(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0113063
(43) 공개일자 2014년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/385 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0027964
(22) 출원일자 2013년03월15일
심사청구일자 2013년03월15일

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93
(72) 발명자
이상욱
서울 송파구 양재대로 1218, 104동 803호 (방이동, 올림픽선수기자촌아파트)
박진홍
서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 6 항

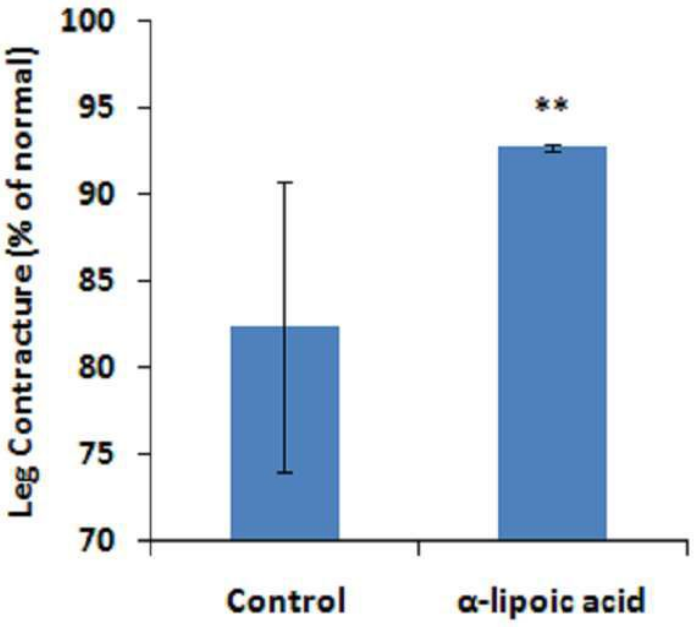
(54) 발명의 명칭 **알파 리포산의 방사선 유발 섬유증 예방 또는 치료 용도**

(57) 요 약

본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 알파 리포산은 방사선으로 유도되는 섬유증을 효과적으로 억제 및 완화하는 효과를 보이는 바, 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



(72) 발명자

이기업

경기 양평군 양서면 증동길 313-8,

고은희

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

최경철

서울 영등포구 영중로 145, 106동 905호 (영등포동8가, 영등포삼환아파트)

류승희

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

허승호

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

김보람

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

김보람

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

서임미

서울 송파구 올림픽로43길 88, (풍납동, 서울아산병원)

특허청구의 범위

청구항 1

알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방사선 유발 섬유증은 방사선에 의해 유발된 피부 섬유증 또는 폐 섬유증인 것인 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

알파 리포산(alpha lipoic acid)을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

비타민, 계면활성제, 유화제, 향료, 색소, 안정제, 방부제, 항산화제, 자외선 차단제, pH 조정제 및 킬레이트제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 알파 리포산의 신규 용도에 관한 것으로, 구체적으로 알파 리포산의 방사선 유발 섬유증 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 섬유증(fibrosis)은 섬유아세포에 의한 세포외 기질의 비정상적 생성, 축적 및 침착이 일어나는 질환으로, 다양한 조직의 구조 및 기능을 변화시키는 손상(injury) 또는 염증에 따른 콜라겐 매트릭스의 비정상적인 축적을 말한다. 섬유증의 발병 위치에 무관하게, 섬유증의 대부분의 병인학은 정상 조직을 대체하는 콜라겐 매트릭스의 과도한 축적을 포함한다. 특히 신장, 간, 폐, 심장, 뼈 또는 골수, 그리고 피부에서 유발된 섬유증은 장기의 기능부전을 유도하고 최악의 경우 사망에 이르게도 한다. 상기 섬유아세포는 정상적 상태에서는 세포

외 기질의 전구체를 생성하여 섬유 조직을 형성하는 기능을 한다. 결합 조직의 세포사이 물질인 세포외 기질은 피브로 넥틴, 라미닌, 콘드로넥틴, 콜라겐과 같은 단백질 형태로 존재한다.

