



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0090367
(43) 공개일자 2021년07월20일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 35/64</i> (2015.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 25/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 25/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 35/64</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/137</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-0003494
 (22) 출원일자 2020년01월10일
 심사청구일자 2020년01월10일</p> | <p>(71) 출원인
 경희대학교 산학협력단
 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
 김선광
 서울특별시 동작구 동작대로29길 119 101동 1302호 (사당동, 극동아파트)</p> <p>이대현
 서울특별시 동대문구 경희대로1가길 11 (회기동)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한얼</p> |
|--|---|

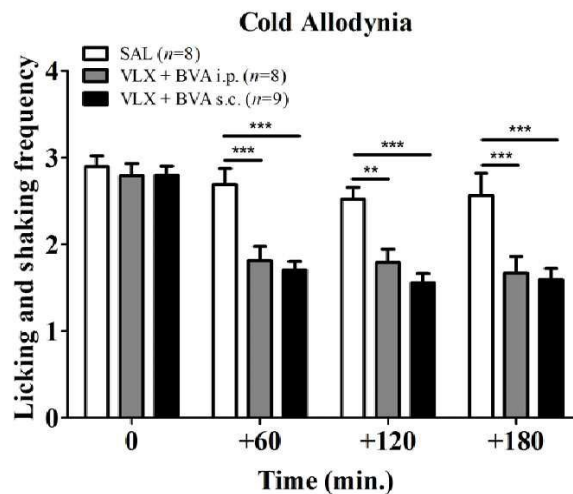
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료용 조성물 및 이를 이용한 치료방법**

(57) 요약

본 발명은 봉독 및 벤라팍신을 병용투여하는, 항암제, 특히 파클리탁셀에 의해 유도되는 통증의 예방 또는 치료용 조성물 및 이를 이용한 치료방법에 관한 것으로, 본 발명에 따라 봉독 및 벤라팍신을 병용투여하는 경우, 항암제, 특히 파클리탁셀에 의한 이질통을 예방 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61P 25/02 (2018.01)

A61P 25/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20190062
부처명	한국연구재단(통합)
과제관리(전문)기관명	한국연구재단(학술진흥)
연구사업명	원천기술개발사업/바이오·의료기술개발사업
연구과제명	[원천, 차세대바이오 1단계 3/3] 항암제 통증 및 암성 악액질 완화 통합 치료기술 연
구	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2017.06.30 ~ 2022.06.29

명세서

청구범위

청구항 1

봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 조성물 전체 중량에 대하여, 봉독은 1 내지 50 중량% 및 벤라팍신은 50 내지 99 중량%를 포함하는 것인, 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 1 내지 100mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 항암제는 탁산계 항암제인, 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항암제는 파클리탁셀인, 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 이질통의 예방 또는 치료 효과는 척수의 α_2 아드레너지적 수용체(α_2 adrenergic receptor)에 의해 매개되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

봉독 및 벤라팍신을 인간을 제외한 개체에 병용투여하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 병용투여는 봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여하는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 병용투여는 봉독 약침 및 벤라팍신을 동시, 순차적으로, 또는 개별적으로 투여하는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 봉독은 0.1 내지 3mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 벤라팍신은 5 내지 70mg/kg의 용량으로 투여되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 봉독 약침은 족삼리혈자리(ST36)에 피하 주사되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 벤라팍신은 복강 내 주사되는 것인, 이질통의 예방 또는 치료방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 봉독 및 벤라팍신을 병용투여하는, 항암제, 특히 파클리탁셀에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료용 조성물 및 이를 이용한 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 통증 반응은 조직의 손상을 줄이려는 생리학적 반응으로 급성 통증의 존재는 생체를 보호하려는 정상적인 반응으로 해석된다. 그러나 일부 통증은 말초 통증수용체의 적절한 자극 없이 신경계 내에서 유발되는데, 이것을 신경병성 통증(neuropathic pain)이라고 한다(J Korean Med Assoc 2008; 51(12): 1139 - 1148). 신경병성 통증은 일단 발생하게 되면 통증전달 신경세포체의 염증반응으로 인한 지속적 흥분, 척수뿔 혹은 그 이상에서의 사이신경세포, 교세포와 그 세포들 사이의 시냅스의 구조적 변화 등으로 매우 극심한 만성 통증으로 발전하게 된다.

[0004] 신경병증성 통증은 외부의 자극이 없이도 자발적으로 발생하는 자발성 통증(spontaneous pain), 통상적으로 통증을 유발하는 자극에 대해 더 심한 통증을 느끼는 통각과민(hyperalgesia), 정상에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대해서도 심한 통증을 일으키는 이질통(allodynia)이 있다. 이러한 신경병증성 통증은 체성감각성 신경계(말초신경 등)의 손상, 또는 화학항암요법(항암제 등)에 의한 부작용으로 인해 발생하는 경우가 많다.

