



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0176854
(43) 공개일자 2024년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/433 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/433 (2013.01)

A61P 35/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-0076893

(22) 출원일자 2023년06월15일

심사청구일자 2023년06월15일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

조은경

대전광역시 중구 계백로1716번길 87, 301동 2302호 (문화동, 센트럴파크3단지아파트)

송익찬

대전광역시 중구 계백로1716번길 87, 307동 1401호 (문화동, 센트럴파크3단지아파트)

서원형

대전광역시 서구 도산로 8, 820동 2401호 (도마동, 도마 e편한세상 포레나)

(74) 대리인

김원준

전체 청구항 수 : 총 7 항

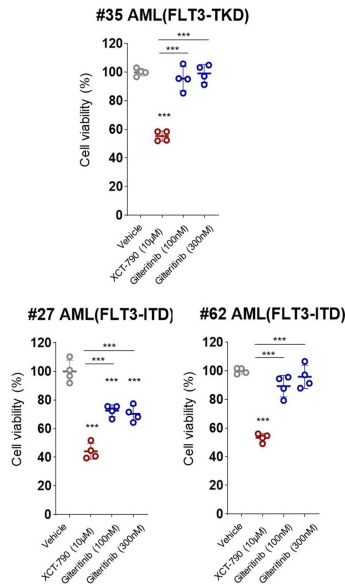
(54) 발명의 명칭 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 예후가 불량하며 특히 종래 FLT3를 표적으로 하는 치료제에 반응하지 않는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 하기 화학식으로 표시되는 XCT-790을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물에 관한

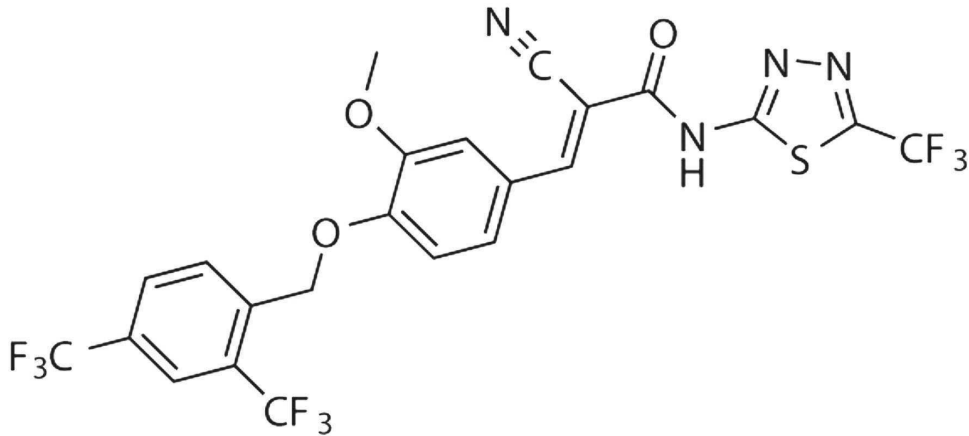
(뒷면에 계속)

대표도 - 도3



것이다.

[화학식]



(52) CPC특허분류

A61K 2300/00 (2023.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	0000000000
과제번호	0000000000000000
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	융합형 의사과학자 양성 사업
연구과제명	ERR α 활성 조절을 통한 급성 골수성 백혈병 제어 및 기전 연구
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2023.01.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465039463
과제번호	HR20C0025040023
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원 육성 R&D
연구과제명	암대사 리프로그래밍 · 유전자 · 면역 치료 플랫폼 구축
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교병원
연구기간	2020.07.16 ~ 2028.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711182622
과제번호	2017R1A5A2015385
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	감염 제어 컨버전스 연구센터
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2017.06.01 ~ 2024.02.29

