(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022 년 1 월 6 일 (06.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2022/005228 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/008362

(22) 국제출원일: 2021 년 7 월 1 일 (01.07.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0080973 2020 년 7 월 1 일 (01.07.2020) KR

(71) 출원인: 국립암센터 (**NATIONAL CANCER CENTER**) [KR/KR]; 10408 경기도 고양시 일산동구 일산로 323 (마두동), Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김수열 (**KIM, Sooyoul**); 10382 경기도 고양시 일산서구 주화로 211, 103동 1304호 (대화동, 장성마을 1단지아파트), Gyeonggi-do (KR).

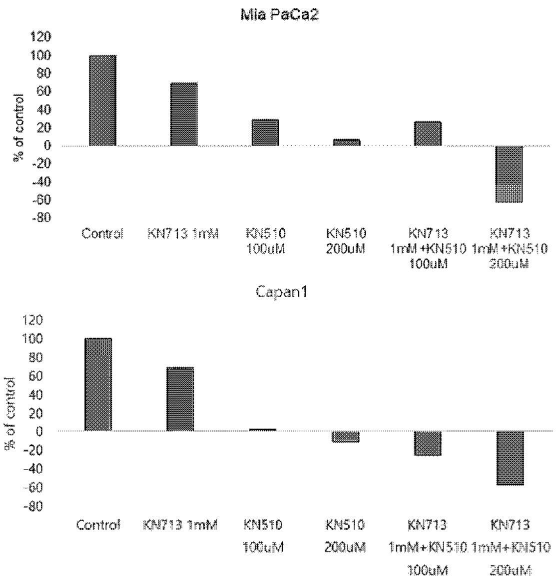
(74) 대리인: 파도특허법인(유한) (**PADO IP LAW PLLC**); 06194 서울시 강남구 테헤란로78길 16, 9층 (대치동, 노벨빌딩), Seoul (KR).

(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, IT, JO, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER COMPRISING 3-KETOACYL-COA THIOLASE INHIBITOR AND CARNITINE ACYLCARNITINE CARRIER INHIBITOR

(54) 발명의 명칭: 3- 케토아실 COA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating cancer and an anticancer adjuvant, the pharmaceutical composition comprising a 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor and a carnitine acylcarnitine carrier inhibitor. The composition of the present invention comprising a 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor and a carnitine acylcarnitine carrier inhibitor can significantly reduce cancer cell growth, oxygen consumption and tumor size compared to a case in which the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor or the carnitine acylcarnitine carrier inhibitor is used alone, and thus can be provided as an effective combination anticancer agent.

WO 2022/005228 A1

[다음 쪽 계속]

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 3- 케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 항암보조제에 대한 것이다. 본 발명의 3- 케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 조성물은 3- 케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 또는 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 각각 단독으로 사용하는 경우에 비하여 암세포의 성장, 산소 소비량 내지 종양의 크기가 유의적으로 감소하므로, 효과적인 병용 항암제로서 제공될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 3-케토아실 COA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 출원은 2020년 7월 1일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2020-0080973호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

[2] 본 발명은 3-케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 항암보조제에 대한 것이다.

배경기술

[3] 정상세포는 필요에 따라 규칙적이고 탄력적인 증식과 억제를 할 수 있는 반면에 암세포는 무제한의 증식을 하며, 이는 미분화 세포로 구성된 세포덩어리로서 종양이라고도 한다. 이러한 암세포는 주위의 조직으로 침투하고 신체의 다른 기관으로 전이가 되어 심각한 고통을 수반하고 결국 죽음을 초래한다. 의학의 발전에도 불구하고, 국내 암환자 발생자수는 지속적으로 증가하여 최근 10년간 약 44%가 증가하였으며, 국제적으로도 항암제 시장 역시 증가하여 연간 약 1000억 달러의 규모를 가지는 것으로 보고된 바 있다.

[4] 항암제는 1세대 항암제인 화학항암제, 2세대 항암제인 표적항암제가 있으며, 이들의 부작용을 극복하고자 3세대 항암제로서 면역항암제가 개발되어 계속적으로 연구가 진행되고 있다. 그러나 현재 암 치료에서 가장 큰 문제가 되는 점은 암의 재발에 있는데 그 이유는 암의 돌연변이가 다양하여 특정 암을 표적으로 하는 것이 어려울 뿐더러, 재발된 암의 치료 과정에서 사용한 항암제에 내성이 발생하는 경우가 비일비재하기 때문이다. 결국, 원발암을 치료한 이후에도 전이 및 재발한 암에 의해 환자가 사망하는 경우가 대부분이다. 이에 따라, 항암제의 효과를 증진시키기 위해, 항암제를 혼합하여 병용치료하고자 하는 전략이 제시되고 있다.

[5] 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제인 트리메타지딘(Trimetazidine)은 항허혈(항협심증) 대사제 내지 지방산 산화 억제제로서 지방산 대사 억제를 통해 심근 포도당 이용을 향상시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제인 오메프라졸(Omeprazole)은 양성자 펌프 억제제(proton-pump inhibitor)로서 위식도 역류 질환, 소화성 궤양, 침식성 식도염 또는 호산구 식도염 치료효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[6] 대한민국 공개특허 제10-2020-0041806호는 말산-아스파르트산 왕복수송

억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 수송 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 대한 것으로서, 카르니틴 아실카르니틴 운반자 수송 억제제의 종류에 트리메타지딘 또는 오메프라졸이 포함됨을 기재하고 있다.

[7] 그러나 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 병용하여 항암효과를 얻을 수 있는지 여부에 대한 연구 내지 기재는 개시된 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

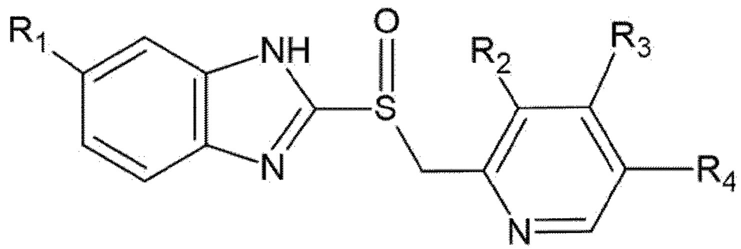
[8] 이에 본 발명자들은 암세포를 유의적으로 억제할 수 있는 병용 항암제를 제공하고자 예의 노력한 결과, 3-케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제을 병용하여 처리하는 경우 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 암세포 억제 효과가 유의적으로 상승하는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[9] 따라서, 본 발명의 목적은 3-케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물 내지 항암보조제를 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

[10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[11] [화학식 1]

[12] 

[13] (여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

[14] 또한, 본 발명은 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 상기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 항암보조제를 제공할 수 있다.

[15] 상기 ACAA 억제제는 트리메타지딘(KN713), 라놀라진(KN715), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[16] 상기 CAC 억제제는 오메프라졸(KN510), 란소프라졸(KN511), 판토프라졸(KN512), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[17] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 1 : 100 내지 100 : 1 의 농도비로 포함될 수 있다.

[18] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[19] 상기 암은 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 교모세포종, 전립선암, 난소암, 신장암, 췌장암, 혈액암 및 간암으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.

[20] 상기 약학적 조성물 또는 항암보조제는 추가의 항암제를 더 포함할 수 있다.

[21] 상기 추가의 항암제는 이리노테칸, 파클리탁셀, 카페시타빈(5-fu), 젬시타빈, 베무라페닙(Vermurafenib), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[22] 또한 본 발명은, 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 상기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료방법을 제공할 수 있다

[23] 또한 본 발명은, 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 상기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 암 예방 또는 치료용도를 제공할 수 있다.

발명의 효과

[24] 본 발명의 3-케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 포함하는 조성물은 3-케토아실 CoA 타이올레이스 억제제 또는 카르니틴 아실카르니틴 운반자 억제제를 각각 단독으로 사용하는 경우에 비하여 암세포의 성장, 산소 소비량 내지 종양의 크기가 유의적으로 감소하므로, 효과적인 병용 항암제로서 제공될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[25] 도 1은 췌장암 세포주(MIA PaCa2 및 Capan1)에 트리메타지딘(KN713) 및/또는 오메프라졸(KN510)을 처리함에 따른 세포주의 성장 억제 효과를 나타낸다. 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 세포주의 성장이 유의적으로 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

[26] 도 2는 췌장암 세포주(Capan2 및 BxPC-3)에 트리메타지딘(KN713) 및/또는 오메프라졸(KN510)을 처리함에 따른 세포주의 성장 억제 효과를 나타낸다. 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 세포주의 성장이 유의적으로 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

[27] 도 3은 췌장암 세포주(SNU-213 및 SNU-324)에 트리메타지딘(KN713) 및/또는

오메프라졸(KN510)을 처리함에 따른 세포주의 성장 억제 효과를 나타낸다. 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 세포주의 성장이 유의적으로 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

[28] 도 4는 췌장암 세포주 MIA PaCa2 에 트리메타지딘(KN713) 및/또는 오메프라졸(KN510)을 처리함에 따른 산소 소비량을 나타낸다. 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 산소 소비량이 유의적으로 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[29] 도 5는 췌장암 세포주 MIA PaCa2을 이식한 마우스 모델에 트리메타지딘(KN713)을 투여함에 따른 종양의 크기 변화를 나타낸다. KN713의 투여량이 증가할수록 종양의 크기가 유의적으로 억제된 것을 확인할 수 있었다.

[30] 도 6은 트리메타지딘(Trimetazidine) 및 오메프라졸(Omeprazole)의 작용점을 나타낸다. 트리메타지딘은 퍼옥시좀(Peroxisome)에서 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase, ACAA1)를 억제하며, 오메프라졸은 미토콘드리아에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier) 수송을 억제한다.

[31] 도 7a는 CAC 억제제인 KN510(Omeprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[32] 도 7b는 CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[33] 도 7c는 CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[34] 도 7d는 CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[35] 도 7e는 CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[36] 도 8은 결장암(Colon Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[37] 도 9는 신장암(Renal cell Carcinoma) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[38] 도 10은 간암(Liver Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole),

3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[39] 도 11은 유방암(Breast Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[40] 도 12는 난소암(Ovarian Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[41] 도 13은 전립선암(Prostate Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[42] 도 14는 교모세포종(GBM) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[43] 도 15는 흑색종(Melanoma) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[44] 도 16은 췌장암(PDAC) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[45] 도 17은 위암(Stomach Cancer) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[46] 도 18은 비소세포폐암(NSCLC) 세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석한 결과를 나타내는 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

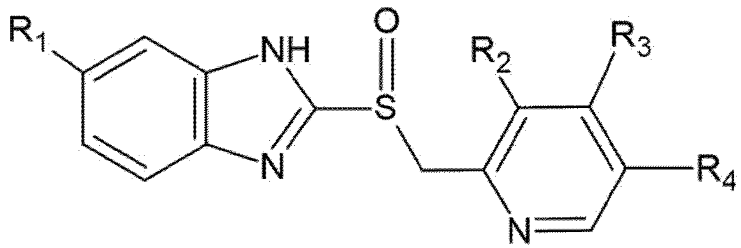
[47] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[48] 상술한 바와 같이, 종래에 암 치료로 사용되는 화학물질 항암제는 부작용 및 약제 내성이 발생하기 쉽다는 문제점이 있기 때문에 이의 대체제로서 항암 표적 치료제의 개발이 요구되고 있다.

[49] 본 발명에 따른 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 조성물은 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 또는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 각각 단독으로 사용하는 경우에 비하여 암세포의 성장, 산소 소비량 내지 종양의 크기가 유의적으로 감소하므로 암 예방 또는 치료용 조성물 내지 항암보조제로서 효과적이다.

[50] 따라서, 본 발명은 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[51] [화학식 1]

[52] 

[53] (여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 임의로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

[54] 상기 ACAA 억제제는 트리메타지딘(KN713), 라놀라진(KN715), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[55] 상기 CAC 억제제는 오메프라졸(KN510), 란소프라졸(KN511), 판토프라졸(KN512), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다

[56] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 1 : 100 내지 100 : 1 의 농도비로 포함함될 수 있다.

[57] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[58] 상기 암은 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 교모세포종, 전립선암, 난소암, 신장암, 췌장암, 혈액암 및 간암으로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.

[59] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 상기 조성물을 제형화할 경우에는 하나 이상의 완충제(예를 들어, 식염수 또는 PBS), 항산화제, 정균제, 킬레이트화제(예를 들어, EDTA 또는 글루타치온), 충진제, 증량제, 결합제, 아쥬반트(예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드), 현탁제, 농후제 습윤제, 붕해제 또는 계면활성제, 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[60] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 등 포함), 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 덱스트로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 말티톨, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오즈 및 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 예컨대, 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다.

[61] 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 붕해제로 첨가할 수 있으며, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[62] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제 또는 좌제 등이 포함된다. 비수성용제 및 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[63] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여시 피부외용; 복강내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사하는 주사제의 형태로 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다.

[64] 상기 주사제의 경우에는 반드시 멸균되어야 하며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염으로부터 보호되어야 한다. 주사제의 경우 적합한 담체의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 혼합물 및/또는 식물유를

포함하는 용매 또는 분산매질일 수 있다. 보다 바람직하게는, 적합한 담체로는 행크스 용액, 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline) 또는 주사용 멸균수, 10% 에탄올, 40% 프로필렌 글리콜 및 5% 덱스트로즈와 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 상기 주사제를 미생물 오염으로부터 보호하기 위해서는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 주사제는 대부분의 경우 당 또는 나트륨 클로라이드와 같은 등장화제를 추가로 포함할 수 있다.