[0005] 이질통에는 기계적 자극에 의한 통증(기계적 이질통)과 냉 자극에 의한 통증(냉 이질통) 등 여러 종류가 있으며, 이를 유발하는 항암제에 따라 기계적 이질통과 냉 이질통 등을 유발하는 정도가 상이할 수 있다(J. Immunol. 249:9-17, 2002). 항암제에 의해 유발되는 이질통은 발생하면 치료가 어렵고, 약물사용을 중단하더라도 몇 주 내지 몇 개월간 통증이 지속되며, 때로는 몇 년간 지속되는 경우도 있다. 이에 따라, 항암제를 사용하여 암치료시에는, 이질통을 적절하게 억제하는 것이 상기 약물의 강력한 항암 효과를 활용하는데 매우 중요한 관점이 되고 있다.

[0006] 이질통을 비롯한 신경병증성 통증에 적용하는 기존의 진통제(예: 가바펜틴, 항우울제, 몰핀 등)는 효과가 미약하거나 효과가 있더라도 또다른 부작용(예: 어지러움, 메스꺼움, 자살충동, 가려움증 등)이 존재하기 때문에 아직 확실한 치료제는 없는 상황이다.

[0007] 이에, 황기 및 당귀의 혼합 생약제 추출물을 유효성분으로 하는, 항암제 투여에 의해 유발되는 부작용 치료용 조혈 촉진제(한국등록특허 제10-697212호), 백두옹 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제 투여로 인한 신장독성 억제용 조성물(한국등록특허 제10-1133837호), 반하 및 황금 생약 추출물을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용의 경감용 조성물(한국등록특허 제10-1350143호) 등에는 항암제의 부작용으로 유발되는 이질통에 적

용하기 위한 다양한 조성물들이 개시되어 있다. 그러나, 이들 부작용 억제 효과는 대부분 항암제의 항암 활성에 간섭하여, 상기 항암 활성을 일정 부분 감소시킨다는 문제점이 있다.

[0008] 한편, 봉독(bee venom)은 벌의 독낭에 들어있는 것으로, 약 40여 가지의 물질로 이루어져 있다. 봉독 성분에 따른 작용과 기전, 봉독의 과민성과 독성, 면역요법 및 관절염, 단순포진, 다발성 경화증, 종양 등의 질병 치료 등에 대한 연구가 보고되고 있으며, 봉독은 특히 항균 효과와 세포 손상개선 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 항암제 투여에 의한 이질통 예방, 개선, 또는 치료 용도에 대해서는 알려진 바 없다.

[0009] 벤라팍신(venlafaxine)은 선택적 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)로, 소용량에서는 세로토닌을 억제시키고 고용량에서는 세로토닌과 노르에피네프린을 억제시키는 것으로 알려져 있다. 이를 투여받은 환자의 5%에서는 심전도 변화가 발견되므로 심혈관계 이상환자에서는 주의가 필요하다.

[0010] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 항암제에 의해 유발되는 이질통을 예방 또는 치료하여, 보다 안전한 암치료를 도모할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 연구 노력한 결과, 봉독 및 벤라팍신의 병용투여가 항암제, 특히 파클리탁셀에 의한 이질통을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 하나의 목적은 봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 하나의 목적은 봉독 및 벤라팍신을 인간을 제외한 개체에 병용투여하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 이하에서는, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0016] 한편, 본 발명에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.

[0017] 또한, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 통상의 실험만을 사용하여 본 발명에 기재된 본 발명의 특정 양태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있다. 또한, 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0019] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 하나의 양태로서 봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0020] 본 발명에서 용어, "봉독(bee venom)"은 벌의 독낭에 들어있는 것으로, 약 40여 가지의 물질로 이루어져 있으며 멜리틴(melittin), 아파민(apamin), MCD-펩티드 등을 포함하는 폴리펩티드, 포스포리파아제 A2(phospholipase A2; PLA2) 등을 포함하는 효소, 생리학적으로 활성화된 아민(physiologically active amines), 히스타민(histamine), 도파민(dopamine), 노르아드레날린(noradrenaline) 등을 포함하는 비펩타이드 성분 등으로 구성되어 있다. 봉독 성분에 따른 작용과 기전, 봉독의 과민성과 독성, 면역요법 및 관절염, 단순포진, 다발성 경화증, 종양 등의 질병 치료 등에 대한 연구가 보고되고 있으며, 봉독은 특히 항균 효과와 세포 손상개선 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 항암제 투여에 의한 이질통 예방, 개선, 또는 치료 용도에 대해서는 알려진 바 없다.