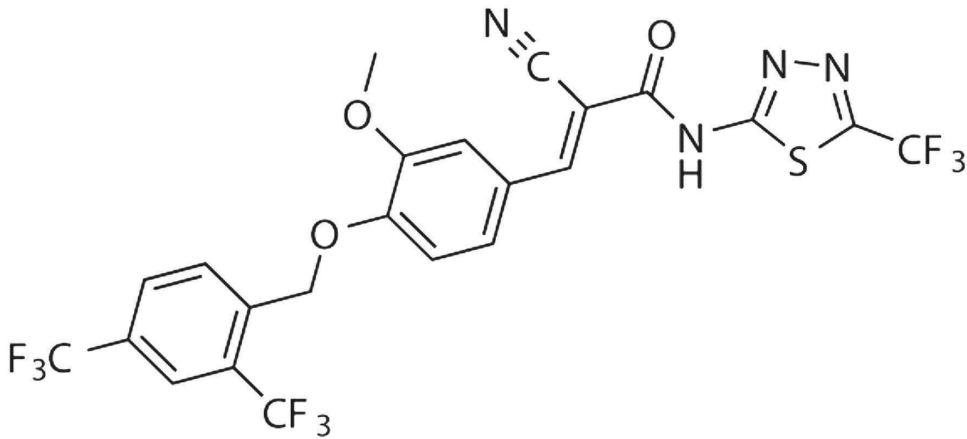
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 XCT-790을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

[화학식]



청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 FLT3 변이는 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 유형의 변이인 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 백혈병은 재발성 또는 불응성 또는 항암제 내성 백혈병인 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 불응성 또는 항암제 내성 백혈병은 FLT3 저해제에 대한 불응성 또는 항암제 내성 백혈병인 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 FLT3 저해제는 길테리티닙인 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 다른 항암제와 동시에 혹은 순차적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 항암제는 시타라빈, 아자시티딘, 데시타빈, 다우노루비신, 독소루비신, 이다루비신, 미토산트론 및 길테리티닙으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 예후가 불량하며 특히 종래 FLT3를 표적으로 하는 치료제에 반응하지 않는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 백혈병은 골수 또는 혈액 속에 종양세포가 생기는 질병으로 진행에 따라 급성 백혈병과 만성 백혈병으로 구분하여, 백혈병 세포의 종류에 따라 골수성 백혈병과 림프구성 백혈병으로 나뉜다. 성인들에게는 골수성 백혈병이 주로 발병하는 것에 반해, 어린이에게는 급성 림프구성 백혈병이 많이 발병한다.

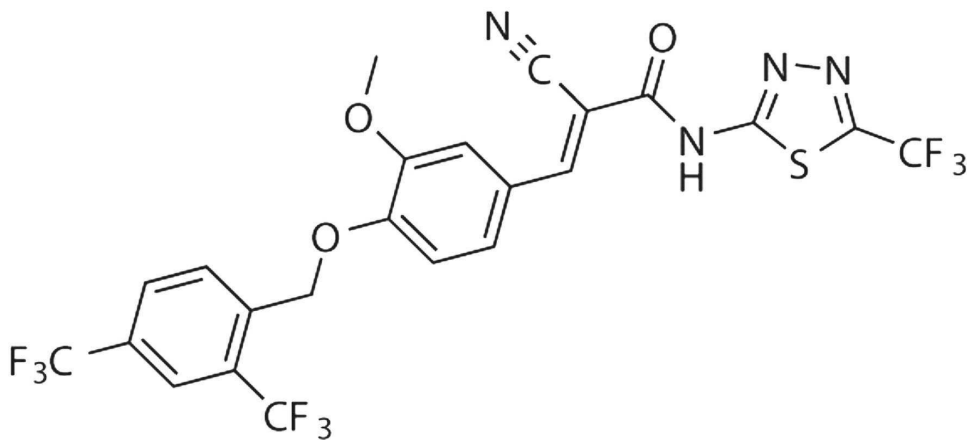
[0003] 2018년 발표된 국가암등록통계에 따르면, 2016년 골수성 백혈병은 전체 암 발생의 1.0%를 차지하며, 림프성 백혈병은 0.4%를 차지한다. 이 중에서도 급성 골수성 백혈병은 전체 암 환자의 약 0.5%에 불과하지만, 5년 생존율은 28.7%에 불과하고 첫 진단부터 사망까지의 전체 생존기간 중앙값이 채 1년이 되지 않을 정도로 치료예후가 불량하고, 진단 시 평균 나이는 68세로 고령에서 호발하기 때문에 강력한 항암치료가 불가능한 경우가 많다. 고령환자에게서 항암치료를 하더라도 완치율은 10~15%에 그쳐 치료 반응률도 매우 낮다. 해외 연구에 따르면 급성 골수성 백혈병 환자는 지속적으로 증가하는 추세이며, 특히 항암치료와 연관된 백혈병의 증가 추세가 두드러진다.

