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 널리 공지되어 있는 다른 현탁화제와 함께 물 중에 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 조성물과 함께 투여될 수 있는 적합한 충전제 또는 담체로는, 이들로 한정되지는 않지만, 한천, 알콜, 지방, 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 다당류, 폴리비닐피롤리돈, 실리카, 멸균 염수 등, 또는 적합한 양으로 사용되는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 고체 형태 제제로는 용액, 현탁액 및 에멀전을 들 수 있고, 고체 형태 제제는 활성 성분, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 또한 함유할 수 있다.
- [0159] 시럽 또는 현탁액은 활성 화합물을 농축된 당 (예를 들어, 수크로스) 수용액에 첨가함으로써 제조되고, 이에 임의의 보조적 성분이 또한 첨가될 수 있다. 이러한 보조적 성분으로는, 당의 결정화를 지연시키는 향미제 또는 임의의 다른 성분, 예를 들어 폴리히드릭 알콜 (예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨)의 용해도를 증가시키는 작용제를 들 수 있다.

- [0160] 본 발명의 화합물을 경구 투여용으로 제제화하는 경우에, 위장체류성 제제를 이용하여 위장 (GI) 관으로부터의 흡수를 향상시키는 것이 바람직할 수 있다
- [0161] 수시간 동안 위에서 머무르는 제제는 본 발명의 화합물을 서서히 방출시키고, 본 발명의 일부 실시양태에서 바람직할 수 있는 서방성을 제공한다. 이러한 위장-체류성 제제의 개시는 문헌 [Klausner, E.A.; Lavy, E.; Barta, M.; Cserepes, E.; Friedman, M.; Hoffman, A. 2003 "Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa in humans." Pharm. Res. 20, 1466-73], [Hoffman, A.; Stepensky, D.; Lavy, E.; Eyal, S. Klausner, E.; Friedman, M. 2004 "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms" Int. J. Pharm. 11, 141-53], [Streubel, [A.; Siepman, J.; Bodmeier, R.; 2006 "Gastroretentive drug delivery systems" Expert Opin. Drug Deliver. 3, 217-3], and [Chavanpatil, M.D.; Jain, P.; Chaudhari, S.; Shear, R.; Vavia, P.R. "Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin" Int. J. Pharm. 2006 epub March 24]에서 발견된다. 확장성, 유리성 및 생접착성 기법은 본 발명의 화합물의 흡수를 최대화하기 위해 이용될 수 있다.
- [0162] 본 발명의 화합물은 (예를 들어, 주사, 예컨대 일시 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제제화될 수 있고, 앰플, 예비-충진된 실린지, 작은 부피의 주입물의 단위 투여 형태로 존재하거나, 또는 첨가된 보존제와 함께 다-용량 용기 내에 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클에서의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태, 예를 들어 수성 폴리에틸렌 글리콜에서의 용액의 형태를 가질 수 있다.
- [0163] 주사가능한 제제로는, 비히클이 수용액 또는 오일 현탁액, 또는 참깨유, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유를 갖는 에멀전뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액을 비롯한, 당업자에게 적합한 것으로 공지된 것, 및 유사한 제약 비히클로부터 선택될 수 있다. 제제는 또한 생체적합성, 생분해성인 중합체 조성물, 예컨대 폴리(락트-코(co)-글리콜)산을 포함한다. 이러한 물질은 미립구 또는 나노구로 제조되어 약물과 함께 로딩되고, 추가로 코팅되거나 유도체화되어 우수한 서방성 성능을 제공할 수 있다. 안와부 또는 안내 주사용으로 적합한 비히클로는, 예를 들어 주사용수에서의 치료제의 현탁액, 리포솜 및 친유성 물질에 적합한 비히클을 들 수 있다. 안와부 또는 안내 주사용의 다른 비히클은 당업계에 널리 공지되어 있다.
- [0164] 바람직한 실시양태에서, 조성물은 인간으로의 정맥내 투여용으로 적응시킨 제약 조성물과 같은 일반적인 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균 등장성의 수성 완충제 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 국부 마취제, 예컨대 주사 부위의 통증을 완화하는 리도카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 완전히 밀봉된 용기 (예컨대, 활성제의 양을 나타내는 앰플 또는 사체(sachette))에서, 예를 들어 동결건조된 분말 또는 물이 없는 농축액으로서 단위 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 혼합되어 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균 제약용수 또는 염수를 함유한 주입 병에 의해 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플은 투여 전에 성분들이 혼합될 수 있도록 제공한다.
- [0165] 활성 화합물이 주사에 의해 투여되는 경우, 이는 수용액, 특히 생리학적으로 용화성인 완충제, 예컨대 헵크스(Hanks) 용액, 링거(Ringer) 용액, 또는 생리학적 염수 완충제에서 제제화될 수 있다. 용액은 제제화 작용제, 예컨대 현탁화제, 완충화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 화합물은 적합한 비히클, 예를 들어 발열원이 없는 멸균수와 의 구성을 위해, 사용 전에는 분말 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 GABA-약물 접합체에 의해 자극되는 면역 반응을 향상시키기 위해 첨가되는 보조 물질 또는 임의의 다른 물질을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 GABA-약물 접합체에 대한 면역 반응을 억제하는 물질을 포함한다. 제제화 방법은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton P]에 개시된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.
- [0166] 이전에 기재된 제제 이외에, 작용제는 또한 데포(depot) 제제로서 제제화될 수 있다. 장기간 작용하는 상기 제제는, 피하주입 또는 경피성 전달 (예를 들어, 피하 또는 근육내), 근육내 주사 또는 경피 패치의 사용에 의하여 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 GABA-약물 접합체는, (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서의) 적합한 중합체 또는 소수성 물질, 또는 이온 교환 수지와 함께 제제화되거나 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 본 발명의 하나 이상의 GABA-약물 접합체를 포함하는 제약 조성물은, 국소 투여되거나 통증의 근접한 특정 부위에 주사되는 경우, 국부성 및 국지성 효과를 나타낸다. 예를 들어, 점성 액체, 용액, 현탁액, 디메틸설폭시드 (DMSO)-계 용액, 리포솜 제제, 겔, 젤리, 크림, 로션, 연고, 좌제, 발포체 또는 에어로졸

스프레이의 직접적인 국소 도포는 국부 투여용으로 사용되어, 예를 들어 국부성 및/또는 국지성 효과를 산출할 수 있다. 이러한 제제에 대해 제약상 적절한 비히클로는, 예를 들어 저급 지방족 알콜, 폴리글리콜 (예를 들어, 글리세롤 또는 폴리에틸렌 글리콜), 지방산 에스테르, 오일, 지방, 실리콘 등을 들 수 있다. 이러한 제제로는 또한, 보존제 (예를 들어, p-히드록시벤조산 에스테르) 및/또는 항산화제 (예를 들어, 아스코르브산 및 토코페롤)를 들 수 있다. 또한, 문헌 [Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 효소 억제제를 포함하는 국부성/국소성 제제는 표피 또는 점막의 바이러스성 감염 치료에 사용된다.

[0168] 본 발명의 제약 조성물은 화장품용으로 또는 피부과적으로 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 이러한 담체는 피부, 손발톱, 점막, 조직 및/또는 모발과 용화성이고, 이러한 요구사항을 충족시키는, 통상적으로 사용되는 임의의 화장품용 또는 피부과적 담체를 포함할 수 있다. 보통의 기술을 가진 자들도 이러한 담체를 쉽게 선택할 수 있다. 피부 연고의 제제화시, 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합물은 유성의 탄화수소 염기, 무수성 흡수 염기, 유중수 흡수 염기, 수중유, 물-제거성 염기 및/또는 수용성 염기에서 제제화될 수 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 습윤제 (예를 들어, 우레아), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알콜 (예를 들어, 에탄올), 지방산 (예를 들어, 올레산), 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 술페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 스펙시드, 테르펜 (예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 칼슘 포스페이트, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체 (예컨대, 폴리에틸렌 글리콜)를 들 수 있다.

[0169] 연고 및 크림은 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 유성 염기와 함께 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 염기와 함께 제제화될 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 또한 함유할 것이다. 제약 활성제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 용도는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참고한다. 이러한 패치는 연속성, 박동성으로 구성되거나, 또는 제약 작용제의 수요 전달에 따라 구성될 수 있다.

[0170] 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태의 형성에 사용될 수 있는 운할제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기 씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 한천 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 추가적인 운할제로는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 운할제는 제약 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 임의로 첨가될 수 있다.

[0171] 본 발명에 따른 조성물은, 이들로 한정되지는 않지만 수성, 수성-알콜성 또는 유성 용액, 로션 또는 혈청 분산액, 수성, 무수성 또는 유성 겔, 수성 상 중에 지방 상을 분산시켜 수득한 에멀전 (O/W 또는 수중유) 또는 반대로 수득한 것 (W/O 또는 유중수), 미세에멀전 또는 별법으로 미세캡슐, 미립자 또는 이온성 및/또는 비이온성 유형의 지질 비히클 분산액을 비롯한, 국소 도포에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 작용제 이외에, 본 발명에 따른 조성물의 다양한 구성물의 양은 당업계에서 통상적으로 사용되는 양이다. 이러한 조성물은 특히 안면, 손 및 신체용, 및/또는 점막용, 또는 피부 클렌징용 보호, 치료 또는 케어 크림, 유제, 로션, 겔 또는 발포체를 구성한다. 조성물은 또한 비누 또는 클렌징 바를 구성하는 고흡 제제로 이루어질 수 있다.

