



등록특허 10-2727680



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월06일

(11) 등록번호 10-2727680

(24) 등록일자 2024년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) *A23K 20/137* (2016.01)

A61K 31/133 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)

A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/4965* (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) *A61P 31/06* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A23K 20/137 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2024-0043270

(22) 출원일자 2024년03월29일

심사청구일자 2024년03월29일

(56) 선행기술조사문헌

W02021189517 A1

Journal of the national cancer institute,
111(6), 2019.6., pp.584-586

(73) 특허권자

충남대학교 산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

송창화

대전광역시 중구 충무로107번길 100, 107동 1401
호 (대흥동, 센트럴자이)

손상훈

대전광역시 동구 태전로193번길 31 (삼성동)

(74) 대리인

최규환

전체 청구항 수 : 총 6 항

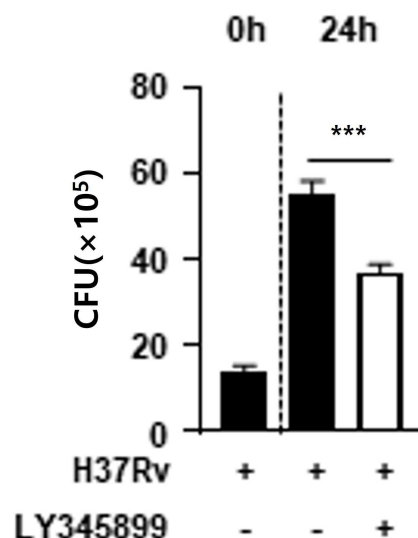
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 상기 LY345899는 결핵균이 감염된 마우스 골수 유래 대식세포에서의 결핵균 수를 현저히 감소시키므로, 본 발명의 유효성분인 LY345899; 또는 LY345899 및 리팜피신 혼합물;을 항결핵제로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도2



- (52) CPC특허분류
- A61K 31/133 (2013.01)
 - A61K 31/4409 (2013.01)
 - A61K 31/496 (2024.01)
 - A61K 31/4965 (2013.01)
 - A61K 45/06 (2013.01)
 - A61P 31/06 (2018.01)
 - A61K 2300/00 (2023.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711111273
과제번호	2020R1A2C2005605
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(중견연구)
연구과제명	큰포식세포 대사전사체에 기반한 결핵균 감염제어기전 연구
과제수행기관명	충남대학교(의대)
연구기간	2020.03.01 ~ 2024.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

LY345899(5,6,7,8-테트라하이드로-N5,N10-카보닐폴릭산) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유효성분은 마이코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv에 대한 항균 활성을 가지는 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

LY345899 또는 이의 수의학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물.

청구항 6

LY345899 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 개선용 사료 첨가제.

청구항 7

인간을 제외한 동물에게 LY345899를 단독투여하여 결핵균의 성장을 억제시키는 방법.

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 결핵(tuberculosis)은 미코박테리움, 특히 결핵균의 감염에 의해 발생하는 전염성 질환으로, 전 세계 인구의 1/3이 결핵균에 감염되어 있는 것으로 추정되며 매년 약 800만 명의 새로운 환자가 발생한다. 대부분의 감염자는 증상이 없으나, 그 중 1/10 정도가 발병하며, 발병 시 적절한 치료를 하지 않으면 그 중 절반 이상이 사망에 이르게 된다.

[0003] 2018년 세계보건기구(WHO) 발표에 따르면 세계적으로 160만 명이 사망할 정도로 AIDS와 더불어 가장 위험한 감염병으로 알려져 있으며, 2011년 이후 환자 수는 감소하는 추세였는데, 코로나 이후 다소 환자가 증가할 것으로 전망하였다.

[0004] 6개월 단기 치료요법은 일차 항결핵제인 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드

(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol)을 2개월 동안 병용처방하고, 2개월 후 리팜핀(rifampin), 아이소니아지드(isoniazid) 및 에탐부톨(ethambutol)의 3제를 4개월 동안 처방하는 것이다. 초기 집중치료 2개월 동안 에탐부톨(ethambutol) 대신에 스트렙토마이신(streptomycin)을 사용할 수도 있다. 이 경우 유지치료는 리팜핀(rifampin) 및 아이소니아지드(isoniazid)를 투여한다.

[0005] 하지만, 이러한 항생제들은 모두 발명된 지 최소 50년 이상 된 것이고, 새로운 치료제의 개발도 활발하지 않은 상황이다. 더불어 다 약제내성(MDR; Multi-drug resistant) 및 광범위 내성(XDR; Extensively-drug resistant)을 지닌 결핵균까지 나타나고 있어, 종래의 치료제 효율도 점차 감소하는 추세이다. 따라서 새로운 결핵 치료제 또는 기존 결핵 치료제의 감수성을 증진시킬 수 있는 물질에 대한 연구가 요구되고 있다.