[0004] FLT3(fms-like tyrosine kinase) 유전자는 조혈모세포의 증식, 분화와 생존에 관여하는 타이로신 키나아제 단백질을 만들어낸다. FLT3 유전자의 이상이 일어나면 정상적인 인산화의 자동억제조절기능이 상실되어 지속적으로 타이로신 키나아제의 인산화가 유도되며 세포의 과도한 자율적인 증식이 일어나게 되어 백혈병 유발에 관여하는 것으로 알려져 있다. FLT3 유전자 변이는 급성 골수성 백혈병 환자 중 25~30%에서 관찰되는 가장 흔한 유전자 이상으로, FLT3 변이가 있는 경우 그렇지 않은 환자에 대비하여 높은 재발위험과 2배 낮은 생존율을 나타내어 이들 환자를 위한 효과적인 치료제가 절실한 상황이다. FLT3 변이 중 약 3/4은 FLT3-ITD 변이형이고, 약 8%가 FLT3-TKD 변이형이다. FLT3-TKD 변이가 예후에 미치는 영향은 불확실하지만, FLT3-ITD 변이는 특히 높은 재발률로 인해 좋지 않은 예후의 바이오마커로 인식되고 있다.

[0005] 혈액암인 백혈병의 특성 상 외과적 수술이 불가능하고, 방사선 치료 역시 그 적용이 제한적이기 때문에 치료에는 화학항암요법이 근간이 된다. 백혈병의 종류와 진행 경과, 진단 시 환자의 신체 상태 등에 따라 항암화학요법이 달라질 수 있다. 최근에는 FLT3를 표적으로 하는 항암제가 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 사용되어 급성 백혈병 치료 효과를 개선할 것으로 기대되고 있다. 조스파타(성분명 길테리티닙, 아스텔라스)는 대표적인 FLT3 표적 치료제로, FLT3 변이 양성인 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈성 환자에서 대조군의 전체 생존기간 중앙값 8.4개월과 비교하여 투약군의 전체 생존기간 중앙값을 16.2개월로 연장시켜 단독 요법 제제로서의 효과성을 입증하였다. 또한 2년 추적 관찰 연구에서는 조스파타군의 2년 시점 전체 생존율이 20.6%로 대조군의 14.2%를 크게 웃돌았다. 그러나 조스파타가 투약군에서 생존기간이 증가하였기는 하지만,

ERR α 는 ERR β 나 ERR γ 와 같은 다른 ERRs와 마찬가지로 다양한 생리작용에 필요한 에너지 수요를 충족시키기 위하여 다양한 호르몬과 대사 신호를 특정 유전자의 발현 프로파일로 해석하는 공-조절단백질이다. 최근 ERRs가 대사질환과 암의 잠재적인 치료제가 될 수 있다는 증거들이 제시되고 있다. ERR α 는 효과 T 세포(effector T cell)의 활성화와 분화에 필수적인 대사 조절에 관여한다. 최근의 연구는 ERR α 가 NF- κ B 활성화와 염증 반응을 활성화시키는 것에 의해 간세포암종(hepatocellular carcinoma)을 촉진시킴을 보고하기도 하였다. 이에 중국등록특허 제106491575호는 ERR α 저해제 화합물이 고형암에 항암 효과를 나타냄을 보고하였다. 본 발명자들은 등록특허 제10-2412352호에서 ERR α 저해제인 하기 화학식으로 표시되는 XCT-790이 급성 골수성 백혈병 세포주인 THP-1, HL60 및 KG1에 세포독성을 나타내며, 종래 급성 백혈병 치료에 일반적으로 사용되는 항암제인 Ara-C(cytarabine)에 내성을 갖는 급성 골수성 백혈병 세포주인 KG1a에 대해서도 세포독성을 나타냄을 보고하였다. 그러나 XCT-790은 ERR α 억제제로 FLT3 표적 치료제가 아니기 때문에 예후가 불량한 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병에 대한 효과에 대해서는 관련성이 고려된 바 없다.