[0172] 본 발명의 조성물은 또한 화장품 및 피부과학 분야에서 흔한 보조제, 예컨대 친수성 또는 친유성 겔화제, 친수성 또는 친유성 활성제, 보존제, 항산화제, 용매, 방향제, 충전제, 선스크린제, 냄새-흡수제 및 염료제를 함유할 수 있다. 이러한 다양한 보조제의 양은 당업계에서 통상적으로 사용되는 양이고, 예를 들어 조성물의 총 중량의 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%이다. 이들의 성질에 따라, 상기 보조제는 지방 상, 수성 상 및/또는 지질 비히클에 도입될 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 눈과 관련된 통증은 본 발명의 활성제 또는 활성제의 조합물을 포함하는 점안제, 현탁액, 연고, 또는 삽입물을 이용하여 효과적으로 치료될 수 있다. 안약은 활성 성분을 멸균 수용액, 예컨대 생리학상 염수, 완충 용액 등에 용해함으로써, 또는 용해될 분말 조성물을 사용 전에 조합함으로써 제조될 수 있다. 이들로 한정되지는 않지만, 평형 염 용액, 염수 용액, 수용성 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 석유 유도체, 예컨대 광유 및 백색 바셀린, 동물성 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예컨대 카르복시폴

리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예컨대 땅콩유 및 다당류, 예컨대 텍스트란, 및 글리코사아미노글리칸, 예컨대 히알루론산나트륨을 비롯한 다른 비히클은 당업계에 공지된 바와 같이 선택될 수 있다. 원하는 경우, 안약에 보통 사용되는 첨가제가 첨가될 수 있다. 이러한 첨가제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 등장성화제 (예를 들어, 염화나트륨 등), 완충제 (예를 들어, 보론산, 나트륨 모노수소 포스페이트, 나트륨 디수소 포스페이트 등), 보존제 (예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로로부탄올 등), 증점제 (예를 들어, 당류, 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스 등; 예를 들어, 히알루론산 또는 그의 염, 예컨대 히알루론산나트륨, 히알루론산 칼륨 등; 예를 들어, 뮤코다당류, 예컨대 콘드로이틴 술페이트 등; 예를 들어, 나트륨 폴리아크릴레이트, 카르복시비닐 중합체, 가교결합된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 당업자에게 공지되어 있는 다른 작용제)를 들 수 있다.

[0174] 본 발명의 조성물 성분의 용해도는 조성물에서 계면활성제 또는 다른 적절한 공-용매에 의해 향상될 수 있다. 이러한 공용매로는, 이들로 한정되지는 않지만, 폴리소르베이트 20, 60 및 80, 플루로닉 F68, F-84 및 P-103, 시클로텍스트린, 또는 당업자에게 공지되어 있는 다른 작용제를 들 수 있다. 이러한 공-용매는 약 0.01 중량% 내지 2 중량%의 수준으로 사용될 수 있다.

[0175] 본 발명의 조성물은 다용량 형태로 포장될 수 있다. 보존제는, 이가 사용되는 동안 미생물성 오염을 방지하기에 바람직하다. 적합한 보존제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 벤잘코늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, 에데테이트 디나트륨, 소브르산, 오나머 엠(Onamer M), 또는 당업자에게 공지되어 있는 다른 작용제를 들 수 있다. 점안 생성물에 관한 선행 기술에서, 이러한 보존제는 0.004 % 내지 0.02 %의 수준으로 사용될 수 있다. 본 출원의 조성물에서, 보존제, 바람직하게는 벤잘코늄 클로라이드는 0.001 중량% 내지 0.01 중량% 미만, 예를 들어 0.001 중량% 내지 0.008 중량%, 바람직하게는 약 0.005 중량%의 수준으로 사용될 수 있다. 0.005 % 농도의 벤잘코늄 클로라이드가 미생물성 발작으로부터 본 발명의 조성물을 충분히 보존할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0176] 일부 실시양태에서, 귀와 연관된 통증은 본 발명의 GABA-약물 접합체 또는 GABA-약물 접합체의 조합물을 포함하는 점안액, 현탁액, 연고 또는 삽입물을 이용하여 효과적으로 치료될 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 현탁액 형태보다는 가용성 상태로 전달되어, 작용 부위로 보다 신속하게 그리고 정량적으로 흡수된다. 일반적으로, 젤리, 크림, 로션, 좌제 및 연고와 같은 제제는, 본 발명의 작용제에 보다 넓게 노출된 영역을 제공하는 반면, 용액 중의 제제, 예를 들어 스프레이는 보다 신속한 단기 노출을 제공한다.

[0178] 국소적/국부적 도포와 관련된 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 침투 인헨서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제는, 투과성 장벽 (예를 들어, 피부)으로 본 발명의 GABA-약물 접합체 또는 GABA-약물 접합체 조합물의 침투를 증가시키거나, 이들의 전달을 보조하는 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 다수의 침투-향상 화합물은 국소 제제 당업계에 공지되어 있고, 이들로는, 예를 들어 물, 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올과 같은 테레펜), 술폭시드 (예를 들어, 디메틸 술폭시드, 데실메틸 술폭시드, 테트라데실메틸 술폭시드), 피롤리돈 (예를 들어, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, N-(2-히드록시에틸)피롤리돈), 라우로카프람, 아세톤, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, L- α -아미노산, 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 술페이트), 지방산, 지방성 알콜 (예를 들어, 올레산), 아민, 아미드, 클로피브르산 아미드, 헥사메틸렌 라우르아미드, 단백질 분해 효소, α -비사볼롤, d-리포넨, 우레아 및 N,N-디에틸-m-톨루아미드 등을 들 수 있다. 추가적인 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 습윤제 (예를 들어, 우레아), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 글리세롤 모노라우레이트, 알칸, 알칸올, 오르젤라아제, 탄산칼슘, 갈슘 포스페이트, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및/또는 다른 중합체를 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하나 이상의 상기 침투 인헨서를 포함할 것이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 국부적/국소적 도포를 위한 제약 조성물은 하나 이상의 항미생물성 보존제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, 유기 수은제, p-히드록시 벤조에이트, 방향족 알콜, 클로로부탄올 등을 포함할 수 있다.

[0180] 위장 통증은 본 발명의 GABA-약물 접합체 또는 GABA-약물 접합체의 조합물을 포함하는, 경구로 또는 직장으로 전달되는 용액, 현탁액, 연고, 관장제 및/또는 좌제를 이용하여 효과적으로 치료될 수 있다.

[0181] 호흡계통과 연관된 통증은 본 발명의 GABA-약물 접합체 또는 GABA-약물 접합체의 조합물을 포함하는 에어로졸

용액, 현탁액 또는 건조 분말을 이용하여 효과적으로 치료될 수 있다. 에어로졸은 호흡계통 또는 비강을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 당업자는 본 발명의 조성물이 적절한 담체, 예를 들어 제약상 허용되는 추진제 중에 현탁 또는 용해될 수 있고, 비강 스프레이 또는 흡입기를 이용하여 바로 폐로 투여될 수 있다. 예를 들어, 효소 억제제를 포함하는 에어로졸 제제는, 예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기로서의 투여용으로, 추진제 또는 용매 및 추진제의 혼합물 중에 용해, 현탁 또는 유화될 수 있다. 에어로졸 제제는, 당업계에서 통상적으로 사용되는, 압력하에 허용되는 임의의 추진제, 예컨대 화장품용으로 또는 피부과적으로, 또는 제약상 허용되는 추진제를 함유할 수 있다.

[0182] 비강 투여용 에어로졸 제제는 일반적으로, 적하형이나 스프레이로 비강에 투여되도록 설계된 수용액이다. 비강 용액은, 약 5.5 내지 약 6.5 범위의 pH 값이 추가적으로 사용될 수 있음에도, 이 범위를 유지하기 위해 일반적으로 등장성이고 약간 완충성인 비강 분비액과 유사하다. 항미생물성 작용제 또는 보존제가 또한 제제에 포함될 수 있다.

[0183] 흡입용 에어로졸 제제 및 흡입기는 본 발명의 작용제 또는 작용제의 조합물이 비강 또는 경구 호흡성 경로에 의해 투여되는 경우, 대상체의 호흡수로 운반되도록 설계될 수 있다. 흡입 용액은, 예를 들어 분무기를 통해 투여될 수 있다. 미세 분말화되거나 액체인 약물을 포함하는 흡입제 또는 통기제는, 예를 들어 방출을 보조하기 위한 추진제 중 작용제 또는 작용제 조합물의 용액 또는 현탁액의 제약 에어로졸로서 호흡계통으로 전달될 수 있다. 추진제는 할로카본, 예를 들어, 플루오로카본, 예컨대 불소화된, 염소화된 탄화수소, 히드로클로로플루오로카본, 및 히드로클로로카본뿐만 아니라 탄화수소 및 탄화수소 에테르를 비롯한 액화 가스일 수 있다.

[0184] 본 발명에 유용한 할로카본 추진제로는, 모든 수소가 불소로 대체되는 플루오로카본 추진제, 모든 수소가 염소 및 하나 이상의 불소로 대체되는 클로로플루오로카본 추진제, 수소-함유 플루오로카본 추진제, 및 수소-함유 클로로플루오로카본 추진제를 들 수 있다. 할로카본 추진제는 1994년 12월 27일에 존슨(Johnson)에게 허여된 미국 특허 번호 5,376,359; 1993년 3월 2일 바이론(Byron) 등에게 허여된 미국 특허 번호 5,190,029; 및 1998년 7월 7일 퓨어월(Purewal) 등에게 허여된 미국 특허 번호 5,776,434에 기재되어 있다. 본 발명에 유용한 탄화수소 추진제로는, 이들로 한정되지는 않지만, 예를 들어 프로판, 이소부탄, n-부탄, 펜탄, 이소펜탄 및 네오펜탄을 들 수 있다. 또한, 탄화수소의 블렌드가 추진제로서 사용될 수 있다. 에테르 추진제로는, 예를 들어, 디메틸 에테르뿐만 아니라 에테르를 들 수 있다. 또한, 본 발명의 에어로졸 제제는 1종 초과 추진제를 포함한다. 예를 들어, 에어로졸 제제는 동일한 클래스로부터의 1종 초과 추진제, 예컨대 2종 이상의 플루오로카본; 또는 상이한 클래스, 예컨대 플루오로탄화수소 및 탄화수소로부터의 1종 초과, 2종 초과, 3종 초과 추진제를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 압축된 기체, 예를 들어 불활성 기체, 예컨대 이산화탄소, 아산화질소 또는 질소에 의해 분배될 수 있다.

[0185] 또한, 에어로졸 제제로는 다른 성분, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜뿐만 아니라 계면활성제 또는 다른 성분, 예컨대 오일 및 세정제를 포함할 수 있다. 이러한 성분은 제제를 안정화시키고/시키거나 밸브 성분을 매끄럽게 하는 역할을 할 수 있다.

[0186] 에어로졸 제제는 압력하에 포장될 수 있고, 용액, 현탁액, 에멀전, 분말 및 반고형 제제를 이용한 에어로졸로서 제제화될 수 있다. 예를 들어, 용액 에어로졸 제제는 본 발명의 GABA-약물 접합체 용액, 예컨대 (실질적으로) 순수한 추진제 중의 효소 억제제, 또는 추진제 및 용매의 혼합물을 포함할 수 있다. 용매는 작용제를 용해시키고/시키거나 추진제의 증발을 지연시키는 데 사용될 수 있다. 본 발명에 유용한 용매로는, 예를 들어 물, 에탄올 및 글리콜을 들 수 있다. 임의의 적합한 용매의 조합물이 임의로 보존제, 향산화제, 및/또는 다른 에어로졸 성분과 조합되어 사용될 수 있다.

