(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월01일
(11) 등록번호 10-1701547
(24) 등록일자 2017년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/555 (2006.01) *A61K 31/4706* (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7010912
(22) 출원일자(국제) 2010년10월29일
심사청구일자 2015년08월13일
(85) 번역문제출일자 2012년04월27일
(65) 공개번호 10-2012-0100953
(43) 공개일자 2012년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2010/052331
(87) 국제공개번호 WO 2011/051634
국제공개일자 2011년05월05일
(30) 우선권주장
0905212 2009년10월30일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌
"Annex 10. Treatment of Plasmodium Vivax, P. ovale and P. Malariae infections", 1 janvier 2006 (2006-01-01), GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALAIRA, WORLD HEALTH ORGANIZATION, PAGE(S) 225 - 239,
BARENDS ET AL.: 'In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against P. falciparum isolates from the Thai-Burmese borde' MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL vol. 6, no. 1, page 81
* FOUDA MOHAMMAD F R ET AL: "On the medicinal chemistry of ferrocene", APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, vol. 21, no. 8, août 2007 (2007-08), pages 613-625
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사노피
프랑스 75008 파리 뤼 라 보에티에 54
(72) 발명자
프레즈, 로랑
프랑스 에프-75013 파리 아브뉘 드 프랑스 174 사노피-아벤티스 데파트망 브레베트 내
스트뤼시아노, 아니
프랑스 에프-75013 파리 아브뉘 드 프랑스 174 사노피-아벤티스 데파트망 브레베트 내
(74) 대리인
양영준, 양영환, 심미성

전체 청구항 수 : 총 2 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **말라리아의 치료 또는 예방에 있어서의 페로퀸의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 생활 주기가 인간 숙주에서의 간 잠복기를 포함하는 플라스모듐 속에 속하는 기생충에 의해 야기된 감염의 치료 및/또는 예방에 있어서의 페로퀸, 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 임의의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

페로퀸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 미성숙 영양체 "환상기" 및 성숙 영양체의 기생충 성장기에서 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*)에 의해 야기되는 혈액 세포의 감염을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료가 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 결핍 환자에서의 감염을 치료하기 위한 것인 제약 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기생충인 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 더 일반적으로는 생활 주기가 인간 숙주에서의 간 지체기를 포함하는 플라스모듐 속의 기생충에 의한 감염의 예방 및/또는 치료에 유용한 활성제의 용도에 관한 것이다.

[0002] 더 구체적으로, 본 발명은 이 목적을 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 말라리아는 전세계적인 감염성 사망의 주요한 원인 중 하나이며, 매년 5,000,000명이 넘는 사람들에게 영향을 주고, 그 중 3,000,000명이 매해 사망한다.

[0004] 이 전염병은 사하라 사막 이남의 아프리카, 동남아시아 및 라틴 아메리카에 주로 영향을 준다.

[0005] 말라리아의 전파에 책임이 있는 플라스모듐의 4가지 주요 종, 즉 플라스모듐 팔시파룸 (*Plasmodium falciparum*), 플라스모듐 비박스, 플라스모듐 오발레 (*Plasmodium ovale*) 및 플라스모듐 말라리애 (*Plasmodium malariae*)는 일반적으로 구별되며, 처음 2가지가 가장 널리 퍼져 있다.

[0006] 기생충 피. 팔시파룸 및 피. 비박스는 지리적 분포 범위 및 인간 숙주에서의 그의 성장 주기의 견지에서 서로 구별된다.

[0007] 피. 비박스는 사하라 사막 이남의 아프리카를 제외한 모든 대륙에서 가장 널리 퍼져 있는 플라스모듐 종을 구성하는데, 가끔 사하라 사막 이남의 아프리카에서 말라리아 사례의 3분의 1까지의 원인일 수도 있는 피. 말라리애 및 그럼에도 불구하고 더욱 희귀한 피. 오발레의 존재에도 불구하고 피. 팔시파륨이 상기 지역에서 우세하다 (문헌 [Mendis K. *et al.*, The Neglected Burden of *Plasmodium vivax* Malaria, Am. J. Trop. Med. Hyg., 2001, **64** (1-2 suppl) : 97-106]).