[화학식]



선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 중국등록특허 제106491575호

(특허문헌 0002) 등록특허 제10-2412352호

발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명은 새로운 작용 메카니즘에 의해 예후가 불량한 것으로 알려진 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 유용한 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

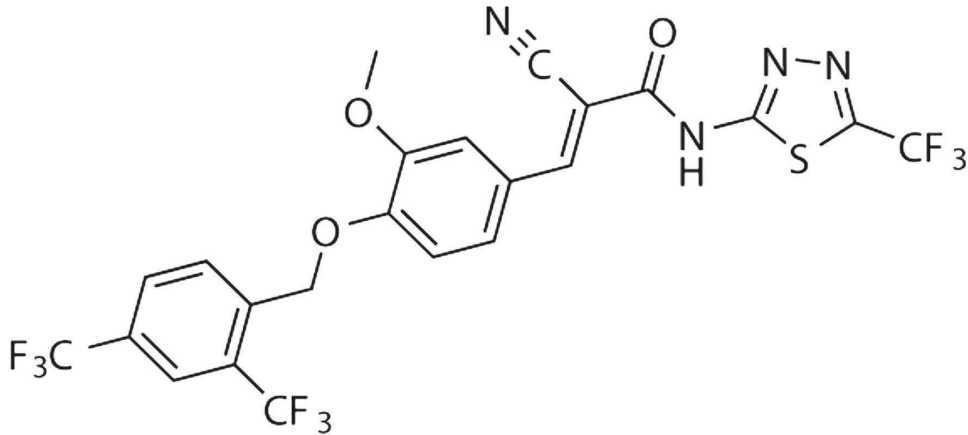
본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 상기에 언급되어 있지 않더라도, 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

또한, 발명을 설명함에 있어서 발명과 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에 그 상세한 설명을 생략하기로 한다.

과제의 해결 수단

전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 하기 화학식으로 표시되는 XCT-790을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는는 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 치료용 약한 조성물에 관한 것이다.

[0014] [화학식]



[0015]

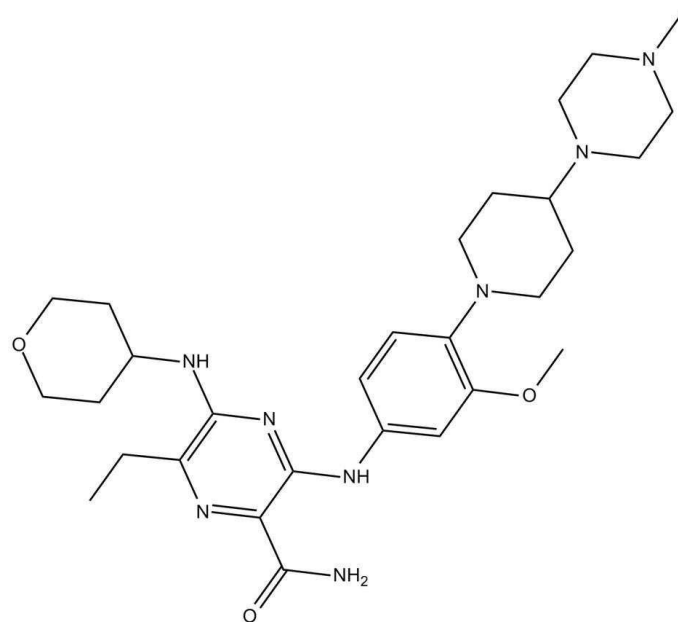
[0016] 본 발명자들은 ERR α 와 백혈병에 관한 연구 중 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 환자의 경우, FLT3 변이가 없는 급성 골수성 백혈병 환자에 비해 ERR α 의 발현이 크게 증가함을 확인하였다. 이로부터 ERR α 가 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 새로운 표적으로 작용할 수 있을 것으로 기대하고, ERR α 억제제인 상기 화학식의 XCT-790을 이용하여 그 효능을 확인하였다. 그 결과 XCT-790은 FLT3 변이가 없는 급성 골수성 백혈병보다, FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병에 대한 세포 사멸 효과가 현저하여, LD₅₀ 값이 약 2/3 수준으로 낮으며, 대표적인 FLT3 저해제인 길테리티닙에 비해서도 세포 사멸 효과가 우수하며, 길테리티닙에 불응성인 경우에도 우수한 세포 사멸 효과를 나타내었다.

