

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0109015

(43) 공개일자 2023년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/575 (2006.01) *A23K 20/168* (2016.01)*A23L 33/10* (2022.01) *A61P 25/02* (2006.01)*A61P 29/00* (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/575 (2013.01)*A23K 20/168* (2021.08)

(21) 출원번호 10-2022-0004880

(22) 출원일자 2022년01월12일

심사청구일자 2022년01월12일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김우진

서울특별시 동대문구 경희대로 26 스페이스 21 한의과대학 955호

고성규

서울특별시 동대문구 경희대로 26 스페이스 21 한의과대학 861호

이지환

서울특별시 동대문구 경희대로 26 스페이스 21 한의과대학 951호

(74) 대리인

김순웅

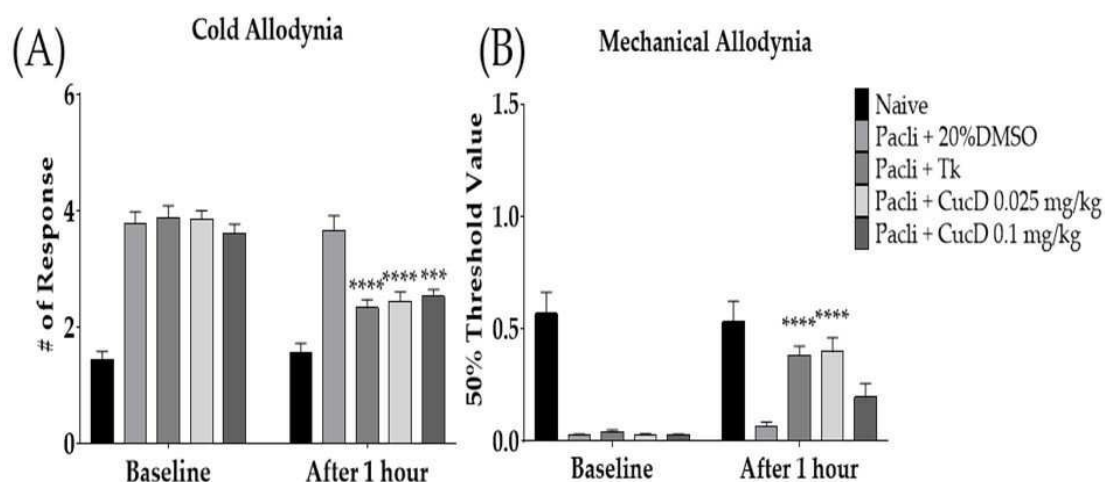
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 쿠커비타신 D를 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 쿠커비타신 D를 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)는 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용, 특히, 신경병증성 통증을 완화시키는 효과를 발휘하는 바, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료에 유용하고 안전하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2022.01)

A61P 25/02 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711135284
과제번호	2020R1A5A2019413
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	한약물 재해석 암 연구 센터
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2020.07.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 항암제 부작용에 의해 유발된 것을 특징으로 하는,

신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 항암제는 파클리탁셀, 세막사닙, 시클로스포린, 에타네르셉트, 독시시클린, 보르테오미딘, 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸 히드로클로라이드, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론 아세테이트, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스타트, 벤조테파, 비칼루타미드, 비산트렌 히드로클로라이드, 비스나피드 디메실레이트, 비젤레신, 블레오마이신 술페이트, 브레퀴나르 나트륨, 브로피리민, 부숴판, 캅티노마이신, 칼루스테론, 카라세미드, 카르베티머, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카루비신 히드로클로라이드, 카르젤레신, 세데핀골, 셀레콕시브, 클로람부실, 시클레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 시클로포스포미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 데시타빈, 텍소르마플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿰온, 도세탁셀, 독소루비신, 독소루비신 히드로클로라이드, 드롤록시펜, 드롤록시펜 시트레이트, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 두아조마이신, 에다트렉세이트, 에플로르니틴 히드로클로라이드, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신 히드로클로라이드, 에르볼로졸, 에소루비신 히드로클로라이드, 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 에타니다졸, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 에토프린, 파드로졸 히드로클로라이드, 파자라빈, 펜레티니드, 플록수리딘, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신 나트륨, 겐시타빈, 겐시타빈 히드로클로라이드, 히드록시우레아, 이다루비신 히드로클로라이드, 이포스포미드, 일모포신, 이프로플라틴, 이리노테칸, 이리노테칸 히드로클로라이드, 란테오티드 아세테이트, 레트로졸, 류프롤리드 아세테이트, 리아로졸 히드로클로라이드, 로메트렉솔 나트륨, 로무스틴, 로속산트론 히드로클로라이드, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로레타민 히드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 메렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가렐, 메르캅토피린, 메토크세이트, 메토크세이트 나트륨, 메토프린, 메투레데파, 미틴도미드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스퍼, 미토탄, 미톡산트론 히드로클로라이드, 미코페놀산, 노코다졸, 노갈라마이신, 오르마플라틴, 옥시수란, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 펜타무스틴, 페플로마이신 술페이트, 피포스포미드, 피포브로만, 피포숴판, 피록산트론 히드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포르피머 나트륨, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카르바진 히드로클로라이드, 퓨로마이신, 퓨로마이신 히드로클로라이드, 피라조푸린, 리보프린, 사핀골, 사핀골 히드로클로라이드, 세무스틴, 심트라젠, 스파포세이트 나트륨, 스파르소마이신, 스피로게르마늄 히드로클로라이드, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 쉐로피너, 탈리소마이신, 테코갈란 나트륨, 탁스테레, 테가푸르, 텔록산트론 히드로클로라이드, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토라톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조푸린, 티라파자민, 토레미펜 시트레이트, 트레스톨론 아세테이트, 트리시리빈 포스페이트, 트리메트렉세이트, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, 트립토텔린, 투볼로졸 히드로클로라이드, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오티드, 베르테포르핀, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 빈데신, 빈데신 술페이트, 비네피딘 술페이트, 빈글라이신산 술페이트, 빈류로신 술페이트, 비노렐빈 타르트레이트, 빈로시딘 술페이트, 빈줄리딘 술페이트, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴 및 조루비신 히드로클