[0008] 더 구체적으로, 기생충 피. 비박스는 우세하게는 동남아시아 및 태평양 연안에 위치해 있으며, 여기서 이것은 말라리아 사례 중 49%의 원인이고, 또한 더 적은 정도로 동아프리카 및 남아프리카 영토에도 존재한다. 실제는, 이것은 아시아-아프리카 어족 집단에, 특히 케냐, 탄자니아 및 인도양 섬, 예를 들어 마다가스카르에 존재한다. 게다가, 남아메리카 및 중앙 아메리카에서 이 종의 출현율이 증가하고 있으며, 말라리아 사례 중 71% 내지 81%에 해당한다. 이것은 특히 페루, 볼리비아 및 프랑스령 기아나에서 발견된다. 또한 지중해 동부 지역에서 말라리아 사례 중 81%가, 그리고 구 소련 (USSR) 국가에서 100%가 피. 비박스에 기인한다.

[0009] 이 기생충의 지리적 출현율에 관한 추정치는 사용되는 방법론에 따라 달라지지만, 확실한 한 가지는 이 기생충의 중요성이 크게 과소평가되어 있다는 것이다.

[0010] 기생충의 성장과 관련하여, 전술한 4가지의 종은 모두 암컷 아노펠레스 모기 물림을 통하여 전파된다. 일단 인간 숙주 내부에 있으면, 상기 기생충은 간세포에 도달하며, 그 안에서 무성 복제기를 거치게 되어 소포, 시존트 (schizont)를 형성하게 된다. 그렇게 형성된 소포는 간 동양혈관 내로 방출되며, 그 후 순환혈에 들어가고, 그 안에서 적혈구 세포를 감염시킬 준비가 된 다수의 연소한 전적혈구성 낭충을 퍼뜨린다. 연소한 전적혈구성 낭충은 적혈구 세포에 들어가 적혈구 주기를 시작한다. 낭충의 연속 분열은 기생충-만연된 적혈구 세포의 파열을 야기한다. 이러한 갑작스러운 동시성의 파열은 한바탕의 열의 원인이다. 순환혈 내로 방출된 낭충은 새로운 적혈구 세포 또는 적혈구를 감염시킨다. 이는 적혈구성 무성 주기 또는 적혈구성 분열생식의 시작이다. 낭충에 의한 적혈구의 침입 후, 기생충 성장이 환상기를 통하여 시작되며, 그 후 영양체형으로 발달한다.

[0011] 게다가, 피. 팔시파룸 이외의 종에 있어서, 특정한 전적혈구성 낭충은 직접적으로 혈액에 도달하지 못하며, 오히려 새로운 간세포를 공격한다는 것을 주지해야 한다.

[0012] 수면소체로 공지된 이들 간 형태는 소정 시간 동안 잠복 상태로 남아있으며, 이는 균주의 유형에 특징적이고 그의 환경에 의존적이다. 이는 피. 오발레의 경우 2 또는 3년 동안, 피. 비박스의 경우 3 내지 5년 또는 그 초과의 기간 동안, 그리고 피. 말라리애의 경우 나머지 일생 동안 간에서 기생충 감염을 유지한 후, 연속파에서 재활성화되어 강한 열을 유발하는데, 상기 강한 열은 양성 삼일열로도 공지되어 있고, 이는 말라리아의 형태들 중 하나이다.

[0013] 반면에, 이 특이성과 관련하여, 피. 팔시파룸에 의해 야기된 감염의 치료에 효과적인 활성제는 이들 다른 종에 의해 유도된 감염과 관련하여 효능의 견지에서 불충분한 것으로 입증됨이 명백하며, 이는 상기 활성제가 순환 형태의 기생충의 제거에만 한정되고 인간 간세포 내에 저장된 휴지 형태에 대하여 어떠한 방식으로든 작용하지 않는 한 그러하다.

