

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 8월 31일 (31.08.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/146528 A1

- (51) 국제특허분류:
C07K 7/08 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01) A23L 33/18 (2016.01)
A61K 38/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/002080
- (22) 국제출원일: 2017년 2월 24일 (24.02.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0023016 2016년 2월 26일 (26.02.2016) KR
10-2016-0023019 2016년 2월 26일 (26.02.2016) KR
- (71) 출원인: 경북대학교 산학협력단 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 41566 대구광역시 북구 대학로 80 (산격동, 경북대학교), Daegu (KR).
- (72) 발명자: 배재성 (BAE, Jae Sung); 42123 대구광역시 수성구 들안로 325, 101동 1702호 (수성동 2가, 롬바드 아파트), Daegu (KR). 진희경 (JIN, Hee Kyung); 42513 대구광역시 남구 효성중앙길 82, 105동 1703호 (봉덕동, 래미안웰리스트 1단지아파트), Daegu (KR). 박민희 (PARK, Min Hee); 38589 경상북도 경산시 원효로 32

길 20, 104동 304호 (계양동, 주공아파트), Gyeong-sangbuk-do (KR). 김남오 (KIM, Nam Oh); 41029 대구광역시 동구 팔공로 37길 10 (볼로동), Daegu (KR).

(74) 대리인: 이희숙 (LEE, Hee Sook); 06141 서울특별시 강남구 테헤란로 33길 11, 9층 (역삼동, JS빌딩) 시원국제특허법률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

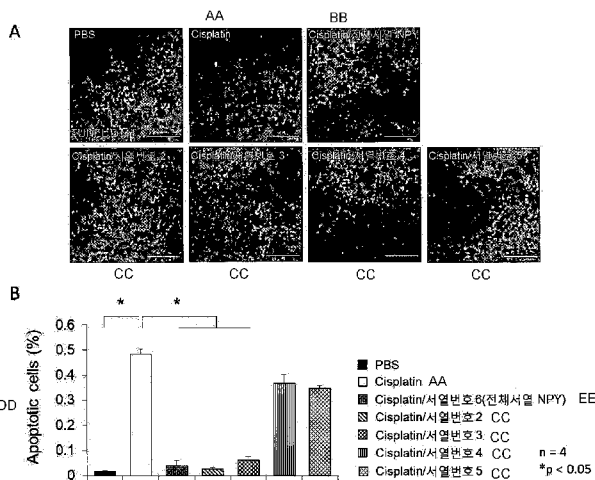
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NEW PEPTIDE FOR MITIGATING ANTICANCER DRUG SIDE EFFECT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭 : 항암제에 의한 부작용 완화용 신규 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

[도 2]



AA ... Cisplatin
 BB ... Cisplatin/whole sequence NPY
 CC ... Cisplatin/SEQ ID NO
 DD ... Apoptotic cells (%)
 EE ... Cisplatin/SEQ ID NO: 6 (whole sequence NPY)

(57) Abstract: The present invention relates to a new peptide for mitigating an anticancer drug side effect and a pharmaceutical composition comprising same as an active ingredient and, more specifically, to a polypeptide which can mitigate an anticancer drug-induced side effect such as bone marrow damage, neural damage or kidney damage, comprises a peptide of SEQ ID NO: 1 as an essential component and has one to five amino acids additionally connected to the N-terminus or C-terminus of the peptide, to a pharmaceutical composition, comprising the polypeptide as an active ingredient, for mitigating an anticancer drug side effect, and to a use and method thereof. The composition comprising, as an active ingredient, the polypeptide comprising the peptide of SEQ ID NO: 1 as an essential component, according to the present invention, can be useful as an anticancer adjuvant which can mitigate a side effect of an anticancer drug and increase the effectiveness of the anticancer drug by mitigating side effects induced by the administration of the anticancer drug, particularly bone marrow damage, neural damage and kidney damage.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/146528 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

본 발명은 항암제에 의한 부작용 완화용 신규 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 발명으로, 보다 상세하게는, 항암제에 의해 유발되는 골수손상, 신경손상 또는 신장손상 등의 부작용을 완화하는 효과가 있는 서서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드, 이를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 부작용 완화용 약학적 조성물, 이의 용도 및 방법에 관한 것이다. 본 발명의 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물은 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용, 특히 골수손상, 신경손상 및 신장손상을 완화시키는 효과를 발휘하는 바, 항암제의 부작용을 완화하고 항암제 효과를 높일 수 있는 항암 보조제로서 유용하게 활용될 수 있다.

【명세서】**【발명의 명칭】**

항암제에 의한 부작용 완화용 신규 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물

【기술분야】

본 출원은 2016년 2월 26일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2016-0023016호 및 2016년 2월 26일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2016-0023019호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

본 발명은 항암제에 의한 부작용 완화용 신규 펩타이드 및 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 발명으로, 보다 상세하게는, 항암제에 의해 유발되는 골수손상, 신경손상 또는 신장손상 등의 부작용을 완화하는 효과가 있는 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드, 이를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 부작용 완화용 약학적 조성물, 이의 용도 및 방법에 관한 것이다.

【배경기술】

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 화학요법 등이 있다. 이 중에서 화학요법으로 사용되는 항암제는 암세포의 대사경로에 개입하여 DNA와 직접 작용하여 DNA의 복제, 전사, 번역과정을 차단하거나, 핵산 전구체의 합성을 방해하고, 세포의 분열을 저해함으로써 세포에 대한 세포독성을 나타낸다. 따라서 항암제는 투여시에 정상세포에도 치명적인 손상을 주어 골수조혈작용, 면역억제, 탈모, 설사, 위장장애, 간, 신장독성 등을 초래하므로 항암제에 의한 부작용을 최소화하면서 치료 효과를 상승시키기 위한 연구가 절실하다.

현재까지 항암제는 암에 대한 특이적 선택성이 없어서 치료적 효과와 독성효과가 대부분 겹치는 특성을 보이며, 독성의 발생은 혈장 내에서 약물이 농축될 수 있는가 관련되어진다. 항암제 투여로 인한 독성은 골수 파괴로 인한 백혈구, 혈소

판, 적혈구 등의 혈구감소증, 모낭세포 파괴로 인한 탈모증상, 난소와 고환에 대한 부작용으로 월경불순 및 남성불임의 원인, 소화기의 점막 세포 파괴로 인한 부작용으로 구내염, 오심구토 및 음식 연하장애와 소화 장애, 설사증상, 세뇨관 괴사에 의한 신장독성, 신경계 장애로 발생하는 말초 신경염과 쇠약감, 혈관통증 및 발진 등의 혈관장애, 피부 및 손발톱 변색 등의 다양한 부작용이 나타난다.

한편, 항암제로 사용하는 시스플라틴은 고환, 두경부, 난소, 자궁경부, 비소 세포 종양 및 다양한 유형의 암을 포함한 악성 종양의 효과적인 화학요법 제제이다 (Pala and Dong, 2008; Wang and Lippard, 2005). 그러나, 암 환자의 25~35%는 시스플라틴의 1회투여 후 급격한 신장기능의 저하를 경험한다(Luke et al., 1992). 신장기능의 가장 큰 부작용은 신장기능의 급격한 저하이다(Ries and Klastersky, 1986). 많은 연구에서 항염증제제나 항산화제가 시스플라틴으로 유발되는 신장독성에 효과가 있는 것으로 보고되었다 (Ajith et al., 2007; Fatima et al., 2007; Kuhad et al., 2007). 시스플라틴에 의해 유도되는 신장독성은 염증반응, 직접적 미세소관 독성, 혈관질환, 산화스트레스 등을 유발한다(Ramesh and Reeves, 2002). 염증반응은 시스플라틴으로 유발되는 신장독성의 중요한 기전을 제공한다(Davis et al., 2001). 최근 연구결과에서는 종양괴사인자- α (TNF- α), 인터루킨-6 및 인터루킨-1 β 와 같은 염증유발인자들이 시스플라틴에 의해 발생하는 신장독성과 관련이 있다고 보고되었다(Faubel et al., 2007; Ramesh and Reeves, 2002, 2004).

가장 흔한 항암제 투여에 의한 부작용으로 구역, 구토가 있다. 항암제에 따라 오심, 구토를 일으키는 정도가 다양한데, 신장암 및 폐암에 많이 쓰이는 시스플라틴 투여로 인한 오심, 구토는 매우 심한 편에 속하며, 식욕부진 상태에서는 구토의 유발이 쉽게 일어나고, 특히 신장과 간장에 독성을 나타낸다. 다양한 항구토 약물이 임상증상에 따라 선택, 배합되어 항암요법 전후로 사용되고 있고, 다양한 경로, 다양한 시간대 투여로 구토를 성공적으로 조절할 수 있으나, 삶의 질을 많이 저하시키고 있다.

급성 및 지연구토의 억제를 위하여 사용되는 온단세트론(ondansetron)은 알러지반응, 불규칙한 심장박동, 근육경련, 몸을 움직일 수 없는 2차적 부작용을 유발하며, 메토클로프라미드(metoclopramide)는 신경과민, 호흡곤란, 불면증, 심장발작 등의 부작용이 있으며, 디아제팜(Diazepam)은 기관지 통증, 발진, 환각 등의 부

작용이 나타난다.

또한, 항암제 부작용 완화, 항암치료의 효능 증가, 암환자의 생존율 증가 및 삶의 질 향상 등 목적으로 다양한 항암치료 보조제가 사용되나, 항암치료 보조제 역시 2차적인 부작용을 유발한다. 항종양작용 및 면역증강작용이 뛰어난 인터페론(interferon), 인터루킨(interleukin) 등은 단백질 제제로서 가격이 비싸다는 단점이 있다. 요독성 예방을 위하여 사용하는 메스나(MesnaTM)는 메스꺼움, 구토, 식욕 감소, 위장통증, 설사, 발열, 현기증 등의 부작용을 보이며, 자유기 청소작용을 하는 아민포스틴(AminofostineTM)은 항고혈압성 작용으로 인해 투여 후 24시간 이전에 연속적인 투여가 불가능하다.