[65] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 약제학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 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 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 즉, 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[66] 상기 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있으며, 예컨대 1일 0.0001 내지 2,000 mg/kg으로, 더욱 바람직하게는 0.001 내지 2,000 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어서 투여할 수도 있다. 다만, 상기 투여량에 의해서 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[67] 본 발명의 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[68]

[69] 따라서, 본 발명의 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 암세포주에 처리하는 경우 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 유의적으로 상승한 암세포 억제 효과를 얻을 수 있다. 이때 암세포 억제 효과 비교를 위해 사용된 대조군(control)은 비히클(vehicle) 용매를 처리한 배지로서, 상기 비히클은 DW(1%), DMSO(0.1%~0.2%) 또는 SMSO(0.1%) 일 수 있다.

[70]

[71] 또한, 본 발명은 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 상기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 항암보조제를 제공할 수 있다.

[72] 상기 ACAA 억제제는 트리메타지딘(KN713), 라놀라진(KN715), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[73] 상기 CAC 억제제는 오메프라졸(KN510), 란소프라졸(KN511), 판토프라졸(KN512), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다

[74] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 1 : 100 내지 100 : 1 의 농도비로 포함함될 수 있다.

[75] 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[76] 상기 암은 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 교모세포종, 전립선암, 난소암, 신장암, 췌장암, 혈액암 및 간암으로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.

[77] 본 발명의 항암보조제는 항암제의 항암효과를 증대시키거나 항암제의 부작용을 억제 또는 개선시키기 위한 모든 형태를 의미한다. 본 발명의 항암보조제는 다양한 종류의 항암제 또는 항암보조제와 병용투여될 수 있으며, 병용투여시 통상적인 항암제의 투여량보다 낮은 수준으로 항암제를 투여하더라도 동등한 수준의 항암치료효과를 나타낼 수 있으므로 보다 안전한 항암치료를 수행할 수 있다.

[78] 상기 항암보조제의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 항암보조제는 목적하는 바에 따라 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 폐 내 투여, 직장 내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 상기 항암보조제는 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

[79] 본 발명의 항암보조제는 투여를 위해서 유효 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 항암보조제로 바람직하게 제제화할 수 있다. 본 발명의 항암치료 보조제에 포함될 수 있는 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[80] 본 발명의 항암보조제는 경구 또는 비경구 투여를 위한 제제일 수 있으며, 제제에 대한 설명은 상기 약학적 조성물의 제제에 대한 기재로 대신한다.

발명의 실시를 위한 형태

[81] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 제한되는 것으로 해석하지 않는 것은 해당 기술분야에서 통상의 지식을

가진 자에 있어서 자명한 것이다.

[82] [실시예1]

[83] **SRB 분석 1**

[84] 췌장암(MIA PaCa2, Capan1, Capan2, BxPC-3, SNU-213 또는 SNU-324) 세포주(100 ㎕)를 각 세포주의 배가 시간에 따라 7,500 내지 10,000 세포/웰 범위의 밀도로 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 접종하였다. 트리메타지딘(Trimetazidine, KN713) 1mM, 오메프라졸(Omeprazole, KN510) 100 또는 200 μM, 트리메타지딘 1mM + 오메프라졸 100 μM, 트리메타지딘 1mM + 오메프라졸 200 μM 을 각각 100 ㎕ 씩 각 웰에 첨가한 후 플레이트를 CO_2 인큐베이터에서 인큐베이션한 후, 차가운 TCA를 첨가하여 분석을 종료하였다. 50 ㎕의 차가운 50 %(w/v) TCA(최종 농도: 10 % TCA)를 부드럽게 첨가하여 세포를 그대로 고정시키고 4 ℃에서 60 분 동안 배양하였다. 상청액을 버리고, 플레이트를 수돗물로 5 회 세척 한 다음 공기 건조시켰다. 1 % 아세트산 중 0.4 %(w/v)의 Sulforhodamine B 용액(100 ㎕)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10 분 동안 방치 하였다. 염색 후, 1 % 아세트산으로 5 회 세척하여 결합되지 않은 염료를 제거한 후 플레이트를 공기 건조시켰다. 이어서, 결합된 염료를 10 mM 트리즈마 염기(trizma base)로 가용화시키고, 흡광도를 515 nm에서 자동화된 플레이트 판독기를 사용하여 기록하였다.

[85] 그 결과, [도 1] 내지 [도 3]에 나타나는 바와 같이 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 시너지가 발생하여 암세포주 성장 억제 효과가 유의적으로 상승하는 것을 확인할 수 있었다. 하기 [표 1] 내지 [표 3]은 각각 [도 1] 내지 [도 3]의 췌장암 세포주에 대한 성장 억제 정도(대조군 대비 %)를 나타낸다.

[86] [표1]

	Mia PaCa2	Capan1
Control	0	0
KN713 1mM	30.24	31.20
KN510 100μM	70.83	97.63
KN510 200μM	92.75	111.22
KN713 1mM + KN510 100μM	73.06	125.91
KN713 1mM + KN510 200μM	161.62	156.95

[87] [표2]

	Capan2	BX-PC3
Control	0	0
KN713 1mM	-22.25	12.30
.KN510 100μM	1.30	79.47
KN510 200μM	49.49	96.87
KN713 1mM + KN510 100μM	53.83	108.81
KN713 1mM + KN510 200μM	111.23	131.07

[88] [표3]

	SNU-213	SNU-324
Control	0	0
KN713 1mM	48.13	-3.16
KN510 100μM	80.98	68.23
KN510 200μM	89.59	89.81
KN713 1mM + KN510 100μM	115.85	82.30
KN713 1mM + KN510 200μM	128.65	100.74

[89] [실시예 2]

[90] **산소 소비량 측정**

[91] XF96 Extracellular Flux 분석기(Seahorse Bioscience, North Billerica, MA, USA)를 이용하여 리놀레산-BSA, 올레산-BSA 또는 BSA 존재 하에 산소 소비량(OCR, oxygen consumption rate), 기저 호흡량(Basal Respiration) 내지 ATP 생산량(ATP Production)을 측정하였다.

[92] 구체적으로, 세포들은 MIA PaCa-2 세포 배양 플레이트(Seahorse Bioscience, North Billerica)에 플레이팅 되었다. MIA PaCa-2 세포는 15,000 세포/웰(XF96 plate)로 각각 시드(seed)한 후, 5% CO_2의 습한 37℃ 인큐베이터에서 24시간 동안 배양하였다. 분석을 수행하기 전, 웰 내의 성장 배지는 최소 농도가 1 : 1000 이었으며, 분석 배지 170 ㎕ 를 세포에 첨가하였다. 센서 카트리지를 보정하는 동안, 분석 시작 전 세포 플레이트를 37 ℃/비-CO_2 인큐베이터에서 60 분 동안 인큐베이션하였다. 모든 실험은 37 ℃에서 수행되었다. 각 측정주기는 2 분의

혼합 시간과 4 분 동안의 데이터 수집주기 시간으로 구성되었다. 카트리지에 올리고마이신(oligomycin), FCCP(carbonyl cyanide-4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazone), Rotenone & antymycin A 의 호흡 사슬 억제제 25㎕를 적절한 농도로 제조하고 pH 7.4로 조정한 후 각각의 주입 포트에 첨가하였다. 상기 호흡 사슬 억제제 첨가 전 3 개의 기준선을 측정하고, 각각 첨가한 후 3 개의 반응을 측정하였다. OCR 데이터 포인트는 측정주기 동안의 평균 절대 속도(pmoles/min)를 나타낸다. [표 4]는 [도 4] 의 기저 호흡량 내지 ATP 생산량을 나타낸다.

[93] [표4]

	Basal Respiration	ATP Production
Control	91.55	77.12
KN713 1mM	81.59	68.33
KN510 200μM	45.59	36.88
KN713 1mM + KN510 200μM	17.46	13.57

[94] 그 결과, [도 4]에서 나타나는 바와 같이 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 산소 소비량, 기저 호흡량 내지 ATP 생산량이 유의적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[95] [실시예 3]

[96] **이종이식 종양 모델**

[97] 6-8주령 Balb/c-nu 마우스(Orient, Seoul, Korea)에 100 ㎕ PBS 중 MIA PaCa-2 세포(1 ㅅ 10^7)를 1 ㎖ 시린지를 사용하여 피하로 접종하였다. 일주일 후, 마우스를 대조군(용매 처리), KN713 40mg/kg/100㎕ 처리군 및 KN713 80mg/kg/200㎕ 처리군 의 3 그룹으로 나누었다. KN713은 하루 1회 복강 내로 투여하였다(49일 동안, 6일/1주, n=7). 캘리퍼를 사용하여 매주 1 차 종양 크기를 측정하였으며, 종양 부피는 V = (A ㅅ B^2)/2 공식을 사용하여 계산하였다(V = 부피(mm^3), A = 긴 직경, B = 짧은 직경). 본 실험은 국립 암센터 연구소의 기관 동물 관리 및 사용위원회 (IACUC)에 의해 검토 및 승인되었으며, 국립 암센터 연구소는 실험실 동물 자원 안내서(프로토콜 : ncc-19-494)를 따르는 국제실험동물인증협회(AAALAC International)의 승인을 받은 기관이다. [표 5]는 [도 5] 의 종양 크기를 나타낸다.

[98] [표5]

	3	4	5	6	7	8
Control	148.59	448.52	748.89	944.41	1472.13	1709.54
40mg/kg	147.09	319.40	499.29	593.57	790.38	965.18
80mg/kg	147.36	279.36	372.00	420.82	589.49	558.42

[99] 그 결과, [도 5]에서 나타나는 바와 같이 트리메타지딘 또는 오메프라졸을 각각 단독으로 처리하는 경우에 비하여 병용하여 처리하는 경우 종양의 크기가 유의적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[100] [실시예 4]

[101] **SRB 분석 2**

[102] SRB 분석을 통하여, 췌장암 세포주인 SW1990, MIA PaCa2, Panc-1,SU.86.86, BxPC-3, AsPC-1, SNU-213, SNU-324에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제와 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제의 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석하였다. 대조군 (100%) 기준으로 했을 때의 세포 성장 정도를 분석하였다.

[103] SRB 분석은 다음과 같이 수행하였다: 각 세포주의 배가 시간에 따라 5,000 내지 20,000 세포/웰(cells/well) 범위의 플레이팅 덴시티(plating densities)에서 세포(100 ㎕)를 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 접종하였다. 세포 접종 후, 실험 약물을 첨가하기 전에 마이크로타이터 플레이트를 24 시간 동안 인큐베이팅하였다. 지시된 농도로 약물을 준비하였고 각 웰에 100 ㎕씩 첨가하였다; 그 다음 플레이트를 CO_2인큐베이터에서 배양하였다. 이후 차가운 TCA를 첨가하여 분석을 종료하였다. 50 ㎕의 차가운 50 %(w/v) TCA(최종 농도: 10 % TCA)를 부드럽게 첨가하여 세포를 그 자리에서 (in situ) 고정시키고 4 ℃에서 60 분 동안 배양하였다. 상청액을 버리고, 플레이트를 수돗물로 5 회 세척 한 다음 공기 건조시켰다. 1 % 아세트산 중 0.4 %(w/v)의 SRB (Sulforhodamine B) 용액(100 ㎕)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10 분 동안 방치 하였다. 염색 후, 1 % 아세트산으로 5 회 세척하여 결합되지 않은 염료를 제거한 후 플레이트를 공기 건조시켰다. 이어서, 결합된 염료를 10 mM 트리즈마 염기(trizma base)로 가용화시키고, 흡광도를 515 nm에서 자동화된 플레이트 판독기를 사용하여 기록하였다.

