



# 플루오렌 유도체의 C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료 용도

서울대학교 - 김병문 교수님

기술 분류	BT(LC031. 의약품 합성/탐색)
기술 분야	C 형 간염 바이러스 관련 질환 치료제
적응증	급성 C 형 간염, 만성 C 형 간염, 간경변, 간세포암 등
기술 완성도 (TRL)	<input type="checkbox"/> 아이디어 단계 <input type="checkbox"/> 연구개발 진행단계 (추가실험 필요한 단계) <input checked="" type="checkbox"/> 연구개발 완료단계 (충분한 실험 데이터가 확보된 단계) <input type="checkbox"/> 전임상 단계 <input type="checkbox"/> 초기 임상(P1/2a) <input type="checkbox"/> 후기 임상(P2b/3)
관련특허	I. 플루오렌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 HCV 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 (출원번호: 10-2018-0112832, 공개번호: 10-2019-0034107) - PCT 출원 (PCT/KR2018/011182)

## 01 기술 개요

기술 개요	플루오렌 유도체를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 C 형 간염 바이러스(HCV, Hepatitis C Virus) 또는 C 형 간염 바이러스 돌연변이에 대한 항바이러스 효과를 통한 C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료 기술
기술 특성	본 기술은 C 형 간염 바이러스 또는 C 형 간염 바이러스 돌연변이에 대한 항바이러스 효과를 보유함으로써, C 형 간염 바이러스 관련 질환 뿐만 아니라 내성 돌연변이 C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료에 유용하게 사용될 수 있음  1. 본 약학적 조성물은 플루오렌 유도체를 포함하는 것으로, 낮은 농도에서 C 형 간염 바이러스 1b, 2a 및 3a 형을 억제하는 것을 확인 2. 또한 유전자형 1b 형에서 빈번히 관찰되는 내성 돌연변이에서도 낮은

	<p>농도로 돌연변이 C 형 간염 바이러스를 억제하는 것을 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 단일 돌연변이 L31V 및 Y93H 에 대한 억제 효과 확인</li> <li>- 이중 돌연변이 L31V+Y93H 에 대한 억제 효과 확인</li> </ul>
기술 적용(활용) 가능분야	플루오렌 유도체를 포함한 'C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료제', '내성 돌연변이 C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료제'로 이용 될 수 있음

## 02 기존 기술의 문제점

- HCV 는 6 가지 유전형으로 구분되고 1 형과 3 형이 76%를 차지하며, 동일 유전형 내에서도 15%의 차이를 보이는 유전자아형이 존재하여 유전자형에 따라 다른 약물 반응을 나타냄
- 현재 C 형 간염 예방 백신 없는 상태임
- 전세계 환자수 7 천만명 정도, 이 중 약 20% 정도가 5 년 내에 간경화를 수반한 급성 간염을 일으키게 되고 간암으로 전이되는 심각한 진행성 간질환이 발생함
- 기존의 HCV 감염에 대한 치료제로, 페그인터페론(Pegylated Interferon) 과 항바이러스제인 리바비린(rivavirin) 병용요법이 사용되고 있으나, 유전형에 따라 반응이 현저히 다르고 효과가 극히 미약하며, 두 약제의 부작용이 크고 고가임
- C 형 바이러스 억제제로 각광받는 BMS 의 NS5A 저해제 '다클린자'의 경우, 좋은 활성을 가졌지만 경구흡수율이 좋지 않으며, 합성 시 탄소-탄소 결합을 위해 팔라듐의 금속물질을 사용하여 만든 억제제에 미량이나마 잔존하는 문제점이 있음
- 또한 기존 NS5A 저해제는 일정기간의 치료 후, 높은 돌연변이 저항성을 나타내는 것이 보고됨