[0014] 현재, 플라스모듐 속의 모든 기생충 감염의 치료에 이용가능한 통상적인 항말라리아 치료제는 효능이 단지 피. 팔시파룸 종에 대해서만 본질적으로 증명된 치료제이다.

[0015] 따라서, 클로로퀸은 1946년 이래로 피. 비박스 말라리아에 대한 일선 치료제였으며, 일선 치료제로 남아있다. 흔히 이것은 8-아미노퀴놀린인 프리마퀸으로 후속되도록 권고된다 (문헌 [World Health Organization, "Annex 10. Treatment of *Plasmodium vivax*, *P. ovale* and *P. malariae* infections" 01/01/06, Guidelines for the treatment of malaria, p. 225-239]).

[0016] 그러나, 클로로퀸에 대한 피. 비박스 내성 현상은 이 활성제가 상기 기생충에 대하여 점점 덜 효과적이게 한다.

[0017] 프리마퀸과 관련하여, 이것은 주요 독성 문제를 가지며, 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 결핍 개체의 경우 용혈 위험성 증가를 야기한다. 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 결핍으로 고통받는 이들 개체는 흔히 아프리카, 중동, 인도, 지중해 지역 또는 동남아시아에서 기원한 개체이다.

[0018] 다른 화합물, 예컨대 퀴닌, 클로로퀸, 메플로퀸 및 아르테미시닌 유도체는 간 형태의 기생충에 영향을 거의 미치지 않거나 전혀 미치지 않는다.

[0019] 처음에 순환기의 기생충의 치료용으로 병용된 항폴레이트제와 아토바쿠온이 또한 간세포에 대하여 활성인 것으로 인정되었다. 그러나 이들 활성제에 대한 다수의 내성 사례가 나타났다.

[0020] 아르테미시닌-기반의 병용 요법 (Artemisinine-based Combination Therapy, ACT)과 관련하여, 피. 비박스에 대한 그의 효능에 대하여는 지금까지 매우 적은 연구가 이루어졌다.

[0021] 따라서, 피. 비박스에 의한 감염의 치료 또는 예방을 위한, 더 일반적으로는 재발에 특징적인 간 잠복성 수면소체 형태의 치료를 위한 현재의 실제 효과적인 치료제는 없다.

[0022] 그 결과, 현재 생활 주기가 인간 숙주에서의 간 지체기를 포함하는 플라스모듐 속의 기생충에 의해 야기되는 감염에 특이적인 예방적 및 치유적 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0023] 따라서, 본 발명의 한 주제는 생활 주기가 인간 숙주에서의 간 지체기를 포함하는 플라스모듐 속의 기생충에 의해 야기되는 감염의 치료 및/또는 예방에 있어서의 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

[0024] 감염은 특히 피. 비박스, 피. 오발레 또는 피. 말라리애, 더욱 특히는 피. 비박스에 의해 야기된다.

[0025] 따라서 본 발명은 플라스모듐 속의 기생충, 특히 피. 비박스, 피. 오발레 또는 피. 말라리애, 더욱 특히는 피. 비박스로 감염된 혈액 및/또는 간 세포의 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0026] 또한 본 발명은 기생충 성장의 환상기 및 성숙 영양체기에서의 혈액 세포의 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0027] 또한 본 발명의 주제는 인간 간세포에 저장된 휴지 수면소체 형태, 특히 플라스모듐 속의 기생충, 특히 피. 비박스, 피. 오발레 또는 피. 말라리애, 더욱 특히는 피. 비박스에 의해 야기된 감염에 의해 유도되는 것의 치료, 예방 및 제거에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

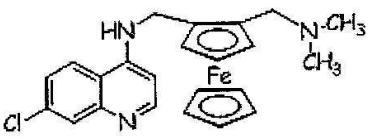
[0028] 또한 본 발명의 주제는 기생충 피. 비박스에 의해 야기된 감염으로 인한 재발의 예방에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0029] 또한 본 발명의 주제는 피. 비박스에 의해 야기된 감염으로 인한 양성 삼일열의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0030] 또한 본 발명의 주제는 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제 결핍 환자의 경우의 피. 비박스에 의해 야기되는 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

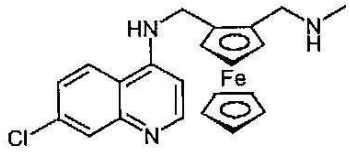
[0031] 이 페로퀸과, 퀴놀린 고리 상에 존재하는 치환기와 관련하여 그와 상이한 다른 관련 유도체가 WO 96/35698에 기재되어 있다.

