



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0105616  
(43) 공개일자 2016년09월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/44* (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/44* (2013.01)

*A23L 1/30* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0028238

(22) 출원일자 2015년02월27일

심사청구일자 2016년02월18일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김완규

서울특별시 송파구 올림픽로 99 109동 1801호 (잠실동, 잠실엘스아파트)

이해승

서울특별시 서대문구 신촌로 109 915호 (창천동, 르메이에르5차)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

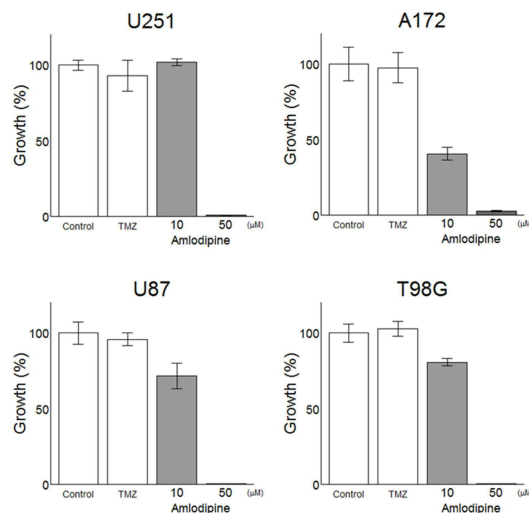
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **암로디핀을 포함하는 뇌종양 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

### (57) 요약

본 발명은 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 뇌종양 예방, 치료 및 개선용 약학적 조성물, 건강기능식품 조성물 및 사료 조성물에 관한 것이다 본 발명에 따른 암로디핀(Amlodipine)이 종래의 뇌종양 치료제인 테모졸로마이드보다 낮은 농도에서도 동등하거나 우수한 교모세포종 암세포에 대한 증식 억제효과를 나타낼 뿐만 아니라, 테모졸로마이드에 내성을 보이는 교모세포종 암세포에 대하여도 효과적으로 작용하므로, 새로운 뇌종양 치료제의 유효성분으로 유용할 수 있다.

### 대표도 - 도1



(72) 발명자

**이상혁**

서울특별시 마포구 서강대길 40 102동 2302호 (대  
홍동, 마포자이2차아파트)

**강승민**

서울특별시 구로구 신도림로 16 304동 802호 (신도  
림동, 신도림대림1,2차아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711019238

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업(학술진흥)-바이오의료기술개발사업-질환타겟레독소믹스원천기술개발사업

연구과제명 시스템즈 레독소믹스를 위한 레독스 기반 기술 개발

기 여 율 40/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2012.09.01 ~ 2017.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1415136358

부처명 산업통상자원부

연구관리전문기관 한국산업기술평가관리원

연구사업명 산업기술혁신사업포스트게놈다부처유전체사업

연구과제명 유전체-임상 정보 기반의 맞춤형료 산업화 모델 개발

기 여 율 40/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2014.11.01 ~ 2018.10.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711013658

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업(학술진흥)-중견연구자지원사업-핵심연구지원사업(개인)

연구과제명 전사체 정보 기반의 항암제 반응성에 따른 아교모세포종 subtype 분류 및 조합 약물 예측  
을 위한 생명정보 분석 도구 개발

기 여 율 20/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2017.04.30

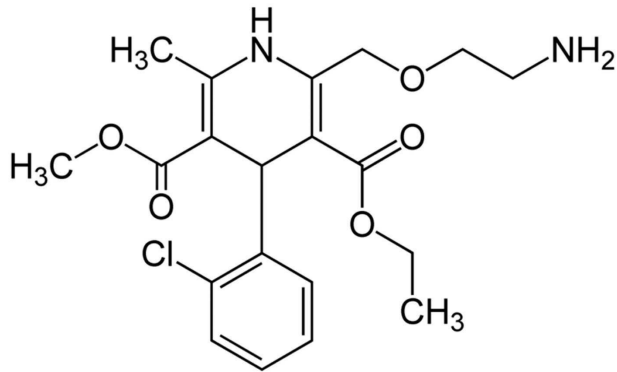
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 뇌종양은 역형성 성상세포종(anaplastic astrocytomas), 교모세포종(glioblastomas), 수막종(meningiomas), 뇌하수체 종양(pituitary tumors), 신경초종(schwannomas), 중추신경계 임파종(CNS lymphoma), 희소돌기아교세포종(oligodendrogliomas), 상의세포종(ependymomas), 저등급 성상세포종(low-grade astrocytomas), 수모세포종(medulloblastomas), 성상세포종 종양(astrocytic tumors), 모양세포성 성상세포종(Pilocytic astrocytoma), 미만성 성상세포종(diffuse astrocytomas), 다형성 황색성상세포종(pleomorphic xanthoastrocytomas), 상의하 거대세포 성상세포종(subependymal giant cell astrocytomas), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendrogliomas), 희소돌기성상세포종(oligoastrocytomas), 역형성 희소돌기성상세포종(anaplastic oligoastrocytomas), 점액성 유두상 상의세포종(myxopapillary ependymomas), 상의하세포종(subependymomas), 뇌실상의세포종(ependymomas), 역형성 뇌실상의세포종(anaplastic ependymomas), 아스트로블라스토마(astroblastomas), 제3뇌실의 척삭모양 신경아교종(chordoid gliomas of the third ventricle), 대뇌 신경교종증(gliomatosis cerebris), 글랑글리오사이토마스(gliangliocytomas), 결합조직생성 유아 성상세포종(desmoplastic infantile astrocytomas), 결합조직생성 유아신경절교종(desmoplastic infantile gangliogliomas), 태생기발육부전 신경상피종(dysembryoplastic neuroepithelial tumors), 중심성 신경세포종(central neurocytomas), 소뇌지방신경세포종(cerebellar liponeurocytomas), 부신경절종(paragangliomas), 상의모세포종(ependymoblastomas), 천막위 원시신경외배엽성 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumors), 맥락막종 유두종(choroids plexus papilloma), 송과체세포종(pineocytomas), 피네오블라스토마(pineoblastomas), 중등도 분화형의 솔방울샘 실질 종양(pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation), 혈관주위세포종(hemangiopericytomas), 안장영역의 종양(tumors of the sellar region), 두개인두종(craniopharyngioma), 혈관모세포종(capillary hemangioblastoma), 및 일차성 중추신경계 임파종(primary CNS lymphoma)으로 이루어진 것으로부터 선택된 것인, 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 뇌종양은 교모세포종(glioblastoma)인 것인 약학적 조성물.

