(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0103620
(43) 공개일자 2018년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/496 (2006.01) *A61K 31/401* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/401 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0030821
(22) 출원일자 2017년03월10일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
한희철
서울특별시 강남구 강남대로140길 24(논현동)
박의호
경기도 고양시 일산서구 중앙로 1493 (주엽동, 문촌마을12단지아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 다해

전체 청구항 수 : 총 4 항

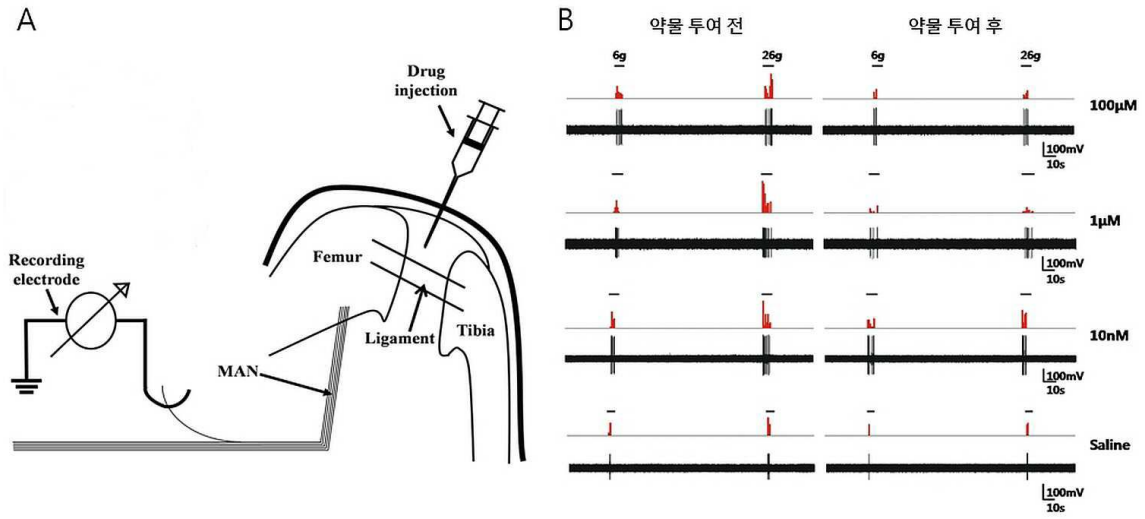
(54) 발명의 명칭 **델타 오피오이드 수용체 작용제를 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 델타 오피오이드 수용체 작용제를 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로는 무릎 말단에 존재하는 델타 오피오이드 수용체의 작용제인 SNC80을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 유효성분인 델타 오피오이드 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 동물실험에서 염증성 무릎 관절 즉, 무릎 관절염의 통증 완화에 효과적임이 입증되었으므로 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물로 적용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
Y10S 514/825 (2013.01)
(72) 발명자
서혜림
서울특별시 은평구 증산로15길 35-10, 1동 110호(신사동, 미성아파트)
문선욱
경기도 부천시 중동로 301, 527동 1201호(중동, 은하마을 주공1단지아파트)

명 세 서

청구범위

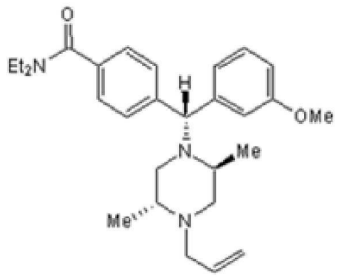
청구항 1

델타 오피오이드 수용체 작용제(delta opioid receptor agonist) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 델타 오피오이드 수용체 작용제는 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물.

[화학식 1]



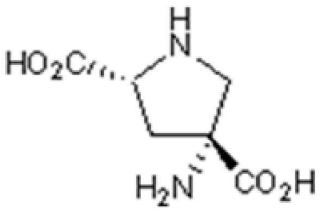
청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제(Group 2 metabotropic glutamate receptor agonist) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제는 하기 화학식 2로 표시되는 것을 특징으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물.

[화학식 2]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 델타 오피오이드 수용체 작용제를 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로는 무릎 말단에 존재하는 델타 오피오이드 수용체의 작용제인 SNC80을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 관절은 내면에 연골과 활막, 연골 하에는 뼈를 지니고 활막 외에도 관절포, 뼈, 근육, 건, 인대가 접하고 언제나 운동에 의한 기계적 자극을 받고 있으므로 용이하게 염증을 일으킨다. 염증의 원인을 들면 감염은 말할 것도

없고 외상, 알러지, 대사이상도 있으며 퇴행변성에 이어서 염증을 일으키는 것도 있다. 관절염의 공통 증상으로는 관절의 종창, 동통, 국소열감, 관절기능장애 등이고 병리학적으로는 활막에 대한 세포침윤, 부종, 결합직의 증식 등이 있다(간호학대사전).