로라이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는,
신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 신경병증성 통증은 말초성 신경병증성 통증 또는 중추성 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는,
신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 신경병증성 통증은 냉 이질통(Cold allodynia), 기계적 이질통(Mechanical allodynia), 자발통(spontaneous pain), 감각이상(paresthesiasis), 감각장애(dysesthesiasis), 통각과민(hyperalgesia) 및 통각과도(hyperpathia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상의 증상인 것을 특징으로 하는,
신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 항에 따른 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학제제.

청구항 7

쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

제7항에 따른 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 함유하는 건강기능식품.

청구항 9

쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 사료 조성물.

청구항 10

쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증에 대한 진통용 조성물.

청구항 11

쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 항암제 부작용에 의한 신경병증성 통증의 항암 보조제.

청구항 12

제11항의 항암 보조제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 쿠커비타신 D를 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 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.

[0004] 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. 이 때문에 항암제는 투여시에 정상세포에도 치명적인 손상을 주어 통증을 포함한, 다양한 부작용을 일으킨다.

[0005] 통증, 그 중에서 항암화학요법으로 인해 발생하는 신경병증성 통증은, 통증의 여러 유형 중 가장 심한 통증 중 하나로, 신경계의 손상이나 기능적 이상으로 발생하는 통증이며, 만성적으로 오래 지속되는 특성이 있다.

[0006] 이러한 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 자발통(spontaneous pain), 감각이상(paresthesias), 감각장애(dysesthesias), 통각과민(hyperalgesia), 통각과도(hyperpathia), 냉 및 기계적 이질통(allodynia) 등의 다양한 형태의 증상 및, 수면장애, 우울증 등의 정서장애, 사회 적응력 저하 등 여러 병발 질환을 동반함으로써, 항암 치료의 중단을 야기하고, 암 치료 환자의 삶의 질을 저하시키므로 치료가 필요하다.

[0007] 현재는 통증의 완화적 치료방법으로서 척수신경 수술적 경로차단 및 전기자극 등의 물리적 방법이 주로 사용되고 있으며, 항우울제, 항경련제, 선택적 세로토닌 재흡수억제제, 마약성 진통제, 국소마취제 등이 사용되고 있다.

[0008] 그러나 이들 치료법들은 통증 조절이 만족스럽지 않은 경우가 대부분이며, 수술적 치료법의 위험성 및 약물치료의 내성과 부작용 등에 대한 우려로 안전하며 효과적인 치료제의 개발이 필요한 상황이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 한국 공개특허 제10-2021-0088775호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 이러한 상황 하에서, 본 발명자들은 항암제의 부작용으로서 통증을 완화할 수 있는 효과적이고 안전한 약제의 개발을 위하여 예의 연구 노력한 결과, 과루근의 구성성분 중 하나인 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)가 통증, 특히, 항암제로 인해 유발된 신경병증성 통증 억제에 탁월한 효과를 나타냄을 규명함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0012] 따라서, 본 발명의 일 목적은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

[0013] 또한, 본 발명의 다른 목적은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증에 대한

진통용 조성물을 제공하는 데 있다.