약제 (주성분)	페그인터페론(Pegylated Interferon) + 리바비린(rivavirin) 병용요법	Sovaldi 소발디 (Sofosbuvir, 소포스부비르) (Gilead Sciences)	다클린자 (daclatasvir, 다클라타스비르) (BMS)
단점	<ul style="list-style-type: none"> <li>-유전형에 따라 다른 반응</li> <li>-30-50% 환자에서 치료 실패</li> <li>-약제 독성으로 인한 제한적 사용</li> <li>-체내의 면역 활성을 유도하여 HCV 를 제거하는 기전이나 인체의 모든 세포들의 면역 활성을 유도하는 것으로 만성 HCV 의 특이적 치료제라고 보기는 힘들</li> <li>-치료기간 24~48 주</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-12 주 요법 기준 약 9487 만 8000 원(8 만 4000 달러) 1 정 당 약 100 만원이 넘고, 국내에서는 3800 만원으로 1 정당 45 만원 수준임</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-내성변이가 없는 경우에 한해서 적용할 수 있고, 적응증이 좁음</li> <li>-경구흡수율 낮음</li> <li>-금속물질 미량 잔존</li> </ul>
부작용	두통, 발열, 근육통, 근육경직, 관절통, 오심, 식욕부진, 체중감소,	고혈압, 뇌혈관 장애, 급성신부전	두통, 피로, 설사, 구역질, 가려움, 불면, 빈혈, 발열

설사, 탈모, 피부발진, 가려움증,  
주사부위 염증, 호흡곤란, 피로감,  
불면증, 자극과민성, 우울증 등

**• 합성이 간편하고 부작용이 적으면서, 내성 바이러스도 치료할 수 있는 C 형 간염 바이러스 관련 질환 치료제 필요**

### 03 기존 기술 대비 우수성

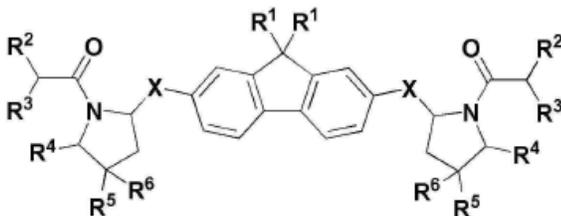
◇ 본 기술은 C 형 간염 바이러스 또는 C 형 간염 바이러스 돌연변이에 대한 항바이러스 효과를 보유함으로써, C 형 간염 바이러스 관련 질환 뿐만 아니라 내성 돌연변이 C 형 간염 바이러스 관련 간질환 치료에 유용하게 사용될 수 있음

◇ 본 기술의 조성물은 플루오렌 유도체를 포함하는 것으로 합성이 간편하고 분리가 용이하며, 낮은 농도에서도 항바이러스 효과가 우수함

\*\*\* 이하 기술내용에서는 C 형 간염 바이러스를 "HCV"로 기재함

#### 1. HCV 항바이러스용 플루오렌 유도체

[화학식 1]



화학식 1에서,

X는 -NHC(=O)-, -(=O)NH- 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함

하는 5 내지 8 원자의 헤테로아릴이되, X중 적어도 하나는 반드시 -NHC(=O)- 또는 -(=O)NH-이고;

R1는 비치환 또는 할로겐으로 하나 이상 치환된 직쇄의 C2-10알킬이고;

R2는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-10알콕시카보닐아미노이고;

R3은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-10알킬 또는 C6-10의 아릴이고;

R4는 수소가거나, R5 및 R6 중 어느 하나 및 이들이 결합된 C 원자와 함께 C3-7의 사이클로알킬을 형성할 수 있고;

R5 및 R6는 각각 독립적으로, 수소, -OH, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-10알콕실, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-10알콕실직쇄 또는 분지쇄의 C1-4알킬 또는 -O(C=O)Ra 이고, 여기서 Ra는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-10알킬 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6원자의 헤테로사이클로알킬직쇄 또는 분지쇄의 C1-4알킬이거나, 이들이 결합된 C 원자와 함께 카보닐, C3-7의 사이클로알킬 또는 O 원자를 하나 이상 포함하는 3-7원자의 헤테로 사이클로알킬을 형성할 수 있다

