



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0119551
 (43) 공개일자 2010년11월09일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/473</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7018409</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월16일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년08월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/001079</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/103476
 국제공개일자 2009년08월27일</p> <p>(30) 우선권주장
 MI2008A000284 2008년02월22일 이탈리아(IT)</p> | <p>(71) 출원인
 인테나 에스.피.에이
 이탈리아공화국, 밀라노 아이-20139, 12, 비알레 오르뜰레스</p> <p>(72) 발명자
 봄바르델리 에찌오
 이탈리아 아이-27027 그로펠로 카이롤리 (피브이) 비아 가베타 13
 폰타나 가브리엘레
 이탈리아 아이-20139 밀라노 비알레 오르뜰레스 12
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 리엔목특허법인</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 벤조페난트리딘 구조를 갖는 항종양제 및 그를 함유하는 제제

(57) 요약

중양 치료용 의약의 제조를 위한 벤조페난트리딘(benzophenanthridine) 알칼로이드 및 그의 염의 용도가 개시된다.

(72) 발명자

모라쥬니 파올로

이탈리아 아이-20139 밀라노 비알레 오르플레스 12

리바 안토넬라

이탈리아 아이-20139 밀라노 비알레 오르플레스 12

특허청구의 범위

청구항 1

종양 치료용 의약의 제조를 위한 벤조페난트리딘(benzophenanthridine) 알칼로이드 또는 그의 염의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 벤조페난트리딘 알칼로이드는 상귀나린(sanguinarine), 켈레리트린(chelerythrine), 켈리도닌(chelidone)으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 알칼로이드는 상귀나린인 것인 용도.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼로이드는 루테인산(luteic acid)의 염 또는 포스파티드산(phosphatidic acid)의 염 형태인 것인 용도.

청구항 5

제4항에 있어서, 상귀나린 루테이트(luteate)의 용도.

청구항 6

제4항에 있어서, 포스파티드산에 의한 상귀나린 염의 용도.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알칼로이드는 알부민과 상기 알칼로이드의 복합체로 이루어진 나노입자(nanoparticle) 형태로 존재하는 것인 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 종양은 다중내성 종양 줄기 세포(multiresistant tumor stem cell)의 과증식(hyperproliferation)에서 유래된 것인 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 종양은 구강인두(oropharynx) 종양, 두경부 종양 또는 자궁경부 종양, 또는 흑색종인 것인 용도.

청구항 10

포스파티드산 또는 히알루론산에 의한 벤조페난트리딘 알칼로이드의 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 포스파티드산에 의한 염.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 포스파티드산은 디-팔미토일-포스파티드산 또는 디-스테아로일-포스파티드산인 것인 염.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상귀나린의 염.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 흑색종 치료제(anti-melanoma agent)로서의 염.

청구항 15

제10항 내지 제14항의 염을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 종양 치료용 의약의 제조를 위한 벤조페난트리딘 알칼로이드 및 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0002] 본 발명은 또한 상기 알칼로이드의 신규한 염 및 그를 함유하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0003] 종양학의 첫번째 목표는, 심각한 부작용을 수반하는 경우라도 모든 수단에 의한 종양의 완전한 근절이다. 표어 프리덤 논 노체레(*primum non nocere*) ("첫째, 해를 입히지 말라")는 종양의 치료에서 지침으로서 사용되지 않으나, 바람직하게는 프리덤 속세레레(*primum succerere*) ("첫째, 서둘러 도와라")로 대체된다.
- [0004] 종양 치료(Oncological treatment)는 일반적으로 근치적 절제술(radical surgery), 광역학 요법(photodynamic therapy)을 포함한 표적화 방사선요법, 고용량의 화학요법(chemotherapy) 약물, 방사선요법, 및 사이토카인(IL2) 및 단일클론 항체를 사용하는 치료를 포함한다. 다수의, 계속적으로 증가하는 이용가능한 치료법에도 불구하고, 치유(cure)의 측면에서 성공율은 여전히 만족스럽지 못하며, 특히 화학요법의 경우에 이는 약물 내성의 발생에 기인한다.
- [0005] 고형 종양에서, 화학요법은 종괴(tumor mass)를 신속하게 감소시키지만, 완전하게는 아니다; 소수의 특별히 내성을 갖는(resistant) 세포들은 종양이 지속적으로 활성을 유지하게 할 수 있고, 그 후 종양이 발달하여 종종 치명적인 결과를 야기한다. 이 세포들은 최근 종양 줄기 세포(tumor stem cell)로 분류되었으며, 이들은 강력한 증식 능력 및 적응성을 보유한다. 상기 세포들은 종괴의 약 5%를 구성하며, 통용되는 모든 공지의 화학요법제들에 대해 내성을 나타낸다. 종양 줄기 세포의 존재는 골수성 백혈병(myeloid leukaemia)에서 최초로 확립되었고 (Bonnet D, Dick JE. *Nature Medicine*, 3, 730-737 (1997)), 유방 종양 및 뇌 종양에서 뒤이어 증명되었다 (Al-Hajj M, et al., *Natl Acad Sci, USA*, 100. 3983-3988, 2003, Sing SK, et al., 432, 396-401, Nature 2004).
- [0006] 보다 최근에는, 줄기 세포가 흑색종, 결장 종양 및 폐 마이크로톰(microtome)으로부터 분리되었다 (Ricci-Vitali, *Nature* 445, 111-115 (2007); Fang D., *Cancer Res.*, 65, 9328-9337 2005, Eramo, *Cell Death and Differentiation*, advance online publication Nov 30. 2007 Doi: 10.1038/sj.cdd.4402283).
- [0007] 이 세포들은, 전술된 바와 같이, 표준 치료(standard treatment)에 의해 통제되지 않고, 종양을 재발시킨다. 결과적으로, 가능하다면 아포토시스 과정(apoptotic process)을 유도함으로써, 종양 줄기 세포를 억제할 수 있는 화합물의 개발에 대한 분명한 요구가 존재한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0008] 이제 벤조페난트리딘(benzophenanthridine) 알칼로이드, 특히 상귀나린(sanguinarine), 켈레리트린(chelerythrine), 켈리도닌(chelidone) 및 루테인(lutein)산, 포스파티드(phosphatidic)산 또는 히알루론(hyaluronic)산에 의한 그의 염이 다중내성(multiresistant) 종양 줄기 세포에 대한 증식억제 효과를 갖는다는 것이 밝혀졌다.
- [0009] 구체적으로, 루테인산에 의한 염은 분자에 암세포에 대한 강력한 세포독성 작용 및 이와 대등한 강도의 혈관신생억제(antiangiogenic) 작용, 항-염증 작용 및 진통 작용을 부여한다.
- [0010] 따라서 제1 양태에서, 본 발명은 종양 치료용 의약의 제조를 위한 벤조페난트리딘 알칼로이드 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0011] 제2 양태에서, 본 발명은 포스파티드산 또는 히알루론산에 의한 벤조페난트리딘 알칼로이드의 신규한 염을 제공한다. 상기 염들은 표적화된 국소 또는 전신 투여에 특히 유용하다.