[104] 도 7a 및 표 6은 CAC 억제제인 KN510(Omeprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다. 순서대로대조군(Control), KN510 100 μM 단독, KN510 200 μM 단독, KN715 200 μM 단독, KN510 100 μM + KN715 200 μM (병용 처리), KN510 200 μM + KN715 200 μM (병용 처리)을 췌장암 세포주에서 48 시간 동안 처리한 결과이다. 도 7a

및 표 6에서 나타내는 바와 같이, CAC 억제제인 KN510(Omeprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)를 병용 처리하는 경우 세포 성장을 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[105] [표6]

Control	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KN510 100 μM	90.16	86.46	63.06	78.12	40.19	77.31	97.11	43.26
KN510 200 μM	63.83	44.41	19.45	53.01	17.37	28.00	54.29	19.68
KN715 200 μM	84.42	87.91	45.56	90.37	46.24	86.53	50.00	23.58
KN510 100 μM + KN715 200 μM	66.15	48.61	13.74	58.10	24.05	71.08	40.67	0.37
KN510 200 μM + KN715 200 μM	28.98	6.73	-8.57	30.76	-0.57	12.68	33.86	-17.58

[106]

[107] 도 7b 및 표 7은 CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다. 순서대로 대조군(Control), KN511 50 μM 단독, KN511 100 μM 단독, KN713 2.5 mM 단독, KN511 50 μM + KN713 2.5 mM (병용 처리), KN511 100 μM + KN713 2.5 mM (병용 처리)을 췌장암 세포주에서 48 시간 동안 처리한 결과이다. 도 7b 및 표 7에서 나타내는 바와 같이, CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)을 병용 처리하는 경우 세포 성장이 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[108] [표7]

	SW1990	MIA PaCa-2	Panc-1	SU.86.86	BxPC-3	AsPC-1	SNU213	SNU324
Control	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KN511 50 μM	2.62	72.22	65.77	44.93	30.51	44.46	46.12	16.15
KN511 100 μM	-25.25	24.61	24.53	17.55	-4.87	20.33	18.10	4.93
KN713 2.5 mM	100.37	78.16	90.36	88.97	36.83	61.66	-0.24	53.40
KN511 50 μM + KN713 2.5 mM	-17.47	45.45	22.57	29.28	-5.87	30.22	-27.75	3.95
KN511 100 μM +KN713 2.5 mM	-52.78	-11.98	-2.61	-4.91	-41.27	10.21	-31.83	-11.52

[109]

[110] 도 7c 및 표 8은 CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다. 순서대로 대조군(Control), KN512 100 μM 단독, KN512 200 μM 단독, KN713 2.5 mM 단독, KN511 50 μM + KN713 2.5 mM (병용 처리), KN512 100 μM + KN713 2.5 mM (병용 처리)을 췌장암 세포주에서 48 시간 동안 처리한 결과이다. 도 7c 및 표 8에서 나타내는 바와 같이, CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN713(Trimetazidine)을 병용 처리하는 경우 세포 성장이 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[111] [표8]

	MIA PaCa-2	Panc-1	SW1990	SU.86.86	SNU213	SNU324	AsPC-1	BxPC-3
Control	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KN512 100 μM	62.60	54.90	70.30	59.26	66.09	61.20	64.75	34.14
KN512 200 μM	5.82	6.03	25.58	19.69	36.60	23.82	23.37	-10.63
KN713 2.5 mM	58.31	42.98	47.15	65.95	1.98	61.55	62.56	32.97
KN512 100 μM + KN713 2.5 mM	37.92	18.55	39.85	24.79	-20.29	24.62	43.78	-9.31
KN512 200 μM + KN713 2.5 mM	-5.90	-5.66	13.95	-3.96	-21.51	-3.03	14.15	-51.24

[112]

[113] 도 7d 및 표 9는 CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다. 순서대로 대조군(Control), KN511 50 μM 단독, KN511 100 μM 단독, KN715 200 μM 단독, KN511 50 μM + KN715 200 μM (병용 처리), KN511 100 μM + KN715 200 μM (병용 처리)을 췌장암 세포주에서 48 시간 동안 처리한 결과이다. 도 7d 및 표 9에서 나타내는 바와 같이, CAC 억제제인 KN511(Lansoprazole)과 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)를 병용 처리하는 경우 세포 성장이 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[114] [표9]

	MIA PaCa-2	Panc-1	SW1990	SU.86.86	SNU213	SNU324	AsPC-1	BxPC-3
Control	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KN511 50 μM	68.24	39.30	7.49	31.47	49.55	17.09	38.02	41.39
KN511 100 μM	16.12	8.07	-25.25	6.37	6.76	8.06	14.98	-1.66
KN715 200 μM	65.15	7.04	22.15	63.92	12.22	23.63	57.91	45.76
KN511 50 μM + KN715 200 μM	25.16	-18.92	-34.22	-1.40	-26.62	-6.68	14.73	-9.98
KN511 100 μM + KN715 200 μM	-13.19	-28.13	-45.33	-24.57	-29.64	-19.45	-2.95	-40.69

[115]

[116] 도 7e 및 표 10은 CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)의 병용 처리 효과를 분석한 결과를 나타내는 것이다. 순서대로 대조군(Control), KN512 100 μM 단독, KN512 200 μM 단독, KN715 200 μM 단독, KN512 100 μM + KN715 200 μM (병용 처리), KN512 200 μM + KN715 200 μM (병용 처리)을 췌장암 세포주에서 48 시간 동안 처리한 결과이다. 도 7e 및 표 10에서 나타내는 바와 같이, CAC 억제제인 KN512(Pantoprazole)와 ACAA 억제제인 KN715(Ranolazine)를 병용 처리하는 경우 세포 성장이 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[117] [표10]

	MIA PaCa-2	Panc-1	SW1990	SU.86.86	SNU213	SNU324	AsPC-1	BxPC-3
Control	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KN512 100 μM	66.74	57.01	73.00	70.59	59.49	74.13	71.27	49.52
KN512 200 μM	1.98	12.81	41.93	26.47	51.18	21.77	25.43	-6.75
KN715 200 μM	73.29	20.30	74.06	73.38	18.98	27.45	63.15	59.04
KN512 100 μM + KN715 200 μM	32.10	-2.98	37.25	30.34	27.76	-2.21	42.93	-0.12
KN512 200 μM + KN715 200 μM	-12.33	-14.10	-5.15	-0.13	-6.03	-6.34	21.15	-28.09

[118]

[119] [실시예 5]

[120] **SRB 분석 3**

[121] SRB 분석(n=3)을 통하여, 암세포주에서 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제의 삼중 병용 처리가 세포 성장에 미치는 영향을 분석하였다 (표 11 참조).

[122] [표11]

Panel Name	Cell Line Name	Positive/ Negative	Drugs
Colon Cancer	HT-29	Positive	Paclitaxel, 5-fu
	COLO-205	Negative	Irinotecan, Gemcitabine, Cisplatin
Renal cell Carcinoma	ACHN	Positive	5-fu
	CAKI-1	Negative	Irinotecan, Gemcitabine, Cisplatin, Paclitaxel
Liver Cancer	SNU-449	Positive	Paclitaxel, 5-fu
	Huh-7	Negative	Irinotecan, Gemcitabine, Cisplatin
Breast Cancer	BT-549	Positive	Paclitaxel, Irinotecan
	MDA MB 231	Negative	Gemcitabine, Cisplatin, 5-fu
Ovarian Cancer	SK-OV-3	Positive	Paclitaxel
	OVCAR-3	Negative	Irinotecan, Gemcitabine, 5-fu, Cisplatin
Prostate Cancer	PC-3	Positive	Paclitaxel, Irinotecan, Gemcitabine, 5-fu
	DU-145	Negative	Cisplatin
GBM	U87MG	Positive	Irinotecan, Paclitaxel, 5-fu
	T87G	Negative	Gemcitabine, Cisplatin
Melanoma	UACC62	Positive	Paclitaxel, Irinotecan, Vermurafenib, Gemcitabine
	A375	Negative	Cisplatin, 5-fu
PDAC	MIA PaCa-2	Positive	Paclitaxel, Irinotecan, Gemcitabine, 5-fu
	PANC-1	Negative	Cisplatin

Stomach Cancer	MKN-28	Positive	Paclitaxel, Irinotecan, 5-fu
	AGS	Negative	Gemcitabine, Cisplatin
NSCLC	A549	Positive	Paclitaxel, Irinotecan, 5-fu
	H522	Negative	Gemcitabine, Cisplatin

[123]

[124] SRB 분석은 다음과 같이 수행하였다: 각 세포주의 배가 시간에 따라 5,000 내지 40,000 세포/웰 (cells/well)을 포함하는 세포 (100 $\mu\ell$)를 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 인큐베이팅하였다. 24 시간 후, 약물 (웰당 100 $\mu\ell$)을 각 웰에 첨가하고 배양물을 37℃에서 48시간동안 배양하였다. 이어서 세포를 50 % TCA (웰당 50μl)에 고정시킨 후 플레이트를 4℃에서 최소 1 시간 또는 최대 3 시간 동안 인큐베이팅한 후, 플레이트에서 액체를 제거한 다음 물로 5 회 헹구고 실온 (RT)에서 약 12 ~ 24 시간 동안 건조시켰다. 고정된 세포를 실온에서 10 분 동안 0.4 % SRB (웰당 100μl)로 염색한 후, 플레이트를 1 % 빙초산으로 3 회 세척하고 실온에서 약 12-24 시간 동안 건조시켰다. SRB 염색을 10mM Trizma 염기에 용해시키고 515nm에서 흡광도를 판독하였다. 약물의 효과는 GI_{50} (50 % 성장 억제), TGI (총 성장 억제) 또는 LC_{50} (치사 농도)으로 표시하였다. GI_{50}은 세포 증식이 50 % 억제되는 순간의 최대 농도이고 IC_{50}은 이 연구에서 시험관 내 (in vitro) 효소 활성을 50 % 억제하는 약물의 농도이다.

[125] 분석 결과, 도 8 내지 도 18, 표 12 내지 표 67에서 나타내는 바와 같이, 암세포주에 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제 (KN510: omeprazole), 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 (KN713: trimetazidine) 및 항암제를 삼중 병용 처리하는 경우 세포 성장이 현저히 억제되는 것으로 확인되었다.

[126]

[127] [표12]

	COLO-205	HCT-116
Control	100	100
KN510 100 μM	78.02787	79.64545
KN713 2.5 mM	31.61844	36.64073
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM	12.62058	18.41602
5-FU 5 μM	-4.95713	14.61548
Triple	-16.7738	-1.58143

[128] [표13]

	COLO-205	HCT-116
Control	100	100
KN510 100μM	78.02787	79.64545
KN713 2.5 mM	31.61844	36.64073
KN510 100μM+KN713 2.5mM	12.62058	18.41602
Paclitaxel 10 nM	-8.62808	15.07461
Triple	-29.0997	1.415636

[129] [표14]

	COLO-205	HCT-116
Control	100	100
KN510 100μM	78.02787	79.64545
KN713 2.5 mM	31.61844	36.64073
KN510 100μM + KN713 2.5mM	12.62058	18.41602
Irinotecan 2.5μM	10.02144	-0.34434
Triple	-24.8928	-1.4539

[130] [표15]

	COLO-205	HCT-116
Control	100	100
KN510 100μM	78.02787	79.64545
KN713 2.5 mM	31.61844	36.64073
KN510 100μM+KN713 2.5mM	12.62058	18.41602
Gemcitabine 2.5μM	6.028939	3.787782
Triple	-6.8328	1.058538

[131] [표16]

	COLO-205	HCT-116
Control	100	100
KN510 100μM	78.02787	79.64545
KN713 2.5 mM	31.61844	36.64073
KN510 100μM+KN713 2.5mM	12.62058	18.41602
Cisplatin 1μM	83.44051	100.5484
Triple	10.36977	21.77018

[132] [표17]

	ACHN	Caki-1
Control	100	100
KN510 100μM	61.16778	102.1283
KN713 2.5 mM	65.67007	47.58285
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.828	40.01216
5-FU 5μM	26.38058	59.41016
Triple	-23.4611	29.8267

[133] [표18]

	ACHN	Caki-1
Control	100	100
KN510 100μM	61.16778	102.1283
KN713 2.5 mM	65.67007	47.58285
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.828	40.01216
Irinotecan 2.5μM	-43.8973	22.65126
Triple	-33.0988	22.37762

[134] [표19]

	ACHN	Caki-1
Control	100	100
KN510 100μM	61.16778	102.1283
KN713 2.5 mM	65.67007	47.58285
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.828	40.01216
Cisplatin 1μM	118.1147	113.4691
Triple	23.98874	49.16388

[135] [표20]

	ACHN	Caki-1
Control	100	100
KN510 100μM	61.16778	102.1283
KN713 2.5 mM	65.67007	47.58285
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.828	40.01216
Paclitaxel 10 nM	105.2409	128.124
Triple	8.758354	62.66342

[136] [표21]

	ACHN	Caki-1
Control	100	100
KN510 100μM	61.16778	102.1283
KN713 2.5 mM	65.67007	47.58285
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.828	40.01216
Gemcitabine 2.5μM	-47.9775	28.94497
Triple	-46.9926	25.87413

[137] [표22]

	Huh-7	SK-hep-1
Control	100	100
KN510 100μM	77.72926	60.37567
KN713 2.5 mM	52.08983	157.7818
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.39551	48.12165
5-FU 5μM	34.9345	149.7317
Triple	-6.36307	19.0966

[138] [표23]

	Huh-7	SK-hep-1
Control	100	100
KN510 100μM	77.72926	60.37567
KN713 2.5 mM	52.08983	157.7818
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.39551	48.12165
Paclitaxel 10 nM	63.00686	78.75671
Triple	10.79226	21.95886

[139] [표24]

	Huh-7	SK-hep-1
Control	100	100
KN510 100μM	77.72926	60.37567
KN713 2.5 mM	52.08983	157.7818
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.39551	48.12165
Irinotecan 2.5μM	15.47099	-15.5188
Triple	-5.55209	4.695886

[140] [표25]

	Huh-7	SK-hep-1
Control	100	100
KN510 100μM	77.72926	60.37567
KN713 2.5 mM	52.08983	157.7818
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.39551	48.12165
Cisplatin 1μM	66.68746	136.3148
Triple	23.95508	75.17889

[141] [표26]

	Huh-7	SK-hep-1
Control	100	100
KN510 100μM	77.72926	60.37567
KN713 2.5 mM	52.08983	157.7818
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.39551	48.12165
Gemcitabine 2.5μM	33.12539	22.18247
Triple	23.58079	24.86583

[142] [표27]

	MCF7	MDA-MB-231
Control	100	100
KN510 100μM	70.29813	86.99128
KN713 2.5 mM	60.36329	74.5469
KN510 100μM+KN713 2.5mM	24.26251	65.57537
Irinotecan 2.5μM	7.426893	78.25128
Triple	-1.43548	41.26542

[143] [표28]

	MCF7	MDA-MB-231
Control	100	100
KN510 100μM	70.29813	86.99128
KN713 2.5 mM	60.36329	74.5469
KN510 100μM+KN713 2.5mM	24.26251	65.57537
Paclitaxel 10 nM	17.28189	70.48077
Triple	3.525956	32.77141

[144] [표29]