- [0014] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학제제를 제공하는 데 있다.
- [0015] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 식품 조성물 및 이를 함유하는 건강기능식품을 제공하는 데 있다.
- [0016] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0017] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 항암제 부작용에 의한 신경병증성 통증의 항암 보조제를 제공하는 데 있다.
- [0018] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 항암 보조제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0021] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0023] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [0025] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명에서 사용되는 용어 "신경병증성 통증"은 항암제로 인한 부작용으로 발생하는, 말초성 신경병증성 통증 및/또는 중추성 신경병증성 통증일 수 있으며, 바람직하게는, 항암제로 인한 말초신경 또는 중추신경 손상으로 인해 유발되는 통증일 수 있다.
- [0027] 상기 통증은 말초신경 또는 근육, 혈관, 인대, 결합조직 등의 염증성 통증일 수 있다. 또한, 상기 통증은 신체적 통증, 심인성 통증, 통각과민, 두통, 요통, 골반통, 근막통, 편두통, 혈관성 통증, 관절염 통증, 당뇨병성 통증, 압 유래 통증, 내장 통증, 섬유근통, 수술 후 통증, 환상통, 삼차신경통, 당뇨병성 신경병증, 좌골신경통일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 상기 신경병증성 통증은 냉 이질통(Cold allodynia), 기계적 이질통(Mechanical allodynia), 자발통(spontaneous pain), 감각이상(paresthesias), 감각장애(dysesthesias), 통각과민(hyperalgesia) 및 통각과도(hyperpathia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상의 증상을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 상기 항암제는 본 발명의 쿠커비타신 D가 목적 효과를 달성할 수 있는 한, 임의의 항암제를 포함할 수 있고, 항종양 항생제(antitumor antibiotics), 위상이성질화효소 억제제(topoisomerase inhibitor), 또는 타산(taxane)계 약물을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 임상, 약학, 생의학적으로 사용 가능한 모든 항암제를 포함한다.
- [0030] 예를 들어, 상기 항암제는 파클리탁셀, 세막사닙, 시클로스포린, 에타네르셉트, 독시시클린, 보르테오미, 아시

비신, 아클라루비신, 아코다졸 히드로클로라이드, 아크로닌, 아도젤레신, 알테스류킨, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론 아세테이트, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제데파, 아조토마이신, 바티마스타트, 벤조데파, 비칼루타미드, 비산트렌 히드로클로라이드, 비스나피드 디메실레이트, 비젤레신, 블레오마이신 술페이트, 브레퀴나르 나트륨, 브로피리민, 부솔판, 각티노마이신, 칼루스테론, 카라세미드, 카르베티머, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카루비신 히드로클로라이드, 카르젤레신, 세데판골, 셀레코시브, 클로람부실, 시클레마이신, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리스나톨 메실레이트, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신 히드로클로라이드, 데시타빈, 텍소르마플라틴, 데자구아닌, 데자구아닌 메실레이트, 디아지쿠온, 도세탁셀, 독소루비신, 독소루비신 히드로클로라이드, 드롤록시펜, 드롤록시펜 시트레이트, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 두아조마이신, 에다트렉세이트, 에플로르니틴 히드로클로라이드, 엘사미트루신, 엔로플라틴, 엔프로메이트, 에피프로피딘, 에피루비신 히드로클로라이드, 에르볼로졸, 예소루비신 히드로클로라이드, 에스트라무스틴, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 에타니다졸, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 에토프린, 파드로졸 히드로클로라이드, 파자라빈, 펜테티나이드, 플록수리딘, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루로시타빈, 포스퀴돈, 포스트리에신 나트륨, 겐시타빈, 겐시타빈 히드로클로라이드, 히드록시우레아, 이다루비신 히드로클로라이드, 이포스파미드, 일모포신, 이프로플라틴, 이리노테칸, 이리노테칸 히드로클로라이드, 란테오티드 아세테이트, 레트로졸, 류프올리드 아세테이트, 리아로졸 히드로클로라이드, 로메트렉솔 나트륨, 로무스틴, 로속산트론 히드로클로라이드, 마소프로콜, 메이탄신, 메클로레타민 히드로클로라이드, 메게스트롤 아세테이트, 메렌게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메노가렐, 메르캅토프린, 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 나트륨, 메토프린, 메투레데파, 미틴도미드, 미토카르신, 미토크로민, 미토길린, 미토말신, 미토마이신, 미토스파, 미토탄, 미톡산트론 히드로클로라이드, 미코페놀산, 노코다졸, 노갈라마이신, 오르마플라틴, 옥시수란, 페가스파르가제, 펠리오마이신, 펜타무스틴, 페플로마이신 술페이트, 퍼포스파미드, 피포브로만, 피포술판, 피록산트론 히드로클로라이드, 플리카마이신, 플로메스탄, 포르피머 나트륨, 포르피로마이신, 프레드니무스틴, 프로카르바진 히드로클로라이드, 퓨로마이신, 퓨로마이신 히드로클로라이드, 피라조푸린, 리보프린, 사핀골, 사핀골 히드로클로라이드, 세무스틴, 심트라젠, 스파포세이트 나트륨, 스파르소마이신, 스피로게르마늄 히드로클로라이드, 스피로무스틴, 스피로플라틴, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 쉐로피너, 탈리소마이신, 테코갈란 나트륨, 탁소테레, 테가푸르, 텔록스안트론 히드로클로라이드, 테모포르핀, 테니포시드, 테록시론, 테스토락톤, 티아미프린, 티오구아닌, 티오테파, 티아조푸린, 티라파자민, 토레미펜 시트레이트, 트레스톨론 아세테이트, 트리시리빈 포스페이트, 트리메트렉세이트, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, 트립토텔린, 투볼로졸 히드로클로라이드, 우라실 머스타드, 우레데파, 바프레오티드, 베르테포르핀, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 빈데신, 빈데신 술페이트, 비네피딘 술페이트, 빈글라이신산 술페이트, 빈류로신 술페이트, 비노렐빈 타르트레이트, 빈로시딘 술페이트, 빈줄리딘 술페이트, 보로졸, 제니플라틴, 지노스타틴 및 조루비신 히드로클로라이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상일 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에서는 파클리탁셀인 것이 바람직하다.