[0022] 본 발명에서 용어, "벤라팍신(venlafaxine)"은 선택적 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 차단제(serotonin

norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)로, 소용량에서는 세로토닌을 억제시키고 고용량에서는 세로토닌과 노르에피네프린을 억제시키는 것으로 알려져 있다.

- [0024] 본 발명에서 용어, "항암제"는 암의 예방제 및 치료제로써, 상기 암의 예로는 폐암(예, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예, 췌관암, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예, 유두 선암, 점액성 선암, 선편평상피암종), 십이지장암, 소장암, 대장암(예, 결장암, 직장암, 항문암, 가족성 대장암, 유전성 비용종증 대장암, 소화관 간질 종양), 유방암(예, 침윤성 유관암, 비침윤성 유관암, 염증성 유방암), 난소암(예, 상피성 난소암종, 고환의 배세포 종양, 난소성 배세포 종양, 난소 저악성도 종양), 고환 종양, 전립선암(예, 호르몬-의존성 전립선암, 호르몬-비의존성 전립선암), 간암(예, 간세포암, 원발성간암, 간외 담관암), 갑상선암(예, 갑상선 수질암종), 신장암(예, 신세포암종, 신우와 요관의 이행 상피암종), 자궁암(예, 자궁경부암, 자궁체암, 자궁 육종), 뇌종양(예, 수모세포종, 신경교종, 송과체 성세포종양, 모양세포성 성세포 종, 미만성 성세포종, 퇴행성성 성세포종, 뇌하수체 선종), 망막모세포종, 피부암(예, 기저세포암, 악성 흑색종), 육종(예, 횡문근육종, 평활근육종, 연조직 육종), 악성 골종양, 방광암, 혈액암(예, 다발성 골수종, 백혈병, 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수 증식 질환), 원발 미상 암 등, 말초 신경 장애를 부작용으로서 야기 하는 암을 포함할 수 있다.
- [0025] 상기 항암제의 예로는 탁산계 항암제(예, 파클리탁셀 (택솔), 도세탁셀), 알칼로이드계 항암제(예, 빈크리스틴, 빈블라스틴), 백금계 제제(예, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 분자 표적 약물(molecular targeted drug)(예, 보르테조미드) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 진술한 항암제 중에서, 파클리탁셀, 빈크리스틴, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 보르테조미드는 현 저한 부작용으로서 신경병증성 통증인 이질통을 갖는 작용제로서 알려져 있다(J. Clin Oncol. 24:1633-1642, 2006; Neurotoxicology, 27:992-1002, 2006; British Journal of Haematology, 127, 165-172, 2004).
- [0027] 본 발명에서 용어, "이질통(allodynia)"은 정상에서 통증을 유발하지 않는 약한 자극에 대해서도 심한 통증을 일으키는 상태, 증상, 또는 질환을 의미하며, 신경병증성 통증 중 하나이다. 이질통에는 기계적 자극에 의한 통증(기계적 이질통)과 냉 자극에 의한 통증(냉 이질통) 등 여러 종류가 있으며, 항암제로 인해 유발되는 이질통의 경우, 항암제에 따라 기계적 이질통과 냉 이질통 등을 유발하는 정도가 상이할 수 있다(J. Immunol. 249:9-17, 2002).
- [0028] 본 발명에 있어서, 상기 이질통은 탁산계 항암제로부터 유도되는 것일 수 있고, 구체적으로는 파클리탁셀로부터 유도되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0030] 본 발명의 약학 조성물은 항암제에 의한 이질통의 "예방(prevention)" 및/또는 "치료(treatment)"의 목적을 갖는다. 예방적 목적에 있어, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명에 기술된 질환, 장애, 또는 상태를 가지고 있거나 발병 위험이 있는 것으로 의심되는 개체에 적용된다. 즉, 항암제 투여가 예정되어 있거나 항암제 투여에 따라 이질통의 발병 위험이 있는 개체에게 적용될 수 있다. 치료적 목적에 있어, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명에 기술된 장애를 이미 앓고 있는 환자와 같은 개체에 본 발명에 기술된 질병, 장애, 또는 상태의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키기 위해 적용된다. 이러한 적용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 심각도 및 경과, 이전의 치료, 개체의 건강 상태와 약물에 대한 반응성, 및 의사 또는 수의사의 판단에 따라 달라질 것을 것이다.
- [0031] 본 발명에서 용어, "개체"는 항암제 투여가 예정되어 있거나, 항암제가 투여되어 이질통이 발병하였거나 발병할 수 있는 개체이면 특별히 한정되지 않는다, 예를 들면, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 모르모트, 랫트, 마우스, 소, 양, 돼지, 염소 등과 같은 비인간동물, 조류 및 어류 등 어느 것이나 적용할 수 있으며, 본 발명의 약학 조성물을 항암제에 의한 이질통의 의심 개체에 투여함으로써, 개체를 효율적으로 치료할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 이때, 포함되는 본 발명의 유효성분인 봉독 및 벤라팍신의 함량은 특별히 제한되지 않으나, 조성물 전체 중량에 대하여 봉독은 1 내지 50 중량% 및 벤라팍신은 50 내지 99 중량%를 포함하는 것일 수 있고, 구체적으로는 봉독 1 내지 3 중량% 및 벤라팍신 96 내지 98 중량%를 포함할 수 있다.

