(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/52

(11) 공개번호 특1999-0081966
(43) 공개일자 1999년11월15일

(21) 출원번호 10-1998-0705684
(22) 출원일자 1998년07월24일
번역문제출일자 1998년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/GB1997/00226 (87) 국제공개번호 WO 1997/26882
(86) 국제출원출원일자 1997년01월24일 (87) 국제공개일자 1997년07월31일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국

국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체크 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본

(30) 우선권주장 9601544.1 1996년01월26일 영국(GB)
(71) 출원인 스미스클라인비이참피이엘시이 피터 기딩스

영국 티더블유8 9이피 미들섹스 브렌트퍼드 뉴호라이즌스 코오트

(72) 발명자 보이드, 말콤, 리차드

영국 서리 케이티18 5엑스큐 엡섬 유 트리 바텀 로우드 그레이트 버그스미쓰 클라인 비참 파마슈티칼스

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 단순 포진 감염의 복합 치료에 사용되는 누클레오사이드 유사체

요약

본 발명은 단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방시에 동시 사용, 별도 사용 또는 연속 사용을 위해 조합된 제조물로서, 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버와 같은 단순 포진 바이러스에 활성인 누클레오사이드 유사체 및 면역 억제제를 포함하는 약제에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 단순 포진 바이러스 감염의 치료시에 단순 포진 바이러스(HSV)에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체의 사용 방법, 및 두 가지 성분을 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

단순 포진 서브타입 1(HSV-1)에 대한 질병 전조는 구순포진(단순포진)이며, 단순포진 서브타입 2(HSV-2)에 대한 질병 전조는 생식기포진이다.

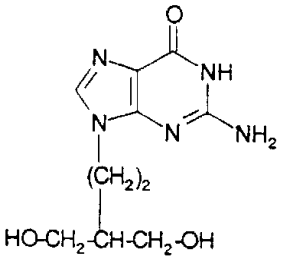
구순포진은 입술 및 주위 피부에서 가장 흔하게 발견되는 발진의 반복된 공격에 의해 특성화된 전세계적으로 널리 알려진 질병이다. 많은 환자들은 병변의 후속 궤양과 관련하여 동통, 팽화 및 중요한 미용적 관심을 보이고 있다. 일반적으로 소수 질환임에도 불구하고, 일부 환자들에게 있어서 빈도가 높은 심한 공격의 결과는 약해질 수 있다. 상기 질환은 면역 능력이 있는 개체에서 자연적으로 자기한정적이며 재발하는 경우에 7 내지 10일간 지속된다.

생식기포진으로 인한 첫 번째 감염은 환자가 구순포진 또는 생식기포진 감염의 이전 병력이 없는 경우에 심각해질 수 있으며(일차적인 제 1 사건), 반면에 임의의 항체 반응이 HSV에 사전 노출을 통해 진행되는 경우에는 덜 심한 질환이 발생한다(일차적이지 않은 제 1 사건). 일차적인 생식기포진에 가장 공통적인 결과는 재발 질환이다. 공격율은 크게 변화되지 않지만 환자는 1년에 평균 4-5 사건을 경험할 것이다. 이들 사건의 종합적인 증후는 구진 및 액포로부터 궤양 및 최종적으로는 부스럼 딱지로 진행되는 동통 병변에 의해 특성화된다. 감염된 부위의 동통, 무름, 가려움 및 팽화를 포함하는 광범위한 증상에 의해 손상될 수 있다.

출원인이 비참 그룹 피.엘.시.(Beecham Group p.l.c.)인 유럽특허출원 공개 제 141927호에는 항바이러스제로서 펜시클로버(penciclovir), 하기 화학식(A)의 화합물 및 이들의 염, 인산염 에스테르 및 아실 유도

체가 기술되어 있다:

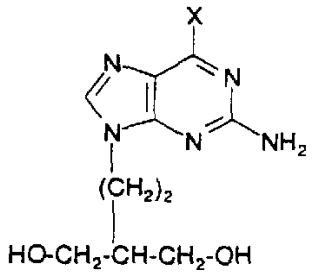
화학식 A



펜시클로버 및 이의 항바이러스성 활성은 문헌[Abstract P.V 11-5 p.193 of 'Abstracts of 14th Int. Congress of Microbiology', Manchester, England 7-13 September 1986(Boyd et. al.)]에 기술되어 있다.

