



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월20일
(11) 등록번호 10-1344218
(24) 등록일자 2013년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/216 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0055030
(22) 출원일자 2013년05월15일
심사청구일자 2013년05월15일
(56) 선행기술조사문헌
JP2007511568 A
KR1020120095170 A
KR1020080004600 A
KR1020120057664 A

(73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
조은경
대전 서구 둔산동 1388번지 한마루아파트
108-1304
양철수
대전광역시 서구 가장동 나르매 아파트 208동 10
5호
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 1 항

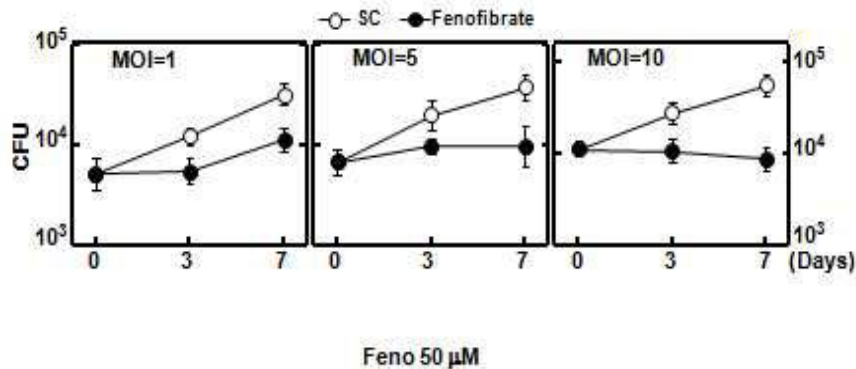
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 페노피브레이트를 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 결핵 치료용 조성물에 관한 것으로 보다 상세하게는 고지혈증 치료제로 이용되고 있는 페노피브레이트(fenofibrate)를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2007-0054932

부처명 미래창조과학부

연구사업명 선도연구센터지원사업/기초의학(MRC)

연구과제명 감염 신호에 의한 생체방어 면역조절 기전 분석 및 감염치료 기반기술 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한국연구재단

연구기간 2013.03.01 ~ 2014.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

페노피브레이트 (fenofibrate)를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 고지혈증 치료제로 사용하고 있는 페노피브레이트(fenofibrate)를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 결핵균은 증식속도가 매우 느린 막대 모양의 항산성 간균이다. 공기를 통해 폐에 감염된 결핵균은 대부분은 자연 소멸되지만 감염자 중 5~10%는 결핵환자로 발전하게 된다. 세계적으로 인구의 약 1/3(약 19억명)이 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*) 보균자이며, 매년 약 800~1,000만명의 결핵환자가 발생하고 약 300만명의 결핵환자가 사망하는 것으로 추정된다.

[0003] 결핵으로 인한 사망률은 90년대 이후 다시 증가하고 있는데 이는 다약제내성(multi-drug resistant; MDR) 결핵균에 의한 감염 증가와 HIV/TB 동시감염의 증가가 주원인으로 판단된다. 현재 전 세계적으로 약 5000만명의 다약제내성 결핵 환자가 있지만, 이에 대한 치료효율은 50% 정도 밖에 되지 않는다. 또한, 현재 전 세계적으로 약 600만명의 HIV/TB 동시 감염환자가 있으며 대부분이 결핵으로 사망하는 것으로 추정되고 있다(비특허문헌 1).

[0004] 결핵균은 감염 후 일정 기간 동안 잠복기를 거친 후 발병되거나 또는 잠복기 없이 급성으로 발병하여 폐의 염증과 천식을 동반하는 합병증을 일으켜 감염자를 사망시킨다. 결핵균 단순 보균자의 경우, 자각증상이 없으므로 결핵을 타인에게 쉽게 전염시킬 수 있어 결핵의 예방 및 치료에 큰 어려움이 있는 실정이다.