[0187] 에어로졸 제제는 또한 분산액 또는 현탁액일 수 있다. 현탁액 에어로졸 제제는 본 발명의 작용제 (예를 들어, 효소 억제제) 또는 작용제의 조합물의 현탁액, 및 분산제를 포함할 수 있다. 본 발명에 유용한 분산제로는, 예를 들어 소르비탄 트리올레이트, 올레일 알콜, 올레산, 레시틴 및 옥수수유가 있다. 현탁액 에어로졸 제제로는 또한, 이들로 한정되지는 않지만, 윤활제, 보존제, 향산화제 및/또는 다른 에어로졸 성분을 들 수 있다.

[0188] 에어로졸 제제는 에멀전과 유사하게 제제화될 수 있다. 에멀전 에어로졸 제제로는, 예를 들어 알콜 (예컨대, 에탄올), 계면활성제, 물 및 추진제뿐만 아니라 본 발명의 작용제 (예를 들어, 효소 억제제) 또는 작용제의 조합물을 들 수 있다. 사용되는 계면활성제는 비이온성, 음이온성 또는 양이온성일 수 있다. 하나의 예의 에멀전 에어로졸 제제는, 예를 들어 에탄올, 계면활성제, 물 및 추진제로 구성된다. 또다른 예의 에멀전 에어로졸 제제는, 예를 들어 식물성 오일, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로판으로 구성된다.

- [0189] 본 발명의 화합물은 좌제로서의 투여용으로 제제화될 수 있다. 저용용 왁스, 예컨대 트리글리세리드, 지방산 글리세리드, 위텡솔(Witepsol) S55 (독일 소재 다이나마이트 노벨 케미컬(Dynamite Nobel Chemical)의 상표명)의 혼합물, 또는 코코아 버터가 우선 용융되고, 활성 성분은 예를 들어 교반에 의해 균질하게 분산된다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고체화하였다.
- [0190] 본 발명의 화합물은 질 투여용으로 제제화될 수 있다. 활성 성분 이외에 담체와 같은 물질을 함유한 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 스프레이가 적절한 것으로 당업계에 공지되어 있다.
- [0191] 본 발명의 화합물이 국소, 안내, 안와부 또는 전신성 투여용 삽입물 상에 있거나, 그 내부에 있거나, 또는 이에 부착된 서방성 제제용의 생체적합성 중합체에 방출형으로 부착될 수 있다는 것이 추가적으로 예상된다. 생체적합성 중합체로부터의 제어 방출은 수용성 중합체와 함께 이용되어 또한 주입성 제제를 형성할 수 있다. 생체적합성 중합체, 예컨대 PLGA 미립구 또는 나노구로부터의 제어 방출은 또한 서방성 투여를 위한 안내 이식 또는 주사용으로 적합한 제제에서 이용될 수 있다. 임의의 적합한 생분해성 및 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다.
- [0192] 본 발명의 GABA-약물 접합체가 산성인 경우에, 이는 유리 산, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물로서 상기 기재된 임의의 제제에 포함될 수 있다. 제약상 허용되는 염은 실질적으로 유리 산의 활성을 유지하고, 염 기와의 반응에 의해 제조될 수 있으며, 수성 용매 및 상응하는 유리 산 형태 이외의 양성자성 용매에 더 잘 용해되는 경향이 있다.
- [0193] 본 발명의 GABA-약물 접합체를 포함하는 제약 조성물은 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당제-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 트랩핑화 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0194] V. 치료 방법
- [0195] 본 발명은, 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는, 예방 및 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 아미노 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결된 제1 잔기 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 γ -아미노부티르 산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다. 다른 실시양태에서, 장애의 예방적 및/또는 치료학적 치료에 사용되는 본 발명의 화합물은, 카르복실 말단을 통해 제2 잔기에 공유 결합으로 연결되고 그의 아미노 말단이 보호기에 연결된 제1 잔기 및 제2 잔기를 포함하고, 여기서 제1 잔기는 γ -아미노부티르 산 (GABA), 또는 GABA의 유사체 또는 유도체이다.
- [0196] 적합한 대상체로는, 예를 들어, 인간, (이들로 한정되지는 않지만, 고릴라, 침팬지, 오랑우탄 또는 원숭이를 비롯한) 비-인간 영장류, (이들로 한정되지는 않지만, 마우스, 래트, 기니아 피그 또는 게르빌을 비롯한) 설치류, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 토끼 또는 염소를 들 수 있다. 대상체는 바람직하게는 포유동물이고, 가장 바람직하게는 인간이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 제약 조성물은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되어, 신경 장애, 간질, 또는 이들로 한정되지는 않지만, 중추 매개 통증, 말초 매개 통증, 구조적 또는 연결 조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증 (즉, 종양학) 및 신경 통증 상태 (급성 (즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후 두통, 예컨대 편두통), 만성 (즉, 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통과 같은 신경 통증 병태) 및 염증성 병태 (즉, 골증 또는 류마티스성 관절염, 급성 손상 또는 외상에 의한 후유증) 통증 상태를 포함함)를 비롯한 통증, 우울증, 불안증, 정신병, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 위장 장애, 중독성 장애 (예를 들어, 에탄올, 코카인), 하지 불안 증후군을 치료한다.
- [0198] 다른 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은, 신경 장애 소질, 간질, 이들로 한정되지는 않지만, 중추 매개 통증, 말초 매개 통증, 구조적 또는 연결 조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증 (즉, 종양학) 및 신경 통증 상태 (급성 (즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후 두통, 예컨대 편두통), 만성 (즉, 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통과 같은 신경 통증 병태) 및 염증성 병태 (즉, 골증 또는 류마티스성 관절염, 급성 손상 또는 외상에 의한 후유증) 통증 상태를 포함함)를 비롯한 통증, 우울증, 불안증, 정신병, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 위장 장애, 중독성 장애 (예를 들어, 에탄올, 코카인), 하지 불안 증후군을 비롯한 다양한 장애에 대한 예비적/예방적 조치로서 동물, 바람직하게는 인간에게 투여된다.
- [0199] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은, 하나의 장애의 예방용으로 사용되고 본원

의 상기에 언급된 또다른 장애의 치료용으로 동시발생적으로 사용된다, 예를 들어, GABA-약물 접합체는 정신병 또는 중독의 예방용 및 통증의 치료용으로 사용될 수 있다.

[0200] 신경 장애, 간질, 및 통증, 이들로 한정되지는 않지만, 치료 및/또는 예방에 대한 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물의 적합성은 중추 매개 통증, 말초 매개 통증, 구조적 또는 연질 조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증 (즉, 종양학) 및 신경 통증 상태 (급성 (즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후 두통, 예컨대 편두통), 만성 (즉, 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통과 같은 신경 통증 병태) 및 염증성 병태 (즉, 골증 또는 류마티스성 관절염, 급성 손상 또는 외상에 의한 후유증) 통증 상태를 포함함)를 포함한다. 이들로 한정되지는 않지만, 우울증, 불안증, 정신병, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 위장 장애, 중독성 장애 (예를 들어, 에탄올, 코카인), 하지 불안 증후군을 비롯한, 상기 언급된 질환의 치료학적 및 예방적 치료 섭생은 당업계에 기재되어 있는 방법에 의해 결정될 수 있다 (사칭거 등의 미국 특허 번호 4,04,175; 실버만 등의 미국 특허 번호 5,563,175; 6,028,214; 6,117,906; 국제 공개 번호 WO92/09560; 93/23383; 호르웰 등의 미국 특허 번호 6,020,370; 국제 공개 번호 WO97/29101, 97/33858; 97/33859; 브라이언스 등의 국제 공개 번호 WO99/31057; 99/31075; 99/61424; 00/15511; 00/31020; 00/50027; 02/00209; 구글리에타 등의 국제 공개 번호 WO 99/08671; 안드레아(Andrea) 등의 국제 공개 번호 WO99/12537; 애쉬브런(Ashbrun) 등의 국제 공개 번호 08/11016; 로젠버그(Rosenburg) 등의 국제 공개 번호 08/09663; 부쉬만(Buschmann) 등의 국제 공개 번호 W007/90661; 가르시아(Garcia) 등의 국제 공보 W007/52999; 라오(Rao) 등의 국제 공개 번호 W007/38620; 왕(Wong) 등의 국제 공보 W006/113568; 히즈에(Hizue) 등의 국제 공개 번호 W005/102390; 필드(Field) 등의 국제 공개 번호 W005/92318; 허르트(Hurt) 등의 국제 공개 번호 W000/53225).

[0201] 투여

[0202] 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 단독으로, 또는 이들로 한정되지는 않지만, 본 발명의 다른 화합물을 비롯한 하나 이상의 제약 활성제와 조합하여 투여되거나 도포될 수 있다.

[0203] 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 바람직하게는 경구 투여를 통해 투여된다. 또한, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 임의의 비경구 경로를 통해, 예를 들어 주입 또는 일시 주사에 의해, 상피성 또는 점막피부 라이닝(lining) (예를 들어 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있다. 투여는 전신성 또는 국부성일 수 있다. 다양한 전달 시스템이 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물의 투여용으로 공지되어 있고, 이의 예로는 리포솜, 미립자, 미세캡슐, 캡슐 등에서의 캡슐화를 들 수 있다. 투여 방법으로는, 본원의 상기 섹션 IV에 기재된 바와 같은, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부로의 피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 경구, 설하, 비강내, 질내, 경피, 직장내, 흡입 및 국소 투여 (이들로 한정되지는 않음)를 들 수 있다. 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 단독으로, 또는 이들로 한정되지는 않지만 본 발명의 다른 화합물을 비롯한 하나 이상의 제약 활성제와 조합하여 투여되거나 도포될 수 있다.