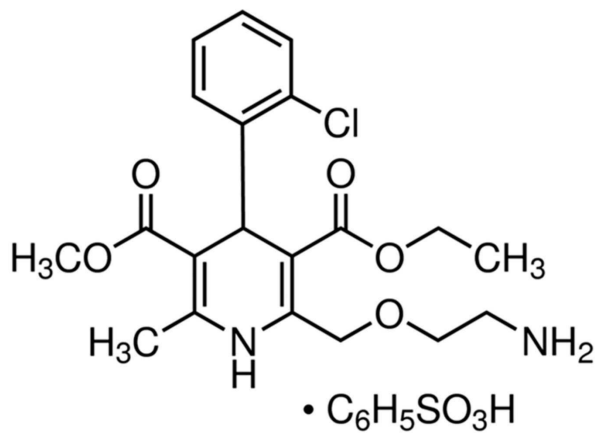
#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 교모세포종의 아형태는 전신경 아류형(proneural subtype), 간엽성 아류형(mesenchymal subtype), 고전적 아류형(classical subtype) 또는 신경형 아류형(neural subtype)인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 화학식 2의 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)인 것인, 약학적 조성물:

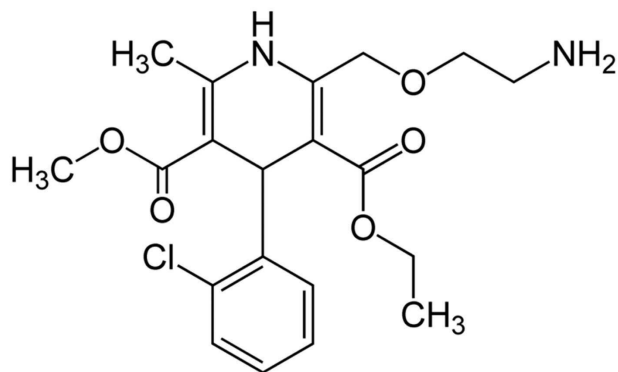
[화학식 2]



#### 청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



## 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 뇌종양은 역형성 성상세포종(anaplastic astrocytomas), 교모세포종(glioblastomas), 수막종(meningiomas), 뇌하수체 종양(pituitary tumors), 신경초종(schwannomas), 중추신경계 임파종(CNS lymphoma), 희소돌기아교세포종(oligodendrogliomas), 상의세포종(ependymomas), 저등급 성상세포종(low-grade astrocytomas), 수모세포종(medulloblastomas), 성상세포종 종양(astrocytic tumors), 모양세포성 성상세포종(Pilocytic astrocytoma), 미만성 성상세포종(diffuse astrocytomas), 다형성 황색성상세포종(pleomorphic xanthoastrocytomas), 상의하 거대세포 성상세포종(subependymal giant cell astrocytomas), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendrogliomas), 희소돌기성상세포종(oligoastrocytomas), 역형성 희소돌기성상세포종(anaplastic oligoastrocytomas), 점액성 유두상 상의세포종(myxopapillary ependymomas), 상의하세포종(subependymomas), 뇌실상의세포종(ependymomas), 역형성 뇌실상의세포종(anaplastic ependymomas), 아스트로블라스토마(astroblastomas), 제3뇌실의 척삭모양 신경아교종(chordoid gliomas of the third ventricle), 대뇌 신경교종증(gliomatosis cerebris), 글랜글리오사이토마스(gliangliocytomas), 결합조직생성 유아 성상세포종(desmoplastic infantile astrocytomas), 결합조직생성 유아신경절교종(desmoplastic infantile gangliogliomas), 태생기발육부전 신경상피종(dysembryoplastic neuroepithelial tumors), 중심성 신경세포종(central neurocytomas), 소뇌지방신경세포종(cerebellar liponeurocytomas), 부신경절종(parangliomas), 상의모세포종(ependymoblastomas), 천막위 원시신경외배엽성 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumors), 맥락막총 유두종(choroids plexus papilloma), 송과체세포종(pineocytomas), 피네오블라스토마(pineoblastomas), 중등도 분화형의 솔방울샘 실질 종양(pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation), 혈관주위세포종(hemangiopericytomas), 안장영역의 종양(tumors of the sellar region), 두개인두종(craniopharyngioma), 혈관모세포종(capillary hemangioblastoma), 및 일차성 중추신경계 임파종(primary CNS lymphoma)으로 이루어진 것으로부터 선택된 것인, 건강기능식품 조성물.