- [0012] 추가적인 양태에서, 본 발명은 나노입자(nanoparticulate) 형태의, 인간 알부민과 벤조페난트리딘 또는 이소퀴놀린 알칼로이드의 복합체 및 정맥내로 또는 경구적으로 투여될 수 있는, 상기 복합체를 함유하는 현탁액을 제공한다. 나노입자는 선택적으로 종양에 도달하며, 종양에서 세포독성 및 혈관신생-억제 종괴 감소 작용을 수행한다. 이러한 제제는 특히 고형암 및 보다 흔한 형태의 백혈병의 치료에 유용하다.
- [0013] 포스파티드산은 지방산의 잔기를 포함하며, 상기 잔기는 12 내지 22개의 탄소 원자를 포함한 포화 또는 불포화 직선형 사슬을 갖는, 동일하거나 서로 다른 것들일 수 있다.
- [0014] 경구 및 국소 생체이용율을 상당히 증가시키는 디팔미토일-포스파티드산 및 디스테아로일-포스파티드산이 바람직하다.
- [0015] 포스파티드산에 의한 상귀나린의 염이 특히 바람직하다.
- [0016] 본 발명에 따른 염은 마이크로몰-미만 농도에서 종양 줄기 세포의 아포토시스를 유도할 수 있다.
- [0017] 루테인산에 의한 상귀나린의 염은 200 ng/ml의 농도에서, 인 비트로에서 흑색종 및 결장 줄기 세포에 대한 강력한 억제 활성을 보였다. 상기 염의 다른 종양성 줄기 세포(oncological stem cell)에 대한 작용도 동일하다. 결과적으로 이러한 알칼로이드는, 인간 종양을 효과적으로 치료할 수 있는 신-세대 항종양제로 고려될 수 있다. 결장, 간, 췌장 및 자궁 경부의 종양에 있어서 가장 적합한 형태는 적당한 비히클(vehicle) 중에 분산된, 루테인산에 의한 염인 반면, 흑색종과 같은 피부 종양의 치료에 있어서는, 포스파티드산에 의한 염이 유용하게 종양이 발병한 부위에 직접적으로 국소 투여될 수 있다.
- [0018] 알부민과의 복합체는 독성 용량(toxic dose)보다 훨씬 낮은 용량으로, 매우 오랜 기간에 걸쳐 국소(loco-regional) 주사에 의해 투여되기에 적합하다; 정상 세포 대비 종양 줄기 세포에 대한 선택성 및 강력한 혈관신생-억제 효과는 종괴의 신속한 감소 및 궁극적인 근절을 야기한다.
- [0019] 경구 및 국소 투여에 가장 적합한 제품은 루테인산에 의한 상귀나린의 염이다. 상기 염은 염화되지 않은 알칼로이드에 비해, 구강인두, 두경부 종양, 흑색종 및 자궁경부 종양의 치료에 특히 효과적인 것으로 나타났고, 또한 종양과 관련된 모든 바이러스와 상호작용한다.
- [0020] 알칼로이드의 세포 흡수(uptake)를 증가시키고, 종양을 근절시키는 히알루론산에 의한 염도 유용하다.
- [0021] 제제(formulation)는 "Remington's Pharmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N. Y., USA에 개시된 것과 같은, 잘 알려진 공정에 의해 적당한 부형제와 함께 제조될 것이다.
- [0022] 이하 제시되는 실시예들은 본 발명을 상세하게 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] **실시예 I - 루테인산 상귀나린 염의 제조**
- [0024] 상귀나린 클로라이드 3.68 g을 100 mL의 에탄올 중에 용해시키고 교반(stirring) 하에 포타슘 루테이트(luteate) 3.6 g을 첨가한 후, 혼합물을 3시간 동안 반응시킨다. 생성된 염화칼륨을 여과하여 제거하고, 용액을 부피가 작아지도록 농축시킨다. 5.6 g의 염이 수득된다.
- [0025] **실시예 II - 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 상귀나린 염의 제조**
- [0026] 상귀나린 클로라이드 3.7 g을 50 mL의 메탄올 중에 용해시킨다; 이 용액에, 교반 하에 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포-rac-(1-글리세롤) 나트륨 염을 첨가하고, 혼합물을 교반 하에 2시간 동안 둔다. 그로부터 생성되는 용액을 동일한 부피의 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 혼합물을 교반 하에 0.5 h 동안 둔다. 침전된 염화나트륨을 여과하여 제거하고, 여과액(filterate)을 진공 하에, 35 °C 이하의 온도에서 건조상태까지 농축시킨다. 700 °C의 녹는점을 갖는 붉은색 고체 10 g이 수득된다.
- [0027] **실시예 III - 상귀나린을 포함하는 알부민 나노입자의 제조**
- [0028] 상귀나린 1 g을 실온에서 15 mL의 디옥산 중에 용해시키고, 염수(saline) 300 mL 중의 인간 알부민 5 g의 용액