- [0034] 상기 약학 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 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 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 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. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 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 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0036] 상기 약학 조성물은 개체에 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.
- [0037] 본 발명에서 용어, "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 약학 조성물에 포함되는 봉독 또는 벤라팍신은 혼합물의 형태로 병용투여하거나, 개별 치료제로 투여할 수 있고, 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있으며, 종래의 치료제와 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 또한, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르며, 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다.
- [0038] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물은 1 내지 100mg/kg의 용량으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 상기 투여의 방식은 당업계의 통상적인 방법이라면 제한없이 포함한다. 예를 들어, 경구, 복강, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 상기 조성물의 이질통에 대한 예방 또는 치료 효과는 척수의 α_2 아드레너직 수용체(α_2 adrenergic receptor)에 의해 매개되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0043] 본 발명은 다른 하나의 양태로서, 봉독 및 벤라팍신을 인간을 제외한 개체에 병용투여하는, 항암제에 의해 유도되는 이질통의 예방 또는 치료방법을 제공한다.
- [0044] 여기에서 사용된 용어는 전술한 바와 같다.
- [0046] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 치료 요법의 개별 성분들을 도입하는 것을 의미하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [0047] 본 발명에서 용어, "병용투여"는 치료 요법의 개별 성분들을 동시, 순차적으로, 또는 개별적으로 투여하는 방식을 의미한다. 구체적으로, 2 이상의 약물을 동시에 또는 순차적으로 투여하거나, 또는 일정한 또는 정해지지 않은 간격으로 교대로 투여하는 등의 방법으로 병용 치료 효과를 얻는 것으로, 상기 동시에 투여하는 것은 2 이상의 약물을 혼합하여 투여하거나, 개별적으로 동시에 투여하는 것을 의미하는 것일 수 있다. 상기 병용투여는 이에 제한되는 것은 아니나, 예를 들면, 반응 정도, 반응 속도, 질병 진행까지의 기간 또는 생존 기간을 통해 측정된 효능이 병용투여되는 성분 중 하나 또는 나머지를 통상적인 용량으로 투약하여 얻을 수 있는 효능보다 치

료학적으로 우수하면서 상승 효과를 제공할 수 있는 것으로 정의될 수 있다.

- [0048] 본 발명의 목적상, 상기 병용투여는 봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여하거나, 또는 봉독 약침 및 벤라팍신을 동시, 순차적으로, 혹은 개별적으로 투여하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0049] 상기 봉독 또는 벤라팍신은 각각 개체에 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.
- [0050] 본 발명에 있어서, 상기 봉독은 0.1 내지 3mg/kg, 구체적으로는 0.25 내지 2.5mg/kg, 보다 구체적으로는 1mg/kg의 용량으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0051] 또한, 상기 벤라팍신은 5 내지 70mg/kg, 구체적으로는 10 내지 60mg/kg, 보다 구체적으로는 40mg/kg의 용량으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0052] 상기 투여의 방식은 전술한 바와 같이, 당업계의 통상적인 방법이라면 제한없이 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구, 복강, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0053] 상기 봉독 약침은 족삼리혈자리(ST36)에 피하 주사되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 혈자리에 피하 주사하는 것은 한의학에서 사용하는 치료 방법일 수 있다.
- [0054] 상기 벤라팍신은 복강 내 주사되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0056] 본 발명의 일 실시예에서는 파클리탁셀로 인해 이질통이 유도된 동물 모델에 봉독 및 벤라팍신을 유효성분으로 포함하는 조성물을 피하 주사 또는 복강 내 주사하여 병용투여한 결과, 봉독 약침 단독 또는 벤라팍신 단독 투여에 비해 냉 이질통 및 기계적 이질통을 현저히 완화시키는 것을 확인하였다.
- [0057] 또한, 파클리탁셀로 인해 이질통이 유도된 동물 모델에 봉독 약침을 피하 주사하고 벤라팍신을 복강 내 주사하여 병용투여한 결과, 봉독 약침 단독 또는 벤라팍신 단독 투여에 비해 냉 이질통 및 기계적 이질통을 현저히 완화시키는 것을 확인하였다.
- [0058] 즉, 본 발명에 따른 방법은 냉 이질통 또는 기계적 이질통을 유발하는 탁산계 항암제와 함께 병용될 시 통증 완화 효과를 나타낼 수 있어, 항암제의 부작용을 최소화할 뿐만 아니라, 항암활성을 극대화할 수 있다. 즉, 항암제의 단독 투여의 경우와 비교하여 항암 활성을 높일 수 있다.
- [0059] 본 발명에 따른 방법은 항암제 투여를 예정하고 있는 개체 또는 항암제 투여가 진행 중인 개체에게 적용되어, 이질통의 발생을 막거나 발생의 정도를 완화할 수 있음에 의의가 있다.