	MCF7	MDA-MB-231
Control	100	100
KN510 100μM	70.29813	86.99128
KN713 2.5 mM	60.36329	74.5469
KN510 100μM+KN713 2.5mM	24.26251	65.57537
5-FU 5μM	11.29361	73.95362
Triple	6.696893	63.12991

[145] [표30]

	MCF7	MDA-MB-231
Control	100	100
KN510 100μM	70.29813	86.99128
KN713 2.5 mM	60.36329	74.5469
KN510 100μM+KN713 2.5mM	24.26251	65.57537
Cisplatin 1μM	70.82282	93.90804
Triple	22.84814	68.07872

[146] [표31]

	MCF7	MDA-MB-231
Control	100	100
KN510 100μM	70.29813	86.99128
KN713 2.5 mM	60.36329	74.5469
KN510 100μM+KN713 2.5mM	24.26251	65.57537
Gemcitabine 2.5μM	12.30877	65.05444
Triple	5.214081	61.3356

[147] [표32]

	OVCAR-8	SK-OV-3
Control	100	100
KN510 100μM	68.74947	85.05874
KN713 2.5 mM	72.86018	83.37182
KN510 100μM+KN713 2.5mM	30.75373	61.36158
Paclitaxel 10 nM	76.60752	62.40586
Triple	21.10149	29.31017

[148] [표33]

	OVCAR-8	SK-OV-3
Control	100	100
KN510 100μM	68.74947	85.05874
KN713 2.5 mM	72.86018	83.37182
KN510 100μM+KN713 2.5mM	30.75373	61.36158
Irinotecan 2.5μM	36.34067	13.56562
Triple	19.489	18.22472

[149] [표34]

	OVCAR-8	SK-OV-3
Control	100	100
KN510 100μM	68.74947	85.05874
KN713 2.5 mM	72.86018	83.37182
KN510 100μM+KN713 2.5mM	30.75373	61.36158
Gemcitabine 2.5μM	21.23776	24.20926
Triple	15.37828	31.76022

[150] [표35]

	OVCAR-8	SK-OV-3
Control	100	100
KN510 100μM	68.74947	85.05874
KN713 2.5 mM	72.86018	83.37182
KN510 100μM+KN713 2.5mM	30.75373	61.36158
5-FU 5μM	77.83392	80.76112
Triple	25.30305	61.56241

[151] [표36]

	OVCAR-8	SK-OV-3
Control	100	100
KN510 100μM	68.74947	85.05874
KN713 2.5 mM	72.86018	83.37182
KN510 100μM+KN713 2.5mM	30.75373	61.36158
Cisplatin 1μM	84.76082	75.0979
Triple	29.16395	64.57476

[152] [표37]

	PC-3	DU145
Control	100	100
KN510 100μM	59.63027	76.71094
KN713 2.5 mM	45.05589	55.68388
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.26999	40.39147
Irinotecan 5μM	37.70421	28.60357
Triple	14.25193	7.449075

[153] [표38]

	PC-3	DU145
Control	100	100
KN510 100μM	59.63027	76.71094
KN713 2.5 mM	45.05589	55.68388
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.26999	40.39147
5-FU 5μM	51.6552	59.63442
Triple	13.04815	20.28833

[154] [표39]

	PC-3	DU145
Control	100	100
KN510 100μM	59.63027	76.71094
KN713 2.5 mM	45.05589	55.68388
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.26999	40.39147
Paclitaxel 10 nM	47.85039	46.381
Triple	15.86414	13.40674

[155] [표40]

	PC-3	DU145
Control	100	100
KN510 100μM	59.63027	76.71094
KN713 2.5 mM	45.05589	55.68388
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.26999	40.39147
Gemcitabine 5μM	48.0	45.32964
Triple	9.479794	0.2489

[156] [표41]

	PC-3	DU145
Control	100	100
KN510 100μM	59.63027	76.71094
KN713 2.5 mM	45.05589	55.68388
KN510 100μM+KN713 2.5mM	22.26999	40.39147
Cisplatin 1μM	67.15391	60.84506
Triple	21.15219	35.48516

[157] [표42]

	T87G	U87MG
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	67.87	84.15
KN713 2.5 mM	59.89	66.40
KN510 100μM+KN713 2.5mM	15.71	29.58
Irinotecan 2.5μM	71.53	6.31
Triple	-11.41	-23.93

[158] [표43]

	T87G	U87MG
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	67.87	84.15
KN713 2.5 mM	59.89	66.40
KN510 100μM+KN713 2.5mM	15.71	29.58
Paclitaxel 10 nM	56.70	28.87
Triple	-12.63	14.18

[159] [표44]

	T87G	U87MG
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	67.87	84.15
KN713 2.5 mM	59.89	66.40
KN510 100μM+KN713 2.5mM	15.71	29.58
Paclitaxel 10 nM	56.70	28.87
Triple	-12.63	14.18

[160] [표45]

	T87G	U87MG
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	67.87	84.15
KN713 2.5 mM	59.89	66.40
KN510 100μM+KN713 2.5mM	15.71	29.58
Gemcitabine 5μM	53.69	3.67
Triple	22.23	10.51

[161] [표46]

	T87G	U87MG
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	67.87	84.15
KN713 2.5 mM	59.89	66.40
KN510 100μM+KN713 2.5mM	15.71	29.58
Cisplatin 1μM	120.49	87.30
Triple	19.50	37.97

[162] [표47]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
Irinotecan 2.5μM	-23.32	-13.35
Triple	-53.75	-53.85

[163] [표48]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
Paclitaxel 10 nM	40.20	65.90
Triple	-13.83	-24.49

[164] [표49]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
Vermutafenib 0.5μM	7.77	2.10
Triple	-37.35	-34.57

[165] [표50]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
Gemcitabine 5μM	25.12	31.60
Triple	2.61	6.30

[166] [표51]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
5-FU 5μM	95.91	59.14
Triple	0.75	4.10

[167] [표52]

	A375	UACC62
Control	100.00	100.00
KN510 100μM	79.18	50.83
KN713 2.5 mM	70.33	54.65
KN510 100μM+KN713 2.5mM	7.28	-19.72
Cisplatin 1μM	85.06	91.68
Triple	14.69	13.56

[168] [표53]

	MIA PaCa-2	AsPC-1
Control	100	100
KN510 100μM	65.94065	65.83338
KN713 2.5 mM	39.45194	58.70792
KN510 100μM+KN713 2.5mM	18.72939	35.89975
Irinotecan 2.5μM	2.589799	45.74677
Triple	-51.3477	6.120637

[169] [표54]

	MIA PaCa-2	AsPC-1
Control	100	100
KN510 100μM	65.94065	65.83338
KN713 2.5 mM	39.45194	58.70792
KN510 100μM+KN713 2.5mM	18.72939	35.89975
5-FU 10μM	36.7557	64.54196
Triple	8.758154	15.80494

[170] [표55]

	MIA PaCa-2	AsPC-1
Control	100	100
KN510 100μM	65.94065	65.83338
KN713 2.5 mM	39.45194	58.70792
KN510 100μM+KN713 2.5mM	18.72939	35.89975
Paclitaxel 10 nM	16.40365	41.94357
Triple	2.382746	13.34487

[171] [표56]

	MIA PaCa-2	AsPC-1
Control	100	100
KN510 100μM	65.94065	65.83338
KN713 2.5 mM	39.45194	58.70792
KN510 100μM+KN713 2.5mM	18.72939	35.89975
Gemcitabine 2.5μM	25.9	20.82769
Triple	1.057626	11.62992

[172] [표57]

	MIA PaCa-2	AsPC-1
Control	100	100
KN510 100μM	65.94065	65.83338
KN713 2.5 mM	39.45194	58.70792
KN510 100μM+KN713 2.5mM	18.72939	35.89975
Cisplatin 1μM	95.90651	94.83738
Triple	39.30893	34.37957

[173] [표58]

	MKN45	AGS
Control	100	100
KN510 100μM	62.39428	65.05158
KN713 2.5 mM	72.84838	60.34412
KN510 100μM+KN713 2.5mM	14.8862	9.068564
Irinotecan 2.5μM	40.94276	13.57683
Triple	9.158589	-14.6287

[174] [표59]

	MKN45	AGS
Control	100	100
KN510 100μM	62.39428	65.05158
KN713 2.5 mM	72.84838	60.34412
KN510 100μM+KN713 2.5mM	14.8862	9.068564
5-FU 5μM	51.02643	39.83588
Triple	5.797369	6.497184

[175] [표60]

	MKN-45	AGS
Control	100	100
KN510 100μM	62.39428	65.05158
KN713 2.5 mM	72.84838	60.34412
KN510 100μM+KN713 2.5mM	14.8862	9.068564
Paclitaxel 20 nM	8.846056	20.3903
Triple	-1.27703	1.341407

[176] [표61]

	MKN-45	AGS
Control	100	100
KN510 100μM	62.39428	65.05158
KN713 2.5 mM	72.84838	60.34412
KN510 100μM+KN713 2.5mM	14.8862	9.068564
Gemcitabine 2.5μM	36.14287	15.95099
Triple	10.64648	10.49868

[177] [표62]

	MKN-45	AGS
Control	100	100
KN510 100μM	62.39428	65.05158
KN713 2.5 mM	72.84838	60.34412
KN510 100μM+KN713 2.5mM	14.8862	9.068564
Cisplatin 1μM	96.28497	74.02414
Triple	11.81218	0.859212

[178] [표63]

	H1975	A549
Control	100	100
KN510 100μM	84.1319	55.4
KN713 2.5 mM	62.57796	68.8
KN510 100μM+KN713 2.5mM	41.60139	23
Irinotecan 2.5μM	25.70731	17.6
Triple	-0.43811	7.4

[179] [표64]

	H1975	A549
Control	100	100
KN510 100μM	84.1319	55.4
KN713 2.5 mM	62.57796	68.8
KN510 100μM+KN713 2.5mM	41.60139	23
5-FU5 μM	58.333	28.5
Triple	18.28156	10.7231

[180] [표65]

	H1975	A549
Control	100	100
KN510 100μM	84.1319	55.4
KN713 2.5 mM	62.57796	68.8
KN510 100μM+KN713 2.5mM	41.60139	24.85251
Paclitaxel 10 nM	45.05661	17.6
Triple	20.07201	8.104702

[181] [표66]

	H1975	A549
Control	100	100
KN510 100μM	84.1319	55.4
KN713 2.5 mM	62.57796	68.8
KN510 100μM+KN713 2.5mM	41.60139	23
Gemcitabine 2.5μM	16.13815	19.65176
Triple	16.7865	14.31353

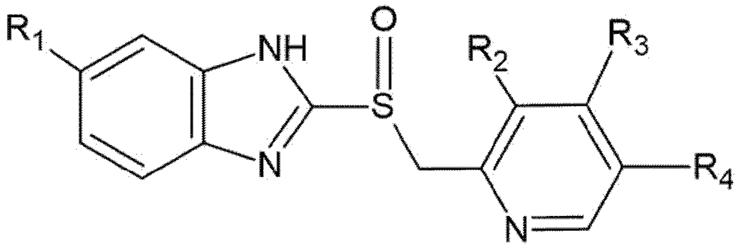
[182] [표67]

	H1975	A549
Control	100	100
KN510 100μM	84.1319	30.1
KN713 2.5 mM	62.57796	79.2
KN510 100μM+KN713 2.5mM	41.60139	42.4
Cisplatin 1μM	97.49364	75.07433
Triple	41.74869	18.31467

청구범위

[청구항 1] 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



(여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 ACAA 억제제는 트리메타지딘, 라놀라진, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 CAC 억제제는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 1 : 100 내지 100 : 1 의 농도비로 포함되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 5] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 순차적으로 또는 동시에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[청구항 6] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 교모세포종, 전립선암, 난소암, 신장암, 췌장암, 혈액암 및 간암으로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 암인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

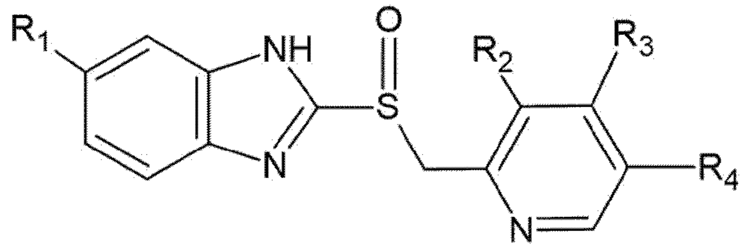
[청구항 7] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암제를 더 포함하는 약학적 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 추가의 항암제는 이리노테칸, 파클리탁셀, 카페시타빈(5-fu), 젬시타빈, 베무라페닙(Vermurafenib), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 약학적 조성물.

[청구항 9] 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine

Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 포함하는 항암보조제.

[화학식 1]



(여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 ACAA 억제제는 트리메타지딘, 라놀라진, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 항암보조제.

[청구항 11] 제9항에 있어서, 상기 CAC 억제제는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 항암보조제.

[청구항 12] 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 1 : 100 내지 100 : 1 의 농도비로 포함되는 것을 특징으로 하는 항암보조제.

[청구항 13] 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ACAA 억제제 및 CAC 억제제는 순차적으로 또는 동시에 투여되는 것을 특징으로 하는 항암보조제.