- [0031] 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물은, 관절염에서 진통 효과가 있는 것으로 공지된 쿠커비타신 계열 물질인 쿠커비타신 B보다 독성이 없을 뿐만 아니라, 통증 억제 효능이 우수하며, 이를 토대로 신경손상으로 인한 통증에 안전하고 탁월한 진통 효능을 나타낼 수 있다.
- [0032] 따라서, 본 발명은 신경병증성 통증을 완화시키는 진통용 조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명에서 사용되는 용어 "유효성분으로 포함하는"이란, 본 발명의 유효성분인 쿠커비타신 D을 소정의 효능 또는 활성을 달성하는 데 충분한 양으로 포함하는 것을 의미한다. 상기 쿠커비타신 D은 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있으며, 유효 용량수준은 개체의 종류 및 연령, 성별, 약물에 대한 민감도, 치료 기간, 동시에 사용되는 약물 및 기타 의학적 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나, 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있으며, 기존 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0035] 상기 약학적 조성물의 일일 투여량은 0.01 내지 500 mg/kg일 수 있으며, 하루 1 회 내지 수 회 나누어 투여할 수 있으나, 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등을 고려하여, 부작용이 없고 최대 효과를 얻을 수 있는 양으로 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0036] 상기 약학적 조성물은 경구, 피하, 복강 내, 폐 내, 비강 내, 근육 내, 정맥 내 및 동맥 등 다양한 경로로 투여될 수 있다.

- [0038] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명의 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 포함하는 신경병증성 통증의 예방 또는 치료용 약학제제를 제공한다.
- [0039] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하여 제제화할 수 있다.
- [0040] 상기 약학제제는 산제, 과립제, 정제, 피복정, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 좌제, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 주사제의 형태로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0041] 상기 약학제제는 하나 이상의 부형제, 예를 들어, 전분, 락토오스, 젤라틴, 수크로오스, 윤활제, 보존제, 방향제, 감미제 등을 추가로 혼합하여 조제될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 조성물은 쿠커비타신 D와 함께 신경병증성 통증에 대하여 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0044] 본 발명의 조성물은 실제 임상투여 시에 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제할 수 있으며, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌 (Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 이용하는 것이 바람직하다.
- [0045] 상기 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스 (Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 또한, 상기 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.
- [0046] 상기 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 상기 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 상기 약학적 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 이시에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 예를 들어, 0.01 내지 500 mg/kg의 농도로 투여되는 것이 바람직하나, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0049] 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로 및 투여 방식은 각각 독립적일 수 있으며, 그 방식에 있어 특별히 제한되지 아니하며, 목적하는 해당 부위에 상기 약학적 조성물이 도달할 수 있는 한 임의의 투여 경로 및 투여 방식에 따를 수 있다.
- [0050] 상기 약학적 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다. 상기 비경구 투여 방식으로는 예를 들어 정맥 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 경피 투여 또는 피하 투여 등이 포함된다.
- [0051] 본 발명의 약학적 조성물은 대상 적응증의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