발명의 효과

- [0061] 본 발명에 따라 봉독 및 벤라팍신을 병용투여하는 경우, 항암제, 특히 파클리탁셀에 의한 이질통을 예방 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0063] 도 1은 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통 및 기계적 이질통의 측정 결과이다.
- 도 2는 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통 및 기계적 이질통에 대한 봉독 약침 투여 효과이다.
- 도 3은 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통 및 기계적 이질통에 대한 벤라팍신 투여 효과이다.
- 도 4는 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통에 대한 봉독 및 벤라팍신 혼합물의 투여 효과이다.
- 도 5는 파클리탁셀로 유도된 기계적 이질통에 대한 봉독 약침 및 벤라팍신 혼합물의 투여 효과이다.
- 도 6은 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통 및 기계적 이질통에 대한 봉독 약침 및 벤라팍신의 병용투여 효과이다.
- 도 7은 길항제 투여시의 파클리탁셀로 유도된 냉 이질통 및 기계적 이질통에 대한 봉독 약침 및 벤라팍신의 병용투여 효과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0066] 실시예 1. 파클리탁셀로 이질통이 유도된 동물 모델 제작

[0067] 6주령 C57 BL6 마우스를 우리에서 사료와 물을 자유롭게 급이하여 사육했다. 실내 온도는 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 유지하고 12시간 명암 주기를 유지하였다. 실험 전 1주일 동안 우리 안에서 적응시켰다. 본 발명에 설명된 모든 절차는 경희대학교 동물 보호 및 사용 위원회의 승인을 받았고(KHUASP[SE]-18-153), 국제 통증 연구 협회의 지침을 따랐다.

[0068] 이질통은 파클리탁셀(Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan)을 100% 에탄올 및 유화제(Kolliphor, BASF)를 1:1 중량비로 혼합한 용액에 용해시켜 6mg/mL의 농도로 제조하고 이를 PBS(phosphate buffered saline)에서 0.2mg/mL로 희석하여 사용하였다. 희석한 0.2mg/mL의 파클리탁셀을 2mg/kg의 용량으로 0일, 2일, 4일, 6일째의 총 4회에 걸쳐 복강 내 주사(총 8mg/kg 투여)하여 유발하였다. 대조군으로, 동일한 부피의 PBS가 복강 내 주사되었다.

[0070] 냉 이질통은 아세톤 10 μL 를 고무 튜브에 연결된 피펫을 통해 뒷 발바닥에 강하 처리한 후, 회피반응 차수로 표시하였다.

[0071] 기계적 이질통은 폰 프레이 필라멘트(bending force 0.4g)를 이용해 뒷 발바닥을 10회 찌른 후, 회피반응율로 표시하였다.

[0072] 각 테스트는 양쪽 뒷발바닥에서 모두 진행하고 데이터를 합산하여 나타내었다.

[0074] 그 결과, 도 1와 같이 파클리탁셀에 의해 냉 이질통 및 기계적 이질통이 유발되었으며, 냉 이질통은 10일째(D10)부터 16일째(D16)까지 관찰되었고(도 1a), 기계적 이질통은 7일째(D7)부터 16일째(D16)까지 관찰되었다(도 1b). 파클리탁셀이 투여되지 않은 군(vehicle)은 이질통이 유발되지 않았다.