## 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 뇌종양은 교모세포종(glioblastoma)인 것인 건강기능식품 조성물.

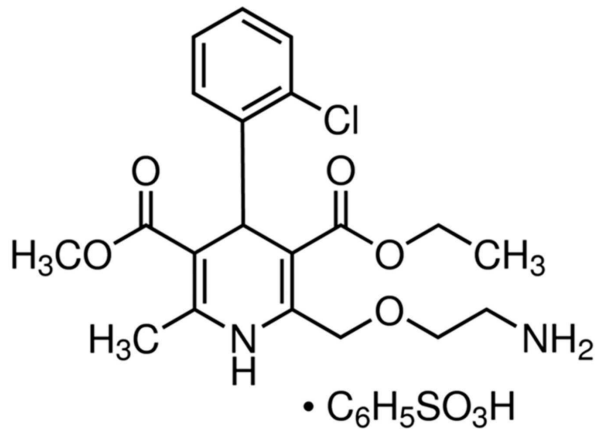
## 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 교모세포종의 아형태는 전신경 아류형(proneural subtype), 간엽성 아류형(mesenchymal subtype), 고전적 아류형(classical subtype) 또는 신경형 아류형(neural subtype)인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

## 청구항 11

제7항에 있어서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 화학식 2의 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)인 것인, 건강기능식품 조성물:

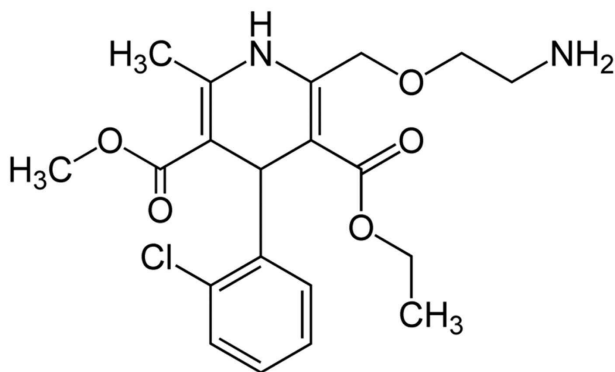
[화학식 2]



### 청구항 12

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양 예방 또는 개선용 사료 조성물:

[화학식 1]



### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 뇌종양은 역형성 성상세포종(anaplastic astrocytomas), 교모세포종(glioblastomas), 수막종(meningiomas), 뇌하수체 종양(pituitary tumors), 신경초종(schwannomas), 중추신경계 임파종(CNS lymphoma), 희소돌기아교세포종(oligodendrogliomas), 상의세포종(ependymomas), 저등급 성상세포종(low-grade astrocytomas), 수모세포종(medulloblastomas), 성상세포종 종양(astrocytic tumors), 모양세포성 성상세포종(Pilocytic astrocytoma), 미만성 성상세포종(diffuse astrocytomas), 다형성 황색성상세포종(pleomorphic xanthoastrocytomas), 상의하 거대세포 성상세포종(subependymal giant cell astrocytomas), 역형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendrogliomas), 희소돌기성상세포종(oligoastrocytomas), 역형성 희소돌기성상세포종(anaplastic oligoastrocytomas), 점액성 유두상 상의세포종(myxopapillary ependymomas), 상의하세포종(subependymomas), 뇌실상의세포종(ependymomas), 역형성 뇌실상의세포종(anaplastic ependymomas), 아스트로블라스토마(astroblastomas), 제3뇌실의 척삭모양 신경아교종(chordoid gliomas of the third ventricle), 대뇌 신경교종증(gliomatosis cerebris), 글랑글리오사이토마스(gliangliocytomas), 결합조직생성 유아 성상세포종(desmoplastic infantile astrocytomas), 결합조직생성 유아신경절교종(desmoplastic infantile gangliogliomas), 태생기발육부전 신경상피종(dysembryoplastic neuroepithelial tumors), 중심성 신경세포종(central neurocytomas), 소뇌지방신경세포종(cerebellar liponeurocytomas), 부신경절종(paragangliomas), 상의모세포종(ependymoblastomas), 천막위 원시신경외배엽성 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumors), 맥락막종 유두종(choroids plexus papilloma), 송과체세포종(pineocytomas), 피네오블라스토마

(pineoblastomas), 중등도 분화형의 솔방울샘 실질 종양(pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation), 혈관주위세포종(hemangiopericytomas), 안장영역의 종양(tumors of the sellar region), 두개인두종(craniopharyngioma), 혈관모세포종(capillary hemangioblastoma), 및 일차성 중추신경계 임파종(primary CNS lymphoma)으로 이루어진 것으로부터 선택된 것인, 사료 조성물.

#### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 뇌종양은 교모세포종(glioblastoma)인 것인 사료 조성물.

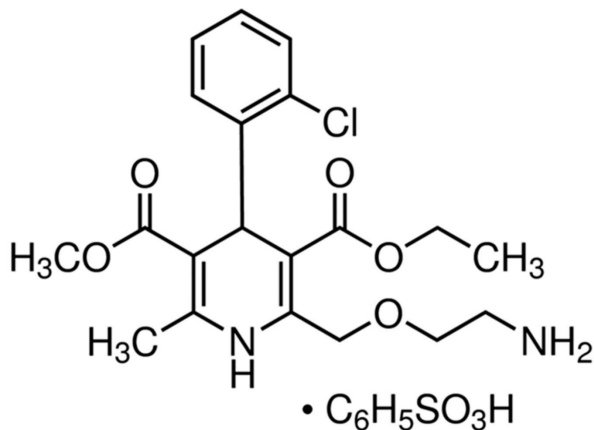
#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 교모세포종의 아형태는 전신경 아류형(proneural subtype), 간엽성 아류형(mesenchymal subtype), 고전적 아류형(classical subtype) 또는 신경형 아류형(neural subtype)인 것을 특징으로 하는 사료 조성물.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르가 화학식 2의 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)인 것인, 사료 조성물:

[화학식 2]



#### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 뇌종양 예방, 치료 및 개선용 약학적 조성물, 건강기능식품 조성물 및 사료 조성물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 신경세포에 영양을 공급하는 신경교세포에 생긴 종양을 신경교종이라 한다. 이러한 신경교종을 핵의 비정형성, 세포괴사, 혈관내피세포 증식도, 유사분열성 등을 기준으로 조직학적으로 분류하였을 때, 가장 악성인 4등급으로 분류되면 이를 교모세포종(GBM, glioblastoma multiforme)으로 진단하게 된다(Newlands E.S. et al. Eur. J. Cancer 32A, 2236-2241, 1996). 이처럼 교모세포종은 신경교종 중에서 가장 악성이면서도, 가장 흔한 뇌종양으로서 성인 신경교종의 25%, 소아 신경교종의 15%를 차지한다. 또한 다른 종양에 비해 예후가 상당히 나빠서

진단 후 평균 생존기간이 14개월 정도에 불과하다(Chakravarti A. et al. Clin Cancer Res. 12, 4738-4746, 2007).

