



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0096407
(43) 공개일자 2018년08월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/37 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)

A61K 31/555 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/37 (2013.01)

A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2017-0023104

(22) 출원일자 2017년02월21일

심사청구일자 2017년02월21일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김선광

서울특별시 동작구 동작대로29길 119, 107동 102호 (사당동, 극동아파트)

이경진

서울특별시 동대문구 회기로 10길 31, 동창빌라 B동 101호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

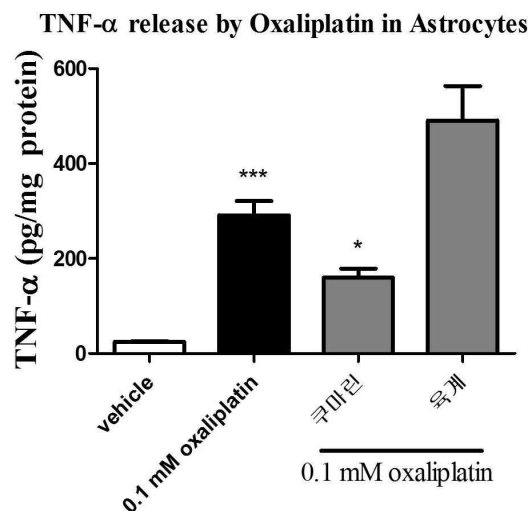
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 면역계 부작용이 억제된 암치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있는 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 암치료 보조용 약학 조성물, 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 항암제를 포함하여, 부작용이 억제되어 안전성이 증가된 암치료용 약학 조성물, 및 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 예방 또는 개선용 건강 기능성 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 제공하는 쿠마린은 다양한 플라티네 항암제의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 감소시킬 수 있으므로, 플라티네 항암제를 사용한 안전한 암치료를 널리 활용될 수 있을 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

(72) 발명자

김창민

경상북도 포항시 북구 장량중앙로 40, 삼구트리니
엔2차 202동 905호

이지환

서울특별시 동대문구 서울시립대로 75, 신성미소지
음 104동 1204호

김우진

서울특별시 강서구 등촌로 163, 121동 1902호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C0738

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 보건산업진흥원

연구사업명 한의약선도기술개발사업 한의씨앗과제

연구과제명 전침 및 열성 한약의 옥살리플라틴 유도 신경병증성 냉 이질통에 대한 진통효과의 신경면
역학적 기전 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2014.06.01 ~ 2016.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 암치료 보조용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항암제에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 억제하는 효과를 나타내는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 항암제는 플래티네 항암제인 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 플래티네 항암제는 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시스플라틴(cisplatin), 테트라플라틴(tetraplatin), 헵타플라틴(heptaplatin), 파라플라틴(paraplatin), 카보플라틴(carboplatin) 및 나노플라틴(nanoplatin)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 약학 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 부작용은 신경세포에서 염증성 사이토카인의 분비수준이 증가되는 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 염증성 사이토카인은 종양괴사인자- α (TNF- α)인 것인, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

항암제; 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 항암제는 플라티네 항암제인 것인, 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 플라티네 항암제는 옥살리플라틴, 시스플라틴, 테트라플라틴, 헵타플라틴, 파라플라틴, 카보플라틴 및 나노플라티노이드로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항암제에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 억제하는 효과를 나타내는 것인, 약학 조성물.

청구항 12

쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 면역계 부작용이 억제된 암치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있는 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 암치료 보조용 약학 조성물, 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 항암제를 포함함으로써, 상기 항암제에 의한 면역계 부작용이 억제되어 안전성이 증가된 암치료용 약학 조성물, 및 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