화학식(A)의 화합물의 구강 활성 생전구체는 화학식(A)에서 정의된 바와 같이 화학식(B)의 화합물 및 이들의 염 및 유도체이다:

화학식 B



상기 식에서, X는 C_{1-6} 알콕시, NH_2 또는 수소이다. X가 C_{1-6} 알콕시, NH_2인 화학식(B)의 화합물은 유럽특허출원 제 141927호에 개시되어 있으며, 유럽특허출원 제 182024호(비참 그룹 피.엘.시.)에 개시된, X가 수소인 화학식(B)의 화합물이 바람직한 프로드러그이다. 화학식(B)의 화합물의 특히 바람직한 예는 유럽특허출원 제 182024호의 실시예 2에 기술된, X가 수소이고 OH기가 아세틸 유도체의 형태인 화합물(이하 팜시클로버라 칭함)이다.

화학식(A) 및 (B)의 화합물 및 이들의 염 및 유도체는 단순 포진 타입 1 및 단순 포진 타입 2와 같은 포진 바이러스에 의해 야기된 감염의 치료에 유용한 것으로 기술되었다. 펜시클로버/팜시클로버에 대한 본원의 모든 문헌은 약제학적으로 허용되는 염(예, 염화수소) 및 용매 화합물(예, 수화물)을 포함한다.

본원에서 사용되는 용어 '면역 억제제'는 시클로포스파미드 및 시클로스포린 A와 같은 식물 독성제 및 히드로코르티손 및 덱사메타손과 같은 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 소염제와 같은 약제를 포함한다.

하나의 바람직한 양태에서, 면역 억제제는 시클로스포린 A이다.

누클레오사이드 및 펜시클로버/팜시클로버 또는 아실클로버/발라시클로버와 같은 유사체의 항단순포진 바이러스 특성은 면역 억제제와 함께 화합물을 투여함으로써 잠재적으로 강화된다. 이론적으로는, 단순 포진 바이러스에 감염된 마우스에서, 바이러스를 제거하기 위해 항바이러스제를 사용하여 치료하는 것은 마우스가 시클로스포린 A로 면역 억제되는 경우에 특히 효과적이다.

따라서, 본 발명은 단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방시에 동시 사용, 별도 사용 또는 연속 사용을 위한 조합된 제조물로서, 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버와 같은, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체, 및 면역 억제제를 포함하는 약제학적인 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버와 같은, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체, 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 사람 또는 동물에 투여하는 방법을 포함하여, 단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위해, 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르와 함께 투여하기 위한 약제를 제조하기 위한 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버와 같은, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 항바이러스성 누클레오사이드 유사체의 사용방법을 제공한다.

면역 억제제와 펜시클로버/팜시클로버의 공동 투여는 심각하고/거나 장기화된 단순 포진 바이러스 감염의 치료에 특히 유용하다.

펜시클로버/팜시클로버와 같은 항바이러스제 및 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 두가지 활성 성분의 유효량을 포함하는 단일 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 또한, 두가지 활성 성분은 동시에 또는 연속적으로 사용하기 위한 두 개의 별도 약제 조성물의 형태로 공동투여될 수 있다. 보통은, 활성 성분은 주어진 성분에 대한 규정 용량 및 투여 양생법에 따라서 별도로 투여될 것이다. 면역 억제제 또는 항바이러스제로 투여가 개시될 수 있다.

단위 용량의 누클레오사이드 유사체는 예를 들어 하루에 1회 내지 4회 투여될 수 있다. 정확한 용량은 투여 경로 및 치료되는 질환의 심각성에 의존할 것이며, 환자의 연령 및 체중에 따라서 경로 변화가 필요할 수 있다는 것과, 면역학적으로 포함된 환자가 증가된 용량을 필요로 할 수 있다는 것이 인지될 것이다.

면역 억제제는 사용된 면역 억제제의 통상의 투여 경로에 따라서 투여된다.