이외에, 항암 치료의 부작용을 완화시키기 위한 종래의 기술을 살펴보면 다음과 같다:

대한민국공개특허 제 2002-0015906호는 항암제의 부작용을 억제할 수 있는 잎새 버섯(*Grifola frondosa*) 추출물을 포함하는 약제학적 조성물을 개시한 것으로서, 보다 자세하게는 잎새 버섯 추출물이 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 항암제인 시스플라틴의 투여에 의해 야기되는 신장 독성, 소화기 독성, 조혈기의 독성 등을 억제함을 개시하고 있다.

대한민국공개특허 제 2004-0000757호는 항암치료 부작용을 억제하는 효능을 가진 한약재 조성물을 개시한 것으로서, 상기 한약재 조성물은 건조중량비로 숙지황 7 내지 20 중량부, 당귀 5 내지 15 중량부, 천궁 5 내지 15 중량부, 백작약 5 내지 15 중량부, 산수유 3 내지 10 중량부, 목단피 1.5 내지 5 중량부, 구기자 1.5 내지 5 중량부, 홍화 0.5 내지 2.0 중량부 및 감초 1 내지 3 중량부로 이루어져 있다.

대한민국공개특허 제 2002-0040532호는 저분자화된 홍삼 사포닌과 활성 산소 억제 효과를 갖는 글루메이트(Glutamate, GMT)를 포함하여 제조된 항암 요법에 따른 부작용 억제 효과를 갖는 항산화 음료 및 그 제조방법을 개시하고 있다. 상기 항산화 음료는 우수한 자유 라디칼 소거능을 발휘하여 자유 라디칼에 의해 발생하는 여러 가지 부작용을 억제할 수 있다.

종래에 밝혀진 항암제 부작용 억제제는 천연물질인 경우에는 대부분 활성성

분이 뚜렷하게 밝혀지지 않은 것이 많고, 화학물질인 경우에는 목적하는 항암제의 부작용은 감소시키지만 또 다른 독성을 일으키는 것이 문제점으로 지적되고 있다. 일례로 독소루비신을 포함한 안트라사이클린계 약물의 심장독성을 방지하기 위하여 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)의 유도체인 텍스라존(dexrazoxane) 등이 사용되고 있으나 일시적인 혈소판감소증, 오심, 구토, 간기능 장애, 돌연변이원성이 보고되고 있다(Levine B.S. et al. Cancer Treat Rep. 1980, vol.64(12), pp.1211-1215; Von Hoff DD. et al. Cancer Treat Rep. 1981, vol.65(3-4), pp.249-252; Whittaker, P. et al. Environ Mol Mutagen. 2001, vol.38(4), pp.347-356; Levine, B.S. et al. Cancer Treat Rev. 1991, vol.18(4), pp.241-252).

따라서, 항암제에 의해 유발되는 다양한 부작용들을 완화하기 위한 새로운 물질의 개발이 필요한 상황이다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

이에, 본 발명자들은 상기와 같은 항암제의 부작용을 완화할 수 있는 약제의 개발을 위하여 예의 노력한 결과, 서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드가 항암제 투여에 의해 유발되는 골수손상, 신경손상 또는 신장손상 등의 부작용을 완화하는 효과가 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공하는 것이다.

또한 본 발명의 목적은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공하는 것이다.

또한 본 발명의 목적은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 필수적으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는

상태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 폴리펩타이드의 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료제 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 폴리펩타이드를 이를 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제를 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

또한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

또한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 필수적으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 상기 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 상기 폴리펩타이드의 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 상기 폴리펩타이드를 이를 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 상기 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제를 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

또한 본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

또한 본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 필수적으로 구성되며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드를 제공한다.

본 발명의 상기 서열번호 1의 펩타이드는

Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Ala-Glu의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드이다. 또한, 상기 특정 서열을 필수적으로 포함하며, N 말단 또는 C 말단에 1 내지 5개의 아미노산이 연결된 펩타이드이며, 바람직하게는 5개의 아미노산이 연결된 펩타이드 일 수 있으며, 가장 바람직하게는 N-말단에 추가적으로 Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro인 아미노산이 연결될 수 있다.

본 발명에서 상기 폴리펩타이드는 서열번호 2인 것을 특징으로 하며, 서열번호 3인 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

본 발명의 상기 서열번호 2의 펩타이드는 서열번호 1의 펩타이드 N-말단에 Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro이 연결된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드이고, 상기 서열

번호 3의 펩타이드는 서열번호 1의 펩타이드 C-말단에 Asp-Met-Ala-Arg-Tyr이 연결된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드이다. 또한, 본 발명의 상기 펩타이드는 상기 특정 서열을 포함하며, N 말단 및/또는 C 말단에 1 내지 50개의 아미노산이 추가로 포함된 펩타이드를 포함하는 개념이다. 상기 펩타이드가 항암제 부작용을 개선시킬 수 있다는 것에 대해서는 종래 보고된 바 없으며, 본 발명에서 최초로 공개하는 것이다

한편, 상기 서열번호 2 및 3의 펩타이드는 36개의 아미노산으로 이루어져 있는 뉴로펩타이드 Y(Neuropeptide Y, NPY, NCBI accession No. P69101.1, 서열번호 6)의 짧은 단편으로, 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 뉴로펩타이드 Y보다 더 우수한 항암제 부작용 완화효과를 나타내었다.

본 발명에서 서열번호 1의 아미노산 서열로 표시되는 펩타이드는 총 10개의 아미노산으로 이루어져 있고, 서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열로 표시되는 펩타이드는 총 15개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 상대적으로 짧은 서열을 갖기 때문에 부작용이 적고 약효가 우수하면서도 생산 단가가 상대적으로 낮다는 점에서 매우 우수하다.

뿐만 아니라, 본 발명의 상기 서열번호 1의 펩타이드를 필수적으로 포함하는 폴리펩타이드는 뉴로펩타이드 Y보다 아미노산 서열이 짧기 때문에 인체에 이용하는데 있어서 면역원성, 독성 부작용 등을 최소화시킬 수 있으며, 상대적으로 쉽게 합성이 가능하여 대량생산이 용이하고 비용절감의 효과를 가져올 수 있다. 또한, 작은 분자량으로 인해 좀 더 빠르게 조직 장벽을 넘나들 수 있다는 장점이 있다.

본 발명의 상기 펩타이드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 필수적으로 포함하며, 서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드의 기능적 동등물을 포함하는 개념으로 이해된다. “기능적 동등물”이란 상기 서열번호 2 또는 3의 펩타이드와 실질적으로 동질의 생리활성을 나타내는 펩타이드를 의미한다. “동질의 생리활성”이란 이성화 능력이 있으며, 적어도 60% 이상의, 바람직하게는 70%, 더욱 바람직하게는 90%이상의 아미노산 서열 상동성을 갖는 것을 말한다. 또한 "기능적 동등물"에는 천연형 단백질 아미노산 중 일부 또는 전부가 치환되거나, 아미노산의 일부가 결실 또는 부가된 아미노산 서열 변형체가 포함된다. 아미노산의 치환은 바람직하게는 보존적 치환이다. 천연에 존재하는 아미노산의 보존적 치환의 예는 다

음과 같다; 지방족 아미노산(Gly, Ala, Pro), 소수성 아미노산(Ile, Leu, Val), 방향족 아미노산(Phe, Tyr, Trp), 산성 아미노산(Asp, Glu), 염기성 아미노산(His, Lys, Arg, Gln, Asn) 및 황함유 아미노산(Cys, Met).

본 발명의 상기 펩타이드는 당해 분야의 숙련가가 공지된 방법에 의하여 제조할 수 있다. 이러한 펩타이드는, 흔히 보다 큰 폴리펩타이드의 일부로서 본 발명의 펩타이드 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 발현시켜 원핵 또는 진핵 세포에서 생성시킬 수 있다. 다른 방법으로는, 이러한 펩타이드는 화학적 방법에 의해 합성할 수 있다. 재조합 숙주내의 이중성 단백질의 발현, 폴리펩타이드의 화학적 합성 및 시험관내 전사를 위한 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있으며 문헌(참조 문헌: Maniatis et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (1989), 2nd Ed., Cold Spring Harbor, N.Y.; Berger and Kimmel, *Methods in Enzymology*, Volume 152, *Guide to Molecular Cloning Techniques* (1987), Academic Press, Inc., San Diego, Calif.; Merrifield, J. (1969) *J. Am. Chem. Soc.* 91:501; Chaiken I.M. (1981) *CRC Crit. Rev. Biochem.* 11: 255; Kaiser et al. (1989) *Ann. Rev. Biochem.* 57:957; and Offord, R.E. (1980) *Semisynthetic Proteins*, Wiley Publishing)에 추가로 기재되어 있다.

본 발명은 상기 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명에서 본 발명의 용어 '항암제'란 악성종양을 치료하기 위해 사용되는 화학요법제를 총칭하는 것으로, 대부분의 항암제는 암세포의 각종 대사경로에 개입하여 주로 핵산의 합성을 억제하여 항암활성을 나타내는 약제를 의미한다. 항암제는 정상세포와 암세포간의 약에 대한 감수성의 차를 이용하여, 정상세포에 대한 독성은 비교적 적고, 암세포에 대해서는 보다 선택적으로 작용하지만, 정상세포도 어느 정도의 손상을 받기 때문에 부작용이 나타나게 된다. 이는 항암제가 분열이 빠른 세포에는 어디라도 작용하는 성질이 있기 때문에 빨리 분열하는 암세포에만 작용하는 것이 아니라 역시 분열이 빠른 정상세포인 골수, 위장관, 모근세포도 항암제의 영향을 받게 된다. 따라서 이런 약의 공통된 부작용으로 일시적인 혈구감소, 구역

질, 구토, 설사, 식욕감퇴, 탈모 등이 나타나게 된다. 현재 암치료에 사용되고 있는 항암제는 생화학적인 작용기전에 따라 알킬화제, 대사길항제, 항생물질, 유사분열 억제제, 호르몬제 및 기타의 6개의 범주로 분류하고 있다.