[0204] 일부의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 서방성 시스템, 바람직하게는 경구 서방성 시스템을 통해 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다 (문헌 [Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng.14, 201]; [Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321, 574]를 참조함). 또다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다 (문헌 ["Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)]; ["Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smoln and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)]; [Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61]을 참조하고; 또한 [Levy et al., 1985, Science 228: 190]; [During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351]; [Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105]를 참조함). 바람직한 실시양태에서, 중합체 물질은 경구 서방성 전달용으로 사용된다. 바람직한 중합체로는, 이들로 한정되지는 않지만, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 히드록시에틸셀룰로스, 가장 바람직하게는, 히드록시프로필메틸셀룰로스를 들 수 있다. 다른 바람직한 셀룰로스 에테르가 또한 문헌 [Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 1984, 5(3) 1-9]에 기재되어 있다. 약물 방출에 영향을 주는 인자는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 당업계에 기재되어 있다 (문헌 [Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307]).

[0205] 다른 실시양태에서, 장용-코팅된 제제는 경구 서방성 투여용으로 사용될 수 있다. 바람직한 코팅 물질로는, 이들로 한정되지는 않지만, pH-의존성 용해도 (즉, pH-제어 방출)를 갖는 중합체, 느리거나 pH-의존성인 팽창, 용해 또는 부식 속도를 갖는 중합체 (즉, 시간-제어 방출), 압력 상승에 의해 파괴되는 단단한 층을 형성하는 중

합체 (즉, 압력-조절 방출)를 들 수 있다.

- [0206] 또다른 실시양태에서, 삼투성 전달 시스템은 경구 서방성 투여용으로 사용된다 (문헌 [Verma et al., Drug Dev. Ind, Pharm., 2000, 26:695-708]). 바람직한 실시양태에서, OROS™ 삼투성 장치는 경구 서방성 전달 장치용으로 사용된다 (테우웨스(Theeuwes) 등의 미국 특허 번호 3,845,770; 번호 3,916,899).
- [0207] 또다른 실시양태에서, 조절된-방출 시스템은 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물의 표적에 근접하여 위치될 수 있고, 따라서 이는 전신성 용량의 분획량만을 요구한다 (예를 들어, 문헌 [Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)]). 또한, 문헌 [Langer, 1990, Science 249: 1527-1533]에서 논의되는 다른 조절된-방출 시스템이 사용될 수 있다.
- [0208] 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물은 화학적으로 및/또는 효소적으로 절단될 수 있다. 포유동물의 위, 장 내강, 장 조직, 혈액, 간, 뇌 또는 임의의 다른 적합한 조직에 존재하는 하나 이상의 효소는, 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물의 링커를 효소적으로 절단할 수 있다. GABA-약물의 절단 메카니즘은 당업계에 공지되어 있는 것이거나, 또는 관련 분야에 공지되어 있지 않거나 신규한 것일 수 있다. 본 발명의 GABA-약물 접합체 및/또는 조성물의 라이너는, (예를 들어, 포유동물의 장 조직, 혈액, 간 또는 다른 적합한 조직에서의) 위장 관에 의한 흡수 전에, 그리고/또는 위장 관에 의한 흡수 후에 절단될 수 있다. 본 발명의 GABA-약물 접합체의 링커가 위장 관에 의한 흡수 전에 절단되는 경우, 약물 및 GABA 유사체는 통상적으로 활성 수송 및/또는 수동 확산에 의해 전신성 순환계로 흡수될 수 있다.
- [0209] 투여량
- [0210] 본 발명에 사용하기에 적합한 제약 조성물로는, 활성 성분이 유효량, 즉 하나 이상의 유형의 통증 또는 신경 장애를 가진 숙주에서 치료학적 및/또는 예방적 유익을 달성하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물을 들 수 있다. 유효량의 본 발명의 GABA-약물 접합체는, 이들로 한정되지는 않지만, 통증 (즉, 종양학) 및 급성 (즉, 급성 손상 또는 외상, 수술전 및 수술후 두통, 예컨대 편두통), 만성 (즉, 당뇨병성 말초 신경병증 및 대상포진후 신경통과 같은 신경 통증 병태) 및 염증성 (즉, 골증 또는 류마티스성 관절염, 급성 손상 또는 외상에 의한 후유증) 통증 상태를 포함하는 신경 통증 상태, 우울증, 불안증, 정신병, 실신 발작, 운동감소증, 두개 장애, 신경퇴행 장애, 공황, 불면증, 위장 장애, 중독성 장애 (예를 들어, 에탄올, 코카인), 하지 불안 증후군을 비롯한 장애의 치료용 또는 예방용으로 의도된다.
- [0211] 특정한 적용에 효과적인 실제 양은, 병태 또는 치료될 병태, 대상체의 상태, 고통의 중증도, 제제 및 투여 경로 뿐만 아니라 당업자에게 공지되어 있는 다른 인자에 따라 좌우될 것이다. 시험관내 또는 생체내 분석법은 최적의 투여량 범위를 확인하는 것을 보조하기 위해 임의로 사용될 수 있다. GABA-약물 접합체의 유효량은, 본원의 개시내용으로 보아, 당업자의 능력내에서 결정되고, 통상의 최적화 기법을 이용하여 결정될 것이다.
- [0212] 인간에 사용하기 위한 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 순환성, 간, 국소성 및/또는 위장 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 본 발명의 GABA-약물 접합체는 바람직하게는 하나 이상의 동물 모델에서 시험되어 안정성 및 효능을 증명한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 유효량의 본 발명의 GABA-약물 접합체는, 투여된 각각의 개별 화합물 또는 공동-제제화된 2종의 모 화합물과 비교하여, 상승작용적 효과를 제공하며, 실질적 독성을 유발하지 않고 치료학적 유익을 제공한다. 본 발명의 GABA-약물 접합체의 독성은 표준 제약 절차를 이용하여 측정될 수 있고, 당업자에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 독성 용량 및 치료 유효 용량 사이의 비가 치료 지수이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는, 이들의 모 화합물과 비교하여, 본원에 언급된 질환 또는 장애의 치료에 대해 더 높은 치료 지표를 나타낸다. GABA-약물 접합체의 투여량은, 독성이 거의 없거나 완전히 없는 순환 농도의 범위 내에 있다. 당업자는, 특히 본원에 기재된 동물 모델 실험에 비추어, 인간에 사용하기 위한 유효량을 결정할 수 있다. 동물 데이터 및 다른 유형의 유사한 데이터에 근거하여, 당업자는 인간에게 적절한, 본 발명의 조성물의 유효량을 결정할 수 있다.
- [0213] 본 발명의 GABA-약물 접합체 또는 GABA-약물 접합체의 조합물을 지칭하는 경우의 유효량은 일반적으로, 의학 또는 제약 업계의 임의의 다양한 규제 기관 또는 자문 기관 (예를 들어, FDA, AMA)에 의해, 또는 제조업자 또는 공급자에 의해 추천되거나 승인된 용량 범위, 투여 방식, 제제 등을 의미한다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 간헐적으로, 예를 들어 2일, 3일, 5일에 1회, 1주에 1회, 1달에 1회 또는 2회 등으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 양, 형태, 및/또는 상이한 형태의 양은 상이한 횟수의 투여로 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 제약 조성물의 투여량은 단일 투여, 다발성 도포 또는

제어 방출에 의해 전달될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 경구 서방성 투여에 의해 전달될 수 있다. 바람직하게는, GABA-약물 접합체는 1일마다 1회 또는 2회로 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 투여량 범위는 모 GABA-약물 접합체의 효능에 좌우되지만, 일반적으로 체중 1kg 당 약 0.001 mg 내지 약 200 mg의 본 발명의 화합물이다. 바람직하게는, 투여량은 약 0.01 내지 약 50 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.05 내지 약 25 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 그리고 보다 바람직하게는 약 0.2 내지 약 5 mg/kg의 범위이다. 투여는 단독으로 또는 다른 약물과 조합으로 제공되어, 간헐적으로 반복될 수 있다. 상기의 일정은 장애의 효과적 치료가 요구되는 한 지속될 수 있다.

[0215] 한 실시양태에서, 본 발명 또한 GABA 유사체-NSAID 접합체를 포함하는 조성물을 제공한다. 접합체로부터의 방출에 따른 활성 NSAID는 항-염증성 양, 바람직하게는 단독으로 투여되는 경우에 보통 사용되는 양 미만으로 존재하고, 접합체로부터의 방출에 따른 활성 GABA 유사체는 세포보호성 양, 즉 NSAID에 의해 또한 유발되는 위장 손상을 예방하거나 감소시키는 데 효과적인 양으로 존재한다. 접합체로부터의 생체내 방출에 따른, 활성 형태의 GABA 유사체 및 NSAID 둘 모두는, GABA 유사체 및 NSAID가 단독으로 투여되거나 공동-제제화되는 경우와 비교하여 우수한 치료 효능으로 귀결되는 치료 유효 용량으로 존재한다. 일반적으로, GABA 유사체-NSAID는 0.001 mg 내지 약 200 mg 사이의 용량으로 존재한다. 임의의 NSAID는 본 발명에 따른 임의의 GABA 유사체와 조합될 수 있다. 사용되는 바람직한 GABA 유사체는, 화학식 3 및 화학식 4의 화합물, 즉 가바펜틴 및 프레가발린이다. 조성물에 사용되는 바람직한 NSAID로는, 이들로 한정되지는 않지만, 숴린당, 나프록센, 인도메타신, 메페남산, 디클로페낙, 페노프로펜, 디플루니살, 에토돌락, 이부프로펜, 피록시카, 아세틸살리실산, 옥사프로진 및 브롬페낙을 들 수 있다. 사용되는 NSAID의 대부분은 일반적으로 염, 예컨대 칼슘, 나트륨 또는 칼륨으로서, 예를 들어, 펜스프로펜 칼슘 및 브롬페낙 나트륨으로서 시판되고 있다. 보다 바람직한 조합물로는, 이들로 한정되지는 않지만, 나프록산 나트륨 또는 이부프로펜과 접합된 프레가발린 또는 가바펜틴을 들 수 있다. 조성물은 상기에 기재된 것과 같은 통상의 제약 부형제를 함유할 수 있다.

[0216] 당업자는 환자 내에서의 특정 작용제 투여의 효과를 모니터링할 수 있을 것이다. 예를 들어, 통증 척도는 당업계 표준 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0217] VII. 사용 방법

[0218] A. 조합 요법

[0219] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 조합 요법으로 사용될 수 있다. 본 발명의 GABA-약물 접합체 및 치료제는 부가적으로, 또는 보다 바람직하게는 상승작용적으로 작용할 수 있다.