최근 전체 사망원인 중 암으로 사망하는 원인은 4명 중 1명 꼴로 이는 계속 증가하는 추세에 있다. 이와 같이 사망원인의 대부분을 차지하는 암의 치료방법으로는 외과수술, 방사선 요법, 생물요법 및 화학요법등이 있다. 이 중에서도, 암치료를 위한 대부분의 화학요법제(chemotherapeutics)는 빠르게 분열, 증식하는 암세포를 사멸시키지만, 분열하는 세포의 DNA 합성과정에 영향을 미치기 때문에 암세포는 물론 골수, 면역세포 및 장상피에 독성을 나타낸다. 특히, 골수독성은 조혈기능 소실로 빈혈의 원인이 되며, 면역세포 독성은 면역력 감퇴를, 그리고 장관손상은 영양결핍, 탈수 및 감염에 대한 이환율 상승으로 사망의 주요 원인이 된다. 예를 들어, 시스플라틴(Cisplatin)을 포함하는 플라티네의 항암제는 중심에 백금(platinum II)을 함유한 대표적인 백금 착화 항암제로서, 다양한 종양 치료에 사용되고 있는 광범위 화학요법제의 하나로 비교적 우수한 항암효과를 나타내왔다. 그러나, 소화관 내에 존재하는 내분비세포 세포의 세로토닌 합성 및 세로토닌 5-HT₃ 수용체를 활성화시켜, 위장관의 손상과 함께 위배출능을 현저히 억제하여, 음식물의 위내 정체를 초래하는 등의 다양한 위장관 독성과 함께, 신장조직 손상, 신장기능장애, 전염증성 사이토카인 증가, 대식구 세포증가 등의 신장독성 부작용 또는

냉이질통, 기계적 이질통 등의 신경병증 부작용, 혈액순환 저해 및 이로 인한 부종 등의 심혈관성 부작용, 청신경 마비, 난청 유발 등의 이독성 등을 나타내는 것으로 알려져 있다. 특히, 옥살리플라틴은 부작용빈도가 가장 높은 수준인 것으로 알려져 있는데, 임상 증상으로는 과민반응, 오심, 발진이 높은 빈도로 나타난다고 알려져 있다.

[0003] 이에 따라, 플라틴계열의 항암제를 사용한 암치료시에는, 다양한 부작용을 억제하는 것이 상기 약물의 강력한 항암효과를 활용하는데 매우 중요한 관점이 되고 있다. 예를 들어, 한국특허등록 제697212호에는 황기 및 당귀의 혼합 생약제 추출물을 유효성분으로 하는, 항암제 투여에 의해 유발되는 부작용 치료용 조혈 촉진제가 개시되어 있고, 한국특허등록 제1133837호에는 백두옹 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제 투여로 인한 신장독성 억제용 조성물이 개시되어 있으며, 한국특허등록 제1350143호에는 반하 및 황금 생약 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용의 경감용 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 이들 대부분의 부작용 억제효과는 항암제의 항암활성에 간섭하여, 상기 항암활성을 일정부분 감소시킨다는 문제점이 있었다.

[0004] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 상기 항암제의 항암활성을 경감시키지 않으면서도 항암제에 의하여 유발되는 부작용을 예방 또는 치료하여, 보다 안전한 암치료를 도모할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구노력한 결과, 계피로부터 유래된 쿠마린이 플라틴계 항암제의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 하나의 목적은 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 암치료 보조용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 다른 목적은 항암제; 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은 옥살리플라틴을 이용한 암치료시에 발생하는 부작용을 감소시킬 수 있는 방법을 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하던 중, 계피에 포함된 주요성분 중의 하나인 쿠마린이 옥살리플라틴의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 억제할 수 있음을 규명하였다. 구체적으로, 교세포의 일종인 성상세포에 옥살리플라틴을 처리하면, 상기 성상세포에서 염증성 사이토카인의 일종인 TNF- α 분비량이 급격히 증가되는데, 상기 성상세포에 쿠마린을 처리하면, 증가된 TNF- α 분비량이 감소됨을 확인하였다. 이러한 TNF- α 분비량 감소효과는 쿠마린에 의해 특이적으로 나타나는 것으로서, 동일한 성상세포에 상기 쿠마린을 포함하는 것으로 알려진 육계(계피)를 처리한 경우에는 TNF- α 분비량이 감소되지 않음은 물론, 오히려 TNF- α 분비량이 증가됨을 확인하였다.