두가지 활성 성분이 별도의 제형으로서 투여되는 경우에, 이들 성분은 경구 또는 비경구(예를 들어, 근내, 또는 보다 특히 정맥내로)와 같이 장내로 투여되는 것이 바람직하다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버와 같은, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체, 및 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 사람 또는 수의용 약제 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하여 통상의 방법으로 제형화될 수 있다. 이와 같이, 조성물은 예를 들어 경구, 구강, 비경구 또는 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태로 경구 경로에 의해 투여하기 위한 조성물이 바람직하다.

정제 및 캡슐과 같은 경구용 조성물은 결합제(예를 들어, 사전 젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스); 충전제(예를 들어, 락토오스, 미세결정셀룰로오스 또는 인산칼슘수소); 윤활제(예를 들어, 마그네슘스테아르산염, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 수화제(예를 들어, 나트륨라우릴술페이트)와 같은 약제학적으로 허용되는 부형제로 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 정제는 당해기술분야에 잘 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이들은 사용하기 전에 물 또는 그 밖의 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 그러한 액제는 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예를 들어, 아몬드유, 오일성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별된 식물유); 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조산염 또는 소르브산)과 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제를 사용하여 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 제제는 적합하게는 완충염, 향미제, 착색제 및 감미제를 또한 함유할 수 있다.

경구 투여용 제제는 적합하게 제형화되어 하나 또는 둘 모두의 활성 성분의 조절 방출을 제공한다.

비경구 투여용으로, 조성물은 거환 투여 또는 연속 투여용으로 적합한 형태로 제공될 수 있다. 주입용 제형은 첨가된 방부제와 함께 단위 용량 형태, 예를 들어 주사기, 앰플 또는 다중 용량 용기로 제공될 수 있다.

조성물은 오일성 또는 수성 비히클중의 현탁액, 용액 또는 유제와 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 살균한 피로겐 부재 물로 구성된 분말 형태일 수 있다.

직장 투여용으로, 조성물은 예를 들어 코코아 버터 또는 그 밖의 글리세라이드와 같은 통상의 좌약 염기를 함유하는 좌약 또는 보유 관장제로서 제형화될 수 있다.

투여의 국소 경로는 구순포진의 치료용으로 바람직하며, WO 91/11187호(비참 그룹 피.엘.시.)에서 펜시클로버용으로 기술된 제형과 같은 크림 제형이 적합하다. 본 발명의 약제 조성물은 당해기술분야에 잘 공지된 통상의 기술에 따라서 제조될 수 있다. 이와 같이, 예를 들어, 펜시클로버/팜시클로버 및 면역 억제제는, 바람직하게는 적합한 부형제와 함께, 혼합될 수 있다. 정제는 예를 들어 상기 혼합물의 직접 압착에 의해 제조될 수 있다. 캡슐은 적합한 충전 장치를 사용하여, 적합한 부형제와 함께 혼합물을 젤라틴 캡슐내로 충전시킴으로써 제조될 수 있다. 경구 또는 직장 투여용 조절 방출 제형은 조절 방출 제형과 관련된 통상의 방법으로 제형화될 수 있다. 국소 투여용 크림 및 그 밖의 제형은 통상의 방법으로 제형화된다.

본 발명에 따라서 사용하기 위한 조성물은, 필요에 따라서, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량 제형을 함유할 수 있는 팩 또는 분산 장치에서 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 발포제 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함한다. 팩 또는 분산 장치는 투여 설명서에 의해서 수반될 수 있다. 펜시클로버/팜시클로버 및 면역 억제제는 이들이 예를 들어 두 개의 똑같은 팩의 형태로 제공돌 수 있는 두가지 별도의 조성물로서 투여되도록 의도된다.

간시클로버와 같은 또 다른 항단순포진 바이러스 누클레오사이드 유사체가 본 발명의 이의 활성에 따른 적합한 용량으로 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버 대신에 사용될 수 있다는 것이 인지될 것이다.

앞서 기술된 누클레오사이드의 구조 및 활성에 관한 정보는 잘 공지된 약제 산업 문헌, 예를 들어 ['Pharmaprojects', PJB publicatins Limited, Richmond, Surrey, U.K. or from 'R & D Focus', issued by IMS World publications, 364 Euston Road, London NW1 3BL]로부터 얻을 수 있다.