[0003] 방사선 유발 섬유증이란 과도한 방사선에 노출된 정상조직이나 장기에서 최소 1개월에서 수 년 이상 장시간에 걸쳐 점진적으로 비정상적인 섬유조직으로의 변화를 의미한다. 인체에서 발생하는 대부분의 섬유증은 지속적이고 만성적 염증이 유발원인이나, 방사선에 의한 섬유증은 방사선이 조사된 후 일정시간이 경과한 후 유발원인인 방사선은 소멸되었지만 지속적으로 섬유화 현상이 유지되는 특징을 가진다. 그 특징적 소견으로는 정상조직을 구성하는 실질 세포의 손실이 유발되어 조직이 위축되고 섬유화 조직으로 대체되는 과정을 보인다. 이런 일련의 과정이 유발되면 조직 위축에 의한 장기 기능의 손실과 더불어 섬유화 자체로 인한 장기나 조직의 경화, 만곡 및 통증 등이 나타나기도 한다. 방사선에 의한 섬유화는 중추신경계와 같은 특정 장기를 제외하고는 신체의 모든 조직에서 발생할 수 있다.

[0004] 방사선에 의해 유도된 섬유화가 다른 원인에 의한 섬유증과 차별되는 점은 섬유증에서 공통적으로 관찰되는 콜라겐의 과도한 형성 등 기질의 변화 이외에 방사선에 의한 조직의 손상이 동시에 발생한다는 사실이다. 방사선에 의한 이런 조직학적 변화는 방사선이 조사된 범위 내에서는 혈관조직을 포함하여 비특이적으로 전반적인 병리적 변화양상을 특징으로 한다. 병리적으로는 방사선 손상에 의하여 조직 실질의 위축, 이형성 그리고 비정형성 등이 관찰된다. 또한 최근에는 분자생물학적 연구의 발달로 인하여 이러한 복잡한 과정에 의한 방사선 섬유증이 거시적 관점에서 보이는 비가역적으로 정지된 현상이 아닌 미세환경에서의 매우 역동적이며 가역적인 과정임이 밝혀지고 있으며, 최근 방사선 섬유증에서 임상적 치료에 의한 호전이 보고되어 이러한 현상을 뒷받침하고 있다. 결론적으로 방사선 유도 섬유증은 일반적인 원인에서 발생하는 섬유증과는 달리 방사선에 의한 다양한 조직 손상과 이로 인한 상호작용이 복합적으로 작용하는 미세 환경에서의 매우 역동적이고 가역적인 병리적 과정으로서 일반 섬유증과는 다른 독립적인 병리 현상으로 이해해야 할 것이며 따라서 그 치료적 접근법에 있어서도 차별되어야 할 것으로 생각된다.

[0005] 한편, 대한민국 공개특허 제10-2009-0028880호에 섬유증의 발생 기전에 근거한 섬유증의 치료방법을 개시하고 있으나, 방사선 유발 섬유증에 특화된 치료방법에 대해서는 전혀 개시되어 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서 본 발명은 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료 효과를 갖는 화합물의 신규 용도를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 과제의 해결을 위해, 본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한 본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid)을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명의 알파 리포산은 방사선으로 유발되는 섬유증을 효과적으로 억제 및 완화하는 효과를 보이는 바, 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 실시예 1에 사용되는 다리수축도 측정용 아크릴 고정틀에 대한 사진이다.

도 2는 방사선에 의해 피부 섬유증이 유발된 다리의 수축정도에 본원발명의 알파 리포산이 미치는 영향을 보여주는 실험 결과 그래프이다.

도 3 및 도 4는 방사선 섬유증 유발된 마우스의 다리길이 차이 비교 사진이다. 특히 도 4는 표피의 염증 정도나 조직궤사 여부를 보여준다.