- [0003] 이와 같은 뇌종양의 치료방법으로는 외과적 수술, 방사선 치료, 항암약물요법(화학요법), 호르몬 요법 등이 있다. 주로 외과적 수술과 방사선 치료에 의존하고 있는데, 방사선 치료의 경우 그 동안 중요한 치료법으로 자리 잡아 왔으나, 신경 독성과 치매 등 방사선 치료와 동반되는 부작용이 문제점으로 지적되고 있다.
- [0004] 이에 항암약물요법(화학요법)이 주목받고 있으나, 약물요법의 경우 '혈뇌장벽(Blood-brain barrier)'이라는 특수보호체계에 막혀 뇌까지 전달될 수 없는 약물이 다수이고, 항암제에 대한 암의 저항성 등으로 인해 제한적으로 사용되고 있다. 대표적인 예로서 Merck 사의 테모달(Temodal<sup>®</sup>, 성분명 Temozolomide)은, 뇌종양을 치료할 수 있는 효과적인 약물이 아직 개발되지 않은 가운데 유일하게 사용되는 경구용 항암제이다. 교모세포종의 표준 치료법에 사용되는 테모졸로마이드는 알킬화제의 일종으로, 세포내에서 자발적으로 분해되어 5-(3-메틸트리아진-1-일)-이미다졸-4-카르복사미드[5-(3-methyltriazine-1-yl)-imidazole-4-carboxamide, MTIC]를 생성하며, MTIC는 다시 활성물질인 5-아미노이미다졸-4-카르복시미드(5-aminoimidazole-4-carboximide)를 생성함으로써 DNA 손상을 일으켜 암세포 사멸작용을 나타내는 전구약물이다. 5-아미노이미다졸-4-카르복시미드는 DNA의 퓨린 염기를 메틸화시킬 수 있는데 구체적으로는 구아닌의 N7 위치(70%), 아데닌의 N3 위치(9%), 구아닌의 O6 위치(6%)를 메틸화시킨다. 특히, 구아닌 O6 위치의 메틸화는 테모졸로마이드의 암세포 독성에 매우 중요하다. O6-메틸 구아닌으로 변형된 DNA 염기는 DNA 복제과정에서 DNA 가닥 사이의 불일치를 유도하며 결과적으로 세포사멸을 일으키는 것으로 알려져 있다. 그러나, 테모졸로마이드를 처리한 경우 초기에는 어느 정도 약물에 반응을 보이지만 약물에 대한 내성이 빠르게 나타나고 일단 내성이 생긴 경우에는 더 이상 치료가 어려운 것이 현실이다.
- [0005] 실제로 교모세포종은 중요 유전자의 과발현이나 돌연변이 양상이 매우 다양하게 나타나고 있으며, 대표적으로 p53 결손, EGFR(epidermal growth factor receptor)와 VEGF(vascular endothelial growth factor)의 과발현, MDM2(Mouse double minute 2 homolog)와 MGMT(O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase)의 유전자 증폭 등이 알려져 있다. 특히, MGMT 유전자의 과발현은 테모졸로마이드에 대한 내성과 높은 상관관계가 있음이 알려져 있다.
- [0006] MGMT는 DNA 수리 단백질(DNA repair proteins) 중의 하나이며, 메틸화된 구아닌 O6 위치로부터 메틸잔기를 제거하는 역할을 수행한다. MGMT 단백질 활성은 암환자 사이에 300배 정도의 활성 차이가 존재한다. MGMT 유전자 프로모터(promotor)에 후생유전학적으로 메틸화가 일어나면 MGMT 유전자 발현이 억제되며 약 45%의 신경교종 환자에서 이러한 현상이 발견된다. MGMT 유전자 프로모터에 메틸화가 일어나 유전자 발현이 억제된 환자의 경우에는 테모졸로마이드의 치료효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 반면에, MGMT가 과발현되는 환자의 경우에는 테모졸로마이드에 대한 내성이 발생하고 치료가 실패하는 경우가 많다.
- [0007] MGMT 활성화에 의한 알킬화제의 내성 문제를 해결하기 위하여 독성이 없는 가짜기질을 이용하여 MGMT 단백질 활성을 저해하기도 한다. 가짜기질로는 O<sup>6</sup>-벤질구아닌(O<sup>6</sup>-benzylguanine)[Dolan M. E. et al., Proc Natl Acad Sci USA 87, 5368-5372, 1990] 이나 O<sup>6</sup>-4-(브로모테닐)구아닌[O<sup>6</sup>-(4-bromothienyl)guanine]을 사용하며 이들은 벤질 또는 브로모벤질 잔기를 효소의 시스테인 아미노산에 전달하여 효소를 불활성화시킨다. 그러나, O<sup>6</sup>-4-(브로모테닐)구아닌의 경우 DNA 알킬화제와 병용하여 처리하였을 때 골수억제부작용이 나타나 사용이 제한적인 것으로 보고되고 있다.
- [0008] MGMT 효소활성뿐만 아니라 DNA 가닥 불일치를 수리하는 MMR(Mismatch repair) 단백질 복합체의 활성도 테모졸로마이드 내성과 깊은 관계가 있다. MMR 단백질 복합체의 활성이 높을수록 테모졸로마이드에 의한 DNA 변형이 세포에 의해 인식되어 DNA 가닥 절단과 이에 따른 세포사가 쉽게 일어난다. 반면에, 유전적인 요인이나 환경적인

요인으로 MMR 활성이 저하되면 테모졸로마이드에 의한 DNA 변형이 세포사로 이어지지 않고 오히려 테모졸로마이드 내성이 증가하게 된다.

