 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0102485 (43) 공개일자 2011년09월16일
<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/685</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7017914(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년07월29일 심사청구일자 2011년08월26일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2005-7001510 원출원일자(국제출원일자) 2003년07월29일 심사청구일자 2008년06월16일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년07월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/008346</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2004/012744 국제공개일자 2004년02월12일</p> <p>(30) 우선권주장 60/399,615 2002년07월30일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 아에테르나 젠타리스 게엠베하 독일 데-60314 프랑크푸르트/마인 바이스필러슈트라쎄 50</p> <p>(72) 발명자 앵겔 위르겐 독일 63755 알체나우 에를렌벡 3 쿤터 엑크하르트 독일 63477 마인탈 빙거트슈트라쎄 176 진더만 헤르베르트 독일 63110 로드가우 라이프치거 링 73</p> <p>(74) 대리인 장훈</p>

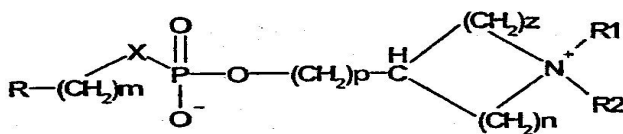
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 항종양 약제와 조합하여 사용하기 위한 알킬포스포콜린의 약물 제형

(57) 요약

본 발명은 사람과 포유동물의 양성 및 악성 종양 질환을 치료하기 위한 항종양 약제와 조합하여 사용하기 위한 알킬 포스포콜린의 용도에 관한 것이다. 당해 알킬 포스포콜린은, 본 발명에 따라서, 승인된 세포 증식 억제제 중의 하나 또는 이들 중 몇가지의 배합물과 병용될 수 있다. 바람직한 알킬 포스포콜린은 화학식 II로 나타낸다.

화학식 II



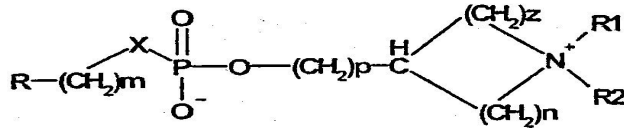
특허청구의 범위

청구항 1

화학식 II의 알킬포스포콜린을 포함하는,

항대사물질인 승인된 항종양 약제를 사용하여 치료하기 전 또는 이러한 치료를 수행하는 동안에 양성 및 악성 종양증을 치료하기 위한 약학조성물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

m은 1의 정수이고,

p는 0의 정수이고,

n, z는 2의 정수이고,

X는 O이며,

R은 C₁₇-알킬 라디칼이고,

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 (C₁-C₆)-알킬 라디칼이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 옥타데실 1,1-디메틸피페리디늄-4-일 포스페이트를 포함하는 약학조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 승인된 항종양 약제가 5-플루오로우라실, 시타라빈, 플루다라빈, 겐시타빈 또는 메토트렉세이트인 약학조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 승인된 항종양 약제를 사용하여 치료하기 전 또는 이러한 치료를 수행하는 동안에 치료에 효과적인 치료학적 투여량의 화학식 II의 알킬포스포콜린을 포함하는 약학조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 II의 알킬포스포콜린 이외에 통상적인 약제학적 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것입니다.

배경기술

[0002] 알킬포스포콜린은 다양한 항신생물 활성을 나타내는 새로운 부류의 유기 화합물이다[참조: M. Lohmeyer and R. Bittman; Antitumor ether lipids and alkylphosphocholines, DOF, 19 (11), 1021-1037 (1994)]. 이와 관련하여, 알킬포스포콜린의 효과는 다양한 분자 메카니즘 및 생화학 메카니즘을 기초로 할 수 있으며, 이들 메카니