- [0053] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 함유하는 신경병증성 통증의 개선용 식품 조성물 및 이를 함유하는 건강기능식품을 제공한다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "건강기능식품"은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미한다. 여기서, '기능성'이란 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0055] 상기 식품 조성물은 기능성 식품(functional food), 영양보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food) 및 식품첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함한다. 상기 유형들은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.
- [0056] 상기 식품 조성물은 상기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 건강기능식품으로 이용될 수 있으며, 각종 식품에 첨가될 수 있다.
- [0057] 구체적인 예로, 식품 또는 음료의 제조 시에는 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하여 장기간 섭취할 경우에는 상기 범위 이하의 양으로 첨가될 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다. 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없으나, 본 발명의 쿠커비타신 D를 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료, 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0058] 본 발명의 식품 조성물이 음료로 제조될 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물로는 포도당, 과당 등의 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스 등의 디사카라이드, 텍스트린, 사이클로텍스트린 등의 천연 감미제, 사카린, 아스파르탐 등의 합성 감미제 등이 사용될 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 본 발명의 식품 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 10중량%, 바람직하게는 0.01 내지 0.1중량%로 포함된다.
- [0059] 본 발명의 식품 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 포함할 수 있으며, 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 상기의 첨가제 비율은 크게 제한되지는 않으나, 본 발명의 식품 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 0.1중량% 범위내로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0060] 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취인 경우, 본 발명의 식품 조성물은 안전성 면에서 문제가 없기 때문에 장기간 복용이 가능하다.
- [0062] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하는, 신경병증성 통증의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [0063] 본 발명의 사료 조성물은 사료첨가제 또는 배합사료일 수 있다.
- [0064] 본 발명에 있어서, '사료첨가제'는 영양적 또는 특정 목적을 위하여 사료에 미량으로 첨가되는 물질을 의미하는 것으로서, 본 발명의 기능성 사료첨가제는 쿠커비타신 D 그 자체이거나 공지의 사료 첨가물들과 일정 비율로 배합될 수 있다. 배합되는 경우 쿠커비타신 D는 사료첨가제 전체 중량에서 0.01 내지 99 중량%가 적용될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 사료 조성물은 배합사료 100중량부에 대하여 쿠커비타신 D를 유효성분으로 함유하는 사료첨가제 0.1 내지 5중량부를 포함한다. 배합사료의 일 예로 옥수수 53.71중량%, 대두박 23.2중량%, 채종박 1.0중량%, 옥배아 박 2.0중량%, 주정박 3.0중량%, 소맥피 2.7중량%, 감자전분 0.3중량%, 유지 2.8중량%, 탄산칼슘 9.9중량%, 제2인산칼슘 0.68중량%, 염화나트륨 0.23중량%, 인 분해효소제 0.03중량%, 염화콜린 0.05중량%, 메치오닌 0.2중량%, 미네랄 믹스 0.1중량%, 비타민 믹스 0.1중량%로 조성된다. 이외에도 통상적인 양계용 배합사료가 이용될 수 있음은 물론이다. 또한, 배합사료는 사육대상인 가축의 종류에 따라 소, 돼지, 오리 등의 배합사료가 이용될 수 있음은 물론이다.

- [0066] 상기 사료 조성물을 급이하여 가축을 사육할 수 있으며, 가축의 사육 시 쿠커비타신 D를 물에 희석하여 식수로 제공될 수 있다.
- [0067] 본 발명의 사료 조성물은 당업자가 예상할 수 있는 범위 내의 다른 기타 영양성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 쿠커비타신 D는 상업적으로 통상적인 동물 사료 조성물 내로 혼입될 수 있고, 예를 들어, 소, 돼지, 양, 가금류 등에 공급될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 쿠커비타신 D는 통상적인 동물 사료 구성 성분들과 혼합될 수 있고, 필요하다면 정제된 형태로 가공될 수 있다. 통상적인 동물 사료 구성 성분은 예를 들어, 옥수수, 보리, 귀리, 대두, 어분, 겨, 대두유, 무기물, 미량 원소, 아미노산 및 비타민이다.
- [0070] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 유효성분으로 포함하는, 항암제 부작용에 의한 신경병증성 통증의 항암 보조제를 제공할 수 있다.
- [0071] 본 발명에서 항암 보조제란 항암제 투여시 발휘되는 부작용을 개선하거나, 기존 항암제의 항암효과를 높일 수 있는 것을 의미한다.
- [0072] 즉, 본 발명의 항암 보조제를 항암제와 병용하여 투여함으로써, 항암제에 의해 유발되는 부작용 중 통증, 특히 신경병증성 통증의 발생을 예방 또는 치료할 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.
- [0074] 또한, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상술한 항암 보조제 및 항암제를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.
- [0075] 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.
- [0076] 본 발명의 상기 조성물은 상술한 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)를 포함하므로, 이와 중복된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

- [0078] 본 발명의 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)는, 항암제의 투여에 의하여 유발되는 부작용, 특히, 신경병증성 통증을 완화시키는 효과를 발휘하는 바, 신경병증성 통증의 예방 또는 치료에 유용하고 안전하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0080] 도 1a 및 1b는 각각 쿠커비타신 B 및 D의 화학 구조식을 보여준다.
- 도 2는 항암화학요법(파클리탁셀, 8 mg/kg, 복강투여) 유도 신경병증성 통증 유발 동물 모델에 쿠커비타신 B 및 D의 투여시 독성 테스트 결과를 보여준다.
- 도 3은 항암화학요법(파클리탁셀, 8 mg/kg, 복강투여) 유도 신경병증성 통증 (냉 및 기계적 이질통) 유발 동물 모델에 쿠커비타신 D (cucurbitacin D, Cuc D, 0.025 및 0.1 mg/kg)의 복강투여시 통증 억제 결과를 보여준다.
- (Naive: 항암제 비투여 마우스, 20% DMSO: 쿠커비타신 D 용매, Tk: 과루근 500 mg/kg 구강 투여 마우스)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0081] 이하, 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게

있어서 자명할 것이다.

