



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0122164
(43) 공개일자 2019년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-0045815
(22) 출원일자 2019년04월19일
심사청구일자 2019년04월19일
(30) 우선권주장
1020180045587 2018년04월19일 대한민국(KR)

(71) 출원인
한양대학교 산학협력단
서울특별시 성동구 왕십리로 222(행당동, 한양대 학교내)
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
가천대학교 산학협력단
경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)
(72) 발명자
정승준
경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 146동 901호(조원동, 수원 한일타운)
김용호
인천광역시 연수구 송도문화로28번길 81, 104동 1103호(송도동, 송도더샵그린스퀘어)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한)아이시스

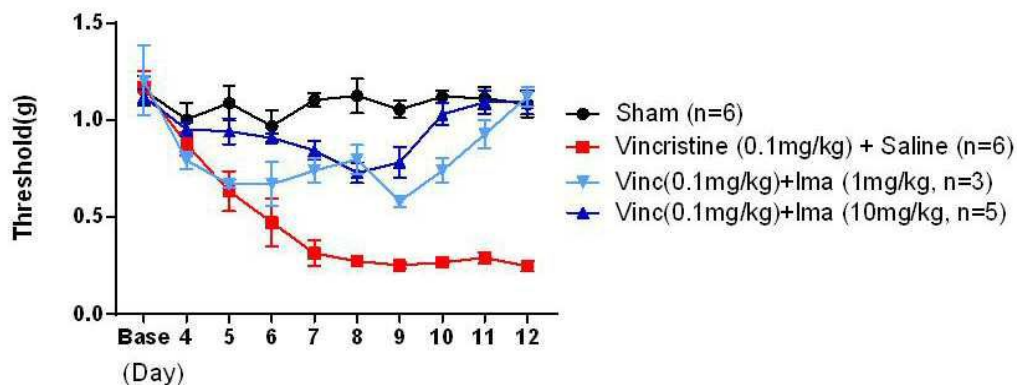
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 화학요법유발 말초신경 병증의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 포함하는 화학요법유발 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 상기 조성물을 이용하여 상기 질환을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 이매티닙의 새로운 용도를 제공할 뿐만 아니라, 화학요법유발 말초신경병증을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있으므로, 새로운 만성통증 질환의 치료제 개발에도 널리 활용될 수 있다.

대표도 - 도6



(72) 발명자

이한규

경기도 부천시 석천로 350, 602호(삼정동, 삼정 뷰
그리안)

서홍원

강원도 춘천시 방송길 70, 102동 1301호(온의동,
온의 롯데캐슬 스카이클래스)