[0220] 조합 요법은, 상기 치료제의 공동-작용으로부터 유익한 효과를 제공하도록 의도되는 특정 치료 섭생의 부분으로서, 본 발명의 접합체 및 하나 이상의 제2 작용제의 투여를 포함한다. 조합물의 유익한 효과로는, 이들로 한정되지는 않지만, 치료제의 조합에 기인하는 약동학적 또는 약역학적 공동-작용을 들 수 있다. 조합물 형태의 이러한 치료제의 투여는, 전형적으로 정해진 기간 (보통 선택되는 조합물에 따라 분, 시간, 일수 또는 주)에 걸쳐 수행된다. 조합 요법은 순차적으로, 또는 실질적으로는 동시에 수행될 수 있다. 1종 초과 치료제를 순차적으로 투여하는 경우, 각각의 치료제는 상이한 시간으로 투여된다. 동시 투여의 경우, 2종 이상의 치료제는 동일한 제약 조성물 또는 상이한 제약 조성물 중 하나의 형태로, 실질적으로는 동시적 방식으로 투여된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 고정 비율의 각 치료제를 갖는 단일 캡슐을 대상체에게 투여함으로써 수행되거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 캡슐을 다회로 대상체에게 투여함으로써 수행될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체를 포함하는 조성물은, 본 발명의 GABA-약물 접합체와 동일한 조성물 또는 상이한 조성물의 부분일 수 있는 또다른 치료제의 투여와 동시발생적으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 GABA-약물 접합체를 포함하는 조성물은 또다른 치료제의 투여에 우선하여, 또는 후속으로 투여된다.

[0221] 순차적이거나 실질적으로 동시적인, 각각의 치료제의 투여는, 이들로 한정되지는 않지만, 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통합 직접적인 흡수를 비롯한 임의의 적절한 경로에 의해 시행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합물의 제1 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합물의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 별법으로, 예를 들어, 모든 치료제는 경구 투여될 수 있거나 또는 모든 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 치료제가 투여되는 순서는 엄밀하게는 중요하지 않다. 조합 요법은 또한, 다른 생물학적 활성 성분을 갖는 추가의 조합물로 상기 기재된 치료제를 투여하는 것 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)을 포함한다. 여기서 조합 요법은 비-약물 치료를 추가로 포함하며, 상기 비-약물 치료는, 치료제 및 비-약물 치료의 조합물

의 공동-작용으로부터의 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 기간으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 유익한 효과는, 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 일시적으로 중지되는 경우에도 유익한 기간으로 달성될 수 있다. 접합체 및 다른 약리상 활성제는 동시적으로, 순차적으로 또는 조합물로 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 조합물을 사용하는 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 약리상 활성제가 제약상 허용되는 동일한 담체에 존재할 수 있으므로 동시에 투여될 수 있다는 것을 알 것이다. 이들은, 동시에 얻은 개별 제약 담체, 예컨대 통상의 경구 투여 형태로 존재할 수 있다. 용어 "조합물"은, 화합물이 개별 투여 형태로 제공되어 순차적으로 투여되는 경우를 추가로 지칭한다.

[0222] B. 역작용의 감소 및 치료 효능의 향상

[0223] 본 발명은 또한, 치료 유효량의 본 발명의 접합체 또는 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 장애의 치료와 연관된 역작용을 감소시키고/시키거나 치료 효능을 증가시키는 방법을 실시한다.

[0224] 본원에 기재된 접합체의 독성 및 치료 효능은, 실험용 동물에서의 표준 제약 절차에 의해, 예를 들어 대상 화합물에 대한 IC₅₀ 및 LD₅₀ (시험 동물의 50 %에서 사망을 유발하는 치사량)을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0225] 한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은, 이들로 한정되지는 않지만, 위장 부작용, 인지 손상, 메스꺼움 및 변비를 비롯한 많은 통증 치료 섭생에 의해 유발되는 원치 않는 부작용의 발생을 감소시킨다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은, 각각의 개별 비접합 약물에 대해 요구되는 것보다 더 낮은 용량으로 충분한 통증 완화를 달성한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은, 이들로 한정되지는 않지만, 더 느린 전신성 제거를 비롯한 약동학적 및 생리학적 특성을 향상시키고, GABA 유사체의 흡수를 향상시켜, 이러한 약물이 통증 및 다른 CNS 장애의 치료에서 이들의 충분한 잠재력에 도달하게 한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 전달을 위한 서방성 제제의 사용은, 활성 약물, 즉 GABA 유사체의 신속한 전신성 제거를 추가로 감소시킨다. GABA 유사체, 예컨대 바클로펜, 가바펜틴 및 프레가발린은 대장에서 흡수되기보다는 중성 아미노 수송 시스템에 의해 소장에서 흡수되기 때문에, 본 발명의 조성물은 서방성 접근법을 상기 GABA 유사체에 성공적으로 적용할 수 있게 한다.

[0226] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 나타나고 기재되어 있지만, 이러한 실시양태는 오직 실시예에 의해서만 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변화 및 치환은 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 방법이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기의 청구항은 본 발명의 범주를 정의하고, 이러한 청구범위 내의 방법과 구조 및 이와 동등한 것은 이에 의해 포함되도록 의도된다.

[0227] 실시예

[0228] 실시예 1: 프레가발린-나프록센 접합체의 합성

[0229] 본 발명은, 본 발명의 화합물과 조성물의 제법 및 본 발명의 화합물과 조성물을 사용하기 위한 분석법을 자세히 기재하고 있는 하기 실시예의 언급에 의해 추가로 정의된다. 물질 및 방법 둘 모두에 대한 다수의 변형이 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

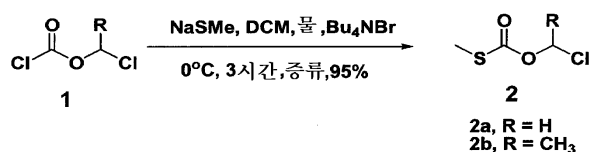
[0230] 하기 실시예에서, 하기의 약어는 하기의 용어를 나타낸다. 본원에 정의되지 않은 약어는, 일반적으로 용인되는 그의 의미를 갖는다.

- [0231] AIBN = 2, 2'-아조비스(이소부티로니트릴)
- [0232] Atm = 대기압
- [0233] Boc = tert-부틸옥시카르보닐
- [0234] Cbz = 카르보벤질옥시
- [0235] CPM = 분당 계수
- [0236] DCC = 디시클로헥실카르보디이미드
- [0237] DMAP = 4-N,N-디메틸아미노피리딘
- [0238] DMEM = 돌베코(Dulbecco) 최소 이글 매질
- [0239] DMF = N,N-디메틸포름아미드

- [0240] DMSO = 디메틸설폭시드
- [0241] Fmoc = 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐
- [0242] g = 그램
- [0243] h = 시간
- [0244] HBSS = 헵크스(Hank's) 완충 염수 용액
- [0245] L = 리터
- [0246] LC/MS = 액체 크로마토그래피/질량 분석법
- [0247] M = 몰
- [0248] min = 분
- [0249] mL = 밀리리터
- [0250] mmol = 밀리몰
- [0251] NBS = N-브로모숙신이미드
- [0252] NHS = N-히드록시숙신이미드
- [0253] PBS = 포스페이트 완충 염수
- [0254] THF = 테트라히드로푸란
- [0255] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0256] TMS = 트리메틸실릴
- [0257] μl = 마이크로리터
- [0258] μM = 마이크로몰농도
- [0259] v/v = 부피 대 부피

[0260] 아실옥시알킬메탄에티오퀴카르보네이트 (3)

[0261] 단계 1:

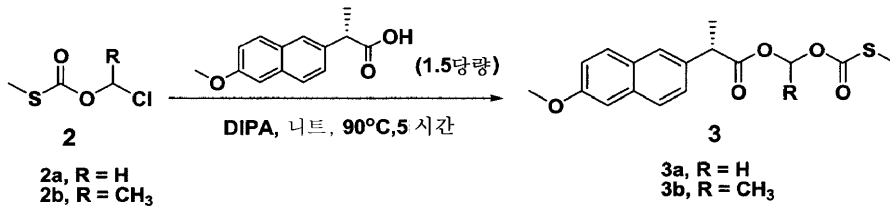


[0262]

[0263] 일반적인 절차:

[0264] 나트륨 메틸티오레이트 (58 g, 0.17 mol)의 21% (w/w) 수용액을 2시간에 걸쳐 CH_2Cl_2 (45 mL) 중 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (25 g, 0.17 mol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 교반한 다음, 수성상을 분리하고 염수 (2 x 50 mL)로 유기상을 추출하여 워크-업 (work-up)하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 진공 증류에 의해 정제하여 생성물을 무색 액체로서 획득하였다 (수율, 95%). 화합물 2a:

[0265] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (s, 1H), 2.38 (s, 2H). Compound 2b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H).



[0266]

[0267]

일반적인 절차 :

[0268]

디이소프로필아민 (16 g, 150 mmol)을, (S)-6-메톡시-알파-메틸-2-나프탈렌아세트산 (나프록산, 34 g, 150 mmol) 및 클로로알킬메탄티오카르보네이트 (2, 100 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 80 내지 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, 30 mL 디클로로메탄을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50 mL의 물과 100 mL의 에틸 에테르 사이에 분배하였다. 유기상을 물, 포화 탄산칼륨 용액 (K₂CO₃) 및 염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 (Na₂SO₄)상에서 건조시켰다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고 메틸-tert-부틸 에테르 (MTBE) 및 n-헥산의 혼합물에서 재결정화시킨 후, 백색 고체 생성물을 수득하였다.

[0269]

화합물 (3a): 백색 결정, 수율 90%; mp: 73 내지 74°C.

$[\alpha]_D^{25} = +44.59^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂). IR (KBr)

ν_{max} : 2981, 2936, 1757, 1723, 1633, 1606, 1506, 1485, 1454, 1393, 1266, 1176, 1157, 1065, 1030, 981, 854, 811, 673 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.10, 171.05, 157.77, 134.68, 133.84, 129.35, 128.95, 127.34, 126.13 (2), 119.09, 105.59, 80.65, 55.30, 45.16, 18.29, 13.31.

[0270]

[0271]

화합물 (3b, 부분입체이성질체): 백색 결정, 수율: 87%; mp: 65 내지 66°C.