도 5는 방사선에 의해 폐 섬유증이 유발된 마우스 폐의 콜라겐 축적 정도 및 염증세포 침착에 본원발명의 알파 리포산이 미치는 영향을 보여주는 결과 사진이다.

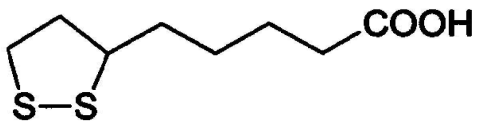
도 6은 방사선에 의해 폐 섬유증이 유발된 마우스 폐의 염증세포의 수 및 콜라겐 축적을 점수화하여 평가한 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0012] 알파 리포산은 하기 화학식 1로 나타내어지며, 6,8-디티옥탄산(6,8-dithiooctanoic aci) 또는 티옥트산(thioctic acid) 이라고도 불린다:

[0013] [화학식 1]

[0014] 

[0015] 알파 리포산은 강력한 항산화 효과로 노화방지와 주름살을 예방 및 제거하는 최고의 기능성 화장품의 주원료나, 당뇨 환자를 위한 혈당 조절, 당뇨 환자의 신경장해를 예방·치료하는 안전한 영양제로 사용되고 있으며, 최근에는 비만 치료 및 체중 감소효과가 입증된 바 있다. α-리포산은 지방과 물에서 모두 잘 녹기 때문에 때때로 '만능 항산화제'라 불리기도 하며, 체내에서 세포 대사과정에 관여하며, 효모 및 간에 함유되어 있다. 특히, 여러 연구에 의해 α-리포산이 비타민 E에 비해 노화 및 심장병과 관련이 있는 것으로 알려져 있는 단백질 산화를 저해하는 효능이 훨씬 좋은 것으로 밝혀져 있다. 또한, 당뇨 환자에서 심장병 발병 위험과 산화로 인한 스트레스를 모두 증가시키는 것으로 알려져 있는 저밀도 리포단백질의 산화를 저해하는 동시에 인슐린 작용을 증진시킴으로써 혈당 조절기능을 향상시킨다. 상기한 바와 같이, α-리포산은 지금까지 주로 항산화제, 또는 당뇨 환자의 혈당 조절 및 신경장해의 예방 또는 치료제로 사용되어 왔다. 그러나, 방사선 유도 섬유증의 예방 또는 치료 용도에 대해서는 전혀 개시된 바 없다.

[0016] 본 발명의 발명자들은 방사선 유발 섬유증의 치료 효과가 있는 화합물에 대해 연구하던 중, 다리에의 방사선 피부 섬유증 마우스 동물모델에 상기 알파 리포산이 경구투여되는 경우, 마우스의 다리 수축도가 완화되며, 표피 염증 정도나 조직궤사가 억제되어 본 발명의 알파 리포산이 방사선 피부 섬유증에 효과가 있음을 확인하였다. 또한 방사선 폐 섬유증 유발 마우스 동물모델에 알파 리포산이 경구투여되는 경우, 폐 조직의 콜라겐 축적 정도 및 염증세포 침착이 억제되는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0017] 따라서 이하의 실시예에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 알파 리포산은 방사선으로 유도되는 피부 섬유증뿐만 아니라 폐섬유증을 효과적으로 억제하는 효과가 있어, 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 방사선 유발 섬유증 치료제의 제조를 위한 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 그리고 치료상 유효량의 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방사선 유발 섬유증의 치료 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명의 알파 리포산은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 퓨마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명의 알파 리포산은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0020] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 알파 리포산을 수혼화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0021] 본 발명의 한 구체예에서, 방사선 유발 섬유증은 과도한 방사선에 노출된 정상조직이나 장기에서 최소 1개월에서 수 년 이상 장시간에 걸쳐 점진적으로 비정상적인 섬유조직으로의 변화를 의미한다.