[0032] 구조적으로 이것은 클로로퀸 분자 내로의 페로센기의 삽입에 의해 생성되며, 하기 구조의 화합물에 상응한다.

[0033] 

페로퀸

[0034] 그의 (N)-탈메틸화 대사산물은 하기 구조의 화합물에 상응한다.

[0035] 

[0036] WO 96/35698에서 구체적으로 표적화된 기생충 균주는 피. 팔시파룸 균주이다. 구체적으로, 그러한 복합체의 개발은 정확하게는 이 기생충이 감염시키는 적혈구 세포에 존재하는 철에 대한 상기 기생충의 친화성을 기반으로 한다.

[0037] 페로퀸은 플라스모듐 속의 다양한 기생충에 있어서 클로로퀸보다 더 높은 활성을 갖는 것으로 공지된 항말라리아제이다 (문헌 [Barends et al., "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against P. falciparum isolates from the Thai-Burmese border" Malaria journal, Biomed Central, vol. 6, no. 1, p. 81]; [Fouda et al., "On the medicinal chemistry of ferrocene" Database biosis Biosciences information service]; [Olliaro et al., "The global portfolio of new antimalarial medicines under development" Clinical pharmacology and therapeutics, vol. 85, no. 6, p. 584-595]).

[0038] 피. 팔시파룸의 클로로퀸-내성 균주에 대한 페로퀸의 시험관내 활성이 나타내어져 있지만, 보완적 연구가 필요하다 (문헌 [Barends et al., "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against *P. falciparum* isolates from the Thai-Burmese border" Malaria journal, Biomed central, vol. 6, No. 1, p. 81]).

[0039] 본 특허 출원은 페로퀸이 피. 비박스에 의한 감염의 치료에 특히 효과적인 것으로 증명됨을 입증한다. 클로로퀸과는 달리, 그리고 전적으로 예기치 않게도, 이것은 혈액 세포에서 순환기 중에 있는 기생충을 제거할 수 있을 뿐만 아니라 피. 비박스의 미성숙 영양체형 ("환상기") 및 성숙 영양체형에 대하여 동등한 효능으로 그렇게 한다.

[0040] 본 발명에 따라 고려되는 활성제는 유리 염기 형태일 수 있지만, 또한 염, 수화물 또는 용매화물 형태일 수 있다 (후자는 페로퀸과, 각각 하나 이상의 물 또는 용매 분자와의 회합물 또는 조합물로 정의됨).

[0041] 본 발명에서 사용하기에 적합한 염과 관련하여, 언급될 수 있는 예는 타르트레이트, L-타르트레이트, 디타르트레이트 또는 디히드로클로라이드 염을 포함한다.

[0042] 유리하게는, 페로퀸은 유리 염기 형태로 사용된다.

[0043] 또한 본 발명의 주제는 활성 성분으로서 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 피. 비박스에 의한 감염 치료에 사용하기 위한 제약 조성물이다.

[0044] 그러한 제약 조성물은 치료적 유효 용량의 페로퀸 또는 그의 N-탈메틸화 대사산물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 페로퀸의 수화물 또는 용매화물과, 또한 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 함유한다. 상기 부형제는 제약 형태 및 요망되는 투여 방식에 따라 당업자에게 공지된 일반적인 부형제로부터 선택된다.

[0045] 적절한 단위 투여 형태는 경구 형태, 예컨대 정제, 연질 또는 경질 겔 캡슐, 분말, 과립 및 경구 용액 또는 현탁액, 설하, 협측, 기관내, 안내, 비강내 및 흡입 투여 형태, 국소, 경피, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여 형태, 직장 투여 형태 및 임플란트를 포함한다. 본 발명에 따른 화합물은 국소 투여용의 크림, 겔, 연고 또는 로션으로 사용될 수 있다.

