

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

**(51) Int. Cl.<sup>6</sup>**  
**A61K 31/557**

**(45) 공고일자** 1999년06월01일  
**(11) 등록번호** 10-0188164  
**(24) 등록일자** 1999년01월11일

(21) 출원번호	10-1993-0702385	(65) 공개번호	특 1993-0702989
(22) 출원일자	1993년08월11일	(43) 공개일자	1993년11월29일
번역문제출일자	1993년08월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/DE 92/00091	(87) 국제공개번호	WO 92/13537
(86) 국제출원일자	1992년02월07일	(87) 국제공개일자	1992년08월20일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 모나코 OA OAPI특허 : 배냉 부르키나파소 카메룬 중앙아프리카 차드 콩고 가봉 말리 모리타니 세네갈 토고 코트디부와르 기니 국내특허 : 오스트리아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 룩셈부르크 마다가스카르 말라위 네덜란드 노르웨이 폴란드 루마니아 수단 스웨덴 미국 체크 몽골 러시아		
(30) 우선권주장	P41 04 606.4 1991년02월12일 독일(DE)		
(73) 특허권자	쉐링 악티엔게젤샤프트 슈바르츠; 쉐헤르 독일연방공화국 데-1000 베를린 65 월러스트라쎄 170-178		
(72) 발명자	블리트스타인-빌링거 에벨린 독일연방공화국 데-1000 베를린 15 올리바에르 플라츠 16 슬리바카린 독일연방공화국 데-1000 베를린 62 고텐스트라쎄 69		
(74) 대리인	주성민		

**심사관 : 길이용**

**(54) 뇌 말라리아에 대한 활성을 갖는 일로프로스트**

**요약**

본 발명은 일로프로스트의 뇌 말라리아 치료제 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

**영세서**

[발명의 명칭]

뇌 말라리아에 대한 활성을 갖는 일로프로스트

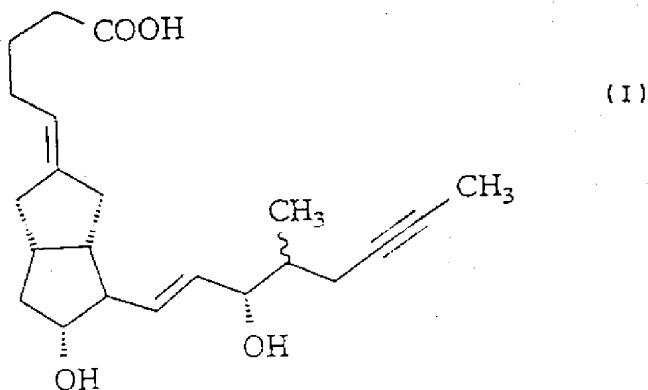
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 활성물질로서 일로프로스트(Iloprost)를 함유하는 뇌 말라리아 치료제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

문헌 [란세트(Lancet), 1982, 609]에는 특정 특허에 따른 프로스타사이클린 (PGI<sub>2</sub>)를 이용한 플라스모돈 팔시파룸(Plasmodium falciparum) 말라리아의 가장 심한 합병증인 뇌 말라리아의 성공적인 치료가 기술되어 있다. 특히 WHO-출판물 [Severe and Complicated Malaria, 제2판, 제84권, Suppl. 2, 1990, 1-65]에서는 역시 프로스타사이클린을 이용한 두 가지 다른 공지되지 않은 치료 사례가 기술되어 있다.

본 발명의 발명자들은 하기 일반식(I)의 일로프로스트, 그의 생리학적으로 허용되는 염 및 β-사이클로덱스트린클라트레이트가 뇌 말라리아의 치료에 적당한 것임을 발견하였다.

## 화학식 1



1980년 유럽 특허 제11,591호에서 일로프로스트는  $\text{PGI}_2$ 에 비해 보다 안정한 프로스타사이클린 유도체인 것으로 밝혀졌으나 현재까지 이 분야에서, 프로스타사이클린 유도체에 대한 추가 연구는 행해지지 않았다. 따라서, 공지된 경우는 자연적 치료에 해당한다는 추측이 가능하다.

놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 일로프로스트가 뇌 말라리아 치료에 효과적임을 발견하였다.

일로프로스트의 염 형성을 위해서는 이 분야의 전문가에게 공지된 생리학적으로 허용되는 염 형성을 위한 무기 및 유기염이 적당하다. 예를 들면, 알칼리 금속 수산화물 (예, 수산화나트륨 및 수산화칼륨), 알칼리토급속 수산화물 (예, 수산화칼슘), 암모니아, 아민 (예, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민, 모르폴린, 트리스-(히드록시메틸)-메틸아민) 등이 있다.  $\beta$ -사이클로덱스트린클라이트레이트의 합성은 대응하는 특허 (예, 유럽 특허 제259,468호)에 의거한다.

상기 일로프로스트의 제조는 유럽 특허 제11,591호에 상세히 기술되어 있다.

유럽 특허 제11,591호는 상기 카르바사이클린 유도체의 하기 약물학적 특성을 기술하고 있다. 말초 동맥 및 심장 혈관 저항을 저하시키고; 혈소판 억제, 혈전 용해 및 심근 보호 작용을 하며; 동시에 박출량 및 심장 혈관의 혈액 공급을 저하시키지 않으면서 전신 혈압을 저하시키고; 출도 치료, 심장 혈관계 심장 질환, 심장 혈관계 혈전증, 심경색증, 말초 동맥 질환, 동맥경화 및 혈전증의 예방 및 치료, 쇼크 치료, 기관지 수축 억제, 위산 분비 억제 및 위 및 장 점막 세포 보호 작용을 하며; 항알레르기 특성, 폐혈관 저항 및 폐 혈압 저하, 신장 혈액 공급 촉진, 헤파린 대신 사용 또는 투석 또는 혈액 투석의 보조제로서 사용, 산통억제, 임신중독 치료, 뇌 혈액 공급 상승 및 항 증식제 작용을 나타낸다.

일로프로스트에 의한 뇌 말라리아 치료는 그의 약물학적 특성이 유럽 특허 제11,591호에 기재된 것을 제외하고는 게재된 바 없으며 이 약물학적 특성과는 직접적인 관계가 없다.

일로프로스트의 투여량은 인체에 있어서 1내지  $\mu\text{g}/\text{kg}/1\text{일}$ 이다. 제약학적으로 허용되는 담체의 단위 용량은 0.01 내지 100mg이다.

통상의 수성 용매 (예, 0.9% NaCl 용액) 중의 점적제로서 정맥내 투여시 용량은 바람직하기로는 0.1ng/kg/분 내지 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다.

또한, 본 발명은 일로스로스트 및 통상의 보조제 및 담체를 기초로 한 약제에 관한 것이다.

본 발명에 따른 활성물질은 예를 들어 뇌 작용물질의 제조를 위해 갈렌법에 의한 통상적인 보조제와의 배합물로서 사용한다.

또한, 본 발명은 뇌 질환에 작용하는 화합물을 고지된 방법으로 공지된 보조제 및 담체 물질과 함께 갈렌제제로 제조함을 특징으로 하며, 본 발명에 따른 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

## [실시예]

## [뇌 말라리아 쥐 모델]

CBA/CA-쥐는 뇌 말라리아 병원균 [플라스모듐 베르그하이(*Plasmodium Berghei*) ANKA]를 기생시킨 적혈구  $1 \times 10^6$ 개를 접종시킨 후 제7일 내지 제14일째에 80 내지 90%가 신경병 증상을 포함한 뇌 말라리아 질병 상태 (예, 느려짐, 마비, 운동실조증, 경련)를 나타내며, 이들은 수 시간 (1 내지 5 시간) 내에 사망한다.

이때, 8 내지 10%는 기생혈증에서 낮은 정도의 빈혈만이 나타난다. 살아남은 쥐는 50% 이상이 3 내지 4 주 후 기생혈증을 수반한 심한 빈혈로 죽는다.