[0022] 섬유증은 신장의 위치에 있을 수 있으며, 사구체신염(Yoshioka et al., Lab Invest 68:154-63(1993)), 당뇨병성 신장병증(Yamamoto et al., Proc Natl Acad Sci USA 90:1814-8(1993)), 이식 거부(Shihab et al., J Am Soc Nephrol 4:671(1993)), HIV 신장병증(Border et al., J Am Soc Nephrol 4:675(1993)), IgA 신장병증 및 루퍼스 신장병증에서 섬유증이 관찰되며; 간의 경우, 경변증(Castilla et al., N Engl J Med 324:933-940(1991) 및 Nagy et al., Hepatology 14:269-73(1991)), 정맥-폐색 질환(Anscher et al., N Engl J Med 328:1592-8(1993)), C형 간염바이러스 감염, 알코올 유도성 간 섬유증 및 자가면역 간 섬유증에서 섬유증이 관찰되며; 폐의 경우, 특발성 섬유증(Anscher et al., N Engl J Med 328:1592-8(1993) 및 Brockelmann et al.,Proc Natl Acad Sci USA 1991;88: 6642-6), 자가면역 섬유증(Deguchi, Ann Rheum Dis 1992;51: 362-5) 및 블레오마이신 유도 섬유증 등에서 섬유증이 관찰되고; 피부의 경우, 전신성 경화증(Kulozik et al., J Clin Invest 1990;86: 917-22), 켈로이드(Peltonen et al., J Invest Dermatol 1991;97: 240-8), 상처(Ghahary et al., J Lab Clin Med 1993;122: 465-73) 및 호산구증가-근통증 증후군(Varga et al., Ann Intern Med 1992;116: 140-7)에서 섬유증이 관찰되며; 중추 신경계의 경우, 안내 섬유증(Conner et al., J Clin Invest 1989;83: 1661-6)에서 섬유증의 관찰되고; 심혈관계의 경우, 혈관 재협착(Nikol et al., J Clin Invest 1992;90: 1582-92); 코의 경우, 비용종증(Ohno et al., J Clin Invest 1992;89: 1662-8)에서 섬유증의 관찰되며; 뼈 또는 골수(Reith, J. D. et al., Am J Srg Pathol, 1996 20(11): 1368-1377)에서도 섬유증의 관찰되며; 내분비 기관(Endocrinology, 3rd Edition, Edited by Leslie J. DeGroot, Vol. 1, pp. 165-177 and pp. 747-751)에서도 섬유증이 관찰되며; 그리고 위장관계(Tahara, E., J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1990, 116(2), 121-131)에서도 섬유증이 관찰된다.

[0023] 본 발명의 약학 조성물에 의해 예방 또는 치료되는 방사선 유발 섬유증은 방사선에 의해 상술한 다양한 위치에서 발생되는 섬유증을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물에 의해 예방 또는 치료되는 섬유증은 피부 또는 폐 섬유증이다.

[0024] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0025] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 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 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 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, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 알파 리포산(alpha lipoic acid) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 통상적인 방법에 따라 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 제형화하여 사용할 수 있다.

[0027] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 의약 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

[0028] 상기 알파 리포산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 바람직한 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 200 ㎎/㎏, 구체적으로는 0.1 내지 200 ㎎/㎏, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 ㎎/㎏ 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0030] 또한 본 발명은 알파 리포산(alpha lipoic acid)을 유효성분으로 함유하는 방사선 유발 섬유증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명의 알파 리포산은 하기 실시예를 통하여 알 수 있듯이, 방사선 피부 섬유증 마우스 동물모델의 표피 염증 및 조직궤사의 억제 효과가 있는 바, 방사선에 의한 피부 섬유증의 염증 반응을 예방 또는 개선하기 위한 화장료 조성물로 사용될 수 있다.