증의 일부는 세포의 원형질막의 농도에서 발생한다. 알킬포스포콜린이 이노시톨 대사작용, 포스포리파제와의 상호작용 또는 단백질 키나제 C의 억제작용에 영향을 미친다는 점과, 이러한 부류의 물질이 세포상 신호전달에 전반적인 영향을 미친다는 점은 익히 공지되어 있다[참조: K. Maly, F. Uberall, C. Schubert, E. Kindler, J. Stekar, H. Brachwitz and H. H. Grunicke, Interference of new alkylphospholipid analogues with mitogenic signal transduction, *Anti-Cancer Drug Design*, 10, 411-425 (1995)]. 따라서, 알킬포스포콜린 페리포신은 0.2 내지 20 μ M의 범위의 IC₅₀으로 각종 흑색종, CNS암, 폐암, 결장암, 전립선암 및 폐암 세포주와 관련하여 성장 억제 특성을 나타낸다[참조: P. Hilgard, T. Klenner, J. Stekar, G. Nossner, B. Kutscher and J. Engel; D-21266, a New Heterocyclic Alkylphospholipid with Antitumor Activity, *Eur. J. Cancer*, 33 (3), 442-446 (1997)]. 추가로, 페리포신이 세포 주기의 G₁-S기 및 G₂-M기에서 종양 세포를 차단한다는 것이 공지되어 있다[참조: V. Patel, T. Lahusen, T. Sy, E. A. Sausville, J. S. Gutkind and A. M. Senderowicz; Perifosine, a Novel Alkylphospholipid, induces p21^{Waf1} Expression in Squamous Carcinoma Cells through a pS3-independent Pathway, Leading to Loss in Cyclin-dependent Kinase Activity and Cell Cycle Arrest, *Cancer Research* 62,1401-1409 (2002)].

[0003] 방사선 치료를 하기 전, 또는 방사선 치료와 병행해서 알킬포스포콜린을 사용하면 종양 치료시 상승효과가 나타나는 것으로 공지되어 있다[참조: G.A. Ruitter, M. Verheijl, S.F. Zerp and W.J. van Blitterswijk; Alkyl-Lysophospholipids as Anticancer Agents and Enhancers of Radiation-Induced Apoptosis, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 49 (2), 415-420, 2001]. 또한, 다양한 DNA-상호작용 물질 또는 튜블린 결합제와 병용된 다양한 글리세로-3-인지질(예: ET-18-OCH₃)가 다양한 종양 세포주에 대한 시험관내 항종양 활성을 증가시킨다고 보고되어 있다[참조: A. Nosedá, M.E. Berens, J.G. White and E.J. Modest; In vitro antiproliferative activity of combinations of ether lipid analogs and DNA-interactive agents against human tumor cells, *Cancer Res.*, 48 (7), 1788-1791 (1988); P. Principe, H. Coulomb, C. Broquet and P. Braquet; Evaluation of combinations of antineoplastic ether phospholipids and chemotherapeutic drugs, *Ant-Cancer Drugs*, 3 (6), 577-587 (1992); P. Principe, H. Coulomb, J.-M. Mencia-Huerta, C. Broquet and P. Braquet; Synergistic cytotoxic effect of aza-alkylphospholipids in association with chemotherapeutic drugs, *J. Lipid Mediators Cell Signalling*, 10 (1-2), 171-173 (1994)].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 화학식 I 및 화학식 II의 선형 알킬포스포콜린이 본 발명에 따라서 사람과 포유동물의 양성 및 악성 종양증 치료용 기타 약물 제형과 병용하기에 적합한 것으로 밝혀졌다. 이와 관련하여, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물이 본 발명에 따라서 항종양 물질과 병용될 수 있다. 항종양 물질은 알킬화제, 항대사산물, 식물 알칼로이드, 백금 화합물, 종양 항생제, 및 천연 호르몬의 효능제 또는 길항제일 수 있다. 항종양 물질은 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 블레오마이신, 독소루비신, 메토트렉세이트, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포사이드, 테니포사이드, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 5-플루오로우라실, 플루다라빈, 겐시타빈 및 시타라빈으로부터 선택될 수 있으나, 이러한 예로 한정되지는 않는다.