[0076] 실시예 2. 봉독 및 벤라팍신 단독투여시 진통 효과 검정

[0077] 봉독(Sigma-aldrich Co., MO, USA)은 PBS에서 0.25, 1.0, 2.5mg/ml로 희석하고, 0.25, 1, 2.5mg/kg으로 투여될 수 있도록 20 μL 부피의 약침에 담지하였다. 봉독이 담지된 약침을 파클리탁셀이 투여된 후 10일째에서 16일째 사이에 이질통이 유발된 실시예 1의 동물 모델의 오른쪽 족삼리혈자리(ST36)에 피하 주사하고, 0, 120, 180분 후의 진통 효과를 확인하였다.

[0078] 벤라팍신은 생리식염수(Saline, 0.9% NaCl 용액)에서 1, 4, 6mg/mL로 희석하고, 파클리탁셀이 투여된 후 10일째에서 16일째 사이에 이질통이 유발된 실시예 1의 동물 모델에 10, 40, 60mg/kg으로 복강 내 주사한 후, 60, 120, 180분 후의 진통 효과를 확인하였다. 동물 모델 한 마리당 주사된 부피는 0.2mL였다.

[0080] 그 결과, 도 2와 같이 봉독 약침을 피하 주사한 동물 모델은 냉 이질통에서는 1, 2.5mg/kg 투여군에서 120분까지 진통 효과가 유지되었고, 저농도 그룹에서는 60분까지 유지되었다(도 2a). 기계적 이질통에서는 0.25, 1mg/kg 투여군에서 120분까지 진통 효과가 유지되었다(도 2b).

[0081] 또한, 도 3과 같이 벤라팍신을 복강 내 주사한 동물 모델은 40, 60mg/kg 투여군에서 냉 이질통은 120분까지 진통 효과가 유지되었고(도 3a), 기계적 이질통은 60분까지 진통 효과가 유지되었다(도 3b).

[0083] 실시예 3. 봉독 및 벤라팍신 병용투여시 진통 효과 검정

[0084] **3-1. 봉독 및 벤라팍신 혼합물 투여**

[0085] 파클리탁셀이 투여된 후 10일째에서 16일째사이에 이질통이 유발된 실시예 1의 동물 모델에 봉독 및 벤라팍신 혼합물을 41 mg/kg(봉독 1 mg/kg + 벤라팍신 40 mg/kg)의 용량으로 복강 내 주사(i.p.) 또는 실시예 1의 동물 모델의 오른쪽 족삼리혈자리(ST36)에 피하 주사(s.c.)하였다.

[0087] 그 결과, 도 4와 같이 봉독 및 벤라팍신 혼합물을 복강 내 주사(i.p.) 또는 혈자리에 피하 주사(s.c.)한 동물 모델은 냉 이질통에 대해 180분까지 진통 효과가 유지되었고, 복강 내 주사와 피하 주사 간 효과의 차이는 거의 없는 것을 확인하였다.

[0088] 또한, 도 5과 같이 봉독 및 벤라팍신 혼합물을 복강 내 주사(i.p.)한 동물 모델은 기계적 이질통에 대해 180분까지 진통 효과가 유지되었고, 혈자리에 피하 주사(s.c.)한 동물 모델은 120분까지 진통 효과가 유지되는 것으로 나타나, 기계적 이질통에 대해서는 복강 내 주사의 효과가 더 우수한 것을 확인하였다.

[0090] **3-2. 봉독 약침 및 벤라팍신 투여**

[0091] 파클리탁셀이 투여된 후 10일째에서 16일째사이에 이질통이 유발된 실시예 1의 동물 모델에 봉독 약침 1mg/kg을 혈자리 피하 주사(s.c.)하고 벤라팍신 40mg/kg을 복강 내 주사(i.p.)하여, 병용투여하였다.

[0093] 그 결과, 도 6과 같이 봉독 약침 단독투여군, 벤라팍신 단독투여군 그리고 봉독 약침 및 벤라팍신 병용투여군 모두 120분 시점까지 냉 이질통 및 기계적 이질통에 대한 진통 효과가 확인되었으나, 180분 시점에서는 병용투여군에서만 유의적인 효과가 나타났다.

[0095] **실시예 4. 봉독 및 벤라팍신 병용투여시의 진통 효과에 대한 기전 확인**

[0096] 파클리탁셀이 투여된 후 10일째에서 16일째사이에 이질통이 유발된 실시예 1의 동물 모델에 봉독 약침 1mg/kg 및 벤라팍신 40mg/kg을 병용투여하기 20분 전에 호흡 마취 상태에서 실험 동물의 척추강 내에 5 μ l 부피의 길항제(antagonist) 용액을 주사하였다(i.t. administration). 그리고 봉독 약침 및 벤라팍신 병용투여 후 60분 경과 시점에서 진통 효과를 확인하였다. 동물 모델당 주사된 길항제의 양은 α 1 아드레날린성 길항제 프라조신(α 1 adrenergic antagonist prazosin) 10 μ g, α 2 아드레날린성 길항제 이다옥산(α 2 adrenergic antagonist idazoxan) 10 μ g이었다. 길항제의 대조군으로, 동일한 부피의 생리식염수가 주사되었다.