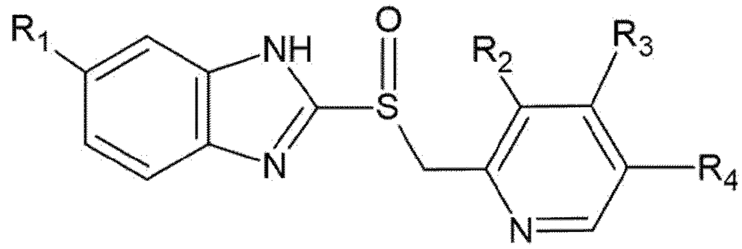
[청구항 14] 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 대장암, 폐암, 위암, 유방암, 뇌암, 흑색종, 교모세포종, 전립선암, 난소암, 신장암, 췌장암, 혈액암 및 간암으로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 암인 것을 특징으로 하는 항암보조제.

[청구항 15] 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암제를 더 포함하는 항암보조제.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 추가의 항암제는 이리노테칸, 파클리탁셀, 카페시타빈(5-fu), 젬시타빈, 베무라페닙(Vermurafenib), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 항암보조제.

[청구항 17] 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료방법.

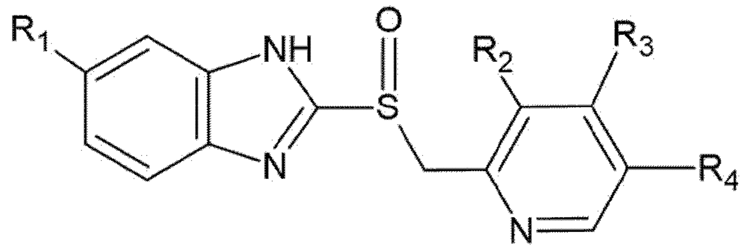
[화학식 1]



(여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

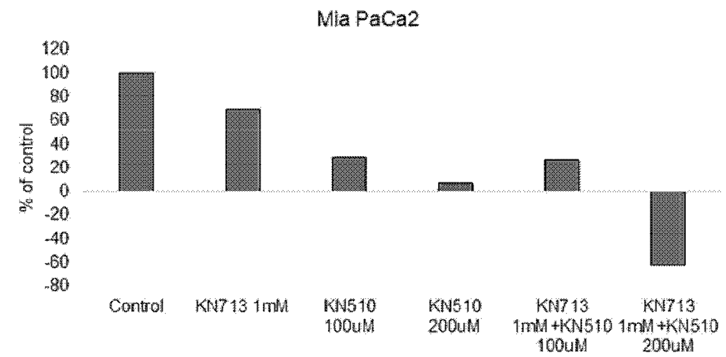
[청구항 18] 3-케토아실 CoA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA) 억제제 및 하기 화학식 1로 표시되는 카르니틴 아실카르니틴 운반자(Carnitine Acylcarnitine Carrier: CAC) 억제제를 유효성분으로 포함하는 조성물의 암 예방 또는 치료용도.

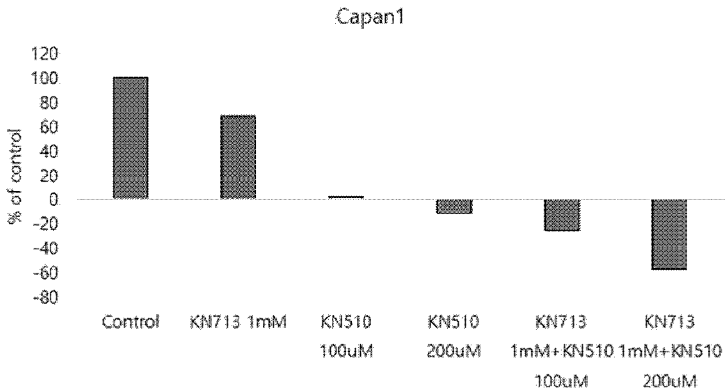
[화학식 1]



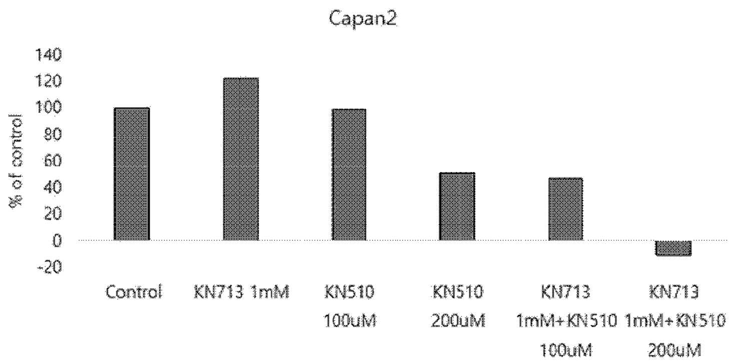
(여기서, R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 H, 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬, 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알콕시이고, 여기서 할로겐은 F, Cl, Br, 및 I로 이루어진 군에서 선택된다.)

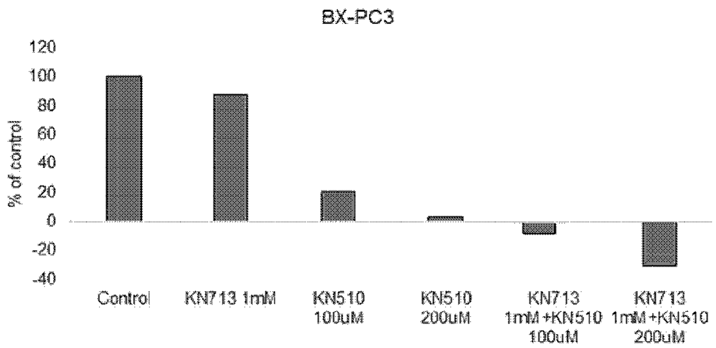
[도1]


Mia PaCa2
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
% of control
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM

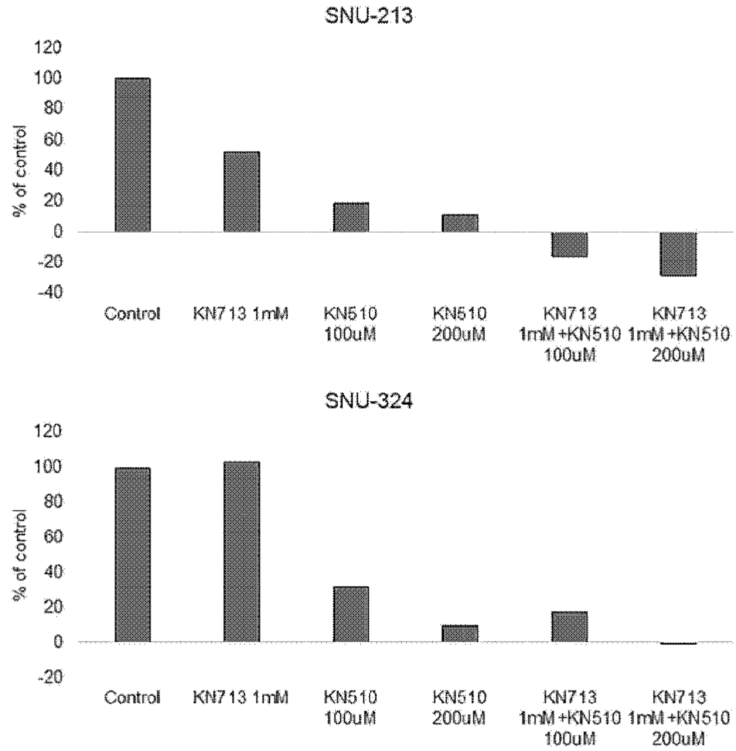

Capan1
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
% of control
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM

[도2]

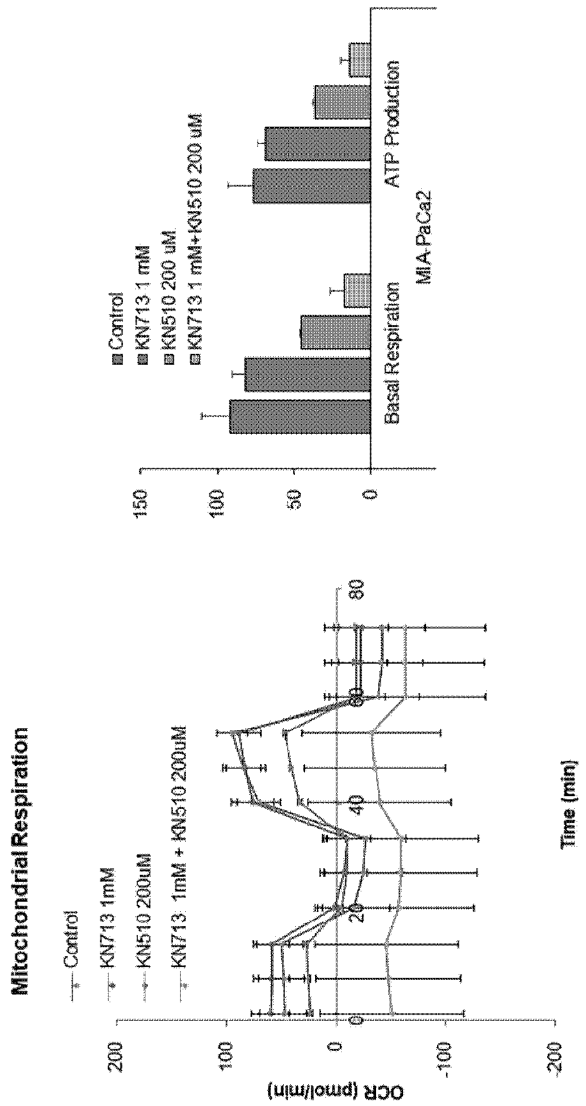

Capan2
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
% of control
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM


BX-PC3
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
% of control
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM

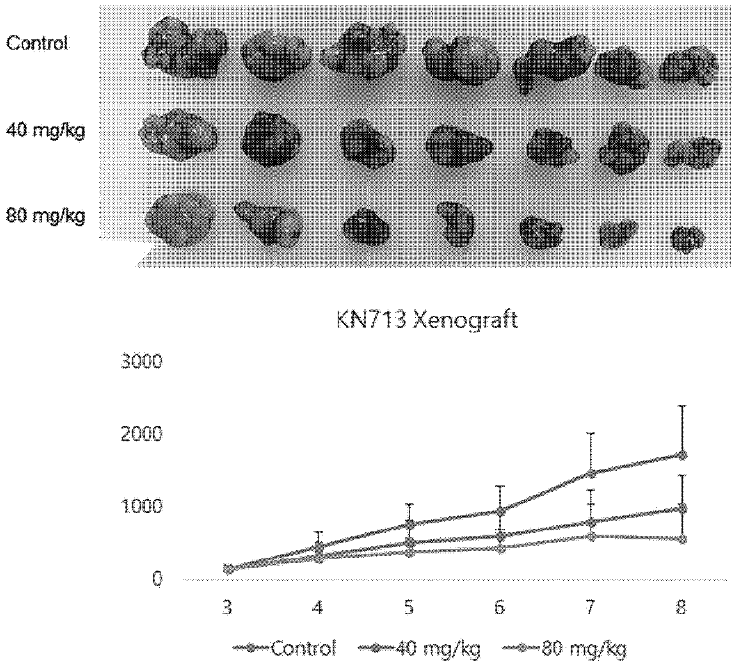
[도3]


SNU-213
% of control
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM
SNU-324
% of control
120
100
80
60
40
20
0
-20
Control
KN713 1mM
KN510 100uM
KN510 200uM
KN713 1mM+KN510 100uM
KN713 1mM+KN510 200uM

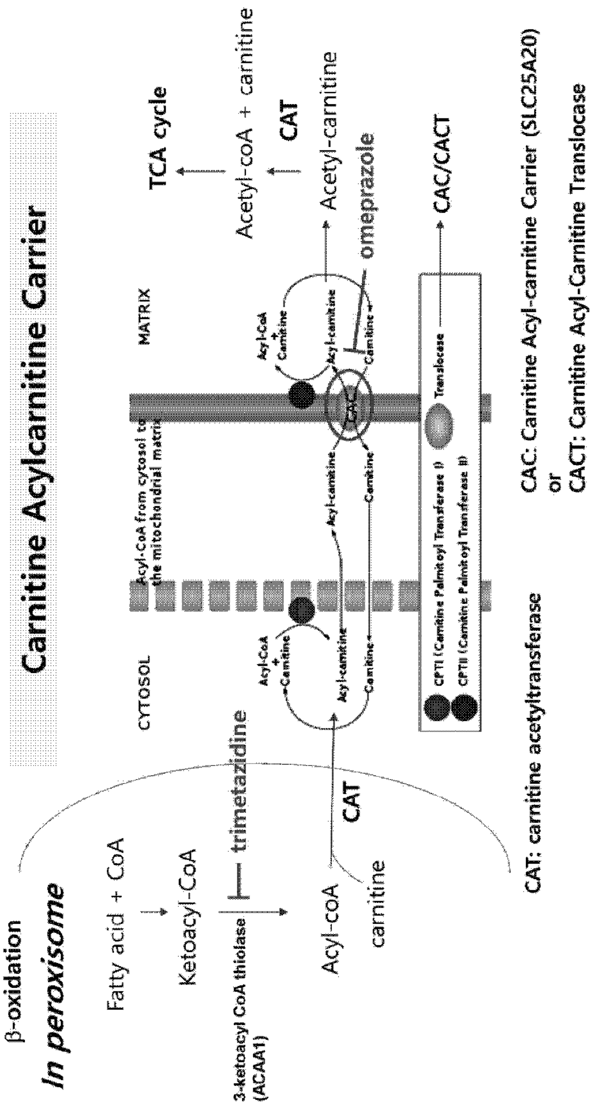
[도4]


Control
KN713 1 mM
KN510 200 uM
KN713 1 mM+KN510 200 uM
Basal Respiration
ATP Production
MIA PaCa2
150
100
50
0
Mitochondrial Respiration
Control
KN713 1mM
KN510 200uM
KN713 1mM + KN510 200uM
OCR (pmol/min)
200
100
0
-100
-200
Time (min)
0
20
40
60
80