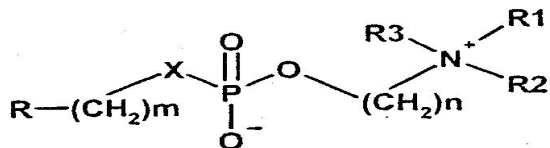
[0005] 더욱이, 화학식 I 및 화학식 II의 알킬포스포콜린은 본원에서 청구되는 바와 같이 수용체 및/또는 세포질 키나제의 고분자량 및 저분자량 억제제 형태의 신호전달 억제제와 병용될 수 있다. 이들 억제제는 모노클로날 항체 및 헤테로사이클릭 화합물로부터 선택될 수 있으나, 이러한 예로 한정되지는 않는다.

[0006] 본 발명이 기초로 하는 화학식 I 및 화학식 II의 알킬포스포콜린은 가공된 약물 제형으로 사용될 수 있다.

과제의 해결 수단

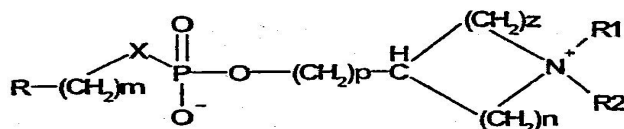
[0007] 본 발명이 기초로 하는 화합물은 다음 화학식 I 및 화학식 II로 나타낸다:

[0008] 화학식 I



[0009]

[0010] 화학식 II



[0011]

[0012] 위의 화학식 I 및 II에서,

[0013] n, m, p 및 z는 0 내지 4의 정수이고,

[0014] X는 O, S 또는 NH이며,

[0015] R은 H; 또는 포화 상태이거나 1 내지 3개의 이중결합 및/또는 삼중결합으로 불포화된 상태일 수 있고 치환되지 않거나 1개 이상의 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 아미노, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노 또는 디(C₁-C₄)-알킬아미노 라디칼에 의해 동일한 C 원자에서 또는 상이한 C 원자에서 임의로 치환될 수 있는 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₂₀)-알킬 라디칼이고,

[0016] R₁, R₂ 및 R₃은 서로 독립적으로 H; 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬 라디칼, 바람직하게는 메틸 및 에틸; 및 (C₃-C₇)-사이클로알킬 라디칼이고, 이들 알킬 라디칼과 사이클로알킬 라디칼은 치환되지 않거나 1개 이상의 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, (C₁-C₆)-알콕시, 아미노, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노 또는 디(C₁-C₄)-알킬아미노 라디칼에 의해 동일한 C 원자에서 또는 상이한 C 원자에서 임의로 치환될 수 있다.

[0017] 본 발명의 추가 양태에 따라, 사람과 포유동물의 종양을 억제하는 방법이 제공되며, 당해 억제방법은 승인된 항종양 물질을 사용하여 치료하기 전 또는 이러한 치료를 수행하는 동안에 본 발명이 기초로 하는 화학식 I 및 화학식 II의 화합물 중의 하나 이상을 유효량으로 사람 또는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018] 치료를 위해 투여되는, 본 발명이 기초로 하는 화학식 I 및 화학식 II의 특정 화합물의 치료학적 유효량은 특히 종양의 성질 및 단계, 환자의 연령 및 성별, 투여 방식 및 치료 기간에 따라 좌우된다.

[0019] 본 발명이 기초로 하는 화합물은 액상, 반고상 및 고상 약물 제형으로서의 약물 제품으로 투여될 수 있다. 이는, 각각의 경우, 에어로졸, 경구용 산제, 분진 산제 및 에피패스틱(epipastic), 미피복정, 제피정, 유액, 포움, 용제, 현탁제, 겔, 연고, 페이스트, 환제, 패스틸, 캡슐제 또는 좌제의 형태로 각각의 경우 적합한 방식으로 수행한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 병용 치료는 단일 치료에 비해 종양을 훨씬 더 많이 감소시켰으며, 그 효과도 보다 오랫동안 지속되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 1. 시스플라틴과 페리포신(D-21 266)의 병용 투여