[0009] 전술한 바와 같이, 현재 테모졸로마이드가 교모세포종의 표준 치료에 사용되고 있으나, 테모졸로마이드의 내성 문제로 인해 이를 대체할 수 있는 효과적인 항암제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

[0010] 한편, 암로디핀(amlodipine)은 칼슘채널 차단 활성을 갖는 화합물로서 협심증, 고혈압 및 울혈성 심마비와 같은 심장혈관계 질환의 치료에 유용하게 사용되고 있으나, 뇌종양 치료활성에 대하여는 아직까지 알려진 바 없다.

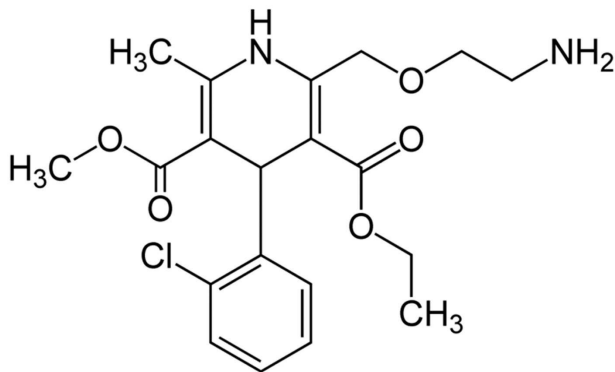
[0011] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 기존의 테모졸로마이드를 대체할 수 있는 뇌종양 치료제를 개발하고자 예의 노력한 결과, 암로디핀이 뇌종양의 일종인 교모세포종의 증식을 효과적으로 억제하면서, 테모졸로마이드에 내성을 보이는 교모세포종 암세포에도 효과적으로 작용하는 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 하나의 목적은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 약학적 조성물을 필요한 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

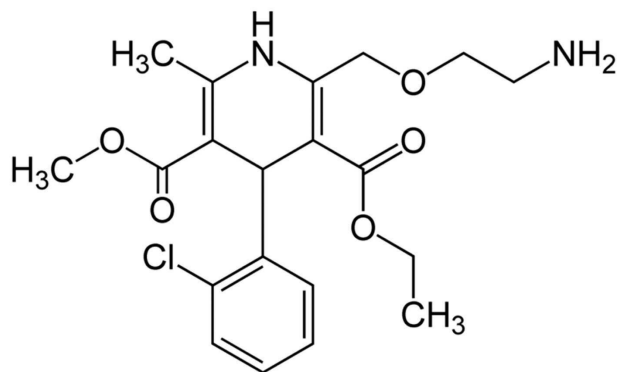
[0016] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] [화학식 1]



[0020]

[0021]

구체적으로, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 뇌종양의 예방 또는 치료를 목적으로 약학적 조성물에 포함시킬 수 있다.

[0022]

암로디핀(amlodipine)은 화학명(IUPAC명)이 (RS)-3-에틸-5-메틸-2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카복실레이트로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이다. 상기 암로디핀은 당업자가 공지된 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[0023]

본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐 아니라 이로부터 제조될 수 있는, 동일한 효능을 나타내는 용매화물, 수화물, 에스테르 및 입체이성질체도 모두 본 발명의 범주 내로 포함할 수 있다.

[0024]

본 발명에서, "약학적으로 허용가능한 염"은 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 물성을 손상시키지 않는 임의의 무기산 또는 유기산 또는 염기와 형성된 염을 의미한다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다.

[0025]

산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[0026]

이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0027]

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 제조할 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

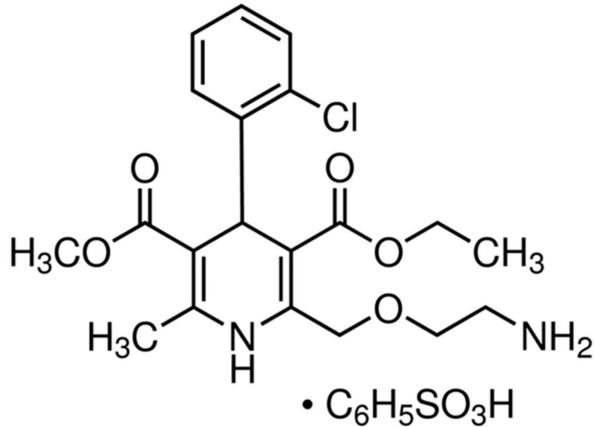
[0028]

암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 암로디핀에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이

트, 벤질술포네이트(베실레이트), 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[0029] 바람직하게는, 암로디핀의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르는 하기 화학식 2의 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)일 수 있다.

[0030] [화학식 2]



[0031]

[0032] 상기 암로디핀 베실레이트는 당업자가 공지된 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명의 일 실시예에서는 암로디핀이 다양한 뇌종양 세포주에서 세포증식 억제 활성을 나타낸 것을 확인하였다. 따라서, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르는 뇌종양의 예방 또는 치료에 유용하게 사용할 수 있으며, 나아가 테모졸로마이드에 내성을 보이는 교모세포종 암세포에도 효과적으로 작용할 수 있다.

[0034] 본 발명에서 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 뇌종양의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 포함하며, "치료"는 본 발명의 조성물에 의해 뇌종양에 의한 증세가 호전되거나 이렇게 변경되는 모든 행위를 포함한다.