[0003] 특히, 무릎은 위와 같은 관절염이 자주 발생하는 부위이다. 무릎의 퇴행성 변화가 발생하는 주된 이유는 몸의 하중이 골고루 분산되지 못하고 무릎에 집중되기 때문이다. 무릎관절염은 관절연골이 변성 및 마모되거나 관절면 가장자리에 골극이 형성되거나, 연골하골에 골경화(骨硬化)가 일어나는 등 골연골의 증식성 변화가 동반되면서 발생하는 관절 질환이다(자생한방병원).

[0004] 이에, 본 발명자들은 델타 오피오이드 수용체 작용제가 염증성 무릎 관절 즉, 무릎 관절염의 통증 완화에 효과가 있음을 확인하고 이를 유효성분으로 포함하는 통증 억제용 조성물을 제조하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2017-0010227호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-1687751호

발명의 내용

해결하려는 과제

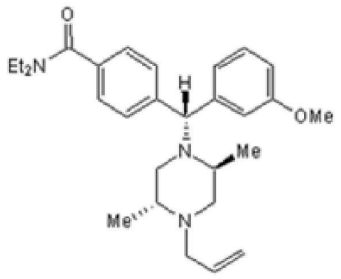
[0006] 본 발명의 목적은 델타 오피오이드 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 델타 오피오이드 수용체 작용제(delta opioid receptor agonist) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 상기 델타 오피오이드 수용체 작용제는 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있다.

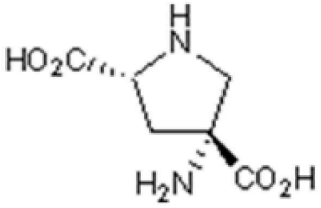
[0009] [화학식 1]

[0010] 

[0011] 상기 약학적 조성물은 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제(Group 2 metabotropic glutamate receptor agonist) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0012] 상기 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제는 하기 화학식 2로 표시되는 것일 수 있다.

[0013] [화학식 2]

[0014] 

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 유효성분인 델타 오피오이드 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 동물실험에서 염증성 무릎 관절 즉, 무릎 관절염의 통증 완화에 효과적임이 입증되었으므로 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물로 적용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 쥐의 오른쪽 뒷발의 대퇴골 및 경골 사이에 염증을 유발하고 약물을 투여한 후 신경활동전위 개수 발생을 측정하는 것을 나타낸 모식도(A); 약물 투여군별 물리적 자극에 대한 신경활동전위 개수(B)을 나타낸 도이다. 100 μM, 1 μM, 10 nM은 SNC80 투여군.

도 2는 6g의 물리적 자극(왼쪽) 및 26g의 물리적 자극(오른쪽)에서 약물 투여군별 신경활동전위 발생률(개수/초)을 나타낸 도이다.

도 3은 행동 평가 장치의 모식도(A), 이를 이용해 측정한 염증 유도 전후 오른쪽 뒷발에 가해지는 무게(B) 및 오른쪽 뒷발의 체중부하율(C)을 나타낸 도이다.

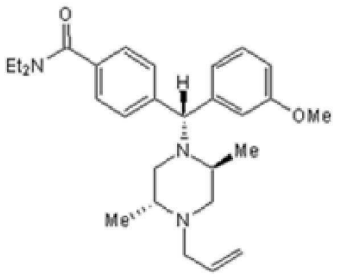
도 4는 SNC80 및 APDC 혼합 투여 시의 오른쪽 뒷발의 체중부하율을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 델타 오피오이드 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] 본 발명에 있어서, 상기 델타 오피오이드 수용체 작용제는 델타 오피오이드 수용체에 작용하여 활성화시키는 물질이면 특별한 제한 없이 이용할 수 있으나, 바람직하게는 하기 화학식 1로 표시되고 분자식은 $C_{28}H_{39}N_3O_2$인 것일 수 있다.

[0019] [화학식 1]

[0020] 

[0021] 본 발명에서 상기 델타 오피오이드 수용체 작용제는 SNC80으로 명명하였다.