상기한 특허문헌에 기술된 화합물, 및 앞서 언급된 특정 화합물 및 이들의 염을 포함하는 항단순포진 바이러스 누클레오사이드 유사체와 관련된 문헌에는 수화물과 같은 용매 화합물이 기술되어 있다.

약제학적으로 허용되는 염의 예는 본원에 참고문헌으로 인용된 비참 그룹 피.엘.시.의 상기된 특허공개공보 및 공보에 인용된 참고 문헌에 기술된 바와 같다.

항단순포진 바이러스 누클레오사이드 유사체는 표준 방법에 의해 확인될 수 있다.

동물 연구로부터의 하기 결과는 본 발명을 예시한다.

HSV-1 바이러스로 감염된 마우스에서의 실험

HSV-1(SC16)으로 마우스 귓바퀴를 접종시켜서 피부 감염을 유발시키고, 잠복성 바이러스 감염에 대한 경구용 팜시클로버와 발라시클로버의 효과를 연구하였다.

생후 3 내지 4주 된 BALB/c 마우스 암컷(영국 홀 킹스턴에 소재하는 반틴 앤 킹맨(Bantin and Kingman))를 구입하고, 1주일 후에 접종시켰다. 5×10^{4} p.f.u.를 함유하는 바이러스 현탁액(10㎕)을 왼쪽 귓바퀴의 피부내로 접종시켰다. 기술자의 측미장치 스크루 게이지를 사용하여 개개 마우스의 피부 두께를 매일 측정하였다[참고문헌: Nash et al, 1980, J. Gen. Virol. 48, 351-357]. 다른 마우스는 4개월 동안 측정한 후 도살시켰다. 바이러스 복제를 보이는 이들 배양액을 양성적으로 기록하였다.

첫 번째 실험에서, 면역 능력이 있는 마우스 그룹(대조군)은 처리하지 않았고, 항바이러스 치료는 주사후 1, 2, 3, 4 또는 5일째 되는 날에 개시하고 주사후 10일 째 되는 날에 중지시켰다. 화합물을 1mg/ml(약 100mg/kg/하루)의 양으로 음료의 형태로 임의로 투여하였다.

두 번째 실험에서는, 마우스를 2일 내지 10일 동안(0일은 감염된 날임) 시클로스포린 A(CyA)로 면역 억제시켰다. 마우스 그룹을 비처리하거나(대조군) 감염후 22시간부터 5.5 또는 10.5일 동안 팜시클로버로 하루에 2회씩 50mg/kg의 양으로 경구로 처리하였다. 1 또는 4개월 후에 감염성 바이러스의 재활성화에 대하여 신경절을 조사하였다.

상기 결과를 통해서, 두 번째 실험에서, 팜시클로버 또는 발라시클로버를 사용하여 치료한 효과가 바이러스 복제 및 질환에 대하여 상당히 큰 효과를 가짐을 알 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방시에 동시 사용, 별도 사용 또는 연속 사용을 위한 조합된 제조물로서, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체 및 면역 억제제를 포함하는 약제.

청구항 2

단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 누클레오사이드 유사체 및 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 사람 또는 동물에 투여하는 것을 포함하여, 단순 포진 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 3

단순 포진 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 면역 억제제 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르와 함께 투여하기 위한 약제를 제조하기 위한, 단순 포진 바이러스에 대하여 활성인 항바이러스성 누클레오사이드 유사체의 사용 방법.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중의 어느 한 항에 있어서, 누클레오사이드 유사체가 아시클로버/발라시클로버 또는 펜시클로버/팜시클로버임을 특징으로 하는 약제, 방법, 또는 사용 방법.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, 면역 억제제가 식물독성제, 코르티코스테로이드, 또는 비스테로이드성 소염제임을 특징으로 하는 약제, 방법, 또는 사용 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, 면역 억제제가 시클로포스파미드, 시클로스포린 A, 히드로코르티손, 또는 덱사메타손임을 특징으로 하는 약제, 방법, 또는 사용 방법.