[0035] 본 발명에서, "뇌종양(brain tumor)"은 뇌 및 중추신경계에서 발생하는 종양으로서 "뇌암(brain cancer)"과 혼용하여 사용될 수 있다. 상기 뇌종양은 암은 일차성 뇌종양(primary brain tumor) 또는 전이성 뇌종양(metastatic brain tumor)일 수 있다.

[0036] 또한 뇌종양은 세포타입, 형태학(morphology), 세포유전학(cytogenetics), 분자유전학(molecular genetics), 면역표지자(immunologic markers), 및/또는 이들의 조합에 의해 종종 분류된다. 예를 들어, 상기 뇌종양은 신경상피종양(neuroepithelial tumors)(예를 들어, 아교세포종양(glioma), 신경세포(neuronal) 및 혼합된 신경세포-아교세포 종양(mixed neuronal-glioma), 및 비아교세포종양(nonglioma)), 수막종(meningeal tumors), 종자세포종양(germ cell tumors), 안장영역 종양(sellar region tumors), 원발성 중추신경계 임파종(primary CNS lymphoma), 중추신경계에 영향을 미치는 말초신경(peripheral nerves) 종양, 불확실한 조직발생(histogenesis) 종양 및 전이성 종양(metastatic tumors)으로 분류될 수 있다. 세계보건기구에 의한 뇌종양의 분류는 종양의 조직학적 특징에 근거한 악성의 스케일에 따라 중추신경계 종양을 분류한다.

[0037] 대부분의 보편적인 일차성 뇌종양(primary brain tumors)은 역형성 성상세포종(anaplastic astrocytomas) 및 교모세포종(glioblastomas)으로, 대략적으로 38%의 일차성 뇌종양을 차지하고, 수막종(meningiomas) 및 다른 중배엽성 종양(mesenchymal tumors)은 대략 27%의 일차성 뇌종양을 차지한다. 다른 보편적인 일차성 뇌종양은 뇌하수체 종양(pituitary tumors), 신경초종(schwannomas), 중추신경계 임파종(CNS lymphoma), 희소돌기아교세포

종(oligodendrogliomas), 상의세포종(ependymomas), 저등급 성상세포종(low-grade astrocytomas) 및 수모세포종(medulloblastomas)을 포함한다. 부가적인 특별한 일차성 뇌종양은 성상세포종 종양(astrocytic tumors), 모양세포성 성상세포종(Pilocytic astrocytoma), 미만성 별아세포종(diffuse astrocytomas), 다형성 황색성상세포종(pleomorphic xanthoastrocytomas), 상의하 거대세포 성상세포종(subependymal giant cell astrocytomas), 회소돌기아교세포 종양(oligodendroglial tumors), 회소돌기아교세포종(oligodendrogliomas), 역형성 회소돌기아교세포종(anaplastic oligodendrogliomas), 회소돌기성상세포종(oligoastrocytomas), 역형성 회소돌기성상세포종(anaplastic oligoastrocytomas), 점액성 유두상 상의세포종(myxopapillary ependymomas), 상의하세포종(subependymomas), 뇌실상의세포종(ependymomas), 역형성 뇌실상의세포종(anaplastic ependymomas), 아스트로블라스토마(astroblastomas), 제3뇌실의 척삭모양 신경아교종(chordoid gliomas of the third ventricle), 대뇌 신경교종증(gliomatosis cerebris), 글랭글리오사이토마스(gliangliocytomas), 결합조직생성 유아별세포종(desmoplastic infantile astrocytomas), 결합조직생성 유아신경절교종(desmoplastic infantile gangliogliomas), 태생기발육부전 신경상피종(dysembryoplastic neuroepithelial tumors), 중심성 신경세포종(central neurocytomas), 소뇌지방신경세포종(cerebellar liponeurocytomas), 부신경절종(paragangliomas), 상의모세포종(ependymoblastomas), 수모세포종(medulloblastomas), 천막위 원시신경외배엽성 종양(supratentorial primitive neuroectodermal tumors), 맥락막종 유두종(choroids plexus papilloma), 송과체세포종(pineocytomas), 피네오블라스토마(pineoblastomas), 중등도 분화형의 솔방울샘 실질 종양(pineal parenchymal tumors of intermediate differentiation), 혈관주위세포종(hemangiopericytomas), 멜라닌 세포성 병변(melanocytic lesions), 생식세포종양(germ cell tumors), 안장영역의 종양(tumors of the sellar region), 두개인두종(craniopharyngioma), 혈관모세포종(capillary hemangioblastoma), 및 일차성 중추신경계 임파종(primary CNS lymphoma)을 포함한다.

[0038] 본 발명에서 상기 교모세포종은 전신경 아류형(proneural subtype), 간엽성 아류형(mesenchymal subtype), 고전적 아류형(classical subtype) 또는 신경형 아류형(neural subtype)일 수 있다.

[0039] 전이성 뇌종양(Metastatic brain tumors)은 적어도 10 대 1 정도로 원발성 뇌종양보다 수적으로 우세하며, 전형적으로 뇌로 전이하는 일차성 폐, 유방, 흑색종 또는 결장 암들의 결과로서 발생한다. 뇌로 전이하는 암들은 70%가 넘는 증례에서 다발성 뇌전이(multiple brain metastases)의 결과로 나타난다.

[0040] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 포함하는 약학적 조성물은, 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가할 수 있다.

[0041] 본 발명에서, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 생물체를 자극하지 않으면서, 주입되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 포함한다. 본 발명에 사용 가능한 상기 담체의 종류는 특별히 제한되지 아니하며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되고 약학적으로 허용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예로는, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사 용액, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다. 또한, 필요한 경우 항산화제, 완충액 및/또는 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가하여 사용할 수 있다.

[0042] 상기 조성물에 포함되는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 조성물 총 중량에 대하여 0.01 중량% 내지 50.0 중량%로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 10 중량%일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0043] 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 동결 건조제 및 좌제으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용

될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 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.