[0032] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 화장료 조성물은 알파 리포산과 더불어 화장품에 통상 사용되는 첨가제, 예를 들어, 비타민, 계면활성제, 유화제, 향료, 색소, 안정제, 방부제, 항산화제, 자외선 차단제, pH 조정제 및 킬레이트제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0033] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화장료 조성물이 사용되는 화장품은 그 제형에 있어서 이에 한정되는 것은 아니지만 예를 들어 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 젤, 에센스, 립스틱, 메이크업 베이스, 파운데이션, 로션, 연고, 겔, 크림, 클렌징, 세안제, 비누, 샴푸, 린스, 트리트먼트 및 미용액일 수 있다. 이러한 화장품은 수성 비타민, 유성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스핑고 지질 등의 통상의 성분들을 포함할 수 있으며, 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

[0034] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 알파 리포산 성분의 함량은 이에 한정되는 것은 아니지만 화장료 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 20 중량 %, 0.001 내지 5 중량 %, 또는 0.001 내지 1 중량 % 일 수 있다.

[0035] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0036] **<실시예 1> 알파 리포산의 방사선 피부섬유증 치료효과 검토**

[0037] 방사선에 의해 유도되는 섬유증 유발 동물모델은 Balb/c 수컷 마우스를 사용하였다. Balb/c (male, 7주령) 마우스에 블레오마이신(Bleomycin) 12㎎/㎏를 우측 대퇴부에 피하주사하고 일주일 뒤 22Gy의 방사선(선형가속기, Clinac, Varian, Palo Alto, CA, USA)을 1주 간격으로 2회 조사하여 방사선 피부섬유증 모델을 제작하였다. 블레오마이신 투여 다음 날부터 군을 나누어 후보물질을 경구로 투여하였다. 알파 리포산을 800㎎/㎏ 농도로 주 5일 1회씩 14주간 투여하면서 방사선 피부섬유증 대조군과 비교하였다.

[0038] 다리수축도는 도 1에서 보여지는 아크릴 고정틀을 이용하여 측정하였다. 마우스를 마취시킨 후 고정틀에 넣고 꼬리를 고정시킨 다음 다리를 수직으로 당겨 길이를 측정하고, 좌측의 정상다리를 100%로 하였을 때 섬유증이 유발된 다리의 수축정도를 %로 나타내어 비교하였다. 결과를 도 2에 나타내었다.

[0039] 도 2를 참조하면, 14주 후 방사선섬유증 유발 마우스의 다리 수축도가 82.4±8.4%인 반면 알파 리포산 투여군은 92.7±0.2%로 유의적으로 다리가 수축되는 정도가 억제되었고 이는 직접적으로 방사선으로 유도되는 방사선섬유증을 효과적으로 억제하였음을 보여준다.

[0040] 도 3 및 도 4는 방사선 섬유증 유발된 마우스의 다리길이 차이 비교 사진이다. 도 3 및 4를 참조하면, 외관상으로 뚜렷하게 방사선 섬유증이 유발된 마우스의 다리 길이는 양측이 크게 차이가 나지만 본 발명의 알파 리포산을 투여한 군의 다리는 차이가 크게 나타나지 않아 효과적으로 방사선섬유증이 억제되었음을 확인할 수 있다. 뿐만 아니라 표피의 염증 정도나 조직궤사 역시 알파 리포산 투여군에서 확실하게 억제되었음을 도 4에서 볼 수 있었다.

[0041] **<실시예 2> 알파 리포산의 방사선 폐섬유증 치료효과 검토**

[0042] 방사선 폐섬유증 모델은 Balb/c 수컷 마우스를 사용하여 제작되었다. Balb/c (male, 7주령) 마우스 흉부에 12Gy의 방사선을 조사하였고 이때 폐부위 이외의 다른 장기는 납으로 차폐하였다. 20주간 800mg/kg 농도로 알파 리포산을 경구투여하였고, 실험종료 후 마우스를 희생시켜 폐 조직을 취해 포르말린으로 고정하고 masson's trichrome 염색하여 콜라겐 축적 정도 및 염증세포 침착을 관찰하였다. 결과를 도 5에 나타내었다.