[0022] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 "약학적으로 허용가능한 염"을 형성할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가 염과 같이, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 특별히 제한되는 것은 아니다. 바람직한 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염으로는, 예를 들어 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 또는 브롬산과 같은 무기산; 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 또는 글루탐산과 같은 유기산을 들 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기로는 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민 등을 예로 들 수 있다. 아미노산 부가염기 제조에 사용될 수 있는 아미노산으로는 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산을 예로 들 수 있다.

[0024] 본 발명에서 "약학적 조성물"은 기존 치료 활성 성분, 기타 보조제, 약제학적으로 허용가능한 담체 등의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로스 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 및 에탄올 등을 포함한다.

[0025] 상기 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의

경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명에서 "투여량"은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여횟수, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하게 조절될 수 있음은 당업자에게 명백하다.

[0027] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0028] 본 발명에서 "약학적 유효량"은 투여되는 질환 종류 및 중증도, 환자의 연령 및 성별, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정되며 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최대 효과를 얻을 수 있는 양으로, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

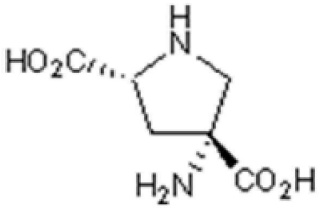
[0029] 본 발명의 조성물은 목적 조직에 도달할 수 있는 한 "투여방법"에는 제한이 없다. 예를 들면, 관절강 내 주사, 경구 투여, 동맥 주사, 정맥 주사 또는 경피 주사 등이 포함된다. 일일 투여량은 약 0.0001 내지 100mg/kg이고, 바람직하게는 0.001 내지 10mg/kg이며, 하루 일회 내지 수회 나누어 투여하는 것이 바람직하다.

[0030] 본 발명의 일실시예에서 본 발명의 조성물은 관절강 내 주사로 투여되었다.

[0032] 상기 약학적 조성물은 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0033] 본 발명에 있어서, 상기 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제는 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체에 작용하여 활성화시키는 물질이면 특별한 제한 없이 이용할 수 있으나, 바람직하게는 하기 화학식 2로 표시되고 화학식은 $C_6H_{10}N_2O_4$인 것일 수 있다.

[0034] [화학식 2]

[0035] 

[0036] 본 발명에서 상기 델타 오피오이드 수용체 작용제는 APDC로 명명하였다.

[0037] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 "약학적으로 허용가능한 염"을 형성할 수 있다.

[0038] 상기 약학적 조성물은 델타 오피오이드 수용체 작용제 10 nM에 대하여 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제 10 μM 내지 100 μM를 포함하는 것일 수 있고, 그룹 2 대사성 글루탐산 수용체 작용제 100 μM에 대하여 델타 오피오이드 수용체 작용제 0.01 μM(10 nM) 내지 100 μM를 포함하는 것일 수 있다.

[0040] 본 발명에 따른 유효성분인 델타 오피오이드 수용체 작용제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 일실시예에 따른 동물실험에서 염증성 무릎 관절 즉, 무릎 관절염의 통증 완화에 효과적임이 입증되었으므로 염증성 무릎 관절의 통증 억제용 약학적 조성물로 적용할 수 있다.

[0042] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0044] **<실시예 1> 통증 억제 효과 검정**

[0045] **<1-1> 관절염 유도**

[0046] 체중 250~280g의 흰 쥐를 우레탄(Urethane, 1ml/200g)으로 마취하고 기도 확보를 위한 기관 삽관을 시행한 후 수술 중 수액과 마취제의 주입이 용이하도록 피부정맥(vein)에 폴리에틸렌 튜브(polyethylene tube)를 삽입하였다. 수술 중 혈압 감시를 위하여 좌측 경동맥에 폴리에틸렌 튜브를 삽입하여 압력전달기(blood pressure monitor, WPI, model BP-1, USA)를 통하여 연속적으로 감시 기록하였다. 수술 중 체온 유지를 위하여 식도 내 온도를 측정하여 항온 통제기(Homeothermic blanket control unit)에 연결하여 체온을 37℃로 유지하였으며, 호기 끝의 탄산가스분압(End exporatory carbon dioxide)을 4.0 vol%로 유지하였다.

[0047] 쥐의 오른쪽 뒷발의 대퇴골 및 경골 사이에 카라기난(carrageenan, 1% lambda, 50 μl)를 주사하여 염증을 유발시키고, 4시간 뒤 약물로 1mM, 100 μM, 1 μM, 10 nM 농도의 DOR(Delta opioid receptor) 작용제인 SNC80 또는 음성대조군인 식염수(Saline)를 주사하였다(도 1A).