명세서

청구범위

청구항 1

이매티닙(imatinib, 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-((4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-ylamino) phenyl]-benzamide) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 이매티닙의 약학적으로 허용되는 염은 이매티닙 메실레이트(imatinib mesylate)인 것을 특징으로 하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 에토포사이드(etoposide), 메토틱렉세이트(methotrexate), 탈리도마이드(thalidomide) 및 보테조밋(bortezomib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물은 상기 말초신경병증에 의한 통증을 경감시키는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 따른 약학적 조성물을 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 항암보조제.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 항암보조제는 항암제와 병용 투여하는 것을 특징으로 하는, 항암보조제.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 병용 투여는 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 항암보조제.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 상기 조성물을 이용하여 약제에 의해 유발되는 말초신경병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 항암화학요법의 부작용 중 하나인 약제에 의해 유발되는 말초신경병증(Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, CIPN)은 말초신경섬유의 손상, 염증, 퇴화로 정의할 수 있다. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 증상으로는 운동, 감각신경과 관련한 증상은 손가락, 발가락의 저림(tingling), 둔한 느낌(numbsness), 타는 듯한 느낌(burning), 찌르는 느낌(stabbing), 쏘시는 느낌(shooting), 따끔거림(pricking) 등이 있으며, 일반적으로 양측성으로 나타나고, 하지가 더 심하게 나타난다. 증상은 통증을 느낄 정도로 악화될 수 있고 심부전반사 상실, 진동, 온도, 접촉, 위치 감각의 상실로 진행될 수 있으며, 이러한 증상은 급성으로 나타나거나 경미하거나 일시적이며 항암화학요법을 종료한 후 회복되기도 하지만, 일부의 경우 더 악화되는 경우도 있으며 비가역적인 상태로 남을 수 있다.
- [0003] 약제에 의해 유발되는 말초신경병증은 다양한 원인으로 발생할 수 있는데, 크게는 유전, 만성질환, 환경독소, 알코올 중독, 영양결핍, 그리고 약물 등이다. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증을 경험하는 암 환자들의 경우, 그들이 받았던 항암화학요법이 발생원인이 되는 것으로 알려져 있으며, 일반적으로 사용한 항암제의 누적용량과 관련이 있다. 항암 치료에 의한 경우 약 25%에서 CIPN이 발생할 수 있으며 CIPN의 정도는 항암제 종류, 투여된 용량 및 누적용량에 의하고, 특히 항암제 치료 전에 당뇨병성 신경병증, 알코올성 신경병증, vitamin B12 결핍증 등의 병력이 있던 환자에서 발생 위험이 높다.
- [0004] 말초신경병증을 유발하는 항암제로는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin) 등의 플래티넘(platinum) 계열, 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel)과 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) 계열인 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine) 등과 그 외에 에토폴사이드(etoposide), 메토트렉세이트(methotrexate), 탈리도마이드(thalidomide), 보테조밋(bortezomib) 등이 있다. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 표준 예방법이나 치료법은 아직 확립되어 있지 않은 실정이다. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방법으로는 글루타티온(glutathione), 비타민 E, 아미포스틴(amifostine), 글루타민(glutamine), 글루탐산염(glutamate), 칼슘/마그네슘(calcium/magnesium) 등을 사용한 연구들이 있으나 아직 근거가 불충분하다. 현재 임상에서는 통증 증상 경감을 위하여 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant), 항경련제(카바마제핀, 가바펜틴), 벤라팍신(venlafaxine), 아편계 진통제(opioid analgesics) 등을 사용하고 있으나, 효과적으로 조절되지 않는 경우가 흔하다. 이처럼 현재까지 CIPN을 예방, 치료하기 위한 여러 약물이 연구되고 있으나, 사용되고 있는 치료제들의 많은 경우 효능 면에서 그 한계성을 보이고 있는 실정이며, 아직까지 일관된 호전을 보이는 약제가 없어 CIPN이 발생하기 전에 약제의 용량을 조절하거나 중단하는 것만이 예방할 수 있는 유일한 방법이다.
- [0005] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 치료 물질을 찾기 위해 예의 노력한 결과, 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙(imatinib) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 막전압 의존성 나트륨 이온통로 1.8(Nav1.8)의 발현을 감소시킬 수 있어, 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료제로서 사용할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명의 하나의 목적은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 약학적 조성물을 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 항암보조제를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 조성물을 이용하여 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[0010] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은

[0012] 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 일 구현예로 상기 약제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈크리스틴, 비노렐빈, 에토포사이드, 메토포렉세이트, 탈리도마이드 및 보테조밋으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 구현예로 상기 이매티닙의 약학적으로 허용되는 염은 이매티닙 메실레이트일 수 있다.

[0015] 본 발명의 다른 구현예로 상기 조성물은 상기 말초신경병증에 의한 통증을 경감시킬 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 항암 보조제를 제공한다.

[0017] 본 발명의 일 구현예로 상기 항암보조제는 항암제와 병용하여 투여하는 것일 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 구현예로 상기 항암보조제는 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여되는 것일 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0020] 또한, 본 발명은 상기 조성물의 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용도를 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명을 상기 보조제를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 상기 보조제의 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명의 화학요법유발 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 종래의 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙을 유효성분으로 포함하여, 이매티닙의 새로운 용도를 제공할 뿐만 아니라, 화학요법유발 말초신경병증을 효과적으로 치료 또는 예방할 수 있으므로, 새로운 만성 통증질환의 치료제 개발에도 널리 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 마우스(C57BL/6 mouse)의 복강에 빈크리스틴(vincristine) 투여하여 화학요법 유발 말초신경병증 동물모델을 제조하는 방법의 개략도를 나타낸 것이다.