[0009] 한편, 이러한 쿠마린의 효과는 옥살리플라틴의 처리에 특이적임을 확인하였다. 구체적으로, 교세포의 일종인 BV-2 미세아교세포에 ATP를 과량으로 처리하면, 상기 BV-2 미세아교세포에서 TNF- α 분비량이 급격히 증가되는데, 상기 BV-2 미세아교세포에는 쿠마린을 처리하여도 TNF- α 분비량이 감소되지 않음은 물론, 오히려 TNF- α 분비량이 증가됨을 확인하였다.

[0010] 따라서, 상기 쿠마린은 옥살리플라틴의 투여로 인하여 발생하는 면역계 부작용을 억제시키는 효과를 나타낼 수 있으며, 이러한 효과는 옥살리플라틴 이외의 다양한 플라틴계 항암제의 투여시에도 유사하게 나타날 수 있을 것으로 예상되었다.

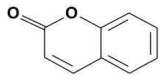
[0011] 따라서, 쿠마린은 플라틴계 항암제를 사용한 안전한 암치료에 사용될 수 있고, 이러한 연구결과는 종래의 어떠한 연구결과로부터도 나타나지 않은 새로운 효과이며, 이는 본 발명자에 의하여 최초로 규명되었다.

[0012] 상기 목적을 달성하기 위한 일 실시양태로서, 본 발명은 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 암치료 보조용 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 용어 "쿠마린(coumarin)"이란, o-옥시신남산의 락톤에 해당하고, "벤조- α -피론"이라고도 호칭되며, $C_9H_6O_2$ 의 화학식으로 표시되고, 하기 화학식 1로 표시되는 구조를 갖는 화합물을 의미한다. 상기 쿠마린은 육계

(계피)를 비롯한 다양한 천연식물에 미량으로 포함되어 있는데, 무색의 결정이며, 분자량 146.15, 녹는점 71℃, 끓는점 301.7℃ 및 비중 0.935의 특성을 갖는다.

화학식 1



[0014]

[0015] 본 발명에 있어서, 상기 쿠마린은 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 예방, 개선 또는 치료하는 유효성분으로서 사용될 수 있다.

[0016] 본 발명에서 제공하는 쿠마린은 항암제의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있는 효과를 나타내므로, 상기 쿠마린은 통상적인 항암제와 함께 또는 항암제의 투여 이전에 암환자에게 투여되어, 항암제로 인한 면역계 부작용을 발생을 예방, 억제 또는 감소시킬 수 있다.

[0017] 본 발명의 쿠마린에 의하여 부작용의 발생이 억제되는 항암제는 특별히 이에 제한되지 않으나, 부작용을 나타내는 모든 항암제가 포함될 수 있고, 바람직하게는 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시스플라틴(cisplatin), 테트라플라틴(tetraplatin), 헵타플라틴(heptaplatin), 파라플라틴(paraplatin), 카보플라틴(carboplatin), 나노플라틴(nanoplatin) 등의 플라티네 항암제가 될 수 있으며, 보다 바람직하게는, 옥살리플라틴이 될 수 있다.

[0018] 또한, 항암제의 투여에 의하여 유발되어 본 발명의 쿠마린에 의하여 억제되는 면역계 부작용은 특별히 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는, 개체의 사망, 면역계 과활성에 의한 자가면역질환, 염증성 사이토카인의 과분비에 의한 염증성 질환 등이 될 수 있다.

[0019] 따라서, 본 발명의 쿠마린은 옥살리플라틴(oxaliplatin), 시스플라틴(cisplatin), 테트라플라틴(tetraplatin), 헵타플라틴(heptaplatin), 파라플라틴(paraplatin), 카보플라틴(carboplatin), 나노플라틴(nanoplatin) 등의 플라티네 항암제의 투여에 의하여 발생할 수 있는 개체의 사망, 면역계 과활성에 의한 자가면역질환, 염증성 사이토카인의 과분비에 의한 염증성 질환 등의 증상을 예방 또는 치료할 수 있는 효과를 나타낼 수 있다.