[0017]

FLT3 돌연변이는 내부 진열 중복(Internal tandem duplications, ITD)과 티로신 키나아제 도메인의 점 돌연변이(point mutation in tyrosine kinase domain, TKD)를 대표로 돌연변이의 위치와 유형에 따라 분류할 수 있다. FLT3-ITD 돌연변이는 AML 환자의 20-30%를 차지하며 중요하게 백혈구의 이상 증가 및 좋지 못한 예후와 직결되며 TKD의 점 돌연변이는 AML의 5%에서 발견된다. 본 발명의 조성물은 또한 FLT3-ITD 또는 FLT3-TKD 유형 모두에 대한 세포 사멸 효과를 나타내었다.

[0018]

상기와 같이 본 발명의 조성물은 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 유용하게 사용될 수 있으며, 재발성 또는 불응성 또는 항암제 내성인 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병에 대해서 치료 효과를 기대할 수 있다. 상기 불응성 또는 항암제 내성 백혈병은 FLT3 저해제에 대한 불응성 또는 항암제 내성 백혈병으로, 특히 상기 FLT3 저해제는 길테리티닙일 수 있다. 길테리티닙은 하기 구조의 화합물로 '조스파타'라는 상품명으로 시판되어, FLT3 변이를 갖는 재발 또는 불응성 급성 골수성 백혈병의 치료에 사용되고 있다.



[0019]

[0020] 본 발명의 조성물은 약제로 이용하기 위하여, 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의하여 제조될 수 있으며, 그

자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 상기 '약제학적으로 유효한 양'이란 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 유효 용량 수준은 환자의 질병 종류, 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 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 결정될 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 일반적인 투여량은 0.001mg/kg·일~10g/kg·일이다. 본 발명의 조성물은 단독으로 또는 다른 함암제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 병용될 수 있는 함암제의 예로는 시타라빈(cytarabine), 아자시티딘(azacytidine), 데시타빈(decitabine), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토산트론(mitoxantrone) 및 길테리티닙(gilteritinib)으로부터 선택되는 1종 이상을 예로 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있을 것이다.

발명의 효과

[0021] 이상과 같이 본 발명의 조성물은 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 세포에 대해 변이가 없는 급성 골수성 백혈병 세포보다 더욱 우수한 세포 사멸 효과를 나타내며, 특히 종래 FLT3를 표적으로 하는 FLT3 저해제에 감응하지 않는 급성 골수성 백혈병 세포에서도 우수한 효능을 나타내어 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 환자에서의 ERR α 발현의 증가를 보여주는 그래프.

도 2는 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 XCT-790의 ED₅₀값을 보여주는 그래프.

도 3은 FLT3 변이 종류에 따른 XCT-790의 감수성을 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0024] [실시예]

[0025] 실시예 1 : 급성 골수성 백혈병 세포의 분리 및 ERR α의 발현 측정

[0026] 충남대학교 병원에 등록된 급성 골수성 백혈병 환자의 골수 시료를 환자의 서면 동의 하에 확보하였다(IRB: CNUH2018-08-013-012). 충남대학교 병원의 내부 프로토콜에 따라 NGS(next generation sequencing) 방법(FLT3-TKD 변이) 및 PCR & fragment analysis 검사법(FLT-ITD 변이)에 의해 확인된 각 환자의 FLT3 변이 여부와 변이의 상세 유형 역시 함께 제공 받았다.

[0027] 골수 시료로부터 암세포를 Ficoll-Paque 농도 구배법에 의해 분리하였다. 암세포로부터 통상의 프로토콜에 따라 TRIzol/chloroform 방법을 통해 mRNA를 분리한 후, 역전사에 의해 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA를 하기 프라이머를 사용한 qPCR 방법으로 ERR α의 상대적 발현을 비교하였다.