을 첨가한다. 혼합물을 멸균 환경에서 교반 하에 4시간 동안 둔다. 그로부터 생성되는 혼탁한 용액을 1분 동안 초음파 처리한다. 물리적 외관 및 현탁액의 색깔이 변한다. 용액을 부형제를 첨가하지 않고 동결-건조시킨다.

[0029] **실시예 IV**

[0030] 실시예 III의 방법에 따라, 상귀나린 용액을 제조하고, 용질을 용기 내에서 멸균 조건 하에 동결-건조시키며, 상귀나린 용기는 본 공정의 완료 후 10 mg의 상귀나린을 포함할 것이다.

[0031] 동결건조물(lyophilisate)은 구강인두 종양의 국소 치료에 사용된다.

[0032] **실시예 V - 두경부 종양 치료용 1 그램 저작정(chewable tablet)**

[0033]	상귀나린 루테이트	10.00 mg
[0034]	대두 레시틴	30.00 mg
[0035]	무수 시트르산	10.00 mg
[0036]	락토오스	240.00 mg
[0037]	만니톨	550.00 mg
[0038]	메틸 셀룰로오스	40.00 mg
[0039]	팔미토일 스테아레이트	50.00 mg
[0040]	베리 향미제(berry flavour)	40.00 mg
[0041]	암모늄 글리시리리지네이트(glycyrrhizinate)	0.5 mg
[0042]	탈크(talc)	10.00 mg

[0043] **실시예 VI - 자궁경부 종양 치료용 연질-젤라틴 캡슐**

[0044]	상귀나린 루테이트	10.00 mg
[0045]	대두 레시틴	50.00 mg
[0046]	밀랍(beeswax)	50.00 mg
[0047]	암모늄 글리시리리지네이트	10.00 mg
[0048]	식물성 오일	800 mg까지 충분량
[0049]		(q.s. to 800.00 mg)

[0050] **실시예 VII - 자궁경부 종양 치료용 연질-젤라틴 캡슐**

[0051]	상귀나린 루테이트	10.00 mg
[0052]	대두 레시틴	50.00 mg
[0053]	밀랍	50.00 mg
[0054]	소듐 숙시닐-글리시레테이트(glycyrrhetate)	10.00 mg
[0055]	식물성 오일	800.00 mg까지 충분량

[0056] **실시예 VIII - 흑색종의 국소 치료용 포스파티드산 상귀나린 염의 수중유형(oil-in-water) 에멀전**

[0057]	디-팔미토일포스파티드산 상귀나린 염	0.40 g
[0058]	프로필렌 글리콜	10.00 g
[0059]	이소프로필 미리스테이트(myristate)	5.00 g
[0060]	세틸 알코올	5.00 g
[0061]	폴리소르베이트 80	3.00 g
[0062]	카르보머(carbomer)	0.40 g
[0063]	메틸 파라히드록시 벤조에이트	0.10 g
[0064]	프로필 파라히드록시 벤조에이트	0.05 g
[0065]	정제수	100 g까지 충분량