[0020] 본 발명의 용어 "약학적으로 허용되는 염"이란, 양이온과 음이온이 정전기적인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하는데, 통상적으로 금속염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기 염기와의 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피롤린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.

[0021] 본 발명의 용어 "예방"이란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0022] 본 발명의 용어 "치료"란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 완화 또는 경감시키는 모든 행위를 의미한다.

[0023] 본 발명의 약학 조성물은 단일제제로도 사용할 수 있으며, 공인된 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용을 예방 또는 치료하는 효과를 가진다고 알려진 약물을 추가로 포함하여 복합제제로 제조하여 사용할 수 있다.

[0024] 본 발명의 용어 "암치료 보조"란, 암치료용 약학 조성물의 투여에 의하여 유발될 수 있는 부작용을 예방 또는 치료하여, 보다 안전한 암치료를 도모할 수 있는 효과를 의미한다.

[0025] 본 발명에 있어서, 상기 암치료 보조는 쿠마린의 투여에 의하여 수행되므로, 상기 쿠마린은 항암 보조제로 작용하는 것으로 해석될 수 있다.

[0026] 본 발명에서는 상기 쿠마린이 항암 보조제로 작용할 수 있는지에 관하여 다양한 효능 및 관점에서 이를 확인하

였다.

- [0027] 이처럼 항암 보조제로 작용하는 쿠마린의 기본적인 효과는 항암제의 투여로 인하여 유발되는 부작용을 억제하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 교세포의 일종인 성상세포에 옥살리플라틴을 처리하면, 상기 성상세포에서 염증성 사이토카인의 일종인 TNF- α 분비량이 급격히 증가한다. 이처럼 옥살리플라틴이 처리된 성상세포에 쿠마린 또는 쿠마린 성분을 포함하는 육계(계피) 추출물을 처리한 결과, 쿠마린을 처리한 경우에는 옥살리플라틴의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 감소되었으나, 육계 추출물을 처리한 경우에는 옥살리플라틴의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 더욱 증가됨을 확인하였다.
- [0029] 본 발명의 다른 실시예에 의하면, 교세포의 일종인 BV-2 미세아교세포에 손상신호전달 물질의 일종인 ATP를 처리하면 ATP의 농도의존적으로 상기 BV-2 미세아교세포에서 TNF- α 분비량이 증가한다. 이처럼 ATP가 처리된 BV-2 미세아교세포에 쿠마린 또는 쿠마린 성분을 포함하는 육계 추출물을 처리한 결과, 육계 추출물을 처리한 경우에는 ATP의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 감소되었으나, 쿠마린을 처리한 경우에는 ATP의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 더욱 증가됨을 확인하였다.
- [0030] 상기 결과로부터, 쿠마린이 교세포에서 비정상적으로 분비되는 염증성 사이토카인의 분비량을 감소시키는 효과를 나타낼 수 있지만, 이러한 효과는 항암제의 처리에 의한 염증성 사이토카인의 분비량에만 특이적으로 나타나는 효과임을 알 수 있었다.
- [0031] 따라서, 상기 쿠마린은 플라틴계 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용을 감소시킬 수 있으므로, 플라틴계 항암제를 사용한 안전한 암치료를 널리 활용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [0032] 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물은, 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0033] 상기 "약학적으로 허용가능한"이란 생물체를 상당히 자극하지 않고 투여 활성 물질의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 것을 의미한다.
- [0034] 상기 담체는 자연적이거나 또는 비자연적인 담체가 될 수 있는데, 제형에 따라, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제와 같은 다양한 담체를 사용하여 제제화 할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물에 포함된 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 최종 조성물 총 중량을 기준으로 0.0001 내지 50 중량%, 보다 바람직하게는 0.01 내지 20 중량%의 함량으로 포함될 수 있다.
- [0036] 상기 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물은 부작용을 유발할 수 있는 항암제와 동시에 또는 상기 항암제의 투여 이전 또는 이후에 개별적으로 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 "약제학적으로 유효한 양"이란 의학적인 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 항암제의 부작용을 억제할 수 있는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