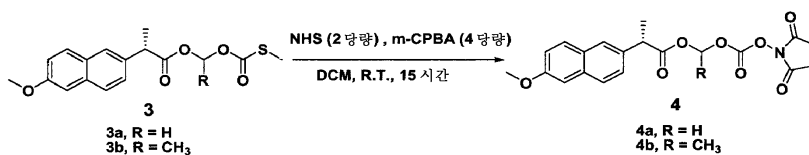
IR (KBr) ν_{max} : 3055, 2986,

2937, 2916, 2848, 1750, 1719, 1606, 1451, 1392, 1264, 1177, 1134, 1050, 910, 854, 747 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 0.5H), 7.50 (s, 0.5H), 7.26 - 7.24 (m, 0.5H), 7.24 - 7.21 (m, 0.5H), 7.01 (t, J = 2.2 Hz, 0.5H), 6.99 (t, J = 2.2 Hz, 0.5H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (dq, J = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 2.14 (s, 1.5H), 1.98 (s, 1.5H), 1.44 (d, J = 1.6 Hz, 1.5H), 1.43 (d, J = 1.6 Hz, 1.5H), 1.33 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H), 1.24 (d, J = 5.5 Hz, 1.5H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.43, 171.32, 169.00, 168.80, 156.64, 156.60, 133.92, 133.79, 132.70, 132.66, 128.26, 128.21, 127.85 (2), 126.16, 126.08, 125.14, 125.02, 124.97 (2), 117.97, 117.85, 104.49, 104.46, 89.31, 89.05, 54.12 (2), 44.15, 44.11, 18.34, 18.24, 17.38, 17.18, 12.15, 11.97.

[0272]

[0273]

단계 2:



[0274]

[0275]

일반적인 절차:

[0276]

N-히드록시숙신이미드 (NHS, 2.30 g, 20 mmol)를 15 mL 디클로로메탄 및 2.1 g 물 중에 용해시킨 화합물 (3) (10 mmol)에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0°C로 냉각시키고, 25 mL 디클로로메탄 중에 용해시킨 3-클로로페옥시벤조산 (m-CPBA, 6.90 g, 40 mmol)을 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안, 그리고 실온에서 15시간 동안 교반하였다.

[0277]

이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 40 mL 에틸 에테르 및 30 mL 포화 중탄산칼륨 용액으로 희석시켰다. 유기상을 분리하고, 포화 탄산칼륨 용액 (30 mL), 물 (40 mL) 및 염수 (2 x 30 mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 (Na₂SO₄) 상에서 건조시켰다. 용매를 회전 증발에 의해 제거한 후, 조 화합물 (4)를 4:1 페트롤 에테르 (60 내지 90°C): 에틸 아세테이트의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트 및 n-헥산에서 재결정화시켰다.

[0278] 화합물 (4a): 수율: 32%, mp: 115 내지 116°C;

$[\alpha]_D^{25} = +45.06^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂). IR (KBr) ν_{\max} : 2984, 2942, 1822, 1793, 1607, 1486, 1457, 1258, 1230, 1201, 1162, 1131, 1091, 986, 924, 813, 736, 645 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.71, 168.47(2), 157.77, 150.73, 134.31, 133.82, 129.31, 128.83, 127.42, 126.18, 126.04, 119.11, 105.58, 83.74, 55.27, 44.97, 25.33(2), 18.21.

[0279]

[0280] HRMS (ESI)를 통해 424.1002로 밝혀졌다 ([M + Na]⁺, C₂₀H₁₉NO₈에 대해 424.1003으로 계산됨).

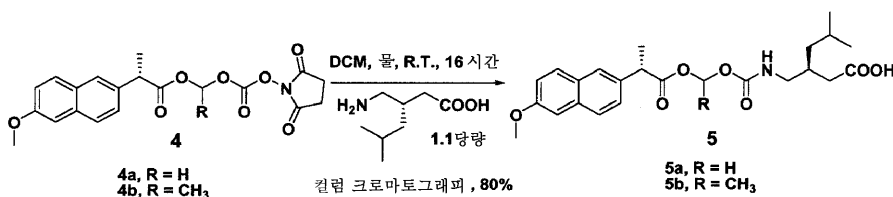
[0281] 화합물 (4b, 부분입체이성질체): 백색 결정, 수율 40%; mp: 145 내지 146°C.

IR (KBr) ν_{\max} : 2992, 2942, 1819, 1792, 1744, 1632, 1606, 1506, 1486, 1454, 1393, 1373, 1260, 1234, 1202, 1048, 910, 879, 812, 735, 644 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (s, 0.5H), 7.36 (s, 0.5H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.88 – 6.79 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.58 (m, 4.5H), 1.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1.5H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 172.31, 172.18, 168.39 (2), 168.24 (2), 157.75, 157.68, 149.87, 149.73, 134.66, 134.40, 133.80, 133.74, 129.45, 129.33, 128.93, 128.90, 127.36, 127.32, 126.18, 126.15 (2), 126.09, 119.09, 118.85, 105.58 (2), 93.89, 93.79, 55.33 (2), 45.27, 45.04, 25.44 (2), 25.29 (2), 19.27, 19.19, 18.41, 18.34.

[0282]

[0283] HRMS (ESI)를 통해 438.1157로 밝혀졌다 ([M + Na]⁺, C₂₁H₂₁NO₈에 대해 438.1159로 계산됨).

[0284] 단계 3:



[0285]

[0286] 일반적인 절차:

[0287] (3S)-3-(아미노메틸)-5-메틸hex산산 (프레가발린, 504 mg, 3.3 mmol) 및 2 mL의 물을, 5 mL 디클로로메탄 중에 용해시킨 화합물 (4) (1.2 g, 3 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15 mL 에틸 에테르 및 10 mL 물로 희석시켰다. 유기상을 분리하고 물 (10 mL) 및 염수 (2 x 10 mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 (Na₂SO₄) 상에서 건조시켰다. 용매를 회전 증발에 의해 제거한 후, 조 생성물을 4:1 페트롤 에테르 (60 내지 90°C): 에틸 아세테이트의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 액체 화합물을 수득하였다.

[0288] 화합물 (5a): 점성 액체, 수율 80%.

$[\alpha]_D^{25} = +17.79^\circ$ (c = 1.0, CH₂Cl₂). IR (KBr) ν_{\max} : 3351, 2960, 1746, 1634, 1607, 1535, 1464, 1392, 1265, 1218, 1175, 1159, 1123, 1032, 1000, 854, 738 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 3.02 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, *J* = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 177.57, 173.97, 157.70, 154.90, 134.82, 133.77, 129.31, 128.90, 127.22, 126.19, 126.14, 119.05, 105.57, 80.09, 55.31, 45.22, 44.42, 41.26, 36.82, 33.41, 25.10, 22.61, 22.57, 18.24.

[0289]

[0290] HRMS (ESI)를 통해 468.1995로 밝혀졌다 ([M + Na]⁺, C₂₄H₃₁NO₇에 대해 468.1993로 계산됨).

[0291] 화합물 (5b): 수율 98%. HRMS (ESI)를 통해 482.2145로 밝혀졌다 ([M + Na]⁺, C₂₅H₃₃NO₇에 대해 482.2149로 계산됨).

IR (KBr) ν_{\max} : 3340, 2956, 1741, 1633, 1606, 1529, 1507, 1454, 1391, 1264, 1231, 1175, 1160, 1066, 925, 854, 811, 747, 670 cm^{-1} .

[0292]

[0293] 키랄 정제 조건:

[0294] 하기의 나열된 조건을 이용하여 키랄 정제를 달성하였다. 분획물을 수집하고 용매를 진공하에 제거하여, 두 부분입체이성질체 모두를 백색 고체로서 획득하였다.

[0295] <표 1>

컬럼	: 키랄팩 AD-H
컬럼 크기	: 0.46 cm I.D. × 15 cm L
주입액	: 1 μl
이동상	: 헥산 /EtOH= 60/40 (v/v)
유속	: 0.5 ml/분
파장	: UV 220 nm
온도	: 35 °C
샘플 용액	: 이동상 중 X mg/ml
용매의 상표	: 헥산 ,EtOH: HPLC 구매
샘플 구조	: 라세미체

[0296]

[0297] 백색 결정으로서의 화합물 (5b-1) (광학적으로 순수함), mp: 100 내지 101 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3). IR (KBr) ν_{\max} : 3368, 2956, 2937, 1741, 1633, 1607, 1531, 1508, 1464, 1392, 1264, 1232, 1175, 1155, 1069, 913, 734 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 1H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 172.85, 157.65, 154.48, 135.35, 133.69, 129.29, 128.93, 127.17, 126.18, 126.03, 118.98, 105.59, 89.88, 55.31, 45.29, 44.35, 41.32, 37.09, 33.46, 29.71, 25.13, 22.67, 22.60, 19.51, 18.56.

[0298]

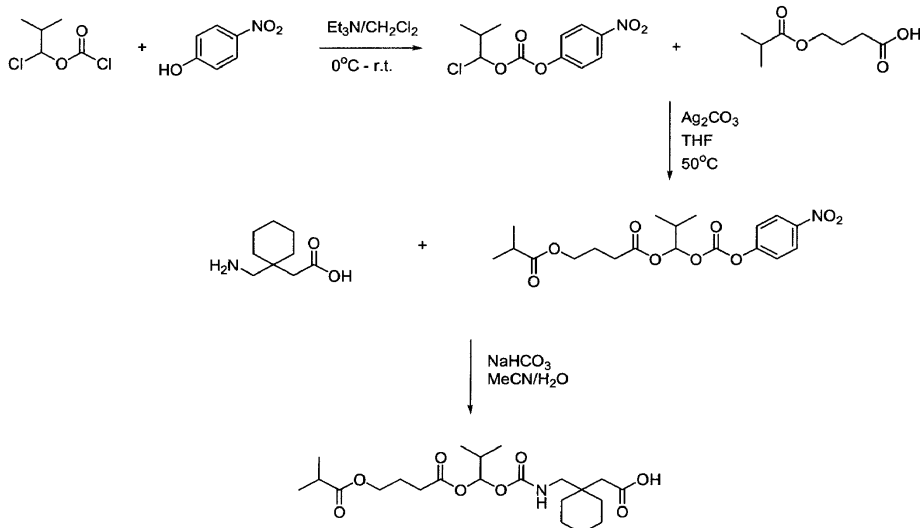
[0299] 백색 결정으로서의 화합물 (5b-2) (광학적으로 순수함), mp: 120 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.62^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3). IR (KBr) ν_{\max} : 3368, 2956, 2928, 1743, 1633, 1607, 1527, 1508, 1465, 1391, 1264, 1231, 1177, 1159, 1067, 913, 743 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (q, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.15 (dt, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.72, 156.57, 153.33, 134.15, 132.62, 128.28, 127.87, 126.06, 125.21, 125.10, 117.86, 104.53, 88.61, 54.23, 44.39, 43.10, 40.17, 35.92, 32.24, 28.66, 24.03, 21.57 (2), 18.64, 17.38.