[0049] **<1-2> 전기 생리 실험(*in vivo* single nerve recording)**

[0050] 실시예 1-1에 따라 관절염이 유도된 쥐의 오른쪽 뒷발의 발바닥 혹은 허벅지와 연결된 감각 신경섬유를 백금선 위에 올려놓고 증폭기(DAM 80, WPI)를 이용하여 10000배 증폭된 활동전위를 실시간으로 오실로스코프(Oscilloscope)로 모니터링하였다. 증폭된 활동전위는 A/D 컨버터(CED1401, England)에서 디지털 신호로 변환되어 컴퓨터의 소프트웨어(spike2)에서 실시간으로 기록된 후 분석하였다. 본프레이 필라멘트(6, 10, 26g)을 이용하여 물리적 자극을 쥐의 무릎에 가하고, 이에 대하여 발생하는 단위 시간(1sec)당 신경활동전위의 최대 개수를 조사하였다.

[0052] 그 결과, 도 1B와 같이 필라멘트 6g, 26g의 물리적 자극에 대한 신경활동전위 개수는 SNC80 투여 후가 SNC80 투여 전에 비하여 현저히 줄어드는 것을 확인하였으며, 식염수 투여군의 경우에는 유의미한 차이가 나타나지 않았다.

[0053] 또한, 약물 투여 후 60분까지 시간 경과에 따라 필라멘트 6g, 26g의 물리적 자극에 대한 신경활동전위 신경활동전위 발생률(개수/초)를 비교한 결과, 1 μM 이상의 농도로 투여한 SNC80에서 신경활동전위 개수 발생이 현저히 감소한 것을 확인하였다(도 2).

[0055] **<1-3> 보행 중 체중부하(dynamic weight bearing) 실험**

[0056] 실시예 1-1에 따라 관절염이 유도된 쥐에 대하여, 본 발명자에 의해 개발된 행동 평가 장치(US6629056 B2)를 이용하여 보행 시에 발에 전달되는 체중부하를 분석함으로써 자유롭게 걷는 상황에서 통증 정도를 측정하였다. 행동 평가 장치는 아크릴로 제작된 출발지와 통로 그리고 도착지로 구성되어 있으며 통로의 발판은 무게 감지 센서인 로드셀(Dana load cell, working range 0- 1000g, Dana load cell LTD., Korea)를 부착하여 각 발판에 부하되는 무게를 기록하였다(도 3A). 발판 밑에 부착된 각각의 로드셀은 증폭기(DN-AM300, Dana load cell LTD.)와 디지털 변환기(1716, Dana load cell LTD.)를 통해 컴퓨터로 전송하고 자체 제작한 소프트웨어(WBT, Korea)에 의해서 시간 축을 가지는 무게의 변화곡선을 확인하고 분석하였다.

[0057] 체중부하 검사는 측정 장치의 출발지에서 도착지까지 4-5회 통과시키고, 측정 당일 몸무게 기준으로 염증이 발생한 부위인 오른쪽 뒷발의 무게를 하기 식에 따라 비교하여 나타내었다.

[0058]

[0059] [Ipsilateral (right) hindlimb weight bearing ÷ body weight] × 100 (%)

[0061] 그 결과, 도 3B와 같이 염증 유도 전에는 양쪽 뒷발에 가해지는 무게가 비슷하였으나, 오른쪽 뒷발에 염증이 유도된 후에는 오른쪽 뒷발에 가해지는 무게가 현저히 적음을 확인하였다.

[0062] 또한, 도 3C와 같이 약물 투여 후 24시간까지 시간 경과에 따라 10 μM 이상의 농도로 투여한 SNC80 투여군에서 오른쪽 뒷발의 체중부하가 식염수 투여군에 비해 유의미하게 빠른 증가세를 나타내어, 통증이 경감됨을 확인하였다.