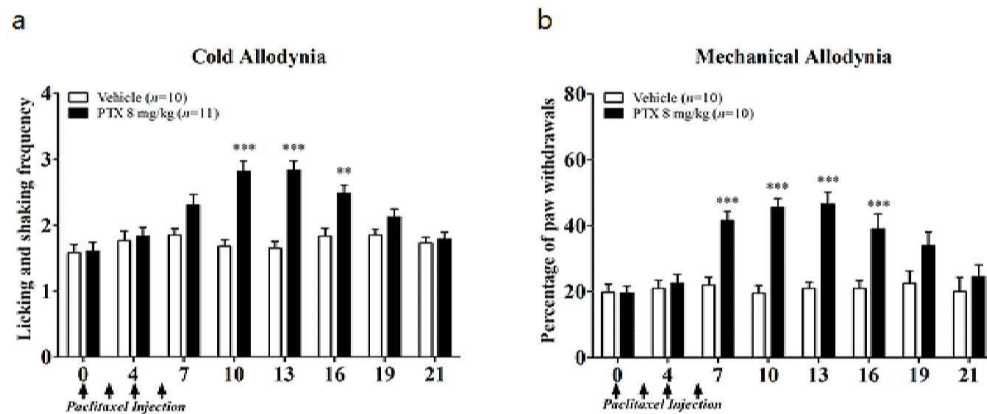
[0098] 그 결과, 도 7과 같이 생리식염수와 프라조신 투여군에서는 봉독 약침 및 벤라팍신 병용투여에 따른 진통 효과가 유의성있게 나타났으나, 이다옥산 투여군에서는 진통 효과가 나타나지 않았다.

[0099] 이는 봉독 약침 및 벤라팍신 병용투여에 따른 진통 효과가 척수의 α 2 아드레너직 수용체(α 2 adrenergic receptor)에 의해 매개되는 것임을 시사하였다.

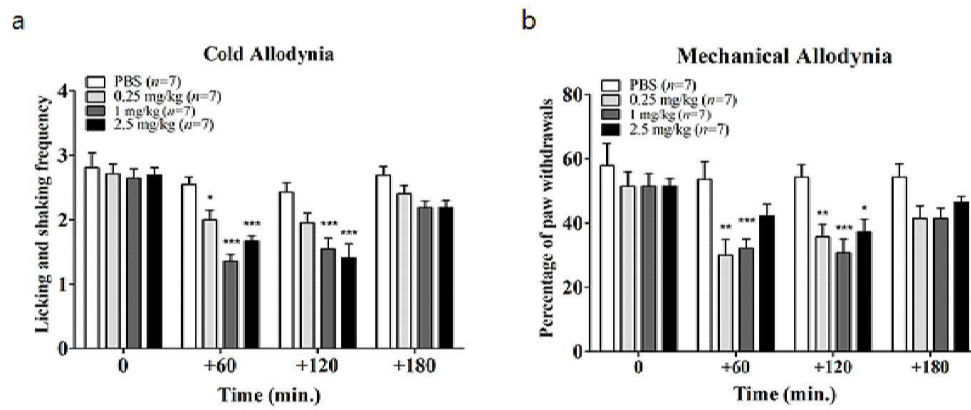
[0101] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