상기 항암제의 부작용의 예로는 골수 손상, 골수 파괴로 인한 혈구감소증, 탈모, 월경불순, 남성불임, 구내염, 구토, 음식 연하장애, 소화 장애, 설사, 신장 손상, 신경 손상, 혈관장애, 피부 또는 손발톱 변색, 호흡곤란, 청력소실, 이명, 말초신경염, 경련, 과민반응, 심혈관계반응, 신경운동독성, 신경감각독성, 근육통, 관절통, 오심, 발열, 빈혈, 식욕 부진, 무력감, 메스꺼움, 변비, 피로, 감염, 혈뇨, 단백뇨, 알레르기, 복부경련, 세포괴사, 또는 조직 괴사가 있으며, 이를 제한하지 않는다. 특히 바람직하게 본 발명의 조성물은 항암제로 인한 부작용인 골수 손상, 신경장애 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태에 대한 완화 효과를 나타낼 수 있다.

상기 골수 손상은 골수 파괴로 인한 백혈구, 혈소판, 적혈구 등의 혈구감소증 등의 증상을 동반할 수 있다. 상기 신경손상은 말초신경염, 신경운동독성, 신경감각독성, 신경병증, 또는 신경병증성 통증 등을 포함하며, 그 종류를 제한하지 않는다.

상기 항암제의 예로서, 시스플라틴(cisplatin), 독소루비신 (doxorubicin), 에토포사이드 (etoposide), 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (doxetaxel), 불소피리미딘 (fluoropyrimidine), 옥살리플라틴 (oxalplatin), 캄토테칸 (camptothecin), 벨로테칸 (Belotecan), 포도필록톡신 (podophyllotoxin), 황산빈블라스틴(vinblastine sulfate), 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide), 악티노마이신 (actinomycin), 빈크리스틴황산염 (vincristine sulfate), 메토티렉세이트 (methotrexate), 베바시주맵 (bevacuzum ab), 탈리도마이드(thalidomide), 엘로티닙 (eriotinib), 게피티닙 (gefitinib), 캄토테신 (camptothecin), 타목시펜 (Tamoxifen), 아나스테로졸 (Anastrozole), 글리벡 (Gleevec), 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드 (Leuprolide), 플로타미드 (Flutamide), 졸레드로네이트 (Zoledronate), 빈크리스틴(Vincristine), 젬시타빈 (Gemcitabine), 스트렙토조토신 (Streptozocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토폠테칸(Topotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 비노렐빈(Vinorelbine), 히도록시우레아

(hydroxyurea), 발루비신(Valrubicin), 레티노익산 (retinoic acid), 메클로레타민 (Meclorothamine), 클로람부실(Chlorambucil), 부술평(Busulfan), 독시플루리딘 (Doxifluridine), 빈블라스틴(Vinblastin), 마이토마이신(Mitomycin), 프레드니손 (Prednisone), 테스토스테론(Testosterone), 미토산트론(Mitoxantron), 아스피린 (aspirin), 살리실레이트(salicylates), 이부프로펜(ibuprofen), 나프로센 (naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존 (phenyltazone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민 (mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손 (cortisone) 또는 코르티코스테로이드(corticosteroid) 등이 있으며, 화합물, 호르몬제, 항체 등 그 종류를 제한하지 않는다. 가장 바람직하게, 상기 항암제는 시스플라틴일 수 있다.

또한, 상기 항암제는 ACTH 생성 종양, 급성 림프구성 또는 림프아구성 백혈병, 급성 또는 만성 림포구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 방광암, 뇌종양, 유방암, 경관암, 만성 골수성 백혈병, 장암, T-존 림프종, 자궁내막증, 식도암, 담즙 방광암, 에빙스 육종(Ewing's sarcoma), 두 및 목암, 설암, 흡킨스 림프종, 카포시스 육종, 신장암, 간암, 폐암, 종피종, 다발성 골수종, 신경아세포종, 비흡킨 림프종, 골육종, 난소암, 신경아세포종, 유선암, 경관암, 전립선암, 췌장암, 대장암, 페니스암, 레티노블라스토마, 피부암, 위암, 갑상선암, 자궁암, 고환암, 윌름스 종양, 또는 트로포블라스토마 등의 암에 대하여 복용될 수 있다.

가장 바람직하게 본 발명의 조성물은 시스플라틴 투여로 인한 골수 손상, 신경 손상 또는 신장손상을 완화할 수 있다. 시스플라틴은 신장암을 치료하는 화학요법제로, 상기 약제는 세포 분열(cell division)을 저해함으로써 항암 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 종양 세포는 세포 증식이 조절되지 않고 계속적으로 일어나는 특성을 보이는데, 이와 같은 종양 세포의 세포 분열을 저해하는 시스플라틴을 처리하면 일부 암의 경우 종양 세포의 증식을 막아서 항암 효과를 기대할 수 있다. 어떤 경우에는 종양 세포의 증식 저해뿐만 아니라 이미 존재하는 종양 세포의 크기까지 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 시스플라틴은 신장암을 치료하는데 사용되거나 신장 독성 등 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다(Cerosimo R. J., Ann. Pharm., 27: pp438-441, 1993; Cavalli F. et al., Cancer Treat.

Rep., 62: pp2125-2126, 1978; Pollera C. F. et al., J. Clin. Oncol., 5: pp318-319, 1987)

본 발명의 용어 '신장독성'이란 항암제의 투여 후 나타나는 부작용의 하나로 신장기능의 저하, 혈액 내 요소 농도의 증가, 신장 내의 염증 유발인자들의 농도 증가 현상을 포함하는 상태를 의미한다. 본 발명의 일실시예에 따르면, 시스플라틴의 투여에 의해 유발되는 신세뇨관 손상의 정도가 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드 투여에 의해 완화되는 것을 확인하였다.

본 발명의 다른 일실시예에 따르면, 서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드는 시스플라틴의 투여에 의해 유발되는 골수손상 또는 신경손상을 완화하는 효과가 있는 것으로 확인되었다.

본 발명자는 상기 서열번호 2 또는 3의 펩타이드 이외에도 뉴로펩타이드 Y의 아미노산 서열 중 일부를 포함하는 짧은 단편(서열번호 4 및 서열번호 5)을 제작하여 그 효과를 평가해 보았다.

서열번호 4 :

(Asp-Ala-Pro-Ala-Glu-Asp-Met-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg)

서열번호 5 :

(Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr)

그 결과, 서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드만이 시스플라틴에 의해 유발된 골수손상, 신경손상 및 신장손상의 부작용을 완화하는 효과를 나타냈을 뿐, 서열번호 4 또는 서열번호 5의 펩타이드는 이러한 효과를 전혀 나타내지 못하는 것으로 확인되었다.

본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소

르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1-90 중량부로 포함되는 것이 바람직하나 이에 제한되는 것은 아니다.

또한, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 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, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올 레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물은 임의의 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Alfonso, R., ed, Mack Publishing Co.(Easton, PA: 1995))를 추가로 포함할 수 있다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충용액, 예를 들어 인산, 시트르산 및 다른 유기산; 아스코르

브산을 비롯한 항산화제; 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 비롯한 다른 탄수화물; 킬레이트제, 예를 들어 EDTA; 당 알콜, 예를 들어 만니톨 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예를 들어 나트륨; 및(또는) 비이온성 계면활성제, 예를 들어 트윈, 플루로닉스 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 포함된다.

본 발명의 약학적 조성물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 0.01 - 100mg/kg/day이며, 바람직하게는 0.1 - 20mg/kg/day이며, 더욱 바람직하게는 1 - 5mg/kg/day일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 간격으로 분할 투여할 수도 있다.

본 발명은 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제를 제공한다.

본 발명에서 항암 보조제란 항암제 투여시 발휘되는 부작용을 개선하거나, 기존 항암제의 항암효과를 높일 수 있는 것을 의미한다.

즉, 본 발명의 항암 보조제를 항암제와 병용하여 투여함으로써, 항암제에 의해 유발되는 다양한 부작용들의 발생을 예방할 수 있다. 본 발명의 상기 보조제는 항암약물과 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여될 수 있다. 상기 본 발명에 따른 항암 보조제의 투여 순서 즉, 항암제와 항암 보조제 중에서 어떤 것을 어느 시점에서, 동시에, 개별적 또는 순차적으로 투여할 것인지의 여부는 의사나 전문가에 의해 결정될 수 있다. 이러한 투여 순서는 많은 인자에 따라 달라질 수 있다.

본 발명은 또한 상기 항암 보조제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명에서 상기 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 독소루비신

(doxorubicin), 에토포사이드 (etoposide), 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (doxetaxel), 불소피리미딘 (fluoropyrimidine), 옥살리플라틴 (oxalplatin), 캄토테칸 (camptotecan), 벨로테칸 (Belotecan), 포도필록톡신 (podophyllotoxin), 황산빈블라스틴(vinblastine sulfate), 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide), 악티노마이신 (actinomycin), 빈크리스틴황산염 (vincristine sulfate), 메토티렉세이트 (methotrexate), 베바시주맵 (bevacuzum ab), 탈리도마이드(thalidomide), 엘로티닙 (eriotinib), 게피티닙 (gefitinib), 캄토세신 (camptothecin), 타목시펜 (Tamoxifen), 아나스테로졸 (Anastrozole), 글리벡 (Gleevec), 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록슈리딘(Floxuridine), 류프로리드 (Leuprolide), 플로타미드 (Flutamide), 졸레드로네이트 (Zoledronate), 빈크리스틴(Vincristine), 젬시타빈 (Gemcitabine), 스트렙토조토신 (Streptozocin), 카보플라틴(Carboplatin), 토포테칸(Topotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 비노렐빈(Vinorelbine), 히도록시우레아 (hydroxyurea), 발루비신(Valrubicin), 레티노익산 (retinoic acid), 메클로레타민 (Meclorothamine), 클로람부실(Chlorambucil), 부숄판(Busulfan), 독시플루리딘 (Doxifluridine), 빈블라스틴(Vinblastin), 마이토마이신(Mitomycin), 프레드니손 (Prednisone), 테스토스테론(Testosterone), 미토산트론(Mitoxantron), 아스피린 (aspirin), 살리실레이트(salicylates), 이부프로펜(ibuprofen), 나프로센 (naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 인도메타신(indomethacin), 페닐부타존 (phenyltazone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 메클로에타민 (mechlorethamine), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 셀레콕시브(celecoxib), 발데콕시브(valdecoxib), 니메술리드(nimesulide), 코르티손 (cortisone) 또는 코르티코스테로이드(corticosteroid) 등이 있으며, 화합물, 호르몬제, 항체 등 그 종류를 제한하지 않는다.