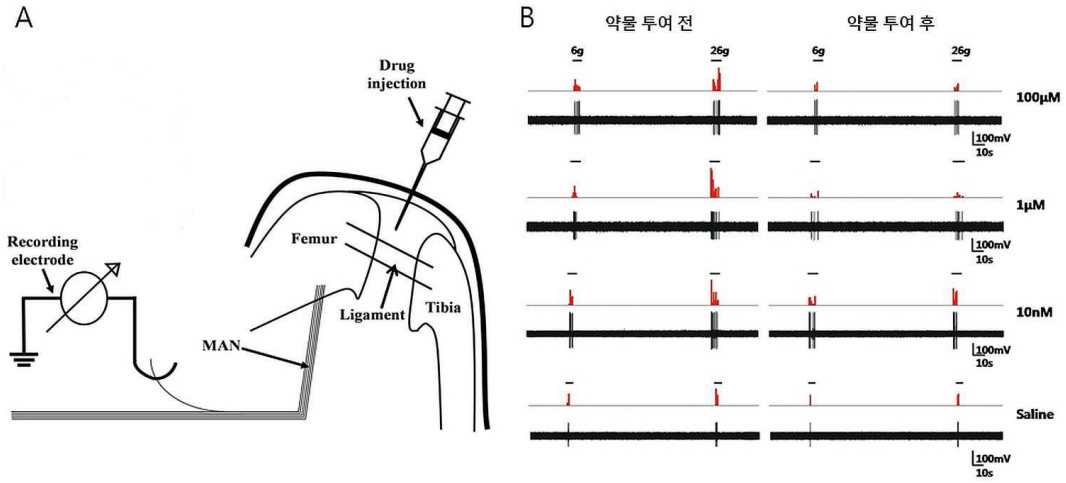
[0064] **<실시예 2> group 2 mGluR(metabotropic glutamate receptor)과의 상호작용 효과**

[0065] 실시예 1-3과 동일한 방법으로 보행 중 체중부하 측정 실험을 수행하되, 약물로 100 μM, 1 μM, 10 nM 농도의 SNC80 및 100 μM, 50 μM, 10 nM 농도의 group 2 mGluR(APDC)를 혼합하여 투여하였다.

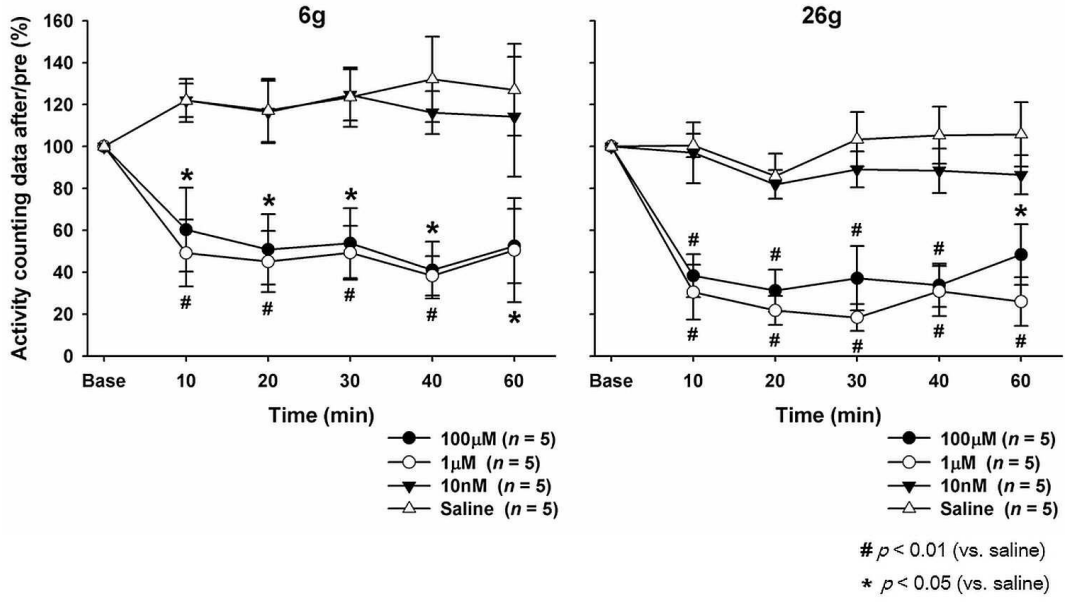
[0067] 그 결과, 도 4와 같이 SNC80 및 APDC를 혼합하여 투여하는 경우, SNC80를 단독으로 투여한 경우에 비해 오른쪽 뒷발의 체중부하가 유의미하게 빠른 증가세를 나타내어, 통증이 경감됨을 확인하였다.