[0028] Forward primer: AAAGTGCTGGCCCAT TTCTAT (서열번호 1)

[0029] Reverse primer: CCTTGCCTCAGTCCATCAT (서열번호 2)

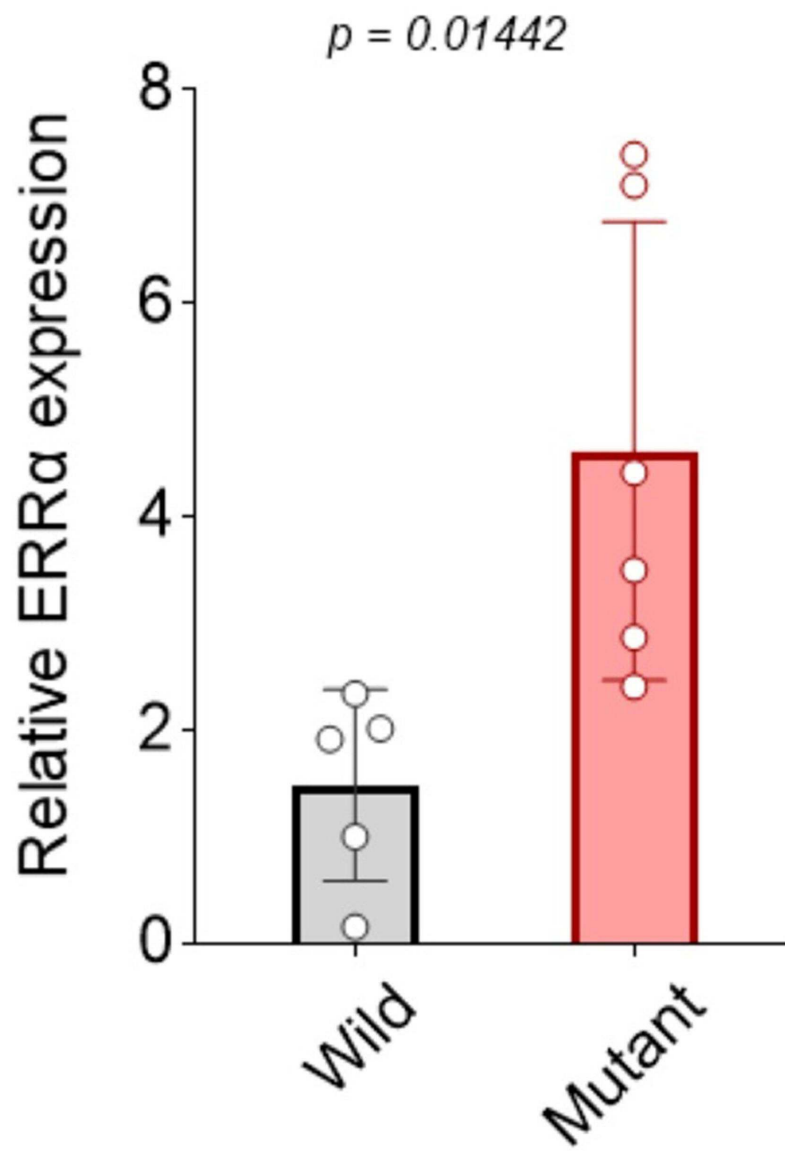
[0030] 도 1은 FLT3 변이 유무에 따른 ERR α의 발현 정도를 비교한 것으로, FLT3 변이가 있는 급성 골수성 백혈병의 경우 변이가 없는 급성 골수성 백혈병보다 약 3배 정도 ERR α의 발현이 증가함을 보여준다. 이는 ERR α가 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 새로운 표적이 될 수 있음을 시사한다.