[0006] 결핵 치료제 관련 선행기술로는 한국등록특허 제1872637호에 Pasakbumin A를 포함하는 결핵 치료용 약제학적 조성물 및 건강 기능성 식품이 개시되어 있고, 한국공개특허 제2023-0092629호에 피리미딘을 포함하는 테트라하이드로이소퀴놀린 유도체 및 이의 결핵 치료제 용도에 대하여 개시되어 있지만, 아직까지는 본 발명의 LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대하여 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하고, 골수 유래 대식세포에서 결핵균을 감염시킨 후, LY345899를 첨가하여 세포 내 결핵균의 생존이 감소되는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 LY345899(5,6,7,8-테트라하이드로-N5,N10-카보닐폴릭산) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 LY345899 또는 이의 수의학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 LY345899 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 개선용 사료 첨가제를 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 인간을 제외한 동물에게 LY345899를 단독투여하거나, LY345899 및 항결핵제를 병용투여하여 결핵균의 생장을 억제시키는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명은 LY345899를 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 골수 유래 대식세포에서 결핵균을 감염시킨 후 LY345899를 처리하여 세포 내 결핵균의 생존이 유의미하게 감소되는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 LY345899를 처리한 BMDM 세포의 세포생존율을 확인한 CCK-8 어세이 결과이다. UN은 본 발명의 LY345899를 처리하지 않고, 24시간 동안 배양한 BMDM 세포의 흡광도이며, 30~100 μ M LY345899는 30~100 μ M의 LY345899를 처리하고, 24시간 동안 배양한 BMDM 세포의 흡광도이다.

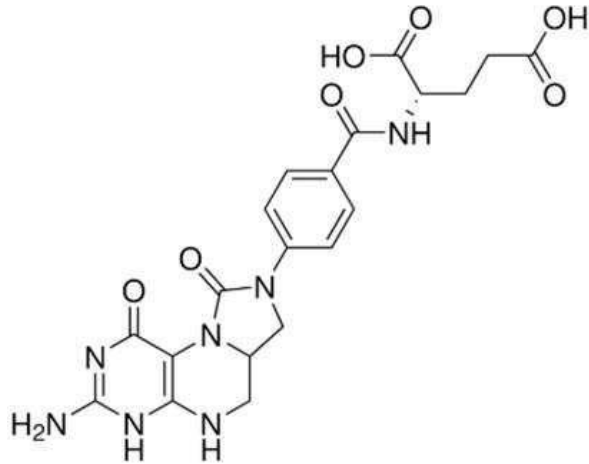
도 2는 BMDM에 결핵균을 감염시킨 후 100 μ M의 LY345899를 처리하고, 24시간 후의 결핵균 수를 확인한 결과이다. ***은 결핵균 감염 후 24시간 동안 배양한 결핵균 수가 LY345899를 처리하지 않은 대조군 대비, LY345899를 처리한 실험군에서 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p < 0.001$ 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 LY345899[5,6,7,8-테트라하이드로-N5,N10-카보닐폴릭산(5,6,7,8-Tetrahydro-N5,N10-carbonylfolic acid)] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0015] 상기 LY345899의 화학식은 화학식 1의 구조를 갖는다.

화학식 1



[0016]

[0017] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 통상의 산부가염, 예를 들어 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 개미산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 숙신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 말산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실산, 프탈산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산, 아세틸살리실산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은 글리신, 알라닌, 발린, 아이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라긴산, 글루타민, 리신, 아르기닌, 타이로신, 프롤린과 같은 아미노산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산과 같은 설폰산류의 염을 포함한다.

[0018] 본 발명의 일 구현 예에서, 본 발명의 조성물은 상기 유효성분 이외에 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol) 중에서 선택된 하나 이상의 항결핵제를 더 포함할 수 있고, 바람직하게는 리팜피신을 더 포함하는 것이지만, 이에 한정하는 것은 아니다.

[0019] 본 발명의 유효성분인 LY345899는 단독으로 사용시 마이코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv에 대한 항균 활성을 가지고, 항결핵제와 병용 투여하는 경우 항균 활성에 대하여 시너지 효과를 가지는 특징이 있다.

[0020] 본 발명에서 시너지 효과는 단일한 기능이 다중으로 상호 작용하게 되어 얻는 효과로, 어떤 물질의 작용이 다른 물질의 개재로 강화될 때, 두 물질은 시너지 효과(상승효과)가 있다고 한다. 혼합물이 독립적으로 취해진 개별 성분의 효과의 합보다 더 우수하거나 보다 연장된 총 효과를 발휘하도록 협력하는 것을 의미한다.

[0021] 본 발명의 약학 조성물은 상기 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0022] 또한, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화 하여 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0023] 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0024] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0025] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아

레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0026] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(Witepsol), 마크로콜, 트윈(Tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명에 따른 약학 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함되는 유효성분의 농도는 치료 목적, 환자의 상태, 필요기간 등을 고려하여 결정할 수 있으며, 특정 범위의 농도로 한정되지 않는다.