본 발명의 상기 약학적 조성물은 항암 보조제와 항암제가 단일 조성물 (single composition)의 형태로 제제화되거나 또는 개별적인 조성물(separate composition)의 형태로 제제화될 수 있다.

상기 약학적 조성물에 추가적으로 포함될 수 있는 담체, 투여경로, 투여용량 등에 대해서는 전술한 바와 같다.

본 발명은 상기, 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는

폴리펩타이드의 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

본 발명은 상기 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드 또는 상기 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료 방법을 제공한다.

본 발명에서 상기 폴리펩타이드는 서열번호 1의 펩타이드 N-말단에 추가적으로 연결된 아미노산이 Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro 인 것을 특징으로 하는 폴리펩타이드 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여할 수 있다. 상기 폴리펩타이드는 서열번호 2 또는 3일 수 있으며, 상기 조성물은 항암 보조제일 수 있다. 또한, 본 발명에서 상기 항암 보조제를 항암제와 병용하여 투여할 수 있으며, 상기 항암 보조제는 항암약물과 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여될 수 있다. 상기 항암 보조제 및 항암제에 대해서는 전술한 바와 같다.

본 발명의 상기 ‘유효량’이란 개체에게 투여하였을 때, 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상의 개선, 치료, 예방, 검출 또는 진단 효과를 나타내는 양을 말하며, 상기 ‘개체’란 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 인간을 포함하는 동물일 수 있으며, 동물에서 유래한 세포, 조직, 기관 등일 수도 있다. 상기 개체는 상기 효과가 필요한 환자(patient)일 수 있다.

본 발명의 상기 ‘치료’는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상 또는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상 관련 질환 또는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상 관련 질환의 증상을 개선시키는 것을 포괄적으로 지칭하고, 이는 이러한 질환을 치유하거나, 실질적으로 예방하거나, 또는 상태를 개선시키는 것을 포함할 수 있으며, 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상 또는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상 관련 질환으로부터 비롯된 한 가지 증상 또는 대부분의 증상을 완화시키거나, 치유하거나 예방하는 것을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 용어 ‘~을 포함하며(comprising)’란 ‘함유하는’ 또는 ‘특징으

로 하는' 과 동일하게 사용되며, 조성물 또는 방법에 있어서, 언급되지 않은 추가적인 성분 요소 또는 방법 단계 등을 배제하지 않는다. 용어 '~로 구성되며 (consisting of)' 란 별도로 기재되지 않은 추가적인 요소, 단계 또는 성분 등을 제외하는 것을 의미한다. 용어 '필수적으로 구성되며(essentially consisting of)' 란 조성물 또는 방법의 범위에 있어서, 기재된 성분 요소 또는 단계와 더불어 이의 기본적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 성분 요소 또는 단계 등을 포함하는 것을 의미한다.

【유리한 효과】

본 발명의 서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물은 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용, 특히 골수손상, 신경손상 및 신장손상을 완화시키는 효과를 발휘하는 바, 항암제의 부작용을 완화하고 항암제 효과를 높일 수 있는 항암 보조제로서 유용하게 사용될 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 시스플라틴에 의해 유도된 신경병증이 서열번호 2 및 3에 의해 완화됨을 나타낸 도이다.

(A) 시스플라틴에 의한 골수손상 및 신경독성, 신장독성이 서열번호 2 및 3에 의해 완화되는지 확인하기 위한 실험 디자인.

(B) 시스플라틴 단독 또는 시스플라틴과 함께 서열번호 2 내지 6을 처리한 대조군 마우스에서의 감각 신경병증의 정량분석 결과를 나타낸 것으로, 잠복기(Latency)는 마우스가 통증수용(nociception)의 신호, 즉 점프 또는 발 핏기까지의 시간의 합으로 나타내었다. (n = 10-20 mice per group)

도 2는 시스플라틴에 의해 유도된 골수 세포자멸사가 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화됨을 나타낸 도이다.

(A) 각 그룹에서의 골수 내 TUNEL+ 반응을 나타내는 대표 사진 (scale bar, 50 μ m)

(B) 각 그룹에서 골수 내 TUNEL+ 반응을 나타내는 세포들의 정량 분석 (n = 4 per group)

도 3은 시스플라틴에 의해 유도된 골수조혈줄기세포의 감소가 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 억제됨을 나타낸 도이다.

(A) 각 그룹의 골수에서 Lineage- Sca-1+ c-kit+로 표지되는 LSK 세포 퍼센트(n=7 per group)

(B) 각 그룹에서 Lineage- Sca-1+ c-kit+ CD48- CD150+로 표지되는 LT-HSC 세포 퍼센트. (n = 7 per group)

도 4는 시스플라틴에 의한 골수 내 신경섬유 감소가 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 억제됨을 나타낸 도이다.

(A) 각 그룹에서의 골수 내 Th+ 신경섬유의 반응을 나타내는 대표 사진 (scale bar, 50 μ m)

(B) 각 그룹에서의 골수 내 단위면적 당 Th+ 신경섬유의 정량 분석. (n = 4-5 per group)

도 5는 시스플라틴에 의한 골수 내 내피세포의 감소가 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화됨을 나타낸 도이다.

(A) 각 그룹에서의 골수 내 CD31+ 내피세포의 반응을 나타내는 대표 사진 (scale bar, 40 μ m)

(B) 각 그룹에서의 골수 내 CD31+ 내피세포의 정량 분석. (n = 4-5 per group)

도 6은 시스플라틴에 의한 신장독성이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화됨을 나타낸 도이다.

(A) 각 그룹에서 신장 조직 절편을 H&E로 염색하여 형태학적 구조를 나타내는 대표 사진 (scale bar, 20 μ m)

(B) 각 그룹에서 신피질 내 세관세포에서의 세포자멸사를 정량 분석 (n = 4 per group)

* p<0.05, 모든 오차막대는 평균 \pm s.e.m으로 나타냄.

(전체서열 NPY = 서열번호 6)

【발명의 실시를 위한 형태】

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<실험방법>

1.1 : 실험 동물

6 내지 8주령의 수컷 또는 암컷의 C57BL/6를 Jackson laboratory로부터 구매하였다. 무작위 배정 (block randomization) 방법을 이용하여 동물을 실험군으로 나누었다. 편파성을 제거하기 위하여, 조사관은 데이터 수집 및 분석에 대하여 블라인드 처리되었다. 마우스는 12시간의 밤-낮 사이클 하에서, 물과 사료 펠릿에 자유롭게 접근할 수 있는 조건 하에서 사육되었다. 모든 마우스 연구는 경북대학교 동물윤리위원회에 승인을 받았다.

1.2 : 약물 처리

시스플라틴 (Enzo; 10 mg/kg per week)을 이용하여 감각신경계(sensory nervous system, SNS) 손상을 유발하였다. 7주 동안 시스플라틴을 복강 주입 (i.p) 한 후 마우스를 안락사 시켰다. 서열번호 2~6 (50 μ g/kg)의 펩타이드가 시스플라틴으로부터의 항암제 부작용을 완화 시켜줄 수 있는지 확인하기 위해 시스플라틴 처리 기간인 7 주 동안 매일 병용 투여하였다.

1.3 : 가열 패드 어세이 (heated-pad assay)를 통한 감각신경병 (sensory neuropathy)의 정량화

감각 반응에 대한 각기 상이한 처리의 효과를 측정하기 위하여, 핫-플레이트 테스트를 실시하였다. 핫플레이트를 50 $^{\circ}$ C로 유지시키고, 마우스 각각을 가열된 표면 끝에 위치시키고, 제1의 통증수용 (nociception), 즉 점프 또는 발 활기까지의 시간을 측정하였다. 컷오프 시간은 60초로 하였다. 측정 사이에는, 가열된 표면을 세제 및 에탄올로 닦고, 50 $^{\circ}$ C로 온도가 유지되도록 하였다.

1.4 : 면역형광염색

상기 마우스의 골수 조직을 microtom을 이용하여 5 μ m의 두께로 자른 후 염색하였다. TUNEL 어세이를 In Situ Cell Detection Kit, Fluorescein (Roche Diagnostic)을 이용하여 제조사의 지시에 따라 수행하였다. 골수 신경 조직 파괴

정도를 확인하기 위해 상기 마우스의 조직을 Tyrosine hydroxylase (rabbit, 1:250, Milipore) 염색을 실시하였다. 또한 골수 내피 세포의 파괴 정도를 확인하기 위하여 상기 마우스의 골수 조직에서 CD31 (mouse, 1:50, BD Bioscience) 염색을 실시하였다. 염색을 실시한 모든 골수 조직에서 Fluoview SV1000 이미징 소프트웨어 (Olympus FV1000, Japan)를 장착한 레이저 스캐닝 공초점 현미경 또는 Olympus BX51 현미경을 이용하여 분석하였다. Metamorph software(Molecular Devices)를 이용하여 총 조직의 넓이에 대한 염색된 부위의 넓이의 퍼센트를 정량화하였다.