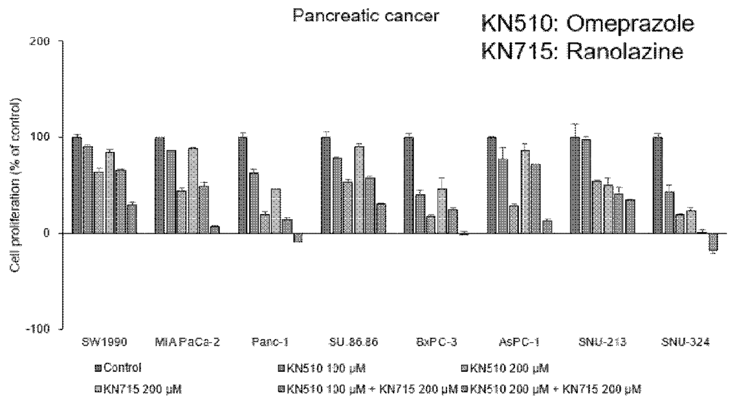
[도5]


Control
40 mg/kg
80 mg/kg
KN713 Xenograft
3000
2000
1000
0
3
4
5
6
7
8
Control
40 mg/kg
80 mg/kg

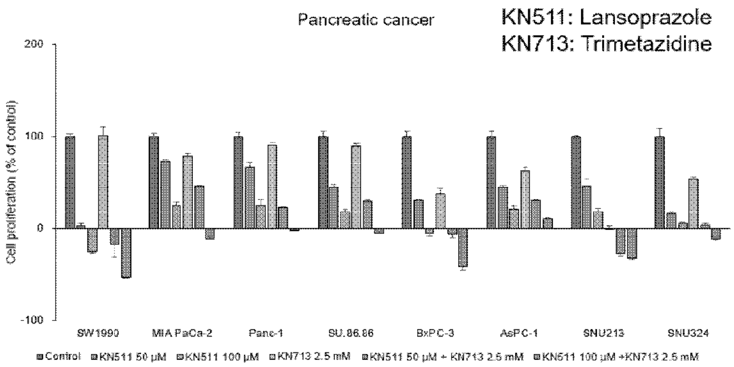
[도6]


Carnitine Acylcarnitine Carrier
β-oxidation
In peroxisome
Fatty acid + CoA
Ketoacyl-CoA
3-ketoacyl CoA thiolase (ACAA1)
trimetazidine
Acyl-coA
carnitine
CAT
CYTOSOL
MATRIX
Acyl-CoA from cytosol to the mitochondrial matrix
Acyl-CoA + Carnitine
Acyl-carnitine
Carnitine
CAC
Translocase
CPTI (Carnitine Palmitoyl Transferase I)
CPTII (Carnitine Palmitoyl Transferase II)
omeprazole
CAC/CACT
Acetyl-carnitine
CAT
Acetyl-coA + carnitine
TCA cycle
CAT: carnitine acetyltransferase
CAC: Carnitine Acyl-carnitine Carrier (SLC25A20)
or
CACT: Carnitine Acyl-Carnitine Translocase

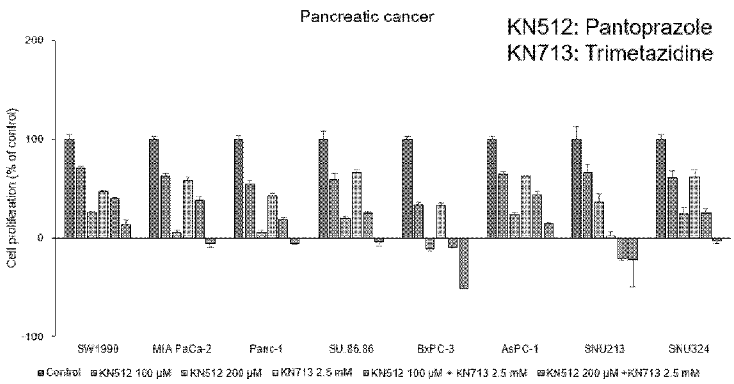
[도7a]



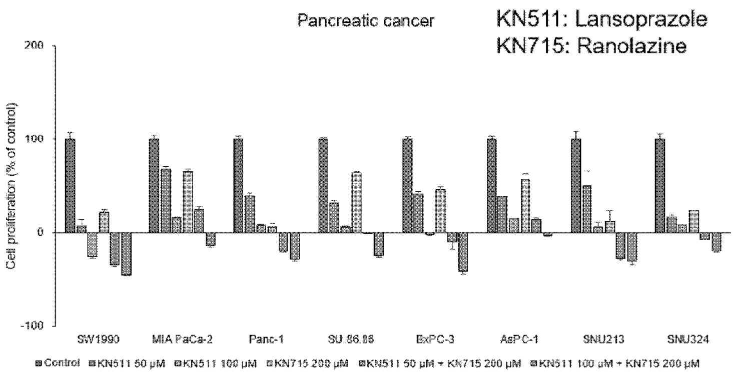
[도7b]



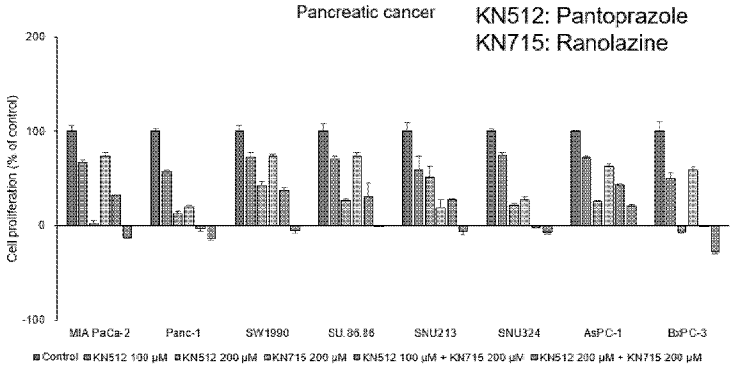
[도7c]



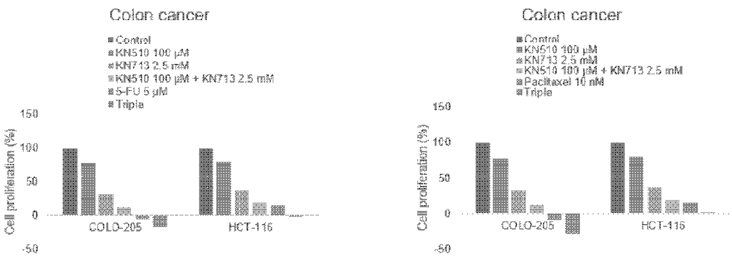
[도7d]



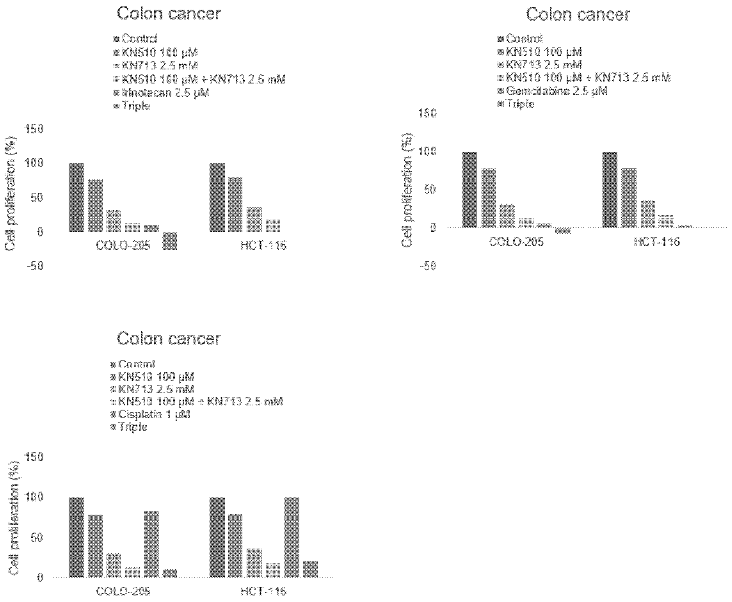
[도7e]


Pancreatic cancer
KN512: Pantoprazole
KN715: Ranolazine
Cell proliferation (% of control)
200
100
0
-100
MIA PaCa-2
Panc-1
SW1990
SU.86.86
SNU213
SNU324
AsPC-1
BxPC-3
Control
KN512 100 μM
KN512 200 μM
KN715 200 μM
KN512 100 μM + KN715 200 μM
KN512 200 μM + KN715 200 μM

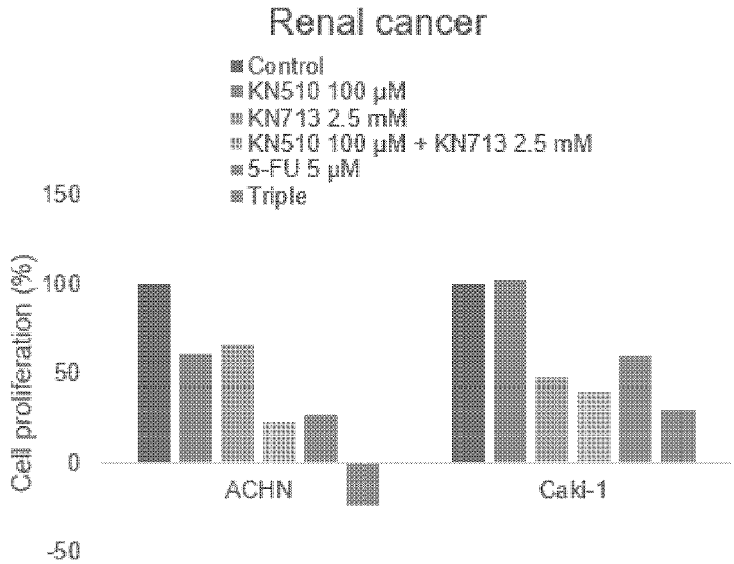
[도8a]


Colon cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
5-FU 5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
COLO-205
HCT-116
Colon cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Paclitaxel 10 nM
Triple
Cell proliferation (%)
COLO-205
HCT-116

[도8b]

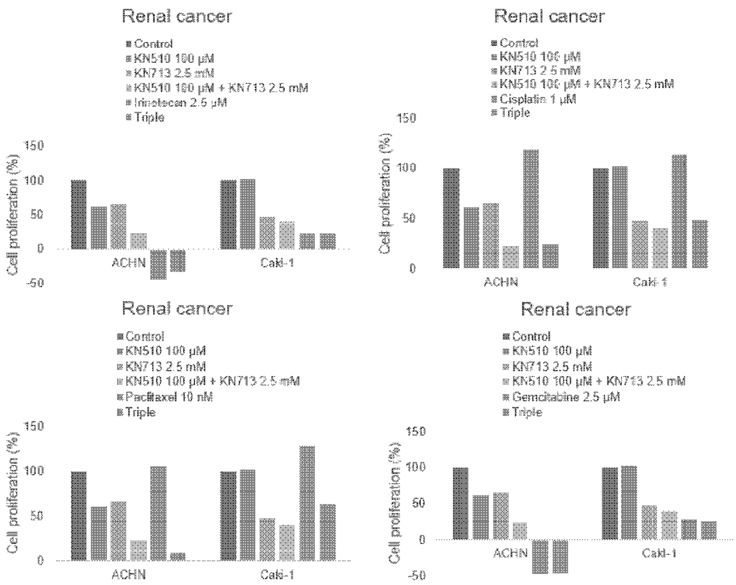

Colon cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Irinotecan 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
COLO-205
HCT-116
Colon cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Gemcitabine 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
COLO-205
HCT-116
Colon cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Cisplatin 1 μM
Triple
Cell proliferation (%)
COLO-205
HCT-116

[도9a]



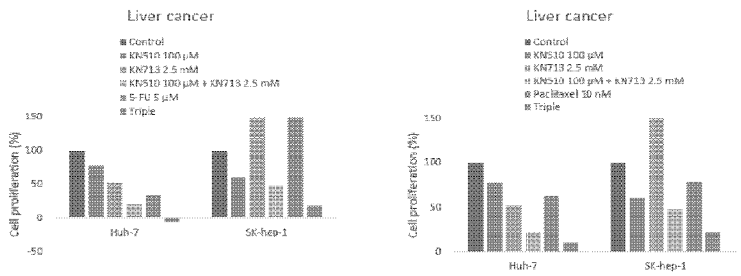
Renal cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
5-FU 5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
-50
ACHN
Caki-1

[도9b]



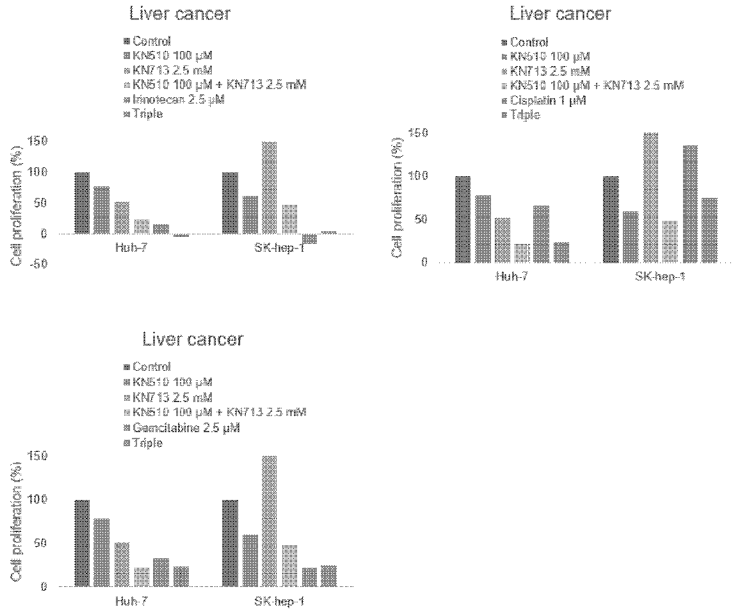
Renal cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Irinotecan 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
ACHN
Caki-1
Renal cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Cisplatin 1 μM
Triple
Cell proliferation (%)
ACHN
Caki-1
Renal cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Paclitaxel 10 nM
Triple
Cell proliferation (%)
ACHN
Caki-1
Renal cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Gemcitabine 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
ACHN
Caki-1