도 2는 빈크리스틴을 투여한 실험군과 대조군을 대상으로 말초신경병증 유발 여부를 확인한 결과에 관한 것으로, 도 2a는 역치자극을 측정한 결과를 나타낸 것이고, 도 2b는 von-Frey 테스트 점수를 나타낸 것이며, 도 2c는 실험군과 대조군의 무게 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이고, 도 2d는 실험군과 대조군의 운동능력 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 빈크리스틴을 투여한 실험군과 대조군에 대한 조직소견에 관한 것으로, 도 3a는 발바닥 조직표본을 H&E

염색 결과를 나타낸 것이고, 도 3b는 발바닥 조직의 피부 두께를 측정된 결과를 나타낸 것이며, 도 3c는 H&E 양성인 염증세포 수를 측정된 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 빈크리스틴 투여에 의한 말초신경병증 동물모델에서 발현된 Nav1.7과 Nav1.8의 mRNA 및 단백질 양의 비교 결과에 관한 것으로, 도 4a는 실험군과 대조군에서 Nav1.7과 Nav1.8 단백질의 발현 여부와 상대적인 mRNA 양을 측정된 결과를 나타낸 것이고, 도 4b는 실험군과 대조군에서 Nav1.7과 Nav1.8 단백질의 발현 여부와 정규화된 mRNA 양을 나타낸 것이다.

도 5는 척수 후근절 신경세포의 면역조직 염색 결과에 관한 것으로, 도 5a는 빈크리스틴 투여에 의한 말초신경병증 동물모델에서 Nav1.8의 증가여부를 조직소견으로 확인한 결과를 나타낸 것이고, 도 5b는 Nav1.8 페리페린을 표적으로 하여 Nav1.8의 증가여부를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 투여방법에 따른 이매티닙 메실레이트에 의한 통증의 개선효과를 측정된 결과를 나타낸 것이다.

도 7은 빈크리스틴 투여에 의한 말초신경병증 동물모델에서, Nav1.8의 증가 및 이매티닙 메실레이트에 의한 Nav1.8의 차단효과를 나타낸 것이다.

도 8은 빈크리스틴 투여에 의한 말초신경병증이 발생한 후 고농도 이매티닙 메실레이트(50mg/kg)에 의한 통증 경감 효과를 나타낸 것이다.

도 9는 시간경과에 따른 고농도 이매티닙 메실레이트(50mg/kg)에 의한 통증 감소효과를 나타낸 것이다.

도 10은 이매티닙 메실레이트(10 μ M)에 의한 Nav1.8 전류의 차단효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025]

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0026]

본 발명자들은 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 치료와 관련하여 다양한 연구를 진행한 결과, 빈크리스틴에 의해 말초신경병증이 유도된 동물모델에 이매티닙 메실레이트를 투여한 결과, 기계적 통증에 대한 역치가 정상으로 회복됨을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0027]

이에, 본 발명은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 이매티닙의 약학적으로 허용되는 염은 이매티닙 메실레이트(imatinib mesylate)일 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 약제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 에토포사이드(etoposide), 메토트렉세이트(methotrexate), 탈리도마이드(thalidomide) 및 보테조밍(bortezomib)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0028]

본 발명에서 대상으로 하는 질환인 "약제에 의해 유발되는 말초신경병증"은 항암제 투여에 의해 말초염증이 발생되어 이를 통한 다양한 염증관련 사이토카인의 작용에 의해 만성통증이 발생하는 질환으로, 일반적으로 통증 감각신경세포의 이온통로 등의 변화를 통한 흥분성이 변화되어 통증의 발생이 증가됨으로써 지속적인 만성통증을 일으키는 질병을 의미한다.