[0022] 생체내 시험: DMBA-유도된 래트 유방 암종 모델

[0023] 실험 동물: 스프라그-다우리 래트, 암컷

[0024] 과정: 유방 암종은 DMBA의 단일 경구 투여에 의해 유도된다. 실험 동물에게 0일째부터 14일째까지 페리포신을 투여하고, 42일째까지 관찰한다. 종양의 중량은 측정에 의해 측정하고 플라스틱 모델과 비교한다. 초기 중량을 100%로 설정한다.

[0025] 투여: 페리포신 14 × 6.81mg/kg, 경구 투여;

[0026] 시스플라틴 4 × 1mg/kg, 복강내 투여.

[0027] 효과: 종양은 각각의 경우 단일 치료를 통해서보다는 병용 치료를 통해 훨씬 더 많이 감소하였고, 그 효과도 보다 오랫동안 지속되었다.

표 1

치료	종양 초기 중량[g]	21일째 변화[%]	대조용에 대한 p 시험
대조용	1.0	875	-
페리포신(D-21266)	0.9	-25	< 0.001
시스플라틴	0.9	410	0.120
페리포신(D-21266) + 시스플라틴	0.8	-75	< 0.001

[0029] 2. 사이클로포스파미드와 페리포신의 병용 투여

[0030] 생체내 시험: DMBA-유도된 래트 유방 암종 모델

[0031] 실험 동물: 스프라그-다우리 래트, 암컷

[0032] 과정: 유방 암종은 DMBA의 단일 경구 투여에 의해 유도된다. 실험 동물에게 0일째부터 14일째까지 페리포신을 투여하고, 42일째까지 관찰한다. 종양의 중량은 측정에 의해 측정하고 플라스틱 모델과 비교한다. 초기 중량을 100%로 설정한다.

[0033] 투여: 페리포신 14 × 6.81mg/kg, 경구 투여;

[0034] 사이클로포스파미드 100mg/kg, VZ 0, 정맥내 투여.

[0035] 효과: 종양은 각각의 경우 단일 치료를 통해서보다는 병용 치료를 통해 훨씬 더 많이 감소하였고, 그 효과도 보다 오랫동안 지속되었다.

표 2

치료	종양 초기 중량[g]	21일째 변화[%]	대조용에 대한 p 시험
대조용	1.0	875	-
페리포신(D-21266)	0.9	-25	< 0.001
사이클로포스파미드	0.9	500	0.011
페리포신(D-21266) + 사이클로포스파미드	0.8	-83.3	< 0.001

[0037] 3. 아드리마이신과 페리포신의 병용 투여

[0038] 생체내 시험: DMBA-유도된 래트 유방 암종 모델

[0039] 실험 동물: 스프라그-다우리 래트, 암컷

[0040] 과정: 유방 암종은 DMBA의 단일 경구 투여에 의해 유도된다. 실험 동물에게 0일째부터 14일째까지 페리포신을

투여하고, 42일째까지 관찰한다. 종양의 중량은 측진에 의해 측정하고 플라스틱 모델과 비교한다. 초기 중량을 100%로 설정한다.

[0041] 투여: 페리포신 14 × 6.81mg/kg, 경구 투여;

[0042] 아드리아마이신 4 × 2.15mg/kg, 복강내 투여.

[0043] 효과: 종양은 각각의 경우 단일 치료를 통해서보다는 병용 치료를 통해 훨씬 더 많이 감소하였고, 그 효과도 보다 오랫동안 지속되었다.

표 3

[0044]

치료	종양 초기 중량[g]	21일째 변화[%]	대조용에 대한 p 시험
대조용	1.0	875	-
페리포신(D-21266)	0.9	-25	< 0.001
아드리아마이신	1.0	781.3	0.197
페리포신(D-21266) + 아드리아마이신	1.0	-70	< 0.001