[0028] 또한, 본 발명은 LY345899 또는 이의 수의학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물에 관한 것이다.

[0029] 본 발명의 수의학적 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 수의학적 조성물에 포함될 수 있는 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 에탄올, 스테아릴알콜, 유동파라핀, 솔비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 메칠파라벤, 프로필파라벤 및 광물유를 들 수 있다.

[0030] 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향신료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있는데, 본 발명에 따른 수의학적 조성물은 동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당 업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있고, 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀, 좌제, 멸균 주사용액, 멸균 외용제 등의 형태일 수 있다.

[0031] 본 발명에 따른 수의학적 조성물의 유효한 양은 동물의 개체에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 질환 내지 상태의 중증도, 개체의 연령, 체중, 건강상태 또는 성별에 따른 본 발명의 유효성분에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 기간, 상기 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 다른 조성물을 포함한 요소 및 기타 생리 내지 수의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0032] 또한, 본 발명은 LY345899 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 결핵의 예방 또는 개선용 사료 첨가제에 관한 것이다.

[0033] 본 발명의 사료 첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당한다. 본 발명에서 용어 '사료'는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미할 수 있다. 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비 제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명은 인간을 제외한 동물에게 LY345899를 단독투여하거나, LY345899 및 항결핵제를 병용투여하여 결핵균의 성장을 억제시키는 방법에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 일 구현 예에서, 상기 항결핵제는 리팜피신(rifampicin), 아이소니아지드(isoniazid), 피라진아미드(pyrazinamide) 및 에탐부톨(ethambutol) 중에서 선택된 하나 이상인 것일 수 있고, 바람직하게는 리팜피신인 것이지만, 이에 한정하는 것은 아니다.

[0036] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[0037] 실시예 1. LY345899의 처리에 따른 대식세포의 세포생존율 확인

[0038] 골수 유래의 대식세포(bone marrow derived macrophage; BMDM)에, 30 μ M, 50 μ M 및 100 μ M의 농도로 LY345899를 처리하고, 24시간 동안 배양하였다. 이후, CCK-8 어세이를 이용하여 세포생존율을 확인하였다.

[0039] 그 결과, 도 1에 개시한 바와 같이, BMDM 세포에 LY345899를 처리하더라도, 세포생존율에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

[0040] 실시예 2. 결핵균이 감염된 대식세포에서, LY345899 처리에 따른 결핵균 감소 효과 확인

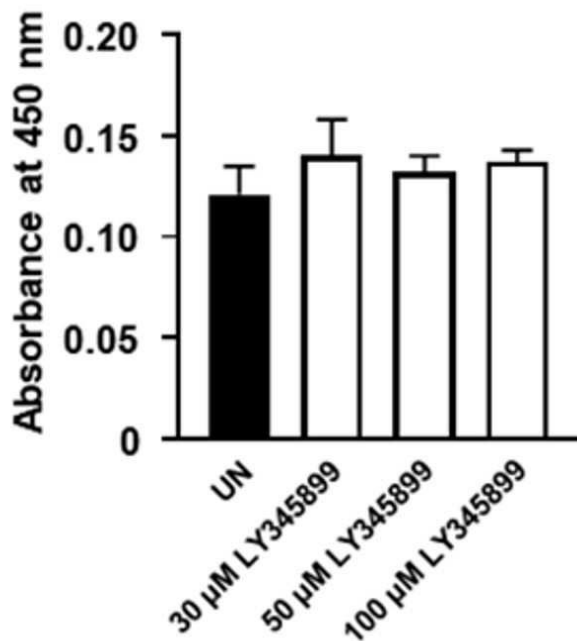
[0041] 6주령 C57BL/6 암컷 마우스의 골수에서 추출한 대식세포(BMDM)를 개수하여 MOI=1이 되도록 병원성 결핵균 H37Rv를 감염시켰다. 3시간 후, 100 μ M의 LY345899 또는 동일 부피의 DMSO(control)가 포함된 배지로 교체하고, 동시에 감염되지 않은 결핵균을 제거하여, 24시간 동안 배양하였다.

[0042] 이후, 세포 내 살아있는 결핵균을 측정하기 위해 암피실린(25ng/ml)이 포함된 결핵균 선택 배지(7H10 배지)에 10 μ l씩 분주하여 2주 동안 37°C에서 배양하였다. 이후 CFU 분석을 통해 세포 내 균수를 측정하였다.

[0043] 그 결과, 도 2에 개시된 바와 같이 24시간 동안 결핵균을 배양한 후의 결핵균수는 LY345899를 처리하지 않은 대조군 대비, LY345899를 처리한 실험군에서 살아있는 결핵균의 수가 통계적으로 유의미하게 감소한 것을 확인하였다.

도면

도면1



도면2