[0031] 실시예 2 : FLT3 변이에 따른 XCT-790의 효능 검증

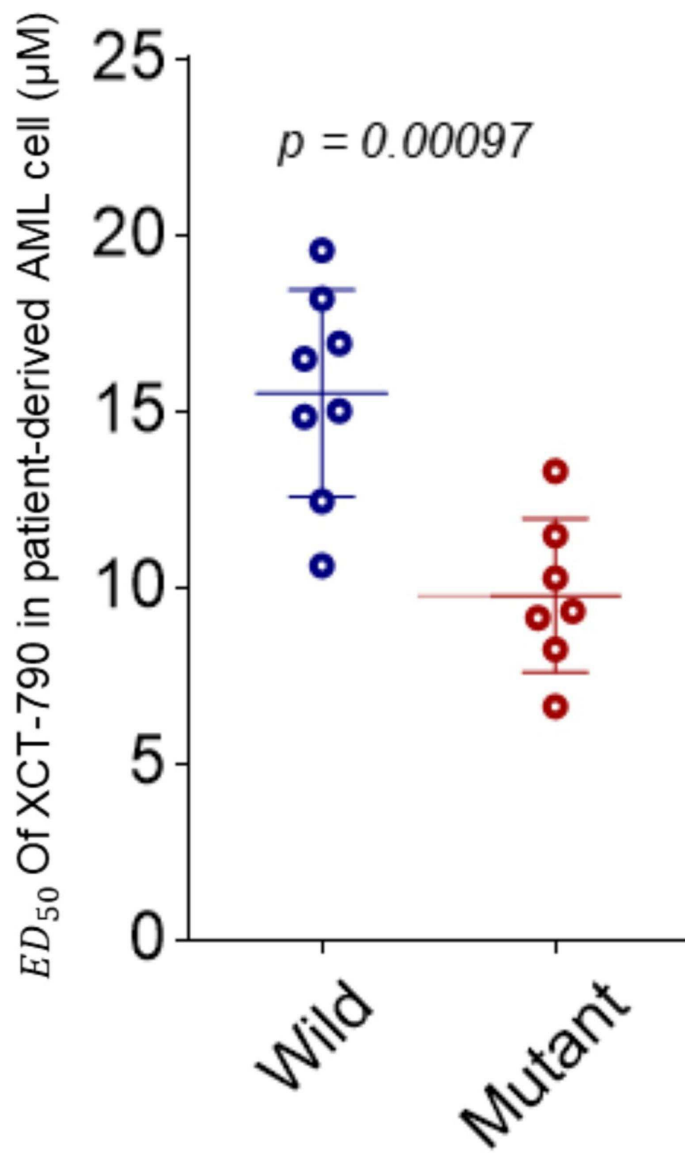
- [0032] FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병의 표적으로서 ERR α 의 가능성이 제기됨에 따라 ERR α 저해제인 XCT-790의 효능을 검정하였다.
- [0033] 구체적으로 실시예 1에서 분리된 급성 골수성 백혈병 세포를 10% 우태아혈청(FBS)과 1% penicillin/Streptomycin/Amphotericin B가 보충된 RPMI 1640 배지에 배양하여 96well plate에 1×10^5 cell/well의 농도로 96-웰 플레이트에 분주하였다. XCT-790(Sigma, St. Louis, USA)을 여러 가지 농도로 처리하고, 5% CO₂, 37°C 인큐베이터에서 72시간동안 배양하였다. 이후, Cell Counting Kit-8(Dojindo, Kumamoto, Japan)를 사용하여 사용자 매뉴얼에 따라 세포 생존율을 측정하였다. 측정된 세포 생존율로부터 GraphPad Prism v8.0 프로그램을 이용하여 비선형 회귀(non-linear regression of [Inhibitor] vs. normalized response - variable slope) 모형을 통해 ED₅₀ 값을 계산하였다.
- [0034] 도 2는 그 결과를 보여주는 그래프로 FLT3 변이를 갖는 급성 골수성 백혈병 세포에 대한 ED₅₀ 값이 FLT3 변이가 없는 급성 골수성 백혈병 세포에 비해 현저하게 낮은 것을 보여준다.
- [0035] 더 나아가, FLT3 변이의 유형에 따른 XCT-790의 효과를 평가하고, 종래의 대표적인 FLT3 표적 치료제인 길테리티닙과의 효과를 비교하였다. 상기 XCT-790은 10 μ M의 농도로 처리하였으며, 길테리티닙은 100 또는 300 nm의 농도로 처리한 것을 제외하고는 ED₅₀ 값 측정을 위한 실험과 동일한 조건에서 세포 생존율을 평가하였다. 도 3에서 확인할 수 있듯이, XCT-790은 FLT3-ITD 및 FLT3-TKD 변이 모두에서 급성 골수성 백혈병의 증식을 유의하게 억제하였다. 뿐만 아니라 길테리티닙이 효과가 없거나 효과가 미미한 경우에도 XCT-790의 세포 증식 억제효과가 매우 현저하였다. 길테리티닙은 처리 용량을 증가시키는 경우에도 세포 사멸 정도에 영향이 미미하거나 오히려 세포 사멸 효과가 감소하였다.