[0083] **실시예 1. 질환 동물 모델 제작**

[0084] 본 발명자들은 쿠커비타신 D(Cucurbitacin D)의 통증, 특히, 항암화학요법의 부작용으로 인해 유발된 신경병증성 통증에 대한 치료 효과를 확인하고자, 항암제-유발 신경병증성 통증 동물 모델을 제작하였다.

[0085] 간략하게는, 다음과 같다: 파클리탁셀(Paclitaxel)(T7402, Sigma Aldrich)을 먼저 50% ethanol과 50% cremophor EL의 용액에 1 ml 당 6 mg의 농도로 용해한 뒤, 이 용액을 다시 식염수(PBS) 1 ml 당 0.2 mg의 농도로 최종 용해시켜, 마우스 체중 1 kg 당 2 mg의 투여량으로 4일 (D0, D2, D4, D6)간 복강투여하여, 총 8 mg/kg의 파클리탁셀을 주사하였다. 정상 대조군에는 약물 대신 식염수를 동일 용량 복강 투여하였다.

[0086] 이때, 양성 비교 대조군으로, 과루근에 존재하는 쿠커비타신 D의 유사체(analogue)인 쿠커비타신 B(Cucurbitacin B)를 이용하였다.

[0087] 상기 쿠커비타신 B는, $C_{32}H_{46}O_8$ 의 분자 구조식을 갖는 물질로(도 1a), $C_{30}H_{44}O_7$ 의 분자 구조식을 갖는 본 발명의 유효성분인 쿠커비타신 D(도 1b)와 상이한 물질이다(Pharmacognosy Reviews, January-June 2015, Vol 9, Issue 17 "Cucurbitacins - An insight into medicinal leads from nature"참고).

[0089] **실시예 2. 안전성 비교 테스트**

[0090] 본 발명자들은 쿠커비타신 D의 안전성을 확인하고자, 상기 실시예 1에서 제작한 항암제-유발 신경병증성 통증 동물 모델에 쿠커비타신 D 및 비교대조군인 쿠커비타신 B를 투여하여 독성을 확인하였다.

[0091] 간략하게는 다음과 같다: 복수 파클리탁셀 투여(8 mg/kg, i.p.)로 신경병증성 통증을 유발한 동물에게 쿠커비타신 D (0023S, Extrasynthese)와 쿠커비타신 B (2310S, Extrasynthese) 모두 20% DMSO에 1 kg 당 0.1 mg의 농도로 제조하여 복강 투여하였다. 대조군에는 약물 대신 20% DMSO를 동일 용량 복강 투여하였다.

[0092] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 파클리탁셀로 신경병증성 통증을 유발한 후 쿠커비타신 B를 주사(i.p.)한 마우스들은 한 시간 뒤 모두 죽었다. 반면, 20% DMSO를 주사한 마우스 및 본 발명의 쿠커비타신 D를 주사한 마우스들은 모두 생존하였다.

[0093] 이는, 쿠커비타신 B가 강한 독성을 나타냄을 보여주며, 상기 결과를 기반으로, 쿠커비타신 D를 유효성분으로 선별하여 하기 실시예에 적용하였다.

[0095] **실시예 3. 항암제-유발 신경병증성 질환 모델에서의 쿠커비타신 D의 통증 완화 효과 검증**

[0096] 본 발명자들은 상기 실시예 1에서 제작한 항암제-유발 신경병증성 통증 동물 모델에 쿠커비타신 D를 투여하여 항암제-유발 신경병증성 통증 감소 효과를 확인하였다.

[0097] 간략하게는 다음과 같다: 복수 파클리탁셀 투여(8 mg/kg, i.p.)로 신경병증성 통증을 유발한 쥐에게 쿠커비타신 D를 20% DMSO의 용액에 1 kg 당 0.025 mg 그리고 0.1 mg농도로 제조하여 복강 투여하였다. 대조군에는 약물 대신 20% DMSO를 동일 용량 복강 투여하였다.

[0098] 그 결과, 도 3의 왼쪽 그래프에 나타난 바와 같이, 냉자극 (아세톤)에 대한 반응 횟수로 파클리탁셀로 유발된 냉이질통을 평가했을 때, 쿠커비타신 D의 단회 복강 투약 후 반응 횟수가 감소하였다

[0099] 또한, 도 3의 오른쪽 그래프에 나타난 바와 같이, von Frey 필라멘트를 이용한 기계적 자극에 대한 반응 역치 측정으로 파클리탁셀로 유발된 기계적 이질통을 평가했을 때, 쿠커비타신 D의 단회 복강 투약 후 자극에 대한 반응 역치가 증가하였다.