1.5 : H&E 염색

포름알데히드로 고정된 신장을 단계희석된 알코올 시리즈로 탈수하고, 파라핀화하였다. 5 μ m의 파라핀 절편을 H&E 염색하고, 신부전의 형태학적 관련 (morphological involvement) 정도를 광현미경으로 결정하였다. 시스플라틴 주사에 의한 신장의 형태학적 손상의 지표로서 하기의 파라미터를 선택하였다: 브러시 보더 (brush border) 손실, 적혈구 유출, 세관 팽창, 세관 퇴화, 세관 괴사, 및 세관 캐스트 (cast) 형성. 각 파라미터는 5마리 이상의 동물로부터 결정하였다

1.6 : 골수 내 유세포 측정

골수를 각 마우스의 경골 및 대퇴골로부터 분리하였다. 적혈구 (RBCs, Red blood cells)를 0.15 M NH_4Cl (STEMCELL Technologies)를 이용하여 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 용혈시키고, PBS (Gibco)로 세척하고, 혈구계 (hemocytometer)를 이용하여 계수하였다. HSCs, MSCs, 또는 조골세포 검출하기 위하여, 비오틴화된 계통-특이적 항체 (CD5, CD45R, CD11b, Gr-1, 및 Ter-119)를 이용하여 자가 감소 (magnetic depletion)를 사용하여 Lin^+ 세포를 제거하였으며, 뒤이어 단클론 항-비오틴 (Miltenyi Biotec)과 결합한 MACs 비드를 이용하여 감소시켰다. HSCs의 염색을 위하여, Lin^- 세포를 Sca1에 대한 phycoerythrin PE-Cy7-결합된 항체 (558162), c-Kit에 대한 APC-결합된 항체 (553356), CD48에 대한 FITC-결합된 항체 (557484) 및 CD150에 대한 PE-결합된 항체 (561540) (모두 Science)로 염색하였다. 또한 세포를 streptavidin-pacific blue (PB) (Invitrogen, S11222)로 더 염색하였다. 데이터는 BD LSR II system 및 Aria III (BD Science)으로 수집하여 FlowJo software (Tress Star)를 이용하여 분석하였다.

1.7 : 통계학적 분석

2개의 군 간의 비교를 Student's *t*-test를 이용하여 수행하였다. 2개 이상의 군을 비교하는 경우, ANOVA 및 Tukey's HSD 테스트를 이용하였다. 모든 통계학적 분석은 SPSS 통계학적 소프트웨어를 이용하여 수행하였다. $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의적인 것으로 간주하였다.

<실험결과>

<실시예 1>

시스플라틴에 의해 유발된 신경병증의 완화효과

항암약물치료는 급성 골수 손상을 유발하고, 골수 내 조혈줄기세포 (HSC, hematopoietic stem cell) 기능 또는 골수 재생을 손상시킨다. 특히, 시스플라틴 (cisplatin)과 같은 항암약물은 골수 내 Th 섬유의 발현을 감소시킴으로써 교감 신경병증을 유발한다. 이러한 개념을 바탕으로 하여, 본 발명자들은 서열번호 2 내지 5의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드가 항암약물치료로 유발된 신경병증 또는 골수 기능장애를 예방 또는 치료할 수 있을지 여부를 평가하였다. 또한, 서열번호 6의 뉴로펩타이드 Y(NPY) 전체서열을 양성대조군으로서 그 효과를 함께 평가하였다.

구체적으로, 마우스에 시스플라틴을 매주 1회씩 총 7주를 복강 주입하고 시스플라틴을 주입하는 7주 동안 서열번호 2 내지 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드를 각각 7주 동안 매일 복강 주입하였다 (도 1A 및 도 2A). 발명자는 먼저 시스플라틴에 의하여 골수 신경 손상에 의한 감각 반응에 대한 효과를 측정하기 위하여, 핫-플레이트 테스트를 실시하였고 시스플라틴을 주입한 마우스에서 증가한 신경병증이 서열번호 2 및 서열번호 3의 펩타이드를 주입한 마우스에서 유의적으로 감소한 것을 확인하였다(도 1B, $p < 0.05$). 이러한 결과는 서열번호 2 및 서열번호 3의 펩타이드가 시스플라틴에 의해 유도된 신경 병증에 대한 완화효과가 있음을 나타낸다.

한편, 서열번호 3의 신경병증 완화효과는 NPY 전체서열보다도 훨씬 우수하게 나타난 반면에, 서열번호 4 및 서열번호 5의 펩타이드는 신경병증 완화효과를 전혀 나타내지 못하는 것으로 확인이 되었다.

<실시예 2>**시스플라틴에 의한 골수 세포자멸사 완화효과**

골수 세포자멸사는 시스플라틴 처리에 의한 골수 손상의 병인 중의 하나이다. 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 골수 내에서 시스플라틴에 의해 유도된 세포자멸사를 감소시킬 수 있는지를 확인하기 위하여, TUNEL 어세이를 이용하여 골수 세포자멸사를 확인하였다. 그 결과, 서열번호 2 및 3의 펩타이드를 주입한 마우스에서 골수 세포자멸사가 감소하였음을 확인하였다 (도 2, $p < 0.05$). 이러한 결과들은 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 시스플라틴에 의해 유도된 골수 세포자멸사를 억제한다는 것을 나타낸다.

한편, 서열번호 4 및 5의 펩타이드는 시스플라틴에 의해 유도된 골수 세포자멸사 완화효과가 크지 않은 것으로 확인이 되었다(도 2).

<실시예 3>**시스플라틴에 의한 골수조혈줄기세포의 감소 완화효과**

항암제의 처리는 급성 골수손상과 더불어 골수 내 조혈줄기세포의 수적인 감소를 야기한다. 이러한 현상이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 억제되는지 확인해본 결과, 시스플라틴에 의해 감소되었던 Lineage⁻ Sca-1⁺ c-kit⁺로 표지되는 골수 내 조혈줄기전구세포인 LSK cells이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화되었다(도 3A, $p < 0.05$). 또한 Lineage⁻ Sca-1⁺ c-kit⁺ CD48⁻ CD150⁺로 표지되는 조혈줄기세포인 LT-HSC의 감소도 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화되었다(도 3B $p < 0.05$). 이러한 결과는 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 시스플라틴에 의한 골수 조혈줄기세포의 감소를 완화시켜줄 수 있음을 의미한다.

한편, 서열번호 3의 골수조혈줄기세포 감소 완화효과는 NPY 전체서열보다도 훨씬 우수하게 나타난 반면에, 서열번호 4 및 5는 이러한 효과를 거의 나타내지 않는 것으로 확인이 되었다(도 3).

<실시예 4>**시스플라틴에 의한 골수 내 신경섬유의 감소 억제 효과**

시스플라틴에 의한 골수 손상 중 골수 내 신경섬유 손상이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화 될 수 있는지 확인하기 위하여 면역형광염색을 실시하였다. 그 결과 골수 내 신경섬유를 나타내는 Th (Tyrosine hydroxylase) 반응이 시스플라틴을 주입한 마우스에 비하여 서열번호 2 및 3의 펩타이드를 주입한 마우스에

서 증가한 것을 확인하였다(도 4A 및 4B, $p < 0.05$). 이러한 결과는 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 시스플라틴에 의해 유도된 골수 내 신경섬유의 감소에 대한 완화 효과가 있음을 나타낸다.

한편, 서열번호 3의 골수 내 신경섬유 감소 완화효과는 NPY 전체서열과 비교해 현저히 우수한 것으로 나타난 반면에, 서열번호 4 및 5의 펩타이드는 이러한 효과를 전혀 나타내지 못하는 것으로 확인이 되었다(도 4).

<실시예 5>

시스플라틴에 의한 골수 내 내피세포의 감소 억제 효과

시스플라틴에 의한 골수 손상 중 골수 내 내피세포 손상이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화 될 수 있는지를 확인하기 위하여 내피세포 표지인자인 CD31 염색을 실시하였다. 그 결과 서열번호 2 및 3의 펩타이드는 골수 내 신경 섬유뿐만 아니라 골수 내 내피세포의 감소도 억제 하는 것을 확인하였다(도 5A 및 5B, $p < 0.05$). 이러한 결과는 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 시스플라틴-유도된 골수 내 내피세포의 감소에 대한 완화 효과가 있음을 나타낸다.

한편, 서열번호 3의 골수 내 내피세포의 감소 완화효과는 NPY 전체서열과 비교해 동등한 정도로 나타난 반면에, 서열번호 4 및 5은 그 효과가 크지 않은 것으로 확인이 되었다(도 5).

<실시예 6>

시스플라틴에 의한 신장독성 완화 효과

신장독성은 항암제에 의한 또 다른 부작용 중 하나이다. 이러한 신장독성이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 완화되는지 H&E 염색을 이용한 조직학적 분석을 실시하였다. 그 결과 시스플라틴 처리에 의해 신피질 내 세관세포에서 증가된 세포자멸사를 확인하였으며, 이것이 서열번호 2 및 3의 펩타이드에 의해 줄어듦을 확인하였다(도 6A 및 6B, $p < 0.05$). 이러한 결과는 서열번호 2 및 3의 펩타이드가 시스플라틴에 의해 유도된 신장 부전에 대한 보호효과가 있음을 나타낸다.

한편, 서열번호 3의 신장독성 완화효과는 NPY 전체서열과 비교해 동등 또는 그 이상의 효과를 나타낸 반면에, 서열번호 4 및 5는 그 효과가 크지 않은 것으로 확인되었다(도 6).

상기의 결과들을 종합하여 볼 때, 서열번호 1의 펩타이드를 필수적으로 포함

하는 폴리펩타이드인 서열번호 2 및 서열번호 3의 펩타이드를 포함하는 항암제는 시스플라틴에 의한 부작용인 골수손상, 신경독성 및 신장독성을 완화시켜 줄 수 있을 것을 알 수 있었으며, 이러한 효과는 NPY 전체서열과 비교해 더 우수한 것이었다. 뿐만 아니라, 서열번호 2 및 3의 펩타이드는 NPY 전체서열보다 짧은 아미노산 서열을 갖고 있기 때문에 면역원성, 독성 부작용 등을 최소화시킬 수 있으며, 상대적으로 쉽게 합성이 가능하여 대량생산이 용이하고, 비용절감의 효과를 가져올 수 있으며, 작은 분자량으로 인해 좀 더 빠르게 조직 장벽을 넘나들 수 있다는 장점이 있다.