[0300]

[0301] 실시예 2: 가바펜틴-GHB 접합체의 합성

[0302] 상기 실시예는 일반적으로 GABA-유사체- γ 히드록시부티르산 (GHB) 접합체, 및 보다 구체적으로는 가바펜틴-GHB 접합체의 합성을 제공한다.



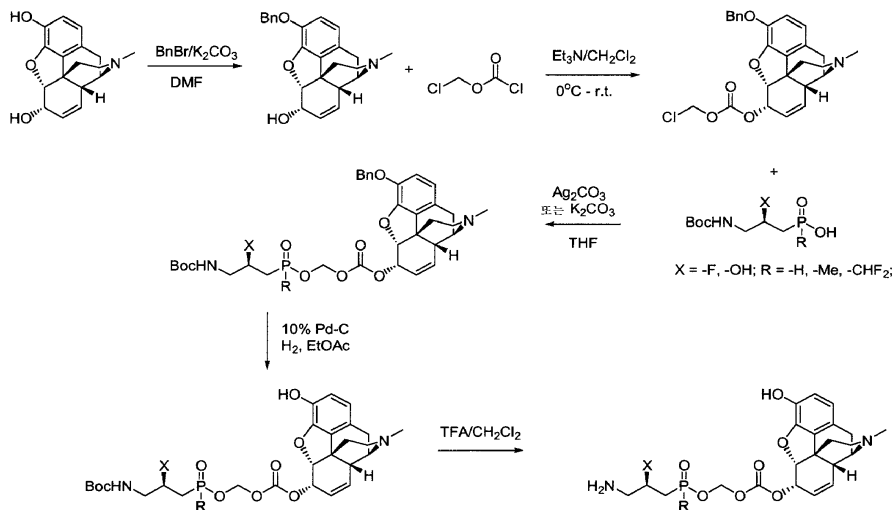
[0303]

[0304]

실시예 3: GABA_B 효능제-모르핀 접합체의 합성

[0305]

상기 실시예는 GABA 수용체 효능제-아편계 진통성 약물 접합체, 및 보다 구체적으로는 GABA_B 효능제-모르핀 접합체의 합성을 제공한다.



[0306]

[0307]

본원의 상기에 제공된 실시예는 예시적이고 비제한적인 것으로 간주되어야 하고, 본 발명은 본원에 제공된 세부 사항으로 한정되지는 않지만, 본 발명의 범주 및 동등물 내에서 변형될 수 있다.

[0308]

실시예 4: GABA-약물 접합체의 Caco-2 세포 투과성에 대한 시험관내 측정

[0309]

본 발명의 GABA-약물 접합체의 수동적 투과성은 당업계에서 공지되어 있는 표준 방법을 이용하여 시험관내에서 평가된다 (예를 들어, 문헌 [Stewart, et al., Pharm. Res., 1995, 12, 693]을 참조함). 예를 들어, 수동적 투과성은, 배양된 극성화 세포 단층 (예를 들어, Caco-2 세포)을 횡단하는 GABA-약물의 유동을 조사하여 평가된다. 연속 배양 (28 미만의 계대배양 횟수)으로부터 수득한 Caco-2 세포를, 트랜스웰(Transwell) 폴리카르보네이트 필터 상에서 고밀도로 씨딩(seeding) 하였다. 세포를 실험일까지 37°C에서 DMEM/ 10% 송아지 태아 혈청 + 0.1 mM 비필수 아미노산 + 2 mM L-Gln, 5% CO₂ / 95% O₂에서 유지하였다. 유출 펌프 억제제 (250 μM MK-571, 250 μM 베라파밀, 1 mM 오플록사신)의 존재하에, 꼭지면 방향으로는 (1 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 150 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM NaH₂PO₄, 5 mM 글루코스를 함유한 50 mM MES 완충제 중에서) pH 6.5에서, 그리고 기저측 방향으로는 (10 mM HEPES를 함유한 헵크스 평형 염 용액 중에서) pH 7.4에서 투과성 연구를 수행하였다. 완충제를 함유한 12 또는 24 웰 플레이트에 삽입물을 위치시키고, 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 전구약물 (200 μM)을 꼭지면 또는 기저측면 컴파트먼트(compartment) (공여체)에 첨가하고, 반대 컴파트먼트 (수용체)에서의 전구약물 및/또는 방출된 모 약물의 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 1시간에 걸친 간격으로 측정하였다. 하

기 식을 이용하여 겔보기 투과계수 (P_{app})를 계산하였다:

[0310]
$$P_{app} = V_r (dC/dt) / (AC_o)$$

[0311] 여기서, V_r 은 수용체 컴파트먼트의 부피 (mL)이고; dC/dt 는 GABA-약물 및 모 약물의 총 유속 ($\mu\text{M/s}$)이며, 이는 수용체 컴파트먼트에서의 농도 대 시간의 곡선의 기울기로부터 결정되고; C_o 는 GABA-약물 접합체의 초기 농도 (μM)이고; A 는 막의 표면적 (cm^2)이다. 바람직하게는, 유의한 세포간 투과성을 갖는 GABA-약물 접합체는, $\geq 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 의 P_{app} 값, 보다 바람직하게는 $\geq 1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ 의 P_{app} 값, 또한 보다 바람직하게는 $\geq 5 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ 의 P_{app} 값을 나타낸다.

[0312] 실시예 5: 화학적 안정성

[0313] 화학적 안정성 연구를 위해, 완충제를 pH 2.0 (0.1M 인산칼륨 및 0.5M NaCl를 이용함), pH 7.4 및 pH 8.0 (0.1M 트리스-HCl 및 0.5M NaCl를 이용함)에서 제조하였다. 화합물 (5 μM)을 온도 조절된 HPLC 오토샘플러 내에서 1시간 동안 37°C에서 완충제로 인큐베이션하였다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 주사하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다.

[0314] 실시예 6: 대사 안정성

[0315] 혈장 안정성: 화합물 (5 μM)을 37°C에서 1시간 동안 90%의 래트 또는 인간 혈장으로 인큐베이션하였다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 수득하고 즉시 메탄올로 켄칭시켜, 추가의 전환을 방지하였다. 켄칭된 샘플을 냉동시키고, 분석에 앞서 -80°C에서 유지하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다.

[0316] 간 균질화액: 화합물 (5 μM)을 pH 7.4에서 1mM NADPH의 존재하에, 37°C에서 1시간 동안 0.5 mg 단백질/mL에서 래트 또는 인간 간 S9로 인큐베이션하였다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 수득하고 메탄올로 즉시 켄칭시켜, 추가의 전환을 방지하였다. 켄칭된 샘플을 냉동시키고, 분석에 앞서 -80°C에서 유지하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다.

[0317] Caco-2 세포 균질화액: Caco-2 세포를 21일에 걸쳐 플라스크에서 증식시켰다. 그 다음, 세포를 빙냉 10 mM 나트륨 포스페이트/0.15 M 칼륨 클로라이드 (pH 7.4)로 세정하고/굽어내었다. 세포는 4°C에서 프로브 소니케이터를 이용한 초음파 처리에 의해 용해되고, 4°C에서 20분 동안 9,000 x g에서 원심분리되고, 생성된 상등액 (Caco-2 세포 균질화액 S9 분획물)의 분취량을 0.5 mL 바이알로 옮기고, 사용에 앞서 -80°C에서 보관하였다. 안정성 연구를 위해, 화합물 (5 μM)을 pH 7.4에서, 그리고 37°C에서 1시간 동안 Caco-2 S9 (1 mL 당 0.5 mg의 단백질)로 인큐베이션하였다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 수득하고 메탄올로 즉시 켄칭시켜, 추가의 전환을 방지하였다. 켄칭된 샘플을 냉동시키고, 분석에 앞서 -80°C에서 유지하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다.

[0318] 판크레아틴: 화합물 (5 μM)을 37°C에서 1시간 동안 돼지의 판크레아틴 (pH 7.5 완충제 중 10 mg/mL)으로 인큐베이션하였다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 수득하고 메탄올로 즉시 켄칭시켜, 추가의 전환을 방지하였다. 켄칭된 샘플을 냉동시키고, 분석에 앞서 -80°C에서 유지하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다.

[0319] 다양한 종에서의 약물 접합체 대사작용: 약물 접합체 (10 μM)를 37°C에서 1시간 동안 래트, 개, 원숭이 및 인간의 혈장, 장 S9, 폐 S9, 간 S9 및 신장 S9로 인큐베이션하였다. 모든 제제는 1mL 당 1 mg의 단백질을 함유해야 한다. 샘플을, 첨가 후 0시간 및 1시간 후에 수득하고 메탄올로 즉시 켄칭시켜, 추가의 전환을 방지하였다. 켄칭된 샘플을 냉동시키고, 분석에 앞서 -80°C에서 유지하였다. 샘플을 하기에 기재된 바와 같이 LC/MS/MS에 의해 분석하였다. 각각의 매트릭스에서 모 약물로의 약물 접합체의 전환 속도는 1 mg의 단백질 당 pmol/분으로 계산된다.

[0320] 약물 접합체에 의한 특이적 CYP450 이소형의 억제: GABA-약물 접합체의 선도 후보 물질을 CYP450 이소형의 억제에 대해 시험하였다. 시토크롬 P450-매개 대사작용을 억제하는 약물 접합체의 능력을, 바쿨로솜(baculosome) (수퍼솜(Supersome)TM)에서 발현되는 특이적 CYP450 이소형을 이용한 표준 방법에 의해 조사하였다. 각각의 이소형에 대한 실험 조건은 하기와 같다. 표준 기질을 사용하여 형광 대사물을 생성시켰다. 실험을 96 웰 형식

으로 수행하였다. 모든 인큐베이션은 NADPH 보조인자의 혼합체를 포함한다. 각각의 인큐베이션에서 CYP450 단백질의 최종 농도는 2.5 내지 5.0 pM이어야 한다. 양성 대조군 화합물을 비롯한 모든 화합물을 NADPH 생성계의 용액 중에 순차적으로 희석시켜 400 uM 이하의 최종 농도를 제공하였다. 생성된 용액을 37°C에서 15 내지 45분 동안 특이적 CYP450 이소형 및 관련 기질로 인큐베이션하였다. 정지액 (80% 아세토니트릴/20% 0.5 M 트리스염기)을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 플렉스테이션(FlexStation) 형광 플레이트 판독기를 이용하여 샘플을 분석하였다.