문헌 [그라우(Grau) 등의 *Science*, 제237권 (1987년)]에서는 하기 결과를 통해 질병의 원인 및 진단에 대한 TNF의 중요한 역할에 대해 설명하였다.

- a) 뇌 질병의 시작과 동시에 뇌 말라리아를 앓는 쥐는 현저히 높은 혈청 TNF 농도를 갖는다.
- b) 쥐-TNF에 대한 수동 면역은 플라스모듐 베르그하이에 의해 감염된 CBA/CA-쥐에서 뇌 말라리아 병발을

현저히 감소시켰다.

c) 또한, 항 TNF-항체로 처리하면 뇌 말라리아에서 뚜렷이 보이는 조직학적 병인의 변화를 예방할 수 있다.

#### [실시예 1]

2% 농도의 용액의 복강내 주사로 NMRI-쥐에 부분적인 무균성 염증을 유발시켰다. 3 내지 5일 후 쥐를 죽인 후 대식 세포를 채취했다. 시험관 내 시험에서는 일로프로스트가 플라스모듐 베르그하이에서 얻은 열에 약한 항체에 의해 형성된 TNF의 생성을 NMRI-쥐-복부 대식세포에 대해 용량 비례로 감소시킴을 나타냈다.

비유착된 세포는 분리시켰다. 대식 세포를 활성화시키기 위해 P.b. ANKA를 기생시킨 적혈구로 형성된 내열 용해성 항체를 사용하였다(2).

TNF-분석으로서 TNF-감수성 세포주 WEHI 164 (시판품)를 사용하였다. WEHI 164의 세포 용해질 용량은 존재하는 TNF 양에 비례하였다. 기구 (96 Napfflachbodenmikrotiter-Platten)로 원래 잔여물과 혈청을 희석제 중에 적정시켰다. 적정 표준으로서 TMU-TNF를 사용하였다.

남은 세포의 수는 비색계 MTT-시험에 따라 결정하였다.

시험 분석에 따라 TMU-TNF 표준 적정과 비교하여 실행하였다.

시험은 0.5 U/ml TNF 이하까지의 측정을 허용하였다. 항 TNF-항 혈청의 첨가로 TNF  $\alpha$  및 TNF  $\beta$  사이의 차이가 나타날 수 있었다.

#### [실시예 2]

##### [동물 모델에 일로프로스트의 첨가]

15마리의 쥐에 병원균 기생시킨  $1 \times 10^6$  개의 적혈구를 복강내 주사하여 감염시켰다. 감염과 동시에 6마리 쥐에 1 $\mu$ g 일로프로스트( $100\mu\ell$ )를 피하 투여하였다. 이 처리를 매일 같은 시간에 제10일까지 실행하였다.

대조군 쥐 9마리를 상기와 같이 처리하되, 일로프로스트 대신에  $100\mu\ell$  NaCl을 사용하였다. 매일 기생 혈증을 조사하였다 (Blutausstrich Giemsa 염색).

두 군은 감염 후 제10일째에 10% 기생 혈증을 나타냈다.

대조군은 상기 뇌 증상을 보인 8 내지 9마리 쥐는 제8일 내지 제14일째에 죽었다. 일로프로스트 처리군은 이 시각에 뇌 증상을 보이지 않았다.

대조군의 마지막 쥐 및 일로프로스트 처리군의 쥐는 감염 후 24 내지 30일째에 심한 빈혈로 죽었다.

#### [실시예 3]

일로프로스트 비처리군 및 처리군의 혈청의 TNF 농도를 조사하였다.

일로프로스트는 마지막 주사 후 제4일째에도 혈청 중 TNF 농도를 현저하게 감소시켰다.

참고 문헌 :

1. 그라우(G. Grau), 파자르도(L. Fajardo), 피구에트(P. Piguet), 알레트(B. Allet), 램베르트(P. Lambert), 바살리(P. Vassalli), Science, 제237권 (1987년).
2. 타베르네(J. Taverne), 바테(C. Bate), Parasite Immunology, 1990, 12, 33-43.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

일로프로스트, 통상의 보조제 및 담체를 포함하는, 뇌 말라리아 치료용 조성물.