<제조예>

항암 보조제의 제조

서열번호 2 또는 3의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드 100 mg, 5 '-클로로-3,2' -디하이드록시찰콘 또는 5 '-클로로-2,3' -디하이드록시찰콘·염산염 250 g을 락토오스 175.9 g, 감자전분 180 g 및 콜로이드성 규산 32 g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160 g, 활석 50 g 및 스테아린산 마그네슘 5 g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

【산업상 이용가능성】

서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하는 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물은 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용, 특히 골수손상, 신경손상 및 신장손상을 완화시키는 효과를 발휘하는 바, 항암제의 부작용을 완화하고 항암제 효과를 높일 수 있는 항암 보조제로서 유용하게 사용될 수 있어 산업상 이용가능성이 매우 높다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

서열번호 1의 펩타이드를 필수적인 구성성분으로 포함하며, 상기 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 1개 내지 5개의 아미노산이 추가적으로 연결된 폴리펩타이드.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 N-말단에 추가적으로 연결된 아미노산이 Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro 인 것을 특징으로 하는 폴리펩타이드.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 2인 것을 특징으로 하는 폴리펩타이드.

【청구항 4】

제1항의 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 5】

제1항의 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 항암 보조제.

【청구항 6】

제7항에 있어서, 상기 항암 보조제는 항암제와 병용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 보조제.

【청구항 7】

제7항에 있어서, 상기 보조제는 항암약물과 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여되는 것을 특징으로 하는 보조제.

【청구항 8】

제1항의 폴리펩타이드의 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로

이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료제 제조를 위한 용도.

【청구항 9】

제1항의 폴리펩타이드 또는 제1항의 폴리펩타이드를 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 항암제에 의한 골수손상, 신경손상 및 신장손상으로 이루어진 군에서 선택된 질환 또는 상태 치료 방법.

【청구항 10】

제9항에 있어서, N-말단에 추가적으로 연결된 아미노산이 Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro 인 것을 특징으로 하는 폴리펩타이드 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 치료 방법.

【청구항 11】

제9항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 2 또는 서열번호 3인 것을 특징으로 하는 치료 방법.

【청구항 12】

제9항에 있어서, 상기 조성물이 항암 보조제인 것을 특징으로 하는 치료 방법.

【청구항 13】

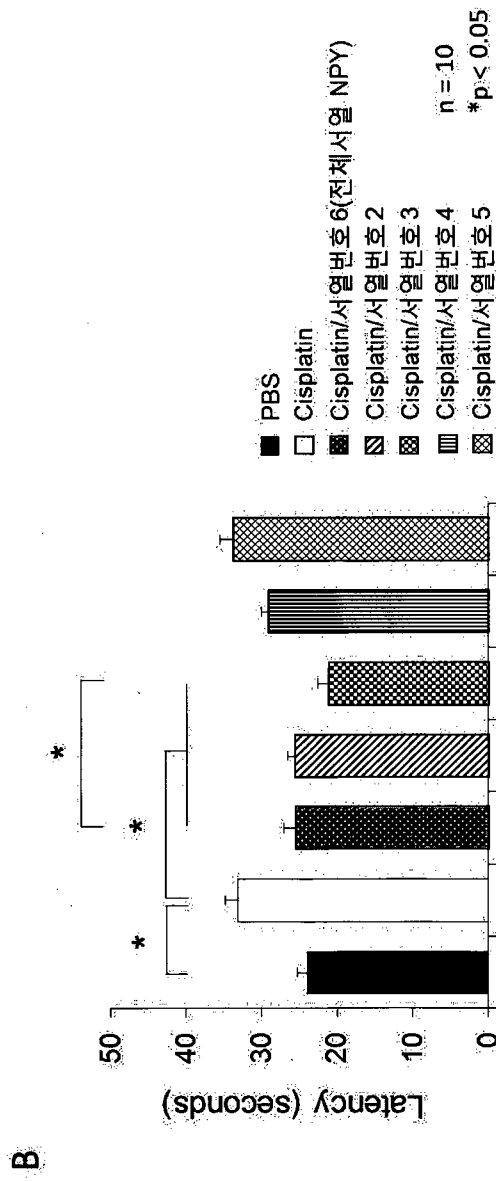
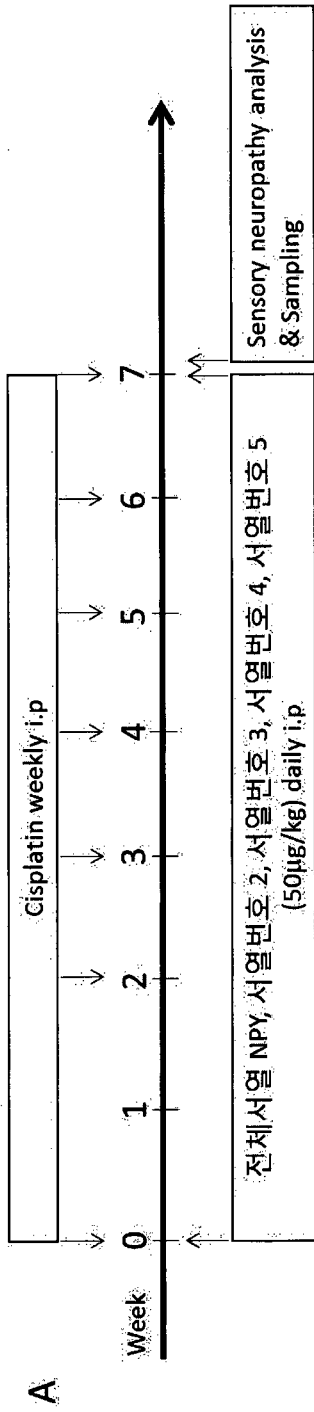
제12항에 있어서, 상기 항암 보조제를 항암제와 병용하여 투여하는 것을 특징으로 하는 치료 방법.

【청구항 14】

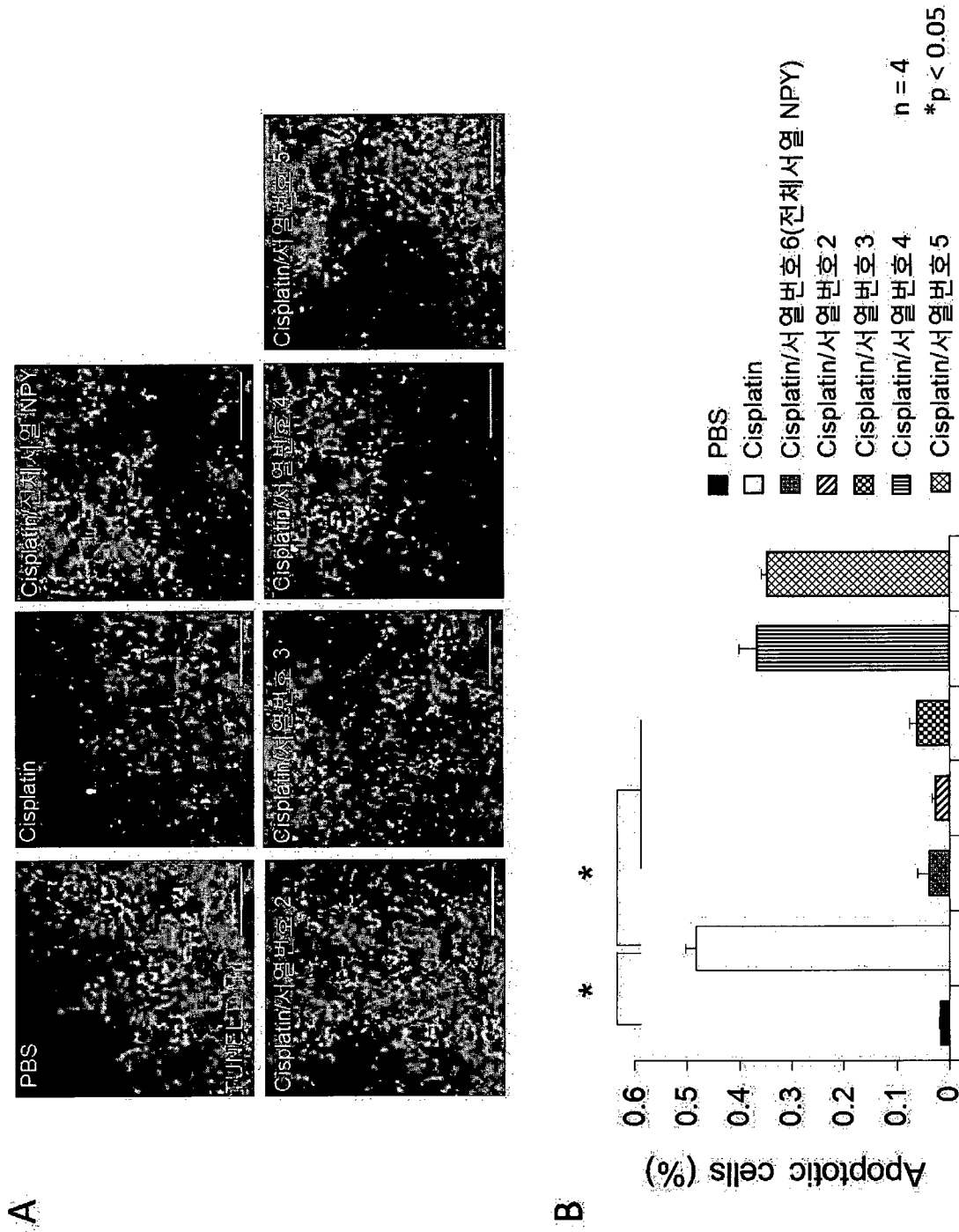
제12항에 있어서, 상기 항암 보조제는 항암약물과 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법.