[0043] 도 5를 참조하면, 방사선에 의해 폐섬유증이 유도된 마우스는 기관 주변으로 콜라겐(푸른색으로 염색)이 많이 축적되어 있었고 폐 전체에 염증세포가 많이 분포하고 있을 뿐만 아니라 폐 경화 역시 진행되어 있는 것으로 나타났다. 그러나 알파 리포산은 효과적으로 이를 억제한 것으로 나타났다.

[0044] 염증세포의 수 및 콜라겐 축적을 점수화하여 평가한 결과를 도 6에 나타내었다. 도 6을 참조하면, 방사선 폐섬유증 동물에서는 염증세포가 많이 축적되어 있는 반면 알파 리포산은 이를 유의적으로 억제하였고, 콜라겐 축적 역시 유의적으로 감소되는 결과를 나타냄을 알 수 있었다.

[0045] 이상의 결과에서 보여지듯이 알파 리포산은 방사선으로 유도되는 피부 섬유증 뿐만 아니라 폐섬유증을 효과적으로 억제함을 알 수 있었다.

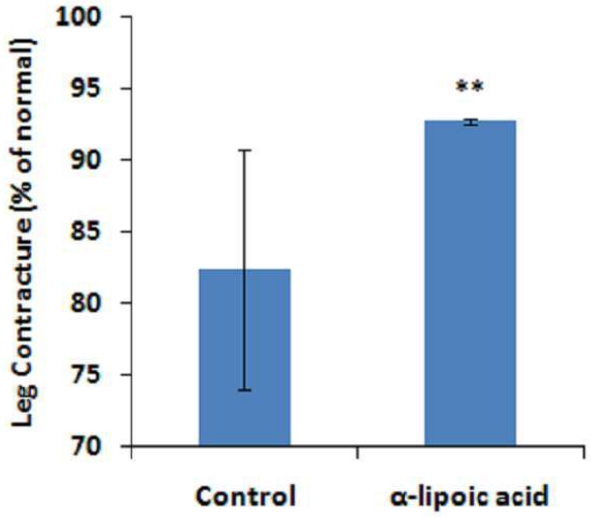
[0046] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