[0101] 결론적으로, 본 발명의 쿠커비타신 D는 천연물로부터 유래된 물질로서 생체에 안전할 뿐만 아니라, 뛰어난 항암 화학요법 유도 신경병증성 통증 억제 효과를 나타낸다.

[0102] 현재 항암화학요법에 의해 부작용으로 발생하는 통증에는 사용할 수 있는 마땅한 치료제가 없다. 신경 안정제

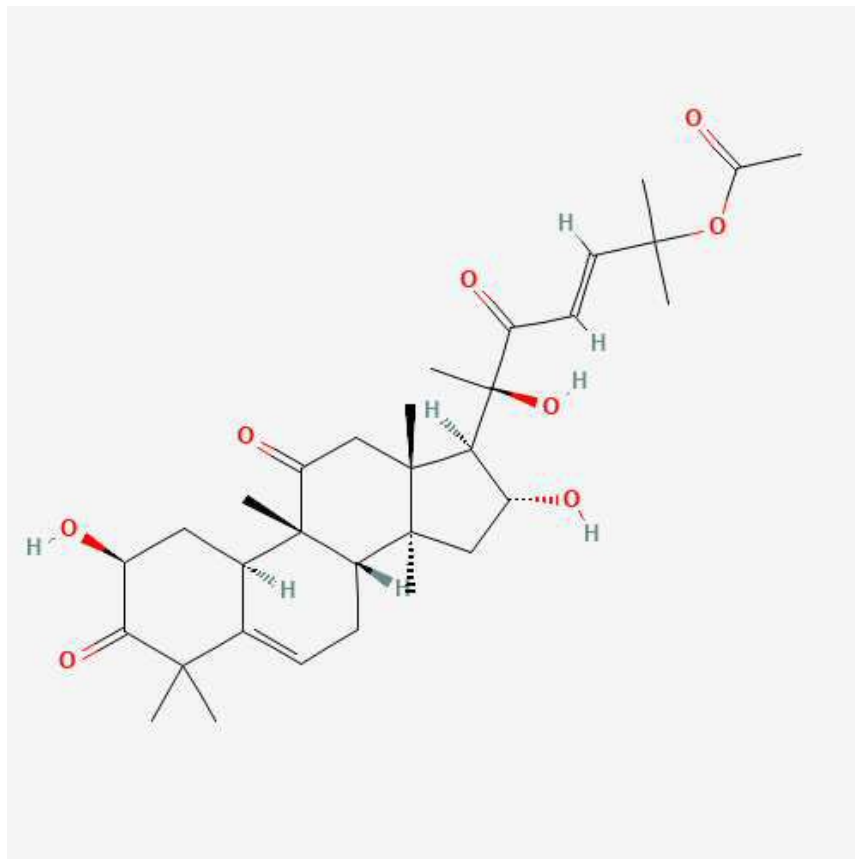
(둘록세틴, 가바펜틴)들이 사용되고 있으나, 항암화학요법에서는 효과가 미약하거나 효과가 있더라도 또 다른 부작용(어지러움, 메스꺼움, 자살충동 등)을 야기하기 때문에 치료에 어려움이 있는 현실이다.

[0103] 따라서, 본 발명의 쿠키비타신 D는, 이를 대체할 수 있는 효과적인 천연 약제로서 신경병증성 통증으로 고통받는 환자들의 삶의 질을 개선시키고, 항암제의 부작용을 완화하고 항암제 효과를 높일 수 있는 항암 보조제로서 기존 치료제들과의 병용 투여를 통한 치료 효과 증대에 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