[0005] 현재 결핵에 대한 치료방법으로 화학요법(항결핵제)이 있다. 초기 결핵치료를 위한 1차 항결핵제는 약제의 병합요법(isoniazid, rifampin, pyrazinamide 및 ethambutol)으로 약 85% 정도의 결핵 치료율을 나타내는 매우 효과적인 결핵 치료 방법임에도 불구하고, 최소 6개월 이상 지속적인 투여가 필요하고, 상당한 부작용을 초래하며, 비용이 많이 들 뿐만 아니라 다약제 내성 결핵에 대해서는 효능이 불투명하다는 문제가 있다. 특히 결핵균은 약 10^6 세포분열마다 한 개의 돌연변이주가 출현하기 때문에 최소한 2종 이상, 가능하면 4종 이상의 약제를 병용해야 하는데, 그럼에도 하나의 약제에 대한 내성이 생기는 경우 특별한 대처방법이 없다는 것이 화학요법의 가장 큰 문제점이다. 현재 전 세계적으로 약 5000만명의 다약제내성 결핵 환자가 있지만, 이에 대한 치료효율은 50% 정도 밖에 되지 않는다. 실제로 결핵으로 인한 사망률은 90년대 이후 다시 증가하고 있는데 이는 다약제내성(multi-drug resistant; MDR) 결핵균에 의한 감염 증가와 HIV/TB 동시감염의 증가가 주원인으로 판단된다(비특허문헌 2).

[0006] 따라서 기존 약제와 작용기전이 다르고 부작용이 상대적으로 적은 새로운 항결핵제의 개발이 매우 시급한 과제이다.

[0007] 페노피브레이트는 피브레이트 계열의 의약품으로 콜레스테롤을 낮추기 위한 용도로 주로 사용된다. PPARs(peroxisome proliferator-activated receptor)는 핵에 존재하는 호르몬 수용체의 일종으로 지방산의 물질대사를 조절하는데 중요한 역할을 담당하고 있으며, PPAR α , PPAR β , PPAR γ 가 알려져 있다. 페노피브레이트는 PPAR α 의 활성을 촉진시켜서 중성지방을 감소시키는 반면 고밀도지단백 콜레스테롤은 증가시키는 역할을 수행한다. PPAR α 가 결핍된 생쥐의 경우, 페노피브레이트와 반응하지 못하고 그로인해 target 유전자들이 발현이 저해됨으로서 결국 비만을 유발하게 된다는 보고가 있다(비특허문헌 3). 이밖에도 당뇨병, 비만, 인슐린 저항성을 가진 실험동물과 고지방 식이를 섭취한 C57BL/6 생쥐에 페노피브레이트를 처리했을 때 몸무게가 감소했다는 보고를 통해서 체지방 감소효과들을 확인 할 수 있었다(비특허문헌 4). 그러나 아직까지 페노피브레이트가 결핵의 치료에 효과가 있다는 것은 보고된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 특허출원 제10-2012-22323호

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) WHO Report 2011. Global Tuberculosis Control, World Health Organization. 2011.

(비특허문헌 0002) Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, Kim SJ, Jindani A, Enarson DA, Nunn AJ; Study C Trial Group. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA. 305, 1415-1423, 2011.

(비특허문헌 0003) Costet P, Legendre C, Mor^뽕 J, Edgar A, Galtier P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. J Biol Chem 273, 29577-29585, 1998.

(비특허문헌 0004) Guerre-Millo M, Gervois P, Rasp^뽕 E, Madsen L, Poulain P, Derudas B, Herbert JM, Winegar DA, Willson TM, Fruchart JC, Berge RK, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. J Biol Chem 275, 16638-16642, 2000.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 고지혈증 치료제로서 이용되고 있는 페노피브레이트(fenofibrate)의 결핵 치료제로서의 새로운 용도를 제공하고자 하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 진술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 페노피브레이트를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 결핵이라 함은 상기 결핵은 다제내성 결핵, 폐결핵, 담결핵, 골결핵, 인후결핵, 임파선결핵, 폐허증, 유방결핵 또는 척추결핵 등을 포함한다.

[0012] 본 발명자들은 (A) 대식세포에 결핵균을 감염시키는 단계; (B) 결핵균이 감염된 대식세포에 항결핵 효능을 측정하고자 하는 시료를 처리하는 단계; (C) 상기 시료의 처리에 의한 ① 자가포식의 유도 여부, ② 활성산소종의 증가 여부 및 ③ 결핵균 생존률의 감소 여부로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상을 확인하는 단계;를 포함하여 항결핵제의 효능을 빠르고 간편하게 스크리닝할 수 있는 방법에 대해 2012년 03년 05일자로 특허출원한 바 있다(출원번호 제10-2012-22323호). 대식세포는 면역을 담당하는 세포의 하나로, 대식세포를 항결핵제의 스크

리닝에 사용하는 것에 의해 결핵균에 감염된 세포가 면역체계 내에서 효과적으로 제거될 수 있는 지 확인할 수 있다.