[0046] 바람직한 투여 경로는 경구, 직장 및 주사가능 경로이다.

[0047] 예를 들어, 정제 형태의 고체 조성물이 제조될 경우, 활성 성분들은 하나 이상의 제약 부형제, 예컨대 젤라틴, 전분, 락토스, 스테아르산마그네슘, 활석, 실리카, 검 아라빅, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 스테아르산마그네슘, 히프로멜로스 등과 혼합된다. 정제는 수크로스, 셀룰로스 유도체 또는 다른 적합한 코팅 물질로 코팅될 수 있다. 정제는 다양한 기법, 예컨대 직접적인 타정, 건식 과립화, 습식 과립화 또는 고온 용융을 통하여 제조될 수 있다.

[0048] 겔 캡슐 형태의 제제는 활성 성분과 희석제를 혼합하고 수득된 혼합물을 연질 또는 경질 겔 캡슐 내로 부음으로써 또한 수득될 수 있다.

[0049] 약리학적으로 양립가능한 분산제 및/또는 습윤제, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 함유하는

수성 현탁액, 등장성 염수 용액, 또는 멸균 주사가능한 용액이 비경구 투여용으로 사용된다.

[0050] 더욱 많거나 더욱 적은 용량이 적절한 특별한 경우가 있을 수 있으며, 그러한 용량은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않는다. 일반적인 실무에 따르면, 각각의 환자에게 적절한 용량은 투여 방식 및 상기 환자의 중량 및 반응에 따라 의사에 의해 결정된다.

[0051] 예로서, 정제 형태의 페로퀸의 단위 투여 형태는 하기 성분들을 포함할 수 있다:

[0052] 페로퀸 50 mg

[0053] 만니톨 224 mg

[0054] 나트륨 크로스카라멜로오스 6 mg

[0055] 옥수수 전분 15 mg

[0056] 히드록시프로필메틸셀룰로스 2 mg

[0057] 스테아르산마그네슘 3 mg

[0058] 또한 본 발명의 주제는 치료적 유효 용량의 페로퀸 또는 그의 (N)-탈메틸화 대사산물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 수화물 또는 용매화물을 피. 비박스로 감염된 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 말라리아를 치료 및/또는 예방하는 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 하기 시험은 순수하게 예시로서 주어진 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 한정하는 것이 아니다.

[0060] **피. 비박스로 감염된 혈액 단리체에 대한 페로퀸 대 다른 기준 항말라리아제의 효능의 시험관내 평가**

[0061] 하기 시험은 피. 비박스로 감염되고 급성 감염기이고, 쇼클로 말라리아 리서치 유닛 (Shoklo Malaria Research Unit, SMRU)에서의 상담을 위하여 온 동의를 한 환자에서, 태국의 북서부 (탁 (Tak) 지방)에서 수집한 110개의 피. 비박스 단리체에 대해 수행하였다.

[0062] 도착 5시간 후 샘플을 수집하고, 실온에서 5 ml의 헤파린 처리 튜브 내에 넣었다.

[0063] 수집한 단리체의 기생충혈은 약 4432개의 기생충/㎕였다.

[0064] 99개의 단리체를 마침내 성공적으로 배양하고, 이들 중 현미경 관찰시에 80% 초과의 영양체를 함유하는 것만을 보유하였다.

[0065] 문헌 [Kanlaya *et al.*, Malaria Journal, 2009, 8:115]에 기재된 방법과 유사하게 이들 단리체로부터 혈소판 및 백혈구를 제거하였다.

[0066] 약 60개의 샘플을 최종적으로 보유하고, 플레이트당 또는 실험당 10개의 단리체를 이중으로 시험하였다.

[0067] 다양한 활성제의 활성을 문헌 [Barends *et al.*, Malaria Journal 2007,6:81] 및 [Brice *et al.*, Antimicrobial agents and chemotherapy, Jan 2003, pp 170-173]에 기재된 방법과 유사하게 사전 투입 웰에서 시험하였다.