[0321] 생성물의 형성에 대한 억제율은, 각각의 약물 접합체 농도 및 대조군 억제제에 대해 측정된다. 블랭크 값을 샘플 웰로부터 공제하여 알짜 형광 신호를 취득한다. 50% 억제로 일괄처리되는 약물 접합체의 농도 (C_{High} 및 C_{Low})를 결정한다. 그 다음, 각각의 특이적 이소형의 억제에 대한 IC_{50} 값을, 하기와 같이 선형 보간법을 통하여, 일괄처리 농도 및 상응하는 억제율로부터 결정한다:

[0322]
$$IC_{50} = (50\% - \%I_{Low}) / (\%I_{High} - \%I_{Low}) \times (C_{High} - C_{Low}) + C_{Low}$$

[0323] 여기서, C_{Low} 및 C_{High} 는 50% 억제로 일괄처리되는 농도이고, $\%I_{High}$ 및 $\%I_{Low}$ 는 각각 저농도 및 고농도에서의 상응하는 억제율이다. 이것은 수퍼줌™의 공급자에 의해 추천되는 계산 방법이다.

[0324] CYP 이소형 (표준 기질): CYP3A4 (7-벤질옥시트리플루오로메틸쿠마린); CYP1A2 (3-시아노-7-에톡시쿠마린); CYP2C9 (7-메톡시트리플루오로메틸쿠마린); CYP2C19 (3-시아노-7-에톡시쿠마린); CYP2D6 (3-[2-(N,N-디에틸-N-메틸아미노)에틸]-7-메티옥시-4-메틸쿠마린); CYP2E1 (7-메티옥시-4-트리플루오로메틸쿠마린).

[0325] 실시에 7: 래트에서 GABA 유사체, 진통제 또는 GABA-약물 접합체의 결장내 투여에 따른 GABA 유사체 및 접합체의 흡수

[0326] 6 내지 24시간에 걸쳐 서서히 약물을 방출하는 서방성 경구 투여 형태는 일반적으로 결장내에서 유의한 비율의 용량을 방출한다. 따라서, 이러한 투여 형태에 사용하기에 적합한 약물은, 바람직하게는 양호한 결장성 흡수를 보인다. 상기 실험은 경구 서방성 제제에 사용하기 위한 GABA-약물 접합체의 적합성을 평가하기 위해 수행되었다.

[0327] 단계 A: 투여 프로토콜

[0328] 래트를 통상적으로 수득하고, 이의 상행 결장 및 경정맥 둘 모두에 캐놀라(cannula)를 미리 꽂았다. 동물은 실험 기간에 의식이 있어야 한다. 모든 동물을 밤새, 그리고 투여 후 4시간이 될 때까지 금식시켰다. 관심있는 화합물을 원하는 용량으로, (물 또는 다른 용매, 예컨대 PEG 400 중의) 용액으로서 캐놀라를 통해 바로 결장으로 투여하였다. 혈액 샘플 (0.5 mL)을 8시간에 걸친 간격으로 경정맥 캐놀라로부터 수득하고 아세토니트릴/메탄올을 첨가하여 즉시 켄칭시켜, GABA-약물 접합체의 추가 전환을 방지하였다. 혈액 샘플을 하기와 같이 분석하였다.

[0329] 단계 B: 결장 흡수 약물용 샘플의 제법

[0330] 1.5 mL의 빈 에펜도르프(ependorf) 튜브에서, 300 μL의 50/50 아세토니트릴/메탄올 및 20 μL의 p-클로로페닐알라닌을 내부 표준 물질로서 첨가하였다.

[0331] 1. 래트 혈액을 상이한 시점으로 수집하고, 100 μL의 혈액을 즉시 에펜도르프 튜브에 첨가하고 와류시켜 혼합하였다.

[0332] 2. 10 μL의 GABA 유사체 또는 진통성 약물 표준 용액 (0.04, 0.2, 1, 5, 25, 100 μg/mL)을 90 μL의 블랭크 래트 혈액에 첨가하여 최종 교정 표준 용액 (0.004, 0.02, 0.1, 0.5, 2.5, 10 μg/mL)을 형성하였다. 그 다음, 300 μL의 50/50 아세토니트릴/메탄올을 각각의 튜브에 첨가한 후, 20 μL의 p-클로로페닐알라닌을 첨가하였다.

[0333] 3. 샘플을 10분 동안 14,000 rpm에서 와류시키고 원심분리하였다.

[0334] 4. LC/MS/MS 분석을 위해 상등액을 채취하였다.

[0335] 단계 C: LC/MS/MS 분석

[0336] 10ADVP 이원 펌프 및 CTC HTS-PAL 오토샘플러를 구비한 LC/MS/MS 분광계를 분석에 사용하였다. 선택한 컬럼을 분석 동안 45°C로 가열하였다. 이동상은 상이한 용매 혼합물, 예컨대 0.1% 포름산 (A) 및 0.1% 포름산을 포

함한 아세트니트릴 (B)의 혼합물일 수 있다. 구배 조건은 분석되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 터보이온 스프레이 공급원은 LC/MS/MS 기기, 예컨대 API 2000 상에서 사용될 수 있다. 분석은 양성 및 음성 이온 모드 둘 모두에서 수행될 수 있고, MRM 전이는 화합물의 분석에 기초하여 선택될 수 있다. 20 μ L의 샘플을 주사하였다. 피크는 애널리스트(Analyst) 1.1 정량화 소프트웨어를 이용하여 통합될 수 있다. 각각의 상기 GABA-약물 접합체의 결장 투여 후, GABA 유사체 및 진통성 약물의 최대 혈장 농도 (C_{max}), 뿐만 아니라 GABA 유사체 및 진통성 약물 혈장 농도 대 시간 곡선의 면적 (AUC)은 모 약물과 비교될 수 있다. 바람직한 접합체는, GABA 유사체 및 진통제 그 자체보다 더 높은 C_{max} 및 더 큰 AUC 값을 갖는 GABA 유사체 및 진통성 약물 둘 모두를 제공해야 한다. 이 데이터는, 본 발명의 화합물이, 이러한 GABA 유사체의 신속한 전신성 제거에 기인한 투여 빈도를 최소화하기 위해 선택되는 GABA 유사체 및 진통성 약물의 흡수 향상 및/또는 효과적인 서방성에 적합한 조성물로서 제제화될 수 있다는 것을 증명한다.

- [0337] 실시예 8: 사이노몰거스(Cynomolgus) 원숭이로의 정맥내 투여에 따른, 접합된 GABA 유사체 또는 접합된 진통제의 약동학
- [0338] GABA 유사체 또는 진통성 약물을 복제 정맥으로의 정맥내 일시 주사에 의해, 원하는 용량으로 수용액으로서 4마리의 수컷 사이노몰거스 원숭이에게 투여하였다. 혈액 샘플을 투여 후 24시간에 걸친 간격으로 모든 동물로부터 수득하였다. 혈액을 4°C에서 혈장으로 즉시 처리하였다. 이어서, 모든 혈장 샘플을 상기에 기재된 LC/MS/MS 분석법을 이용하여 GABA 유사체 또는 진통성 약물에 대해 분석하였다.
- [0339] 실시예 9: 사이노몰거스 원숭이에서 GABA 유사체 또는 GABA-약물 접합체의 결장내 투여에 따른, GABA 유사체 또는 접합된 진통성 약물의 흡수
- [0340] GABA 유사체, 진통성 약물 및 GABA-약물 접합체를 유치 카놀라를 통한 결장으로의 직접적인 일시 주사를 통해, 원하는 용량으로 수용액 또는 현탁액 중 하나로서 4마리의 수컷 사이노몰거스 원숭이 군에게 투여하였다. 결장성 전달을 위해, 유연한 프랑스 도뇨관을 각각의 원숭이의 직장으로 삽입하고, 형광투시법을 이용하여 근접한 결장 (대략 16 인치)에 도달시켰다. 원숭이는 투여 동안 테트라졸/케타민의 투여에 의해 약간 진정되었다. 치료간에 적어도 5 내지 7일의 세척 기간이 허용된다. 투여 후, 혈액 샘플을 24시간에 걸친 간격으로 수득하여 즉시 쉐킷시키고, 4°C에서 혈장으로 처리하였다. 이어서, 모든 혈장 샘플을, 상기에 기재된 LC/MS/MS 분석법을 이용하여 GABA 유사체, 진통성 약물 및 무손상 GABA-약물 접합체에 대해 분석하였다. GABA-약물 접합체의 결장 투여 후, GABA 유사체 및 진통성 약물의 최대 혈장 농도 (C_{max})뿐만 아니라 GABA 유사체 및 진통성 약물 혈장 농도 대 시간 곡선의 면적 (AUC)은, GABA 유사체 그 자체의 결장 투여로부터 생성된 것보다 유의하게 크다. 이 데이터는, 이러한 GABA-약물 접합체가, 이러한 GABA 유사체의 신속한 전신성 제거에 기인하여 투여 빈도를 최소화하기 위해 선택되는 GABA 유사체의 흡수 향상 및/또는 효과적인 서방성에 적합한 조성물로서 제제화될 수 있다는 것을 증명한다.
- [0341] 실시예 10: 사이노몰거스 원숭이로의 GABA-약물 접합체의 경구 투여에 따른, GABA 유사체 및 접합된 진통성 약물의 흡수
- [0342] GABA-약물 접합체를 각각 수용액 또는 현탁액 둘 중 하나로서, 경구 위관 영양법에 의해 4마리의 수컷 사이노몰거스 원숭이 군에게 투여하였다. 투여 후, 혈액 샘플을 24시간에 걸친 간격으로 수득하여 즉시 쉐킷시키고, 4°C에서 혈장으로 처리하였다. 이어서, 모든 혈장 샘플을, 상기에 기재된 LC/MS/MS 분석법을 이용하여 GABA 유사체, 진통성 약물 및 무손상 GABA-약물 접합체에 대해 분석하였다.
- [0343] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 나타나고 기재되어 있지만, 이러한 실시양태는 오직 실시예에 의해서만 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변화 및 치환은 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 별법이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기의 청구항은 본 발명의 범주를 정의하고, 이러한 청구범위 내의 방법과 구조 및 이와 동등한 것은 이에 의해 포함되도록 의도된다.