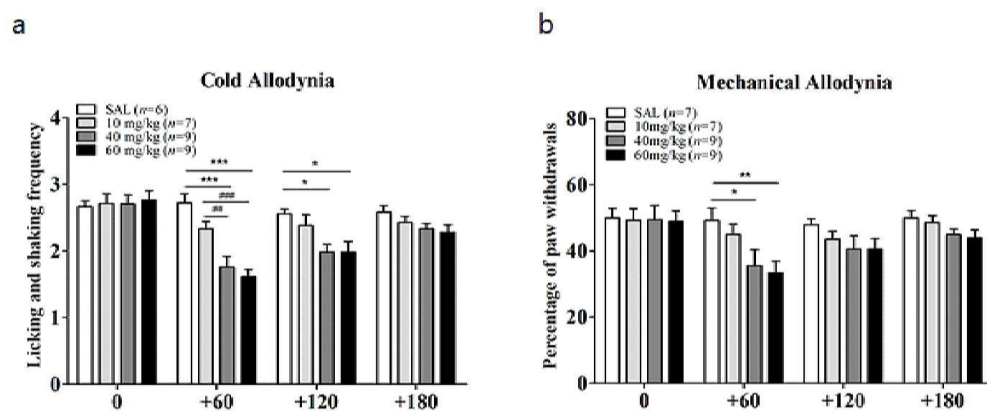
도면1



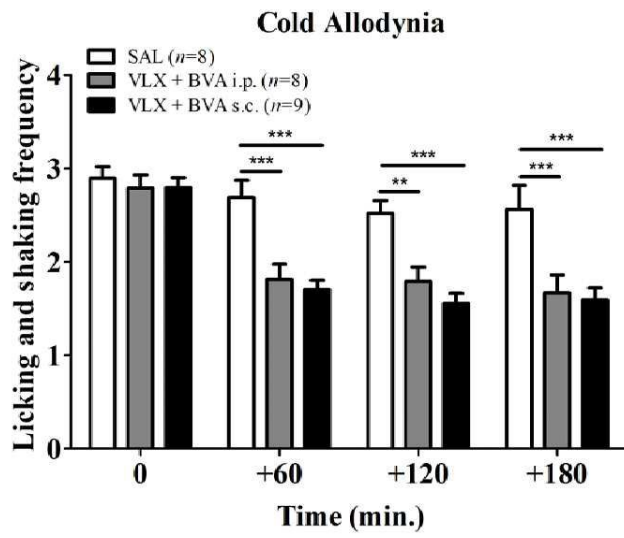
도면2



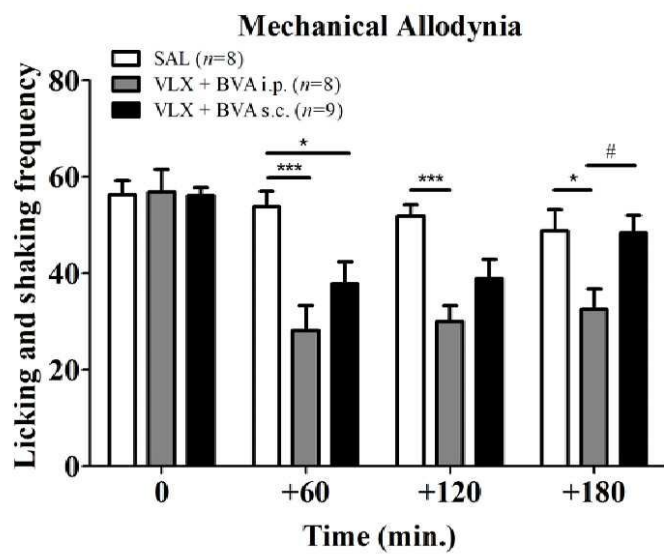
도면3



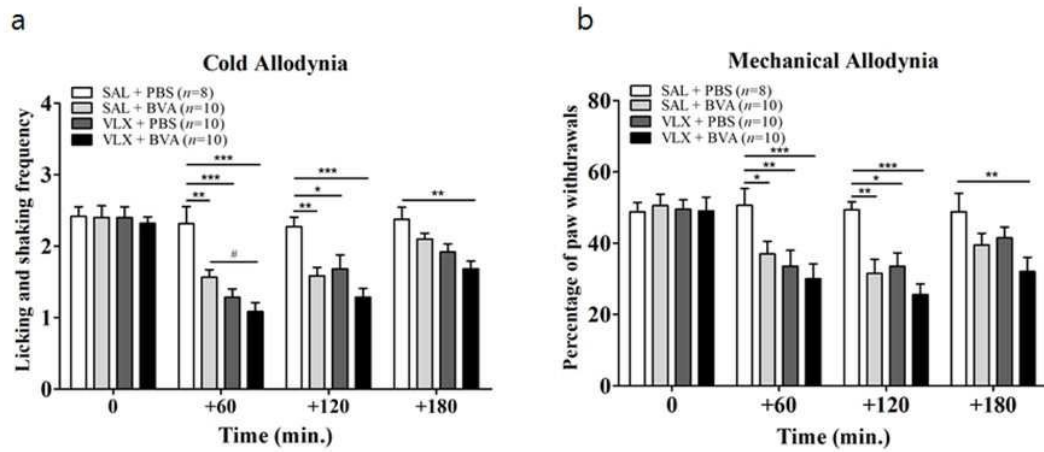
도면4



도면5



도면6



도면7