## 2. 유전자형에 따른 HCV 항바이러스 활성

- 유전자형 1b, 2a, 3a 형 HCV 에 대하여 항바이러스 활성을 확인함
- 본 기술의 조성물은 낮은 농도에서 1b, 2a, 3a 형의 HCV 를 억제함

[표 5]

⇒ 1b, 2a, 3a 형 HCV 에 대한 항바이러스 활성 평가 결과

(단위 : 개)

실시예	HCV wt. GT-1b	HCV wt. GT-2a	HCV wt. GT-3a
1	B	D	C
2	A	D	B
3	B	B	B
4	A	D	B
5	A	D	B
6	B	C	B
7	B	D	B
8	A	A	B
9	A	B	B
10	A	C	B
11	A	D	B
12	A	D	B
13	A	D	C
14	A	B	B
15	A	D	C
16	A	D	B
17	A	D	B
18	B	D	C
19	B	D	D
20	A	D	B
21	A	C	B
22	A	D	B
23	-	-	-
24	-	-	-
25	A	D	B
26	A	B	B
27	A	B	B
28	A	B	B
29	A	C	B
30	B	C	C
31	B	C	C
32	A	C	B
33	B	C	C
34	C	D	D
35	B	D	B
36	A	C	B
37	A	C	A
38	B	C	B
39	B	D	C
40	A	B	C
41	B	B	C
42	B	C	C

• HCV wt. GT-1b

A=25 B=14 C=1 D=0 E=0

• HCV wt. GT-2a

A=1 B=8 C=12 D=19 E=0

• HCV wt. GT-3a

A=1 B=26 C=11 D=2 E=0

A= 1 pM < EC50 < 10 pM

B= 10 pM < EC50 < 100 pM

C= 100 pM < EC50 < 1 nM

D= 1 nM < EC50 < 100 nM

E= EC50 > 100nM

### 3. 유전자형에 따른 HCV 항바이러스 활성

- 유전자형 1b 형 HCV 에서 빈번히 관찰되는 내성 돌연변이에 대하여 항바이러스 활성을 확인함
- 본 기술의 조성물은 낮은 농도에서 단일 내성 돌연변이 L31V, Y93H 를 억제함
- 또한 보다 강한 내성을 나타내는 이중 내성 돌연변이 L31V+Y93H 에 대해서도 효과적으로 억제함

[표 5]

실시예	HCV Mutation L31V	HCV Mutation Y93H	HCV Mutation L31V + Y93H
1	C	D	E
2	A	C	D
3	B	B	D
4	C	E	D
5	C	E	E
6	A	C	D
7	A	B	C
8	B	B	D
9	B	B	C
10	A	C	D
11	A	D	D
12	A	C	D
13	A	A	B
14	A	A	D
15	A	B	B
16	A	B	D
17	A	C	D
18	B	C	D
19	B	C	D
20	B	D	-
21	B	D	D
22	A	B	E
23	A	D	E
24	A	D	D
25	A	D	D
26	B	C	E
27	A	A	D
28	B	C	E
29	B	B	B
30	C	D	E
31	C	B	D
32	B	B	B
33	B	B	C
34	B	B	D
35	A	C	D
36	A	A	C
37	A	B	D
38	A	A	B
39	A	B	D
40	A	B	D
41	A	B	D
42	A	B	D

#### ⇒ 내성 돌연변이에 대한 항바이러스 활성 평가 결과

(단위 : 개)