- [0037] 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물의 투여량은 예를 들어, 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물을 사람을 포함하는 포유동물에 하루 동안 0.1 내지 500 mg/체중 kg으로 투여함이 바람직하다. 본 발명의 암치료 보조용 약학 조성물의 투여 빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0038] **상기 목적을 달성하기 위한 다른 실시양태로서, 본 발명은 항암제; 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암치료용 약학 조성물을 제공한다.**
- [0039] 상술한 바와 같이, 상기 쿠마린은 항암제의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있는 효과를 나타내므로, 상기 부작용 유발이 우려되는 항암제; 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 동시에 포함하는 복합적 암치료용 약학 조성물은 항암제에 의한 부작용의 발생이 억제될 수 있어, 보다 안전한 암치료를 활용될 수 있다. 이때, 사용되는 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항암제에 의하여 유발되는 부작용을 억제하여 암치료를 보조하는 역할을 수행하는 항암 보조제로 해석될 수 있다.
- [0040] 이때, 상기 항암제, 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 등은 상술한 바와 동일하고, 상기 암치료용 약학 조성물에 포함될 수 있는 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제 역시 상술한 바와 동일하며, 상기 약학 조성물에 포함되는 항암제 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 함량은 상술한 바와 같이, 암환자에게서 발병된 암질환의 종류, 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0041] **상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 상기 암치료 보조용 약학 조성물 또는 암치료용 약학 조성물을 약제학적으로 유효한 양으로 암질환이 발병될 가능성이 있거나 또는 발병된 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.**
- [0042] 상술한 바와 같이, 본 발명에서 제공하는 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항암제의 면역계 부작용을 예방 또는 치료할 수 있으므로, 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 암치료 보조용 약학 조성물을 항암제와 개별적으로 환자에게 투여하거나 또는 항암제; 및 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 동시에 포함하는 안전성이 증가된 암치료용 약학 조성물을 환자에게 투여함으로써, 보다 안전하게 암질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 용어 "개체"란 암질환이 발병될 가능성이 있거나 또는 발병된 쥐, 가축, 인간 등을 포함하는 포유동물을 제한 없이 포함한다.
- [0044] 본 발명의 암질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여도 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 목적하는 바에 따라 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여 등의 경로를 통해 투여 될 수 있다. 다만, 경구 투여 시에는 위산에 의하여 상기 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 변성될 수 있기 때문에 경구용 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화 되어야 한다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [0045] **상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 포함하는 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.**
- [0046] 본 발명의 용어 "개선"이란, 상기 조성물을 이용하여 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 말한다.
- [0047] 본 발명의 식품 조성물은 식품학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0048] 상기 식품 조성물은 항암제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 억제에 도움을 주는 기능을 가질 수 있다.
- [0049] 본 발명의 식품 조성물은 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 첨가할 수 있는 식품의 종류에는 별다른 제한이 없으며, 예를 들어 각종 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있다.

- [0050] 상기 식품 조성물에는 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에도 향미제에 의하여 유발된 면역계 부작용의 억제활성에 방해가 되지 않는 다른 성분을 추가할 수 있으며, 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 통상의 식품과 같이 여러 가지 생약 추출물, 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 용어 "식품보조첨가제"란 식품에 보조적으로 첨가될 수 있는 구성요소를 의미하며, 각 제형의 건강기능식품을 제조하는데 첨가되는 것으로서 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 식품보조첨가제의 예로는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 포함되지만, 상기 예들에 의해 본 발명의 식품보조첨가제의 종류가 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 상기 천연 탄수화물의 예는 포도당, 과당 등의 단당류; 말토스, 수크로스 등의 이당류; 및 텍스트린, 시클로텍스트린 등의 다당류와, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능성 식품의 제조를 위하여 사용되거나, 건강기능성 식품에 포함될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 용어 "건강기능성 식품"이란 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 기능성이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능성 식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나 사용할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 조성물을 건강기능식품에 포함하여 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 건강기능식품 또는 건강기능식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0056] 일반적으로, 식품의 제조 시에 본 발명의 쿠마린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 원료 조성물 중 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 5 내지 10 중량%의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하로도 사용될 수 있다.
- [0057] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능성 식품을 모두 포함한다.
- [0058] 본 발명의 조성물을 포함할 수 있는 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한은 없으며, 구체적인 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있고, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함할 수 있으며, 동물을 위한 사료로 이용되는 식품을 포함할 수 있다.
- [0059] 또한, 본 발명의 건강기능식품 조성물이 음료의 형태로 사용될 경우에는 통상의 음료와 같이 여러 가지 감미제, 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 수크로스와 같은 디사카라이드, 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨과 같은 당알콜일 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 이에 제한되지는 않으나, 본 발명의 조성물 100 ml 당 바람직하게는 약 0.01 내지 0.04g, 보다 바람직하게는 0.02 내지 0.03g일 수 있다. 상기 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제 및 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제일 수 있다.
- [0060] 상기 외에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