[0068] 용량/반응 다이아그램을 제시하는 도 1에는 페로퀸 및 기준 항말라리아제인 클로로퀸, 메플로퀸 및 피페라퀸에 대하여 수득된 EC50 결과 (50 유효 농도)가 도시되어 있다.

[0069] 용량/반응 다이아그램을 제시하는 도 2에는 페로퀸 및 클로로퀸에 대하여 수득된 IC50 결과 (50 억제 농도)가 도시되어 있다.

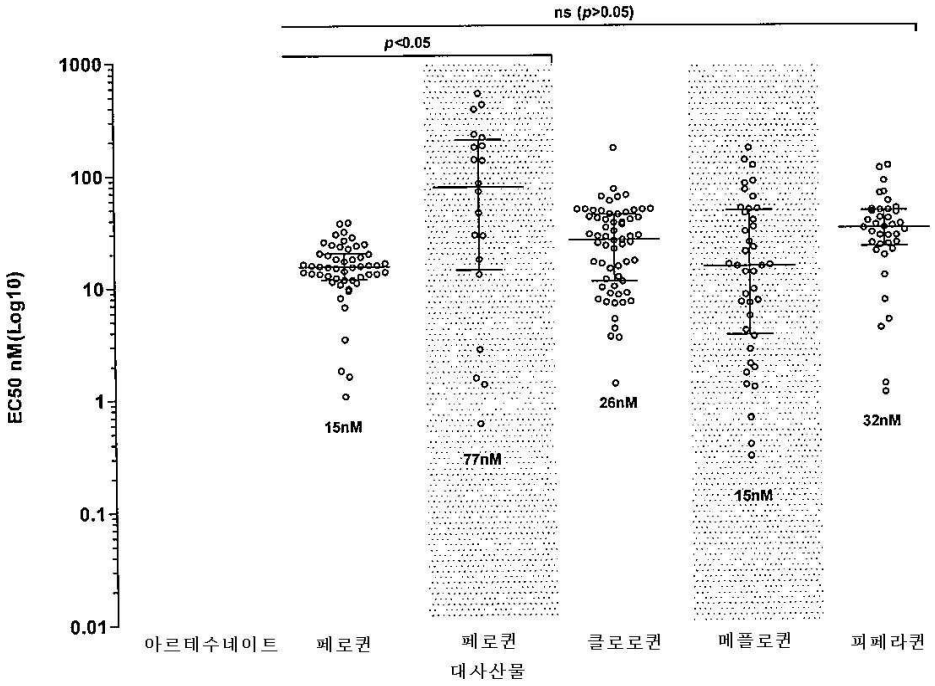
[0070] 전술한 도 1에 나타낸 바와 같이, 약 6 nM의 최저 EC50은 페로퀸의 것이며, 따라서 이는 표준 항말라리아제에 비하여 그의 증가된 효능을 입증하는 것이다.

[0071] 전술한 도 2에 나타낸 바와 같이, 페로퀸을 피. 비박스의 성숙 영양체기 및 연소한 미성숙 영양체 ("환상기")에 대한 그의 활성에 대하여 시험하였다. 클로로퀸은 성숙 영양체기에 대한 활성이 환상기에 대한 것보다 10배 내지 20배 더 적었으며, 이는 또한 문헌 [Russell, B. *et al.* 2008, Antimicrob. Agents Chemother. 52:1040-5]에 기재된 바와 같다. 반면에, 그리고 전적으로 예기치 않게도, 페로퀸은 시험한 둘 모두의 기의 기생충에 대하여 활성이며, 이때 환상기 및 성숙 영양체기에 있어서 각각 14 및 21 nM의 비견되는 활성을 가졌다. 이는 피. 비박스의 다양한 성장기에 대한 페로퀸의 잠재적 활성이 클로로퀸의 것보다 높다는 것 및 그에 따른 클로로

퀸을 능가하는 치료적 진보를 입증한다.

도면

도면1



도면2