- HCV mutation L31V

A=24 B=13 C=5 D=0 E=0

- HCV mutation Y93H

A=5 B=17 C=10 D=8 E=2

- HCV mutation L31V+Y93H

A=0 B=5 C=4 D=25 E=7

A= 1 pM < EC50 < 10 pM

B= 10 pM < EC50 < 100 pM

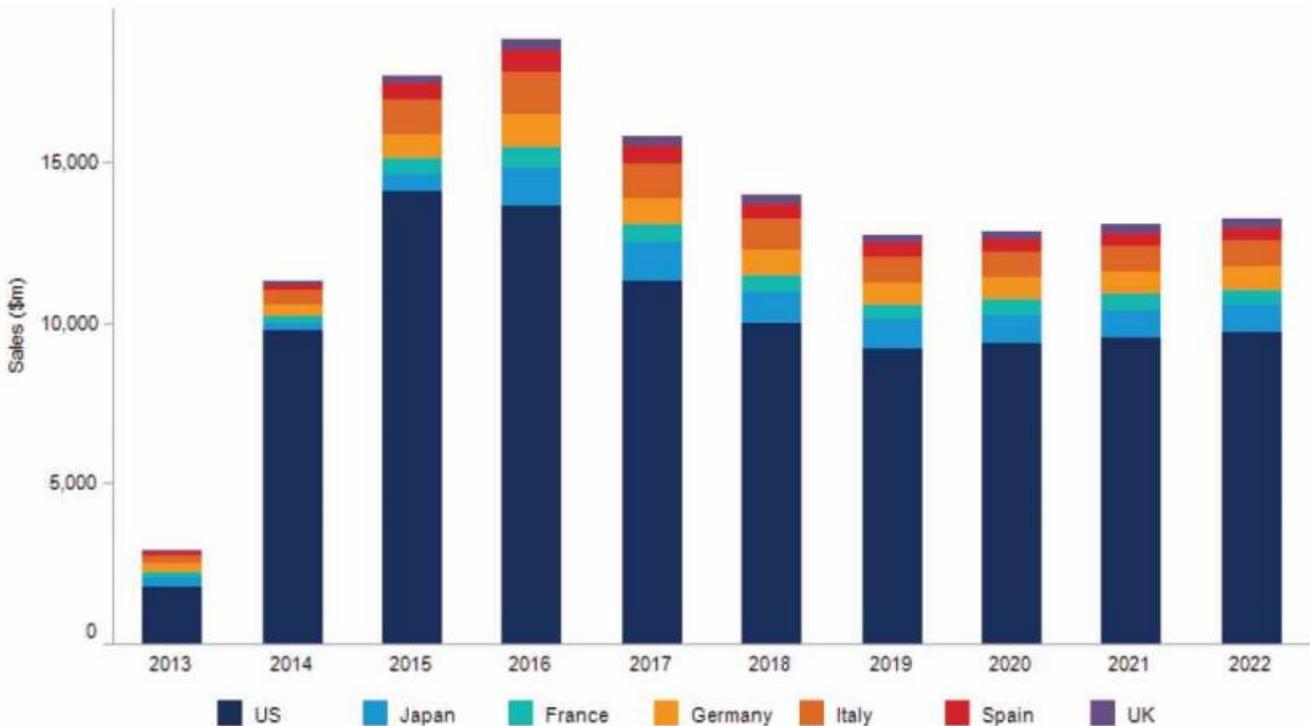
C= 100 pM < EC50 < 1 nM

D= 1 nM < EC50 < 100 nM

E= EC50 > 100nM

## 04 시장 현황

### ◇ C 형 간염 치료시장



Sales 2013-22: Min: 2013 \$2,932m CAGR 2013-22: 18.22% Sales Change 2013-22: \$10,293m  
 Max: 2016 \$18,831m

CAGR = compound annual growth rate

< Hepatitis C total market value in the US, Japan, and five major markets(\$m), 2013-22 >

\*\*\*출처: 보건산업기술이전센터 시장정보 Report 54, 2014 & Datamonitor

- Datamonitor 에 따르면, C 형간염 치료제의 미국, 일본, 유럽(프랑스, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국)의 시장은 2013 년 \$2.9billion 에서 2016 년 \$18.8billion 으로 급격한 성장을 보이며, **2022년에는 \$13.2billion** 수준으로 보일 것으로 전망함
- 미국 시장이 가장 큰 시장이며, 시장 규모가 상당히 큰 분야임

## 05 기술 문의처

구분	기관명	담당자	직급	연락처	e-mail
연구자	서울대학교	김병문	교수	02-2072-6644	kimbm@snu.ac.kr
기술권리자	서울대학교 산학협력단	박지영	변리사	02-880-2038	jypat@snu.ac.kr