[0044] 또한 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텍솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 뇌종양의 의심개체에 투여하는 단계를 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0046] 상기 약학적 조성물은 뇌종양의 예방 또는 치료를 위하여 약학적으로 뇌종양의 의심개체에 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

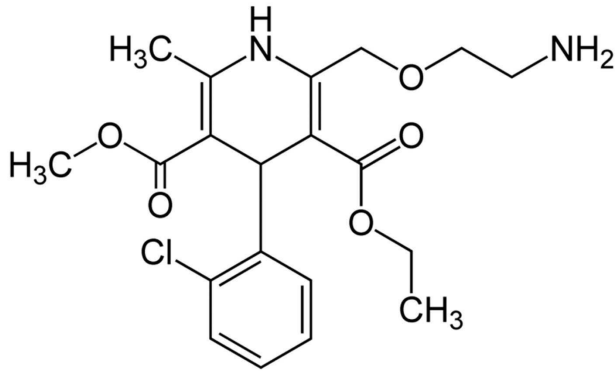
[0047] 본 발명에서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 테모졸로마이드와 같은 종래의 치료제와 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르며, 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으나, 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg의 양, 바람직하게는 0.05 내지 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0048] 본 발명에서 상기 뇌종양의 의심개체는 뇌종양이 발병하였거나 발병할 수 있는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 어떤 개체이든 적용가능하다. 구체적으로, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 모르모트, 랫트, 마우스, 소, 양, 돼지, 염소 등과 같은 비인간동물 및 인간을 포함한 모든 동물을 포함하며, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 뇌종양 의심 개체에 투여함으로써, 개체를 효율적으로 치료할 수 있다. 뇌종양에 대해서는 상기에서 설명한 바와 같다.

[0049] 본 발명에서, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 뇌종양 의심 개체에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다. 구체적으로, 주사를 통한 비경구 투여 방식으로 투여될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0050] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0051] [화학식 1]



[0052]

[0053] 구체적으로, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 뇌종양의 예방 또는 개선을 목적으로 건강기능식품 조성물에 포함시킬 수 있다.

[0054] 상기 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 및 뇌종양에 대해서는 상기에서 설명한 바와 같다.

[0055] 본 발명에서, "개선"은 상기 조성물을 이용하여 뇌종양의 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 포함한다.

[0056] 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 목적에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 바람직하게는 15 중량부 이하, 보다 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가할 수 있다. 그러나, 건강 조절 및 위생을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다.

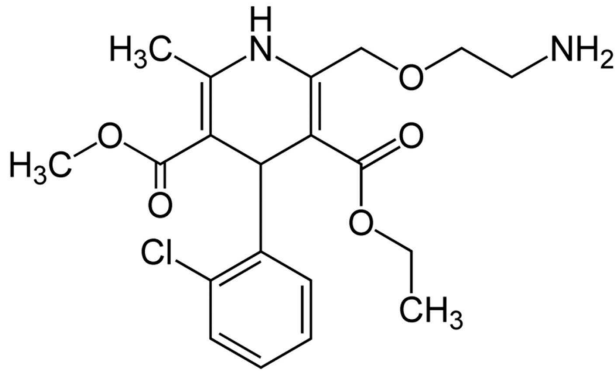
[0057] 본 발명의 조성물을 포함할 수 있는 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한은 없으며, 구체적인 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있고, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함할 수 있으며, 동물을 위한 사료로 이용되는 식품을 포함할 수 있다.

[0058] 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, 수크로스 및 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 0.04 g, 보다 바람직하게는 0.02 내지 0.03 g 일 수 있다. 상기 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제 및 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제일 수 있다.

[0059] 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.

[0060] 또 하나의 양태로서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 유효성분으로 포함하는, 뇌종양의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.

[0061] [화학식 1]



[0062]

[0063] 구체적으로, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 뇌종양의 예방 또는 개선을 목적으로 사료 조성물에 포함시킬 수 있다.

[0064] 상기 화합물, 약학적으로 허용가능한 염 및 뇌종양에 대해서는 상기에서 설명한 바와 같다.

[0065] 본 발명에서, "사료"는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 포함한다. 상기 사료 조성물은 사료 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 사료 첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당한다.

[0066] 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 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 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

### 발명의 효과

[0067] 본 발명에 따른 암로디핀(Amlodipine)이 종래의 뇌종양 치료제인 테모졸로마이드보다 낮은 농도에서도 동등하거나 우수한 교모세포종 암세포에 대한 증식 억제효과를 나타낼 뿐만 아니라, 테모졸로마이드에 내성을 보이는 교모세포종 암세포에 대하여도 효과적으로 작용하므로, 새로운 뇌종양 치료제의 유효성분으로 유용할 수 있다.

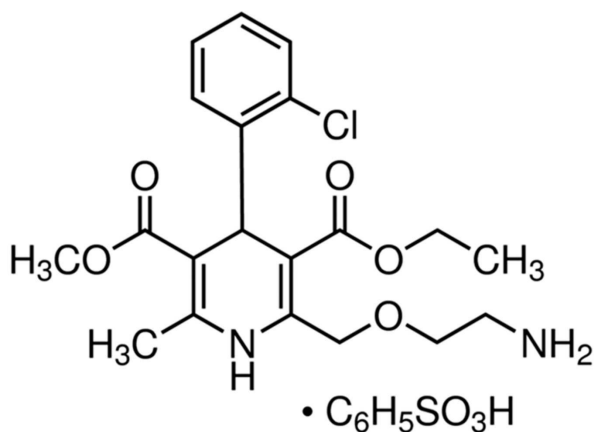
### 도면의 간단한 설명

[0068] 도 1은 뇌종양 세포주(cell line)에서 테모졸로마이드와 암로디핀을 처리하였을 때의 교모세포종의 증식 억제율을 나타낸 도이다. U87, U251, T98G, A172이 뇌종양 세포주이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