발명의 효과

[0061] 본 발명에서 제공하는 쿠마린은 다양한 플라틴계 항암제의 투여에 의하여 유발되는 면역계 부작용을 감소시킬 수 있으므로, 플라틴계 항암제를 사용한 안전한 암치료에 널리 활용될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0062] 도 1은 옥살리플라틴이 처리된 정상세포에서 분비되는 TNF- α 의 함량에 미치는 쿠마린과 육계추출물의 효과를 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 2는 ATP가 처리된 BV-2 미세아교세포에서 분비되는 TNF- α 의 함량에 미치는 쿠마린과 육계추출물의 효과를 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0064] 실시예 1: 옥살리플라틴의 처리에 따른 TNF- α 의 과분비에 미치는 쿠마린의 효과

[0065] 마취시킨 유아기 마우스를 희생시키고, 그의 머리부분을 70% 에탄올로 세척한 다음, 뇌를 적출하였다. 적출된 뇌에서 후각신경구, 소뇌 및 선조체를 제거한 후, 차가운 PBS에 침지하였다. 이어, 상기 뇌에서 뇌척수막을 제거한 다음, 세절하고, 세절된 뇌에 0.5% 트립신용액 5ml를 가하고, 37 °C에서 10분동안 반응시켰다. 그런 다음, 말혈청 5ml를 가하여 트립신 반응을 종료시키고, 여과한 다음, 원심분리하고(1000 rpm, 10분), 침전된 혼합 교세포를 수득하였다.

[0066] 상기 수득한 혼합 교세포에 DMEM 배지(10% horse serum, 10% FBS, 1% penicillin-streptomycin)를 가하고, 3일마다 배지를 교체하면서 1주일 동안 배양하였다.

[0067] 상기 혼합 교세포 배양물로부터 정상세포를 분리하기 위하여, 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[0068] 상기 배양물을 37 °C에서 2시간 동안 100 rpm의 속도로 진탕시킨 후, 배지를 제거하고 PBS로 2회 세척하였다. 세척된 세포에 0.5% 트립신용액 5ml를 가하여 2분 동안 반응시킨 후, 반응용기에 충격을 가하였다. 이어, 말혈청 5ml를 가하고, 원심분리(1000 rpm, 10분)한 다음, 침전된 세포를 10ml DMEM 배지에 현탁시키고, 24웰 플레이트에 접종하였다. 상기 접종된 세포를 4일 동안 배양하여, 정상세포를 수득하였다.

[0069] 상기 수득한 정상세포에, 0.1mM 옥살리플라틴을 포함하는 무혈청 DMEM 배지; 0.1mM 옥살리플라틴과 0.1mM 쿠마린을 포함하는 무혈청 DMEM 배지; 또는 0.1mM 옥살리플라틴과 0.1mM 육계추출물을 포함하는 무혈청 DMEM 배지로 교체한 후, 48시간 동안 배양하였다. 배양이 종료된 후, 배지를 회수하고, 회수된 배지에 포함된 TNF- α 의 함량을 ELISA를 통해 분석하였다(도 1).