[0013] 하기 실시예에 기재된 바와 같이 상기 방법에 기반하여 페노피브레이트의 항결핵능을 측정한 결과 결핵균에 감염된 대식세포에서 페노피브레이트의 첨가 3일 후부터 결핵균의 생존율이 유의하게 감소하여 페노피브레이트가 항결핵능이 있음을 알 수 있었다.

[0014] 페노피브레이트는 콜레스테롤을 낮추기 위한 용도로 이미 널리 사용되고 있는 의약품으로 Tricor, Trilipix (Abbott Labs), Lifibra (Teva) 등 정제나 캡슐의 형태로 여러 가지 상표로 출시되고 있다. 그러나, 제형이 이에 한정되는 것은 아니며 약제학적 분야에서 공지의 방법에 의하여, 그 자체 또는 약학적 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다.

[0015] 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 물활성화를 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 치료할 질병의 중증정도 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로 성인에게 1일에 체중 1kg 당 상기 화합물을 1~100mg의 양으로 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

발명의 효과

[0016] 이상과 같이 본 발명의 페노피브레이트를 유효성분으로 함유하는 조성물은 결핵균의 생존율을 현저하게 감소시켜 새로운 결핵 치료제로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1는 결핵균의 세포 내 생존률에 대한 페노피브레이트의 항결핵 효능을 보여주는 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 도면과 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 또한 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

[0019] 실시예

[0020] 마우스의 대식세포에 결핵균을 감염시킨 후에 페노피브레이트(sigma)를 처리하고 세포 내 결핵균 생존율이 페노피브레이트에 의해 영향을 받는 지 확인하였다. 구체적인 실험방법은 다음과 같다.

[0021] 실시예 1 : 대식세포의 결핵균 감염 및 페노피브레이트 처리

[0022] 1) 대식세포 수집 및 배양

[0023] 8주령의 야생형 C57BL/6 마우스의 골수로부터 대식세포(macrophage)를 수집하였다. 수집한 골수세포는 배양액[DMEM(Gibco-BRL, Grand Island, NY, USA) with 10% fetal bovine serum (Gibco-BRL), sodium pyruvate, nonessential amino acids, penicillin G (100 IU/ml) 및 streptomycin (100 mg/ml)]에 1×10^5 /ml의 농도로 부유시켜 37℃, 5% CO₂ 조건에서 10-cm petri dish에 부착시켰다. 2시간 후에 세포를 수집하고 원심분리하였다. 세포 배지에 대식세포 집락 인자(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)를 25 ng/ml의 농도로 첨가하여 배양액에 3~4일 동안 대식세포로 분화하여 실험에 사용하였다. 분화한 대식세포가 아닌 림프구들은 기계적인 파괴로 제거하였다.

[0024] 2) 결핵균 감염 및 페노피브레이트 처리

[0025] 1)에서 준비한 마우스 대식세포 배지 내에 병원성 결핵균인 *Mycobacterium tuberculosis*(*M. tuberculosis*)를 배양 세포 1개당 감염된 균의 개체 평균수(multiplicity of infection, MOI)가 1:1~1:10이 되도록 첨가하여 2~4시간 동안 감염시켰다. 감염시킨 후에 페노피브레이트를 50 mM의 농도가 되도록 처리하였다. 대조군으로 용매제인 0.1% DMSO를 사용하였다.

[0026] 실시예 2 : 결핵균 생존률에 대한 페노피브레이트의 영향 분석

[0027] 실시예 1의 2)에 의해 페노피브레이트를 처리한 결핵균 감염 대식세포에 대해 페노피브레이트의 처리 직전, 처리 3일 후 또는 처리 7일 후 대식세포의 배양액을 제거한 후 멸균 증류수를 가하여 대식세포를 터트렸다. 대식세포 내에 존재하는 결핵균을 동정하기 위하여 7H10 배지를 사용하였고, 37°C incubator에서 14일 정도 배양한 후 집락형성단위(CFU)를 측정하여 세포내 균 생존율(intracellular survival, ICS)을 확인하고 그 결과를 도 1에 도시하였다. 도 1에서 SC는 대조군을, Fenofibrate는 페노피브레이트 50 mM 처리군을 나타낸다.

[0028] 도 1에서 확인할 수 있듯이 결핵균의 세포 내 생존률은 페노피브레이트의 첨가 3일 후부터 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

도면

도면1