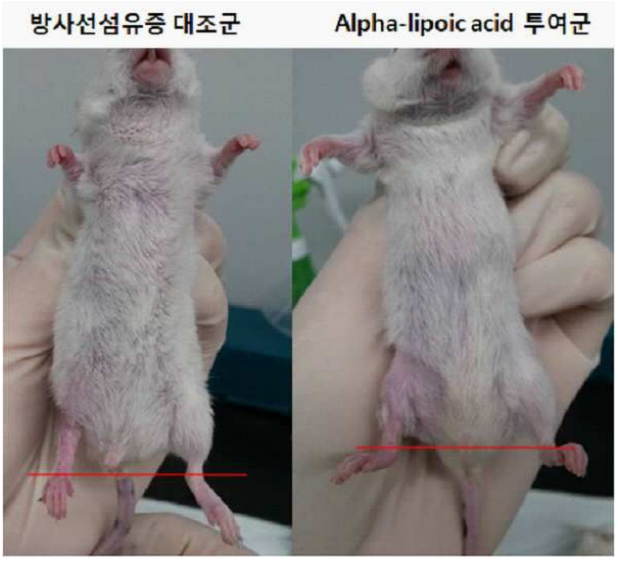
도면1



도면2


100
95
90
85
80
75
70
Leg Contracture (% of normal)
**
Control
α-lipoic acid

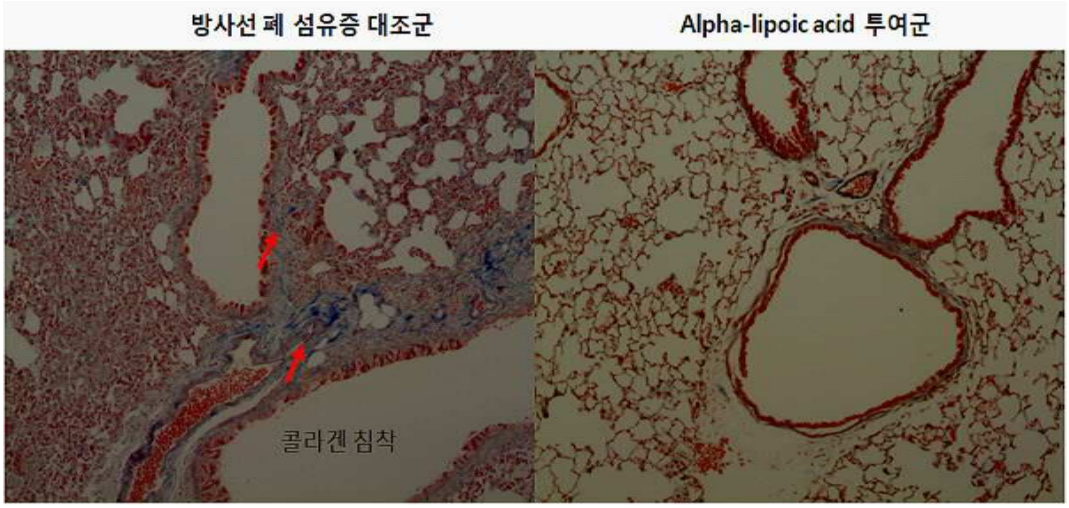
도면3


방사선섬유증 대조군
Alpha-lipoic acid 투여군

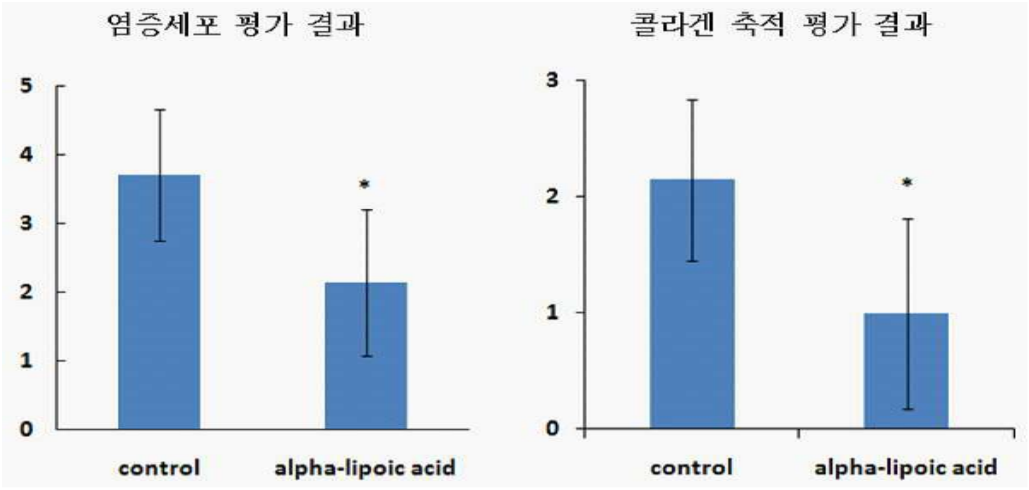
도면4


방사선섬유증 대조군
Alpha-lipoic acid 투여군
방사선섬유증 대조군
Alpha-lipoic acid 투여군

도면5


방사선 폐 섬유증 대조군
Alpha-lipoic acid 투여군
콜라겐 침착

도면6


염증세포 평가 결과
5
4
3
2
1
0
*
control
alpha-lipoic acid
콜라겐 축적 평가 결과
3
2
1
0
*
control
alpha-lipoic acid