[도10a]

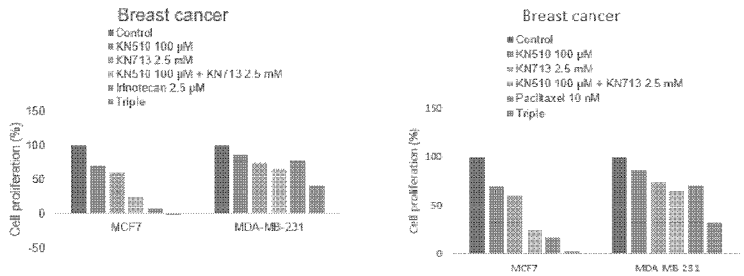


Liver cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
5-FU 5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
Huh-7
SK-hep-1
Liver cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Paclitaxel 10 nM
Triple
Cell proliferation (%)
Huh-7
SK-hep-1

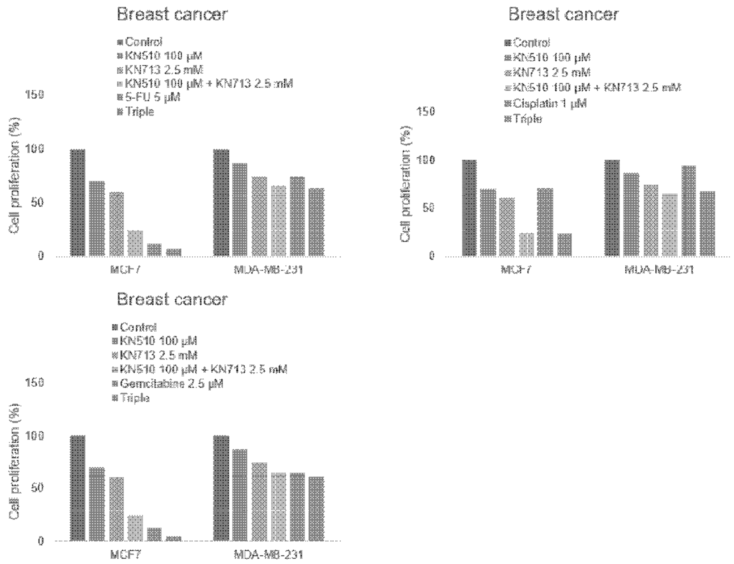
[도10b]



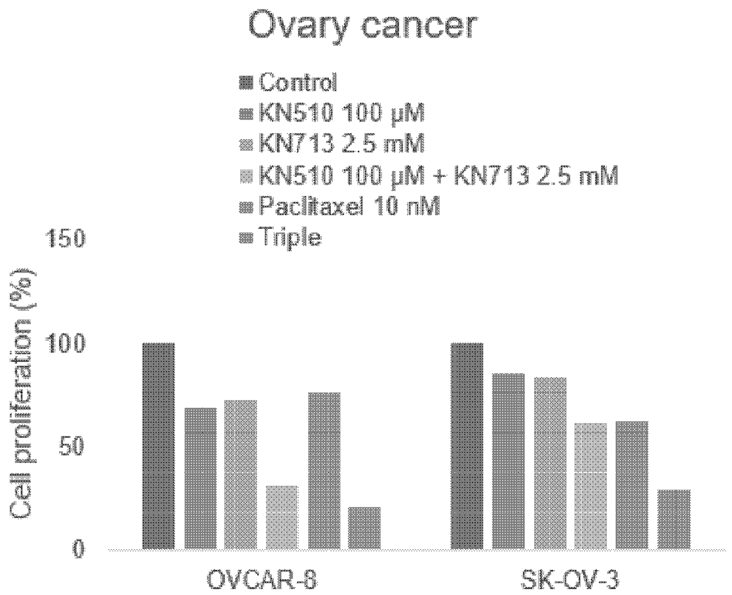
[도11a]



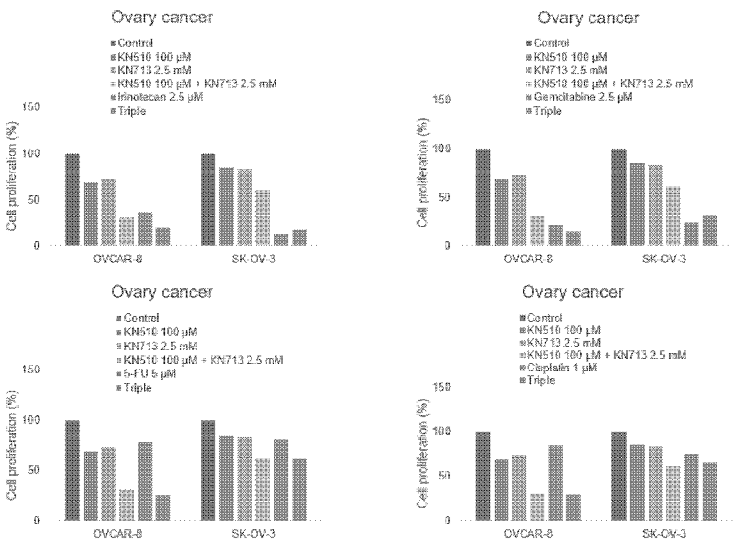
[도11b]



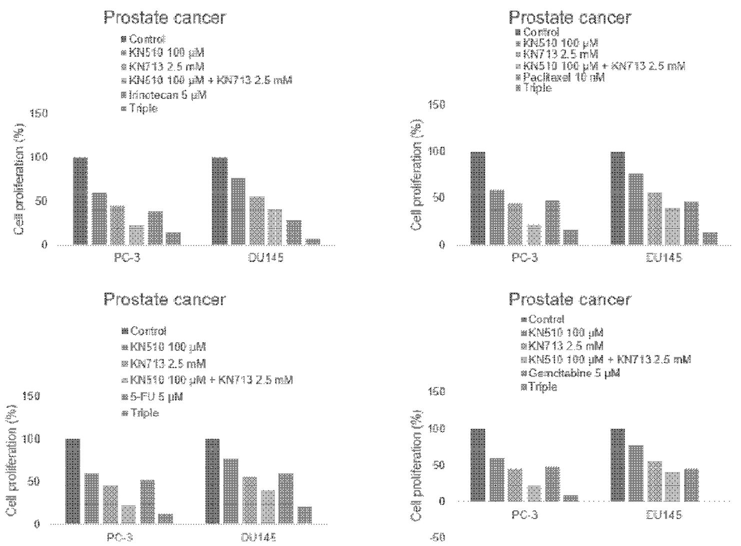
[도12a]



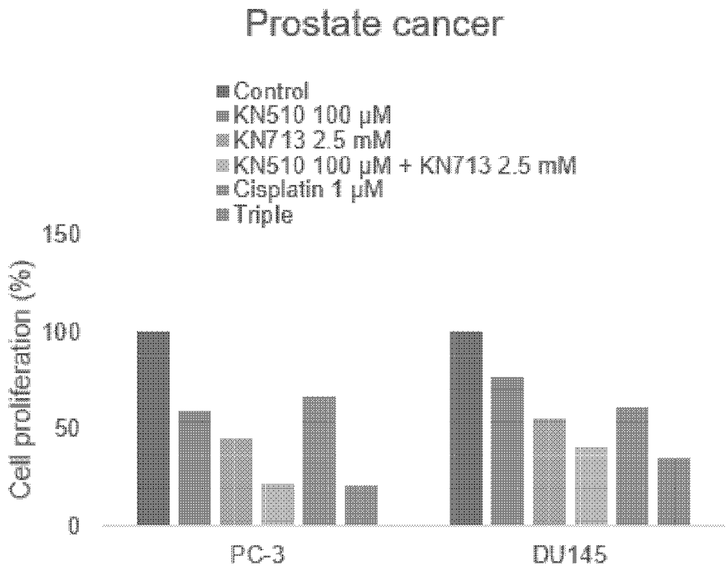
[도12b]



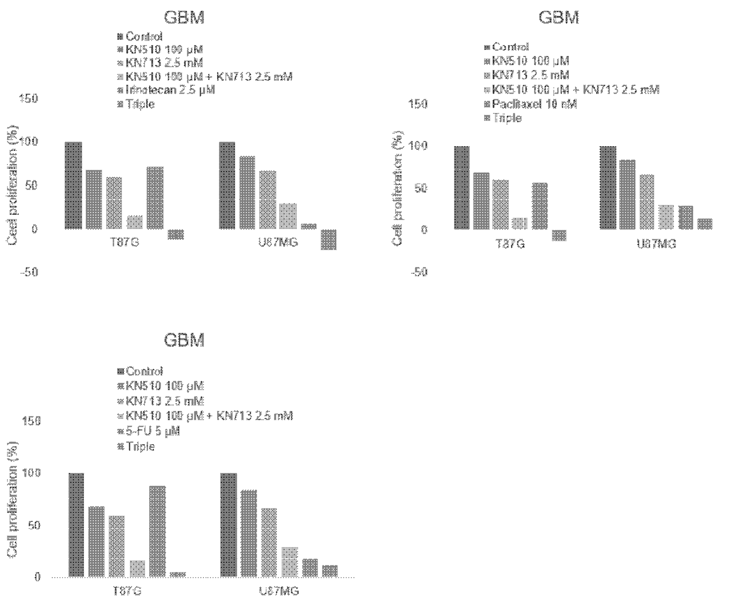
[도13a]



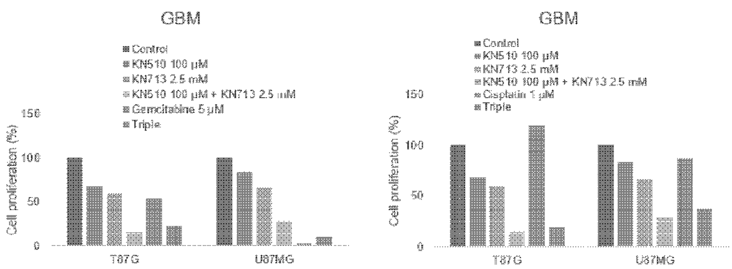
[도13b]



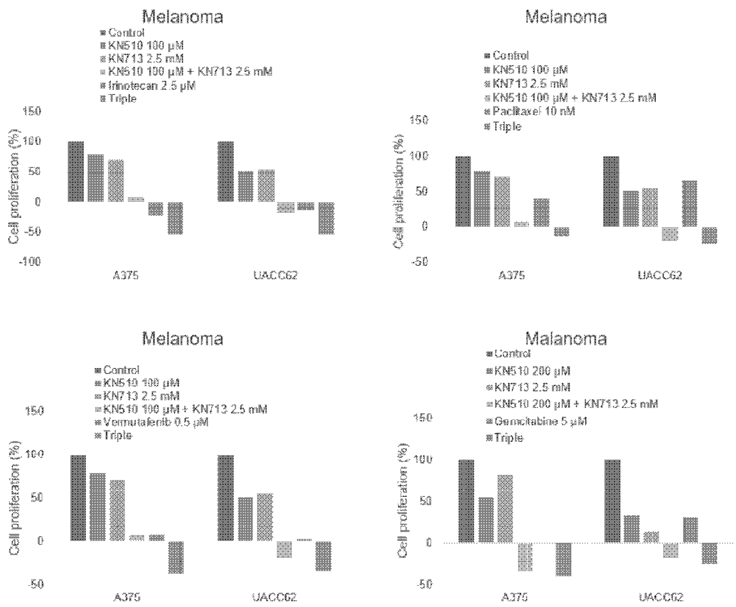
[도14a]



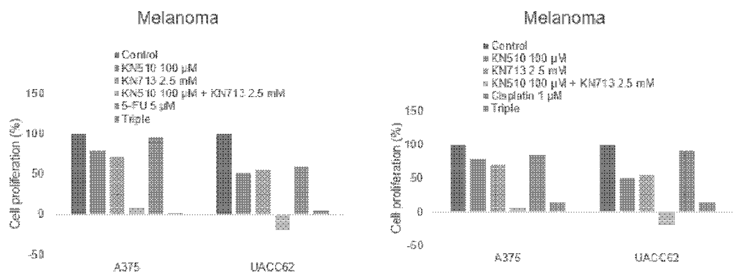
[도14b]