도면

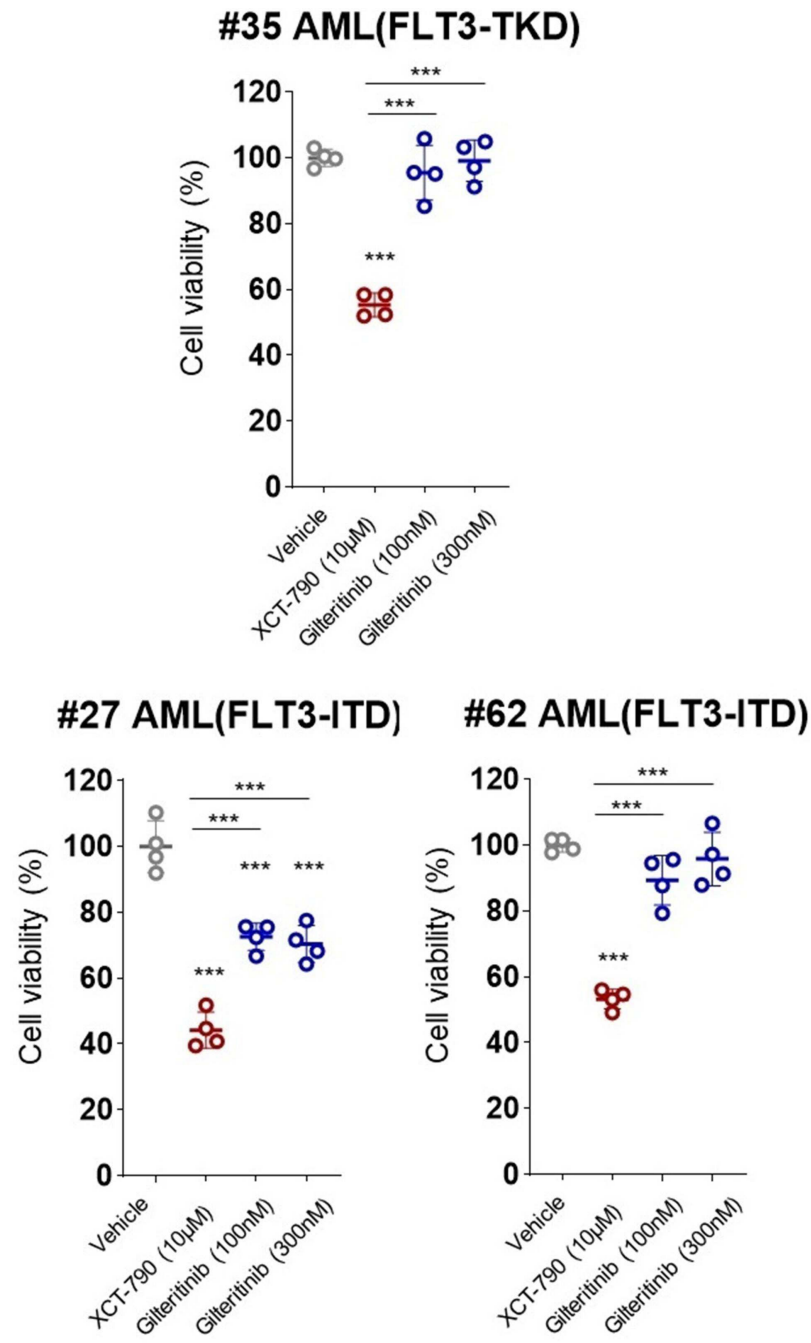
도면1



도면2



도면3



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.