【도면】

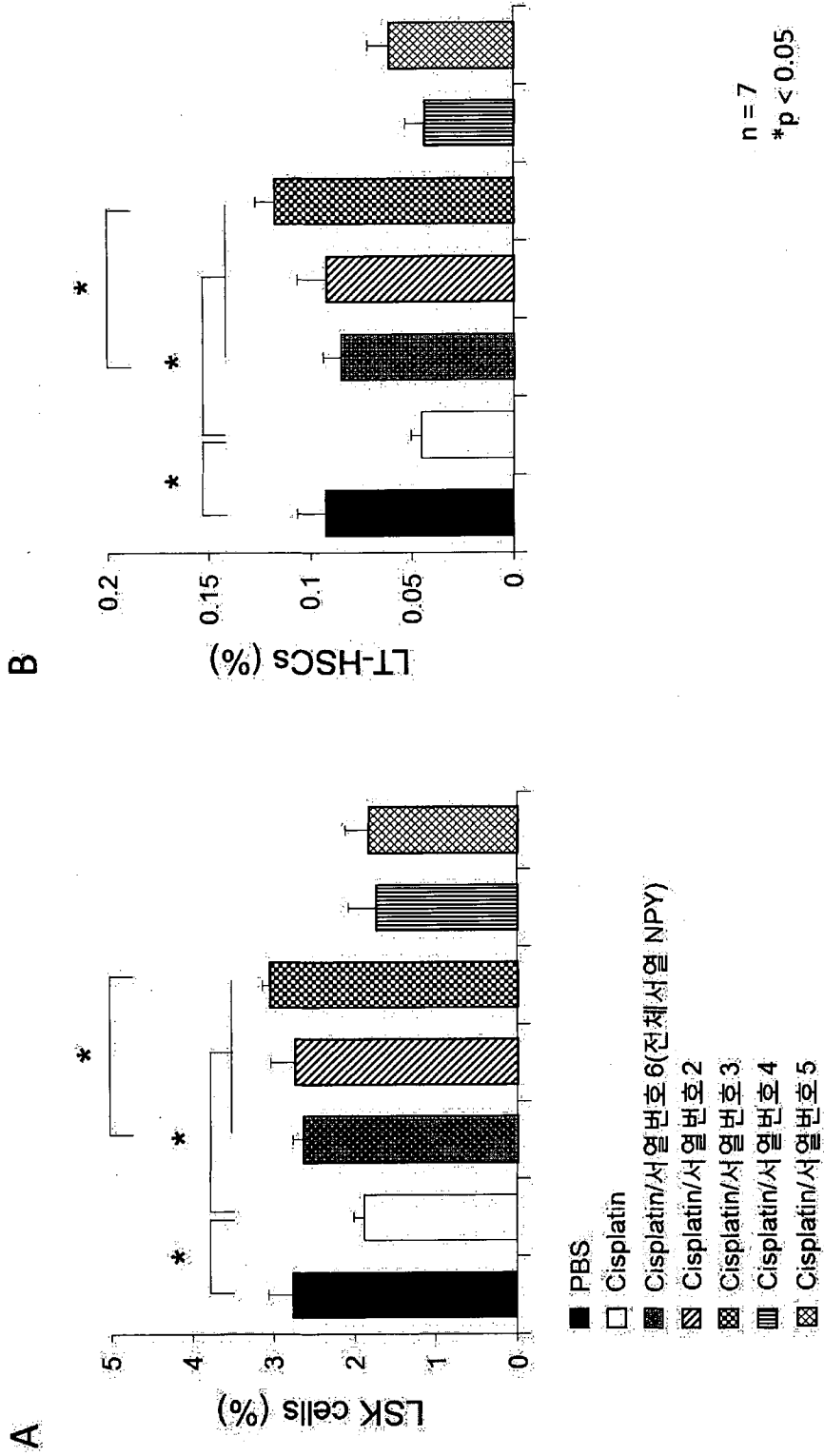
【도 1】



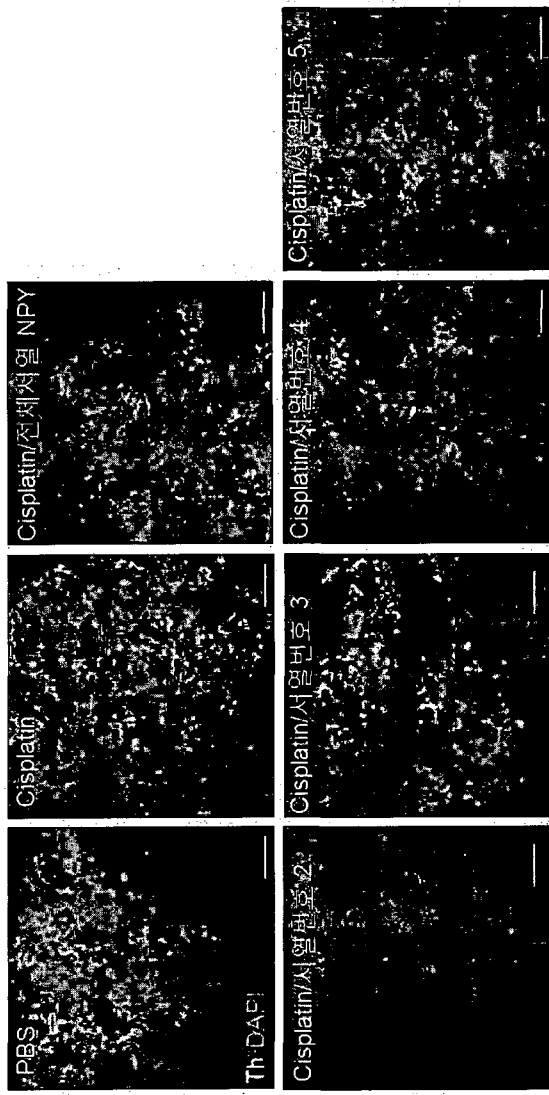
【도 2】



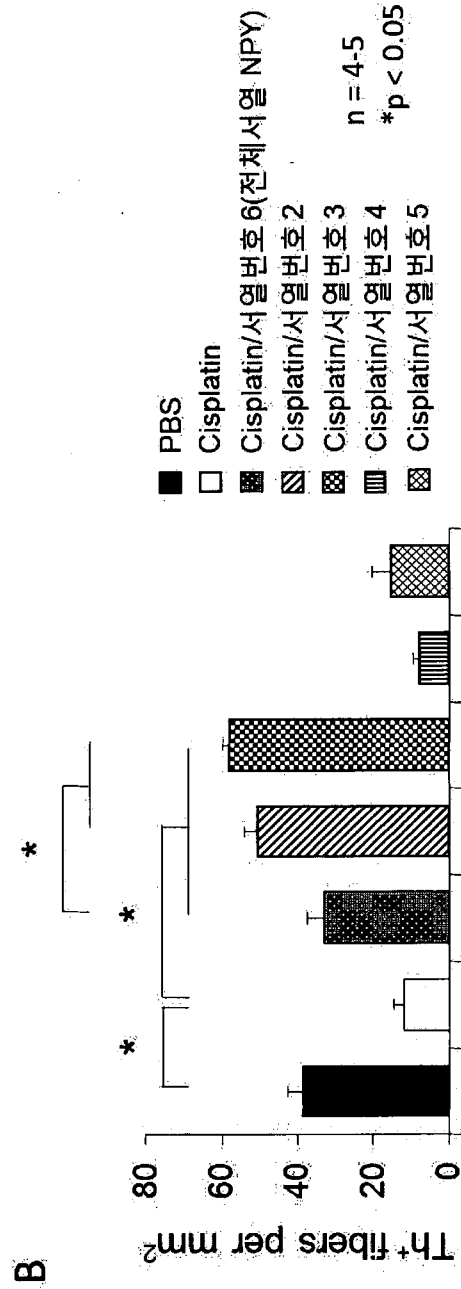
【도 3】



【도 4】

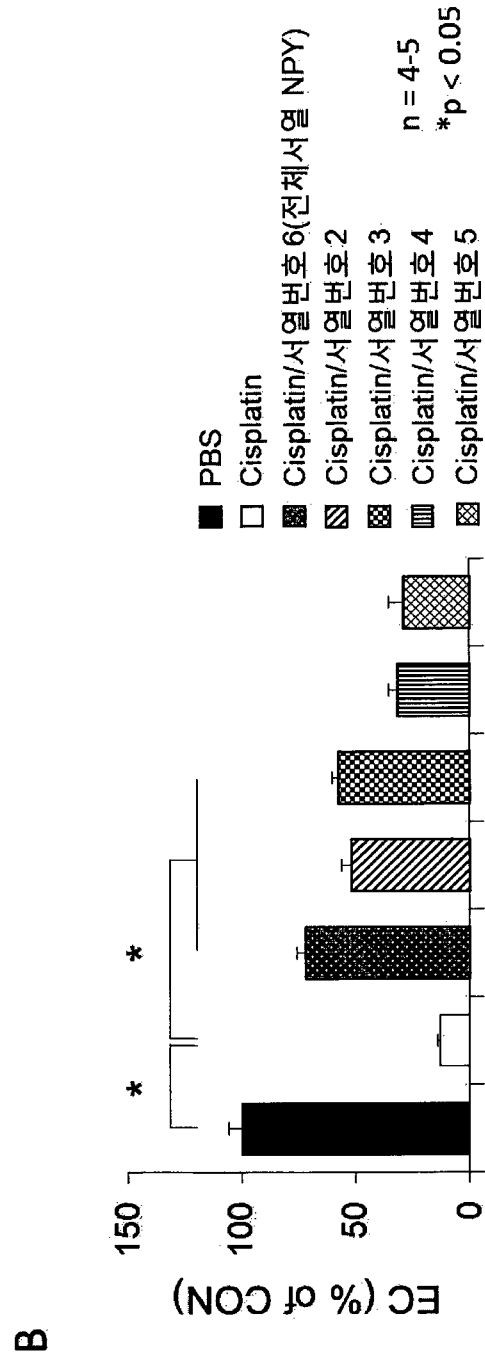
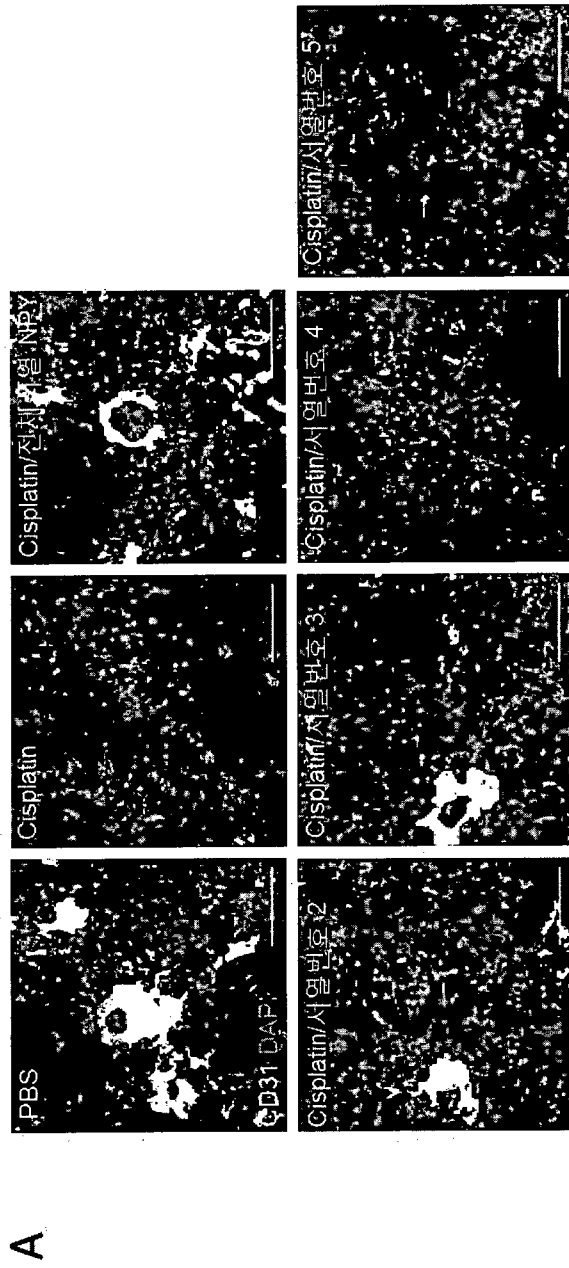