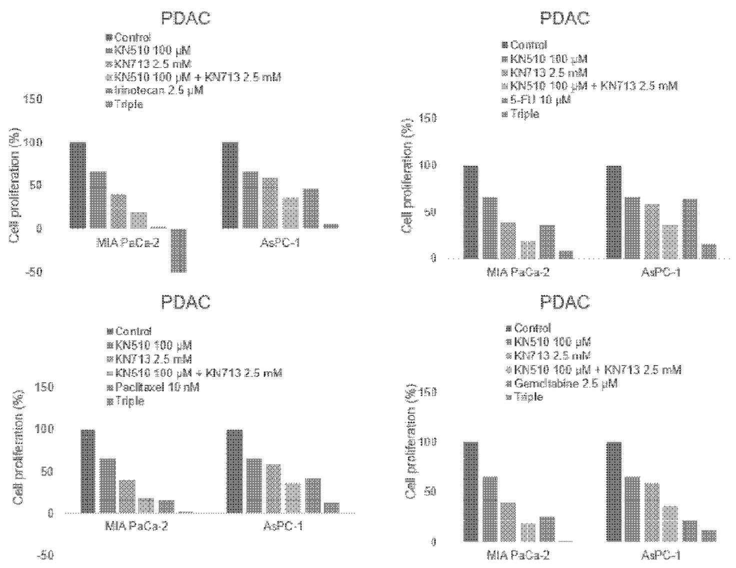
[도15a]



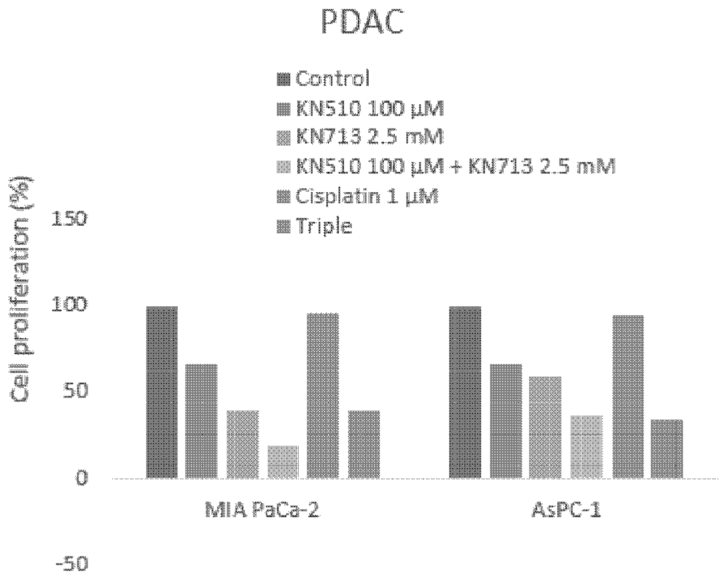
[도15b]



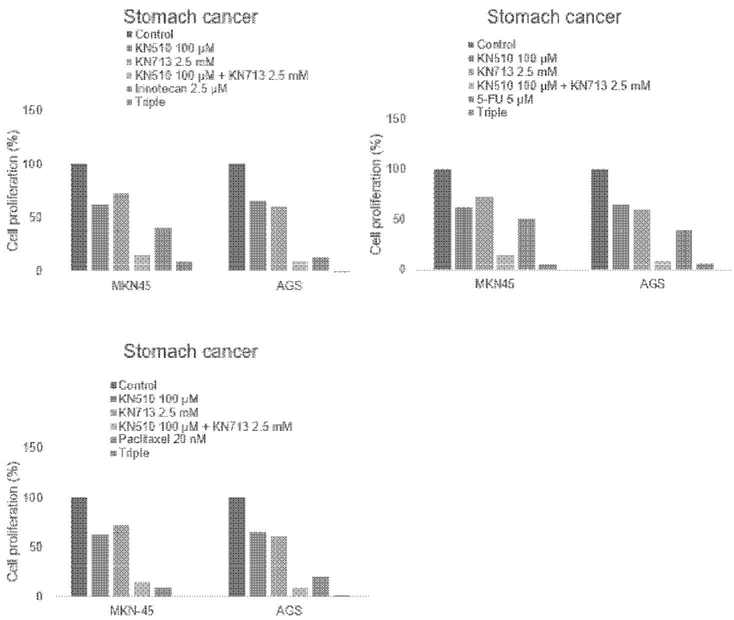
[도16a]



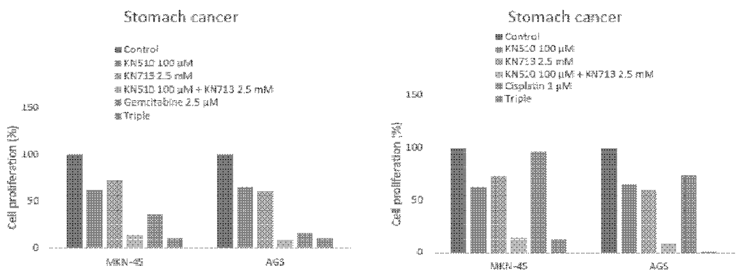
[도16b]



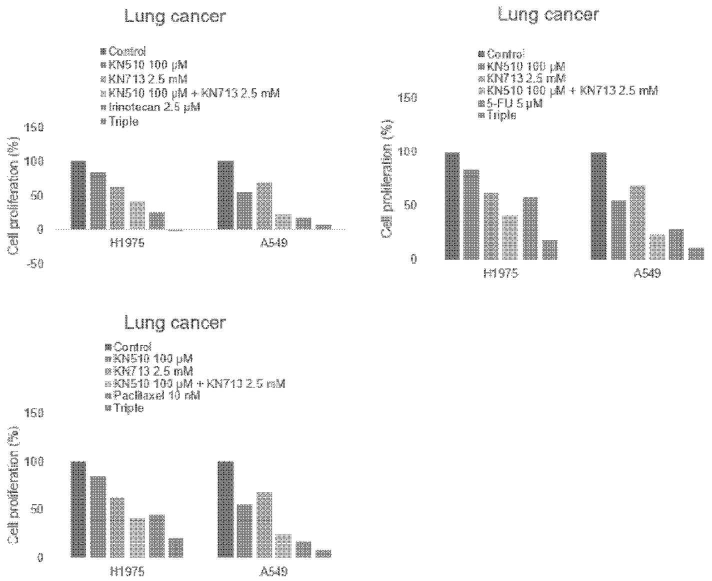
[도17a]



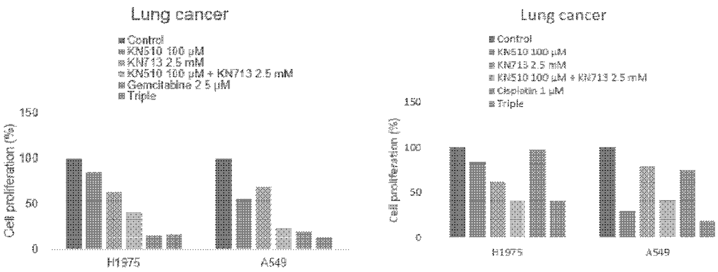
[도17b]



[도18a]


Lung cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Irinotecan 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
-50
H1975
A549
Lung cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
5-FU 5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
H1975
A549
Lung cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Paclitaxel 10 nM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
H1975
A549

[도18b]


Lung cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Gemcitabine 2.5 μM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
H1975
A549
Lung cancer
Control
KN510 100 μM
KN713 2.5 mM
KN510 100 μM + KN713 2.5 mM
Cisplatin 1 μM
Triple
Cell proliferation (%)
150
100
50
0
H1975
A549

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/008362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/495(2006.01)i; **A61K 31/4439**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)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)

A61K 31/495(2006.01); A61K 31/194(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); A61K 38/02(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 47/10(2006.01); A61K 47/26(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07F 5/02(2006.01)

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), STN (Registry, CAplus) & keywords: 3-케토아실 COA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA), 카르니틴 아실카르니틴 운반자(carnitine acylcarnitine carrier: CAC), 억제제(inhibitor), 암(cancer)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2020-0041806 A (NATIONAL CANCER CENTER) 22 April 2020 (2020-04-22) See claims 1 and 3.	1-16,18
A	US 2012-0082659 A1 (LAND, H. et al.) 05 April 2012 (2012-04-05) See claims 1, 14 and 16.	1-16,18
A	US 2018-0194784 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK et al.) 12 July 2018 (2018-07-12) See claim 1; and paragraphs [0060], [0095] and [0097].	1-16,18
A	KR 10-2019-0099245 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 26 August 2019 (2019-08-26) See paragraphs [0180], [0203] and [0215].	1-16,18
A	KANTOR, P. F. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circulation research. 2000, vol. 86, pp. 580-588. See entire document.	1-16,18

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
13 October 2021	**13 October 2021**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. **+82-42-481-8578**

Authorized officer

Telephone No.

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.: **17**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 17 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy (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).

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2020-0041806 A	22 April 2020	WO 2020-076124 A1	16 April 2020
US 2012-0082659 A1	05 April 2012	AU 2008-307544 A1	09 April 2009
		CA 2700257 A1	09 April 2009
		EP 2188630 A2	26 May 2010
		EP 2665739 A1	27 November 2013
		US 2010-0285001 A1	11 November 2010
		US 2012-0114670 A1	10 May 2012
		WO 2009-045443 A2	09 April 2009
		WO 2009-045443 A3	30 December 2009
		WO 2012-100248 A1	26 July 2012
US 2018-0194784 A1	12 July 2018	EP 3319613 A1	16 May 2018
		HK 1255501 A1	16 August 2019
		US 10676490 B2	09 June 2020
		US 2020-0255455 A1	13 August 2020
		WO 2017-007955 A1	12 January 2017
KR 10-2019-0099245 A	26 August 2019	AR 110417 A1	27 March 2019
		AU 2017-379245 A1	11 July 2019
		BR 112019012836 A2	17 December 2019
		CA 3047426 A1	28 June 2018
		CL 2019001726 A1	29 November 2019
		CN 110290809 A	27 September 2019
		CO 2019006642 A2	18 September 2019
		CR 20190299 A	04 September 2019
		CU 20190063 A7	04 February 2020
		DO P2019000172 A	15 July 2019
		EA 201991540 A1	29 November 2019
		EC SP19044577 A	30 June 2019
		EP 3338764 A1	27 June 2018
		EP 3558380 A1	30 October 2019
		JO P20190148 A1	16 June 2017
		JP 2020-502215 A	23 January 2020
		MX 2019007619 A	06 September 2019
		PE 20191240 A1	16 September 2019
		PH 12019501458 A1	01 June 2020
		TW 201834653 A	01 October 2018
		US 2020-0093737 A1	26 March 2020
		UY 37541 A	31 July 2018
		WO 2018-114501 A1	28 June 2018

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호 **PCT/KR2021/008362**

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/495(2006.01)i; **A61K 31/4439**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/495(2006.01); A61K 31/194(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); A61K 38/02(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61K 47/10(2006.01); A61K 47/26(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07F 5/02(2006.01)

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), STN(Registry, CAplus) & 키워드: 3-케토아실 COA 타이올레이스(3-ketoacyl CoA thiolase: ACAA), 카르니틴 아실카르니틴 운반자(carnitine acylcarnitine carrier: CAC), 억제제(inhibitor), 암(cancer)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2020-0041806 A (국립암센터) 2020.04.22 청구항 1, 3	1-16,18
A	US 2012-0082659 A1 (LAND, H. 등) 2012.04.05 청구항 1, 14, 16	1-16,18
A	US 2018-0194784 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION FOR THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK 등) 2018.07.12 청구항 1; 단락 [0060], [0095], [0097]	1-16,18
A	KR 10-2019-0099245 A (바이엘 파마 악티엔게젤샤프트) 2019.08.26 단락 [0180], [0203], [0215]	1-16,18
A	KANTOR, P. F. 등, "The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase", Circulation research, 2000, 제86권, 페이지 580-588 전체 문헌	1-16,18

☐ 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
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 신규성 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	국제조사보고서 발송일
2021년10월13일(13.10.2021)	**2021년10월13일(13.10.2021)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**정다원**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

제2기재란 **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: **17**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 17은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).

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.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2020-0041806 A	2020/04/22	WO 2020-076124 A1	2020/04/16
US 2012-0082659 A1	2012/04/05	AU 2008-307544 A1	2009/04/09
		CA 2700257 A1	2009/04/09
		EP 2188630 A2	2010/05/26
		EP 2665739 A1	2013/11/27
		US 2010-0285001 A1	2010/11/11
		US 2012-0114670 A1	2012/05/10
		WO 2009-045443 A2	2009/04/09
		WO 2009-045443 A3	2009/12/30
		WO 2012-100248 A1	2012/07/26
US 2018-0194784 A1	2018/07/12	EP 3319613 A1	2018/05/16
		HK 1255501 A1	2019/08/16
		US 10676490 B2	2020/06/09
		US 2020-0255455 A1	2020/08/13
		WO 2017-007955 A1	2017/01/12
KR 10-2019-0099245 A	2019/08/26	AR 110417 A1	2019/03/27
		AU 2017-379245 A1	2019/07/11
		BR 112019012836 A2	2019/12/17
		CA 3047426 A1	2018/06/28
		CL 2019001726 A1	2019/11/29
		CN 110290809 A	2019/09/27
		CO 2019006642 A2	2019/09/18
		CR 20190299 A	2019/09/04
		CU 20190063 A7	2020/02/04
		DO P2019000172 A	2019/07/15
		EA 201991540 A1	2019/11/29
		EC SP19044577 A	2019/06/30
		EP 3338764 A1	2018/06/27
		EP 3558380 A1	2019/10/30
		JO P20190148 A1	2017/06/16
		JP 2020-502215 A	2020/01/23
		MX 2019007619 A	2019/09/06
		PE 20191240 A1	2019/09/16
		PH 12019501458 A1	2020/06/01
		TW 201834653 A	2018/10/01
		US 2020-0093737 A1	2020/03/26
		UY 37541 A	2018/07/31
		WO 2018-114501 A1	2018/06/28