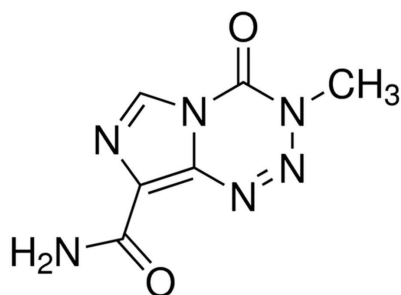
[0070] 실시예 1: 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)의 준비



[0071]

[0072] 암로디핀 베실레이트를 Sigma-Aldrich사(제품번호: A5605)로부터 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

[0073] 비교예 1: 테모졸로마이드(temozolomide)의 준비



[0074]

[0075] 테모졸로마이드를 Sigma-Aldrich사(제품번호: T2577)로부터 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

[0076] 실험예 1: 세포 증식 억제 효과 측정

[0077] 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물(암로디핀 베실레이트)이 교모세포종 암세포의 증식을 억제하는 효과를 알아보기 위하여 다음과 같이 WST-1 방법으로 측정하였다[[http://www.roche-applied-science.com/PROD\\_INF/MANUALS/CELL\\_MAN/apoptosis\\_087\\_088.pdf](http://www.roche-applied-science.com/PROD_INF/MANUALS/CELL_MAN/apoptosis_087_088.pdf)].

[0078] 구체적으로, 한국세포주은행으로부터 뇌종양 세포주(cell line)로서 T98G, U251, A172, U87을 96-웰(well) 배양용기에 각각 웰 당  $1.0 \times 10^3$  내지  $2.0 \times 10^3$  개씩 분주하고 배지를 채워 100  $\mu$ l로 채운 후, 24시간동안 배양하였다. 이중 T98G와 U87은 테모졸로마이드에 대한 내성을 보이는 세포주이다.

[0079] 1) 웰 당  $1.0 \times 10^3$ : T98G

[0080] 2) 웰 당  $2.0 \times 10^3$ : U251, U87, A172

[0081] 24시간동안 배양된 세포에 암로디핀 베실레이트를 10  $\mu$ M 및 50  $\mu$ M의 농도로 각각 처리한 후, 추가로 72시간 동안 세포를 배양하였다. 이 때 화합물의 용매인 DMSO의 농도는 0.2%를 초과하지 않게 하였다. 용매인 DMSO를 음성 대조군으로 사용하고, 테모졸로마이드를 양성 대조군으로 사용하였으며, 테모졸로마이드 농도를 10  $\mu$ M로 사용한 것을 제외하고는 암로디핀 베실레이트와 동일한 방식으로 처리하였다. 72시간 배양한 후에 WST 시약을 10  $\mu$ l씩 가한 후에 2시간 반응시키고 450 nm에서의 흡광을 측정하여 화합물의 세포 증식 억제 정도를 평가하였다.

[0082] 그 결과 도 1에 나타난 바와 같이, 암로디핀 베실레이트는 모든 뇌종양 세포주 모두에서 세포증식을 억제하였고, 양성 대조군인 테모졸로마이드에 반응을 나타내지 않는 T98G 세포주(테모졸로마이드 내성 세포주)에 대해서도 효과를 나타내었으며, 특히 50  $\mu$ M의 농도로 처리한 경우에는 세포증식이 거의 일어나지 않음을 확인하였다.

[0083] 이는, 본 발명에 따른 암로디핀이 테모졸로마이드보다 낮은 농도에서도 동등하거나 우수한 교모세포종 암세포에 대한 증식 억제효과를 나타내고, 테모졸로마이드에 내성을 보이는 교모세포종 암세포에도 효과적으로 작용할 수 있음을 시사한다. 따라서, 본 발명의 암로디핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 에스테르는 뇌종양 또는 테모졸로마이드에 대한 내성을 갖는 뇌종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 유효성분으로 유용할 수 있다.

#### [0084] 제제예 1: 산제의 제조

[0085] 1포 중

[0086] - 암로디핀\* 20mg

[0087] - 유당 100mg

[0088] - 탈크 10mg

[0089] (\*는 암로디핀 뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 에스테르를 포함함. 이하 동일)

[0090] 통상의 산제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

#### [0091] 제제예 2: 정제의 제조

[0092] 1정 중

[0093] - 암로디핀\* 10 mg

[0094] - 옥수수전분 100 mg

[0095] - 유당 100 mg

[0096] - 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0097] 통상의 정제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 후 타정하여 정제를 제조하였다.

#### [0098] 제제예 3: 캡셀제의 제조

[0099] 1캡셀 중

[0100] - 암로디핀\* 10.0 mg

- [0101] - 결정성 셀룰로오스 3.0 mg
- [0102] - 락토오스 14.8 mg
- [0103] - 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg
- [0104] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0105] **제제예 4: 주사제의 제조**
- [0106] 1 앰플 중(2 ml)
- [0107] - 암로디핀\* 10 mg
- [0108] - 만니톨 180 mg
- [0109] - 주사용 멸균 증류수 2974 mg
- [0110] -  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  26 mg
- [0111] 통상의 주사제 제조방법에 따라 주사용 멸균 증류수에 상기의 성분들을 혼합한 후 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량이 되도록 주사제를 제조하였다.
- [0112] **제제예 5: 액제의 제조**
- [0113] 100 ml 중
- [0114] - 암로디핀\* 10 mg
- [0115] - 이성화당 10 g
- [0116] - 만니톨 5 g
- [0117] - 정제수 적량(to 100 ml)
- [0118] 통상의 액제 제조방법에 따라 정제수에 상기 성분들을 혼합한 후 정제수를 가하여 총 부피를 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조하였다.
- [0119] 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