A

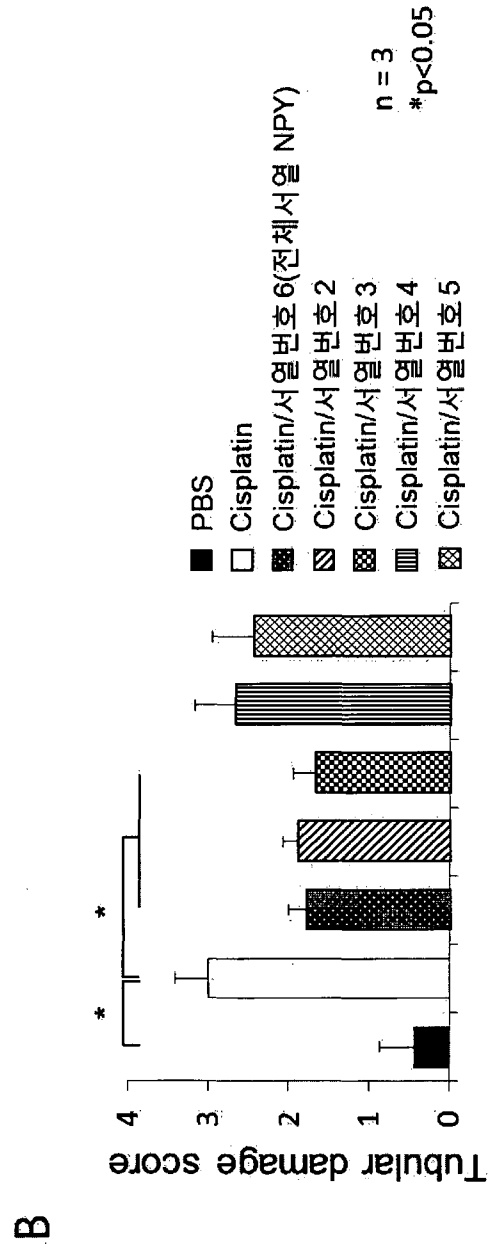
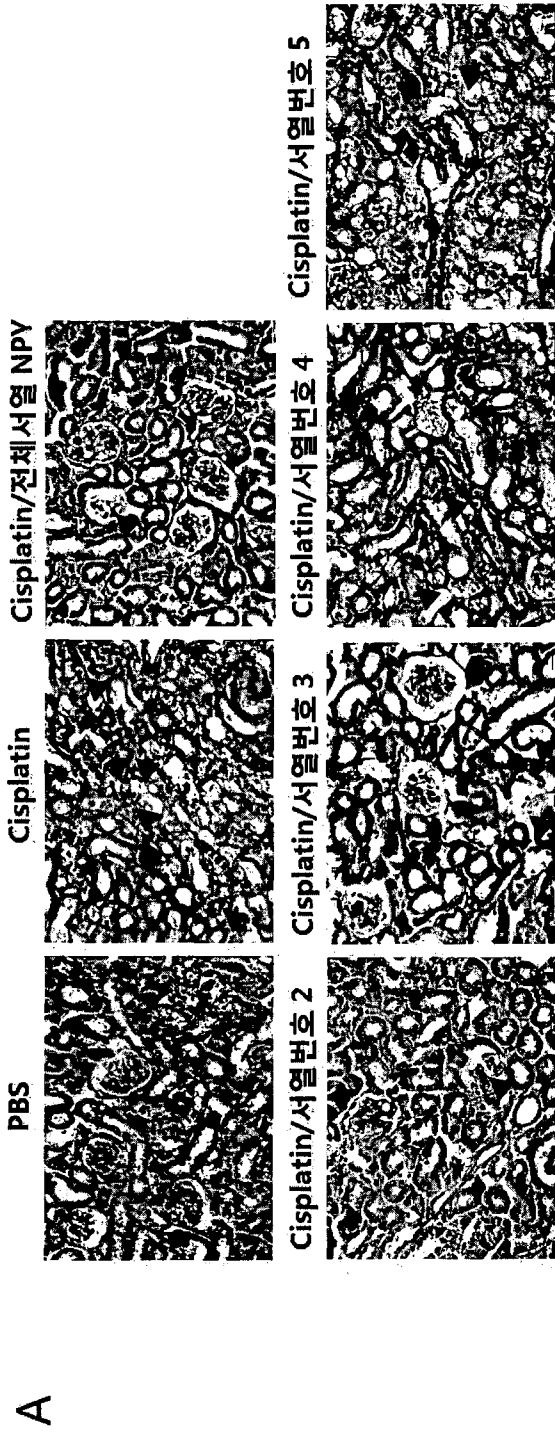


B

【표 5】



【도 6】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/002080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/08(2006.01)i, C12N 15/63(2006.01)i, A61K 38/10(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A23L 33/18(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K 7/08; C07K 14/435; A61K 38/16; A61K 38/17; C12N 15/63; A61K 38/10; A61K 45/06; A23L 33/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: anticancer supplement, marrow damage, neural damage, kidney damage, polypeptide, neuropeptide Y

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1492053 B1 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 11 February 2015 See abstract; paragraphs [0013], [0022], [0033], [0039]; claim 1.	1-8
X	WO 2014-166497 A2 (UNIVERSITY OF COPENHAGEN et al.) 16 October 2014 See example 2.	1-3
X	INTONDI et al., "Intrathecal Neuropeptide Y Reduces Behavioral and Molecular Markers of Inflammatory or Neuropathic Pain", PAIN, vol. 137, no. 2, pages 352-365 (2008) (NIH-PA Author Manuscript Version Internal pages 1-23) See abstract.	1-3
X	NCBI, UniProtKB/Swiss-Prot: P68006.1 (11 November 2015) See origin.	1-3
A	QUASTHOFF et al., "Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy", Journal of Neurology, vol. 249, pages 9-17 (2002) See the entire document.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 MAY 2017 (24.05.2017)

Date of mailing of the international search report

24 MAY 2017 (24.05.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/002080

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **9-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9-14 pertain to a method for treatment of the human body by administration, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/002080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1492053 B1	11/02/2015	WO 2016-010346 A1	21/01/2016
WO 2014-166497 A2	16/10/2014	EP 2983690 A2	17/02/2016
		US 2016-0060320 A1	03/03/2016
		WO 2014-166497 A3	22/01/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07K 7/08(2006.01)i, C12N 15/63(2006.01)i, A61K 38/10(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A23L 33/18(2016.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 C07K 7/08; C07K 14/435; A61K 38/16; A61K 38/17; C12N 15/63; A61K 38/10; A61K 45/06; A23L 33/18

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
 eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 향암 보조제, 골수손상, 신경손상, 신장손상, 폴리펩타이드, 뉴로펩타이드 Y



C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1492053 B1 (경북대학교 산학협력단) 2015.02.11 요약; 단락 [0013], [0022], [0033], [0039]; 청구항 1 참조.	1-8
X	WO 2014-166497 A2 (UNIVERSITY OF COPENHAGEN 등) 2014.10.16 실시예 2 참조.	1-3
X	INTONDI 등, 'Intrathecal neuropeptide Y reduces behavioral and molecular markers of inflammatory or neuropathic pain' PAIN, Vol.137, No.2, pages 352-365 (2008) (NIH-PA author manuscript version internal pages 1-23) 요약 참조.	1-3
X	NCBI, UniProtKB/Swiss-Prot: P68006.1 (2015.11.11) ORIGIN 참조.	1-3
A	QUASTHOFF 등, 'Chemotherapy-induced peripheral neuropathy' Journal of Neurology, Vol.249, pages 9-17 (2002) 전체 문헌 참조.	1-8

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2017년 05월 24일 (24.05.2017)	국제조사보고서 발송일 2017년 05월 24일 (24.05.2017)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 김승범 전화번호 +82-42-481-3371	
--	------------------------------------	---

제2기제란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. 청구항: 9-14
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 9-14는 투여를 통한 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기제란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

- 이의신청에 관한 기재
- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
 - 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
 - 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1492053 B1	2015/02/11	WO 2016-010346 A1	2016/01/21
WO 2014-166497 A2	2014/10/16	EP 2983690 A2	2016/02/17
		US 2016-0060320 A1	2016/03/03
		WO 2014-166497 A3	2015/01/22