[0070] 도 1은 옥살리플라틴이 처리된 정상세포에서 분비되는 TNF- α 의 함량에 미치는 쿠마린과 육계추출물의 효과를 분석한 결과를 나타내는 그래프이다. 도 1에서 보듯이, 신경세포의 일종인 정상세포에 옥살리플라틴을 처리하면, 상기 정상세포에서 염증성 사이토카인의 일종인 TNF- α 분비량이 급격히 증가함을 확인하였다. 이처럼 옥살리플라틴이 처리된 정상세포에 쿠마린 또는 쿠마린 성분을 포함하는 육계(계피) 추출물을 처리한 결과, 옥살리플라틴과 쿠마린을 함께 처리한 경우에는 옥살리플라틴의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 감소되었으나, 옥살리플라틴과 육계 추출물을 함께 처리한 경우에는 옥살리플라틴의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 더욱 증가됨을 확인하였다.

[0071] 따라서, 옥살리플라틴의 처리에 의하여 증가되는 TNF- α 의 수준을 쿠마린에 의해 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

[0072] 비교실시예 1: ATP의 처리에 따른 TNF- α 의 과분비에 미치는 쿠마린의 효과

[0073] 교세포의 일종인 BV-2 미세아교세포에, 손상신호전달 물질의 일종인 ATP를 0.1mM 또는 1mM로 포함하는 무혈청 DMEM 배지; 1mM ATP와 1mM 육계추출물을 포함하는 무혈청 DMEM 배지; 또는 1mM ATP와 1mM 쿠마린을 무혈청 DMEM 배지를 가하고, 48시간 동안 배양하였다. 배양이 종료된 후, 배지를 회수하고, 회수된 배지에 포함된 TNF- α 의 함량을 ELISA를 통해 분석하였다(도 2).

[0074] 도 2는 ATP가 처리된 BV-2 미세아교세포에서 분비되는 TNF- α 의 함량에 미치는 쿠마린과 육계추출물의 효과를 분석한 결과를 나타내는 그래프이다. 도 2에서 보듯이, 교세포의 일종인 BV-2 미세아교세포에 손상신호전달 물질의 일종인 ATP를 처리하면 ATP의 농도의존적으로 상기 BV-2 미세아교세포에서 TNF- α 분비량이 증가함을 확인하였다. 이처럼 ATP가 처리된 BV-2 미세아교세포에 쿠마린 또는 쿠마린 성분을 포함하는 육계 추출물을 처리한 결과, 육계 추출물을 처리한 경우에는 ATP의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 감소되었으나, 쿠마린을 처리한 경우에는 ATP의 처리에 의해 증가된 TNF- α 분비량이 더욱 증가됨을 확인하였다.

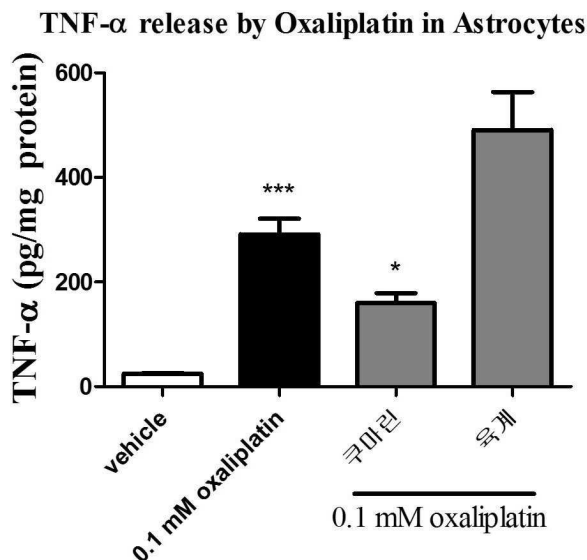
[0075] 따라서, ATP의 처리에 의하여 증가되는 TNF- α 의 수준은 쿠마린에 의해 감소시킬 수 없음을 확인하였다.

[0076] 상기 도 1 및 2의 결과를 종합하면, 쿠마린은 옥살리플라틴의 처리에 의해 증가되는 염증성 사이토카인의 수준을 특이적으로 감소시키는 효과를 나타냄을 알 수 있었다.

[0077] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