도면

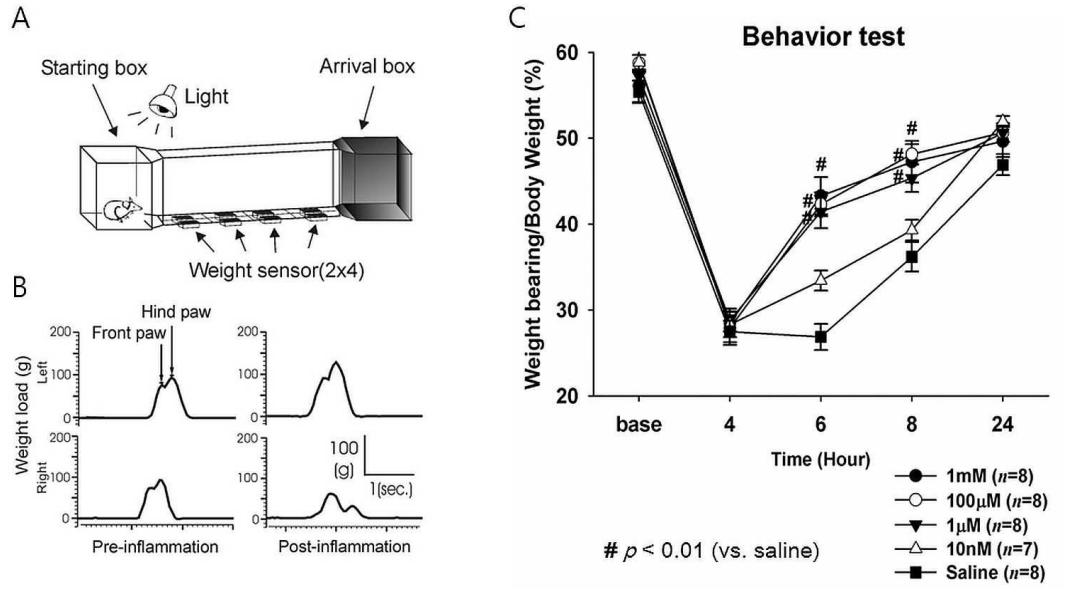
도면1



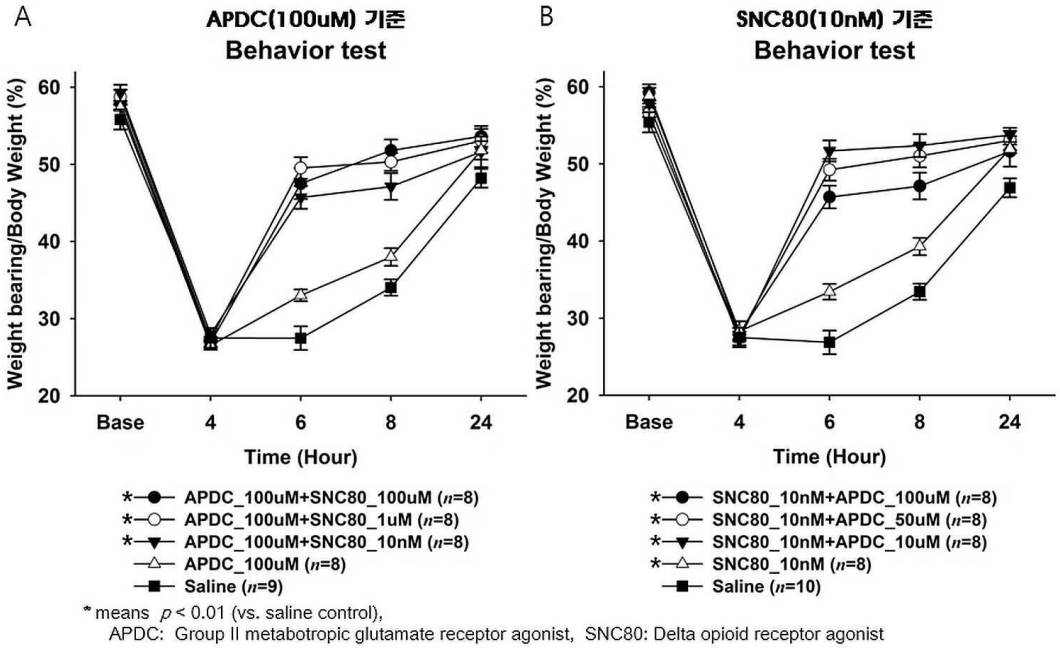
도면2



도면3



도면4



* means $p < 0.01$ (vs. saline control),
APDC: Group II metabotropic glutamate receptor agonist, SNC80: Delta opioid receptor agonist