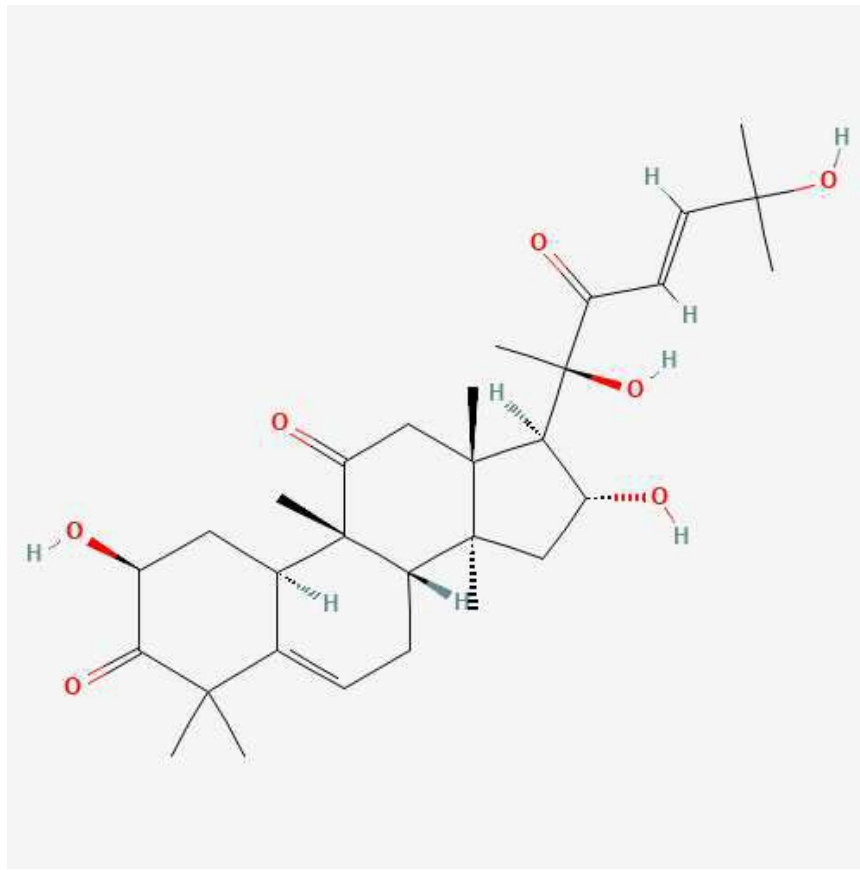
[0105] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

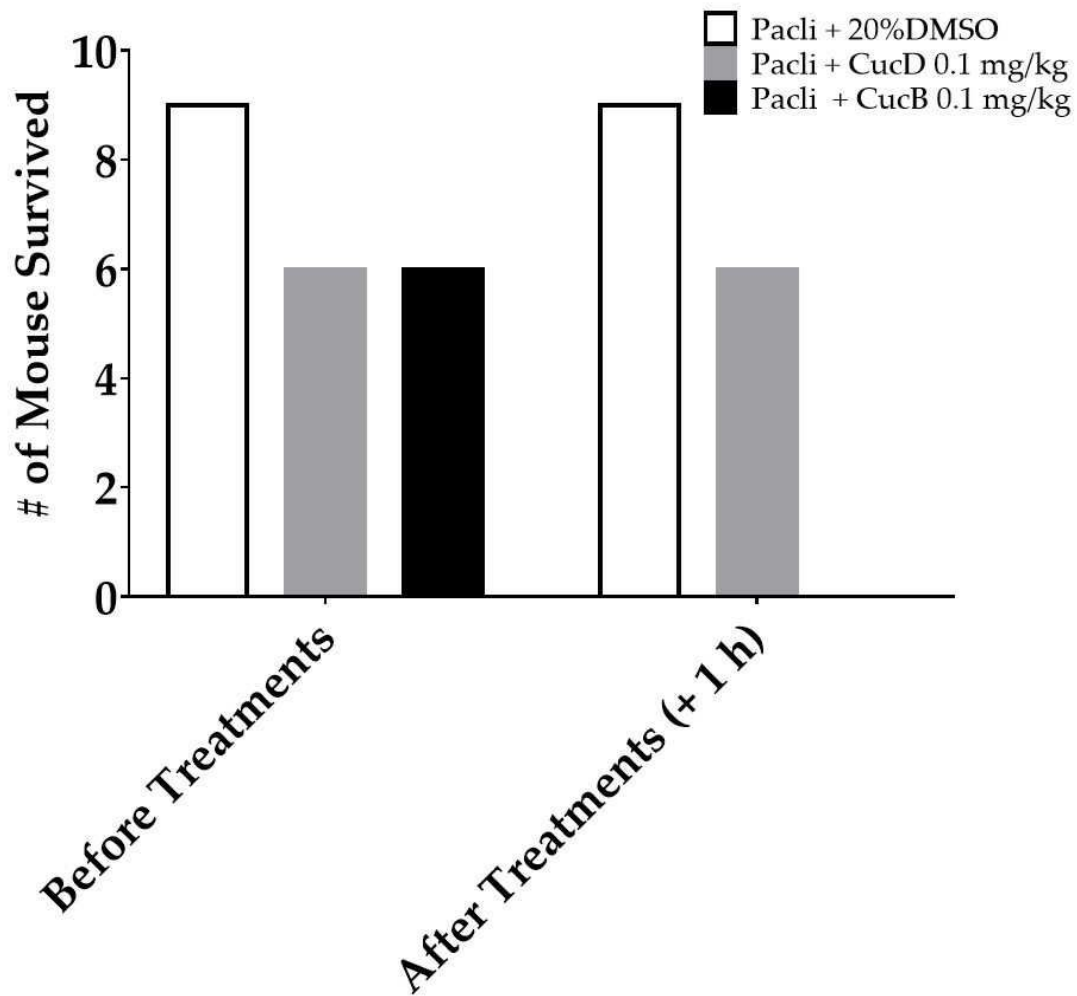
도면 1a



도면1b



도면2



도면3