[0029]

본 발명에서 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 발병원인으로 알려진 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin) 등의 플래티늄(platinum) 계열, 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel) 등의 타산(taxane) 계열과 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine) 등의 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) 계열 그 외에 에토포사이드(etoposide), 메토트렉세이트(methotrexate), 탈리도마이드(thalidomide) 또는 보테조밍(bortezomib)일 수 있으며, 이에 제한되지는 않는다.

[0030]

본 발명의 용어 "이매티닙(imatinib)"이란, 화학적으로 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-((4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노)페닐]-벤즈아미드(4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-((4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl-amino)phenyl]-benzamide)라고 표시되는 화합물을 의미한다. 상기 이매티닙은 Bcr-Abl 유전자에 의하여 발현이 유도되는 타이로신키나제의 ATP 결합부위에 결합하여 타이로신키나제의 활성을 특이적으로 억제함으로써 만성골수성백혈병을 치료하는 치료제로서 알려져 있고, 이의 약학적으로 허용되는 염의 일종인 이매티닙 메실레이트는 글리벡(Gleevec™, Novartis Pharmaceuticals, U.S.A.)이라는 상품명으로 판매되고 있다. 뿐만 아니라, 혈소판 유래 성장인자 수용체 베타(PDGF-베타), Akt(단백질 카이나제 B), 세포외 조절성 카이

나제 1 및 2(ERK 1 and ERK2), c-kit 등과 같은 다른 종류의 타이로신키나제에 대하여도 억제효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.

- [0031] 본 발명의 일실시예에서는 마우스에서 말초신경병증을 유발하기 위해 빈크리스틴을 복강 주사함과 동시에 이매티닙 메실레이트를 두 가지 농도(1 mg/kg, 10 mg/kg)로 각각의 마우스에 주사한 결과, 말초신경병증이 저농도 및 고농도 모두에서 관찰되지 않음을 확인하였으며, 빈크리스틴 및 이매티닙 메실레이트 처리를 중단한 이후에도 기계적 통증에 대한 민감성이 나타나지 않음을 확인하였다(실시예 2-1 참조).
- [0032] 본 발명의 다른 실시예에서는 빈크리스틴 투여로 말초신경병증이 발생한 이후에 이매티닙 메실레이트를 마우스에 주사한 결과, 고농도(50 mg/kg)의 이매티닙 메실레이트는 통증을 완화시킴을 확인하였다(실시예 2-2 참조).
- [0033] 상기 결과들은 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명에 따른 조성물이 항암제에 의한 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료제로 유용하게 이용될 수 있음을 시사한다. 또한, 항암제의 부작용을 억제하기 위한 항암보조제 조성물로서 이용될 수 있음을 시사한다.
- [0034] 본 발명의 용어 "약학적으로 허용되는 염"이란, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하는데, 통상적으로 금속염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기 염기와의 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피롤린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 목적상 상기 약학적으로 허용되는 염은 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 발병이 예상되거나 또는 상기 질환이 발병된 환자의 치료에 적합한 이매티닙의 산 부가 염 또는 염기 부가 염인 것으로 해석될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0036] 본 발명의 용어 "예방"이란, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 및 만성통증의 발병이 예상되는 개체에게 본 발명에서 제공하는 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 투여하여 상기 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0037] 본 발명의 용어 "치료"란, 치료하고자 하는 개개인 또는 세포의 천연과정을 변경시키기 위해 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하는데, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위해 수행될 수 있다. 목적하는 치료 효과에는 질병의 발생 또는 재발을 예방하고, 증상을 완화시키며, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키며, 전이를 예방하고, 질병 진행 속도를 감소시키며, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 차단시키며 예후를 개선시키는 것이 포함된다. 본 발명의 목적상 상기 치료는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 및 만성통증이 발병된 환자에게 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 투여하여 상기 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 경과를 호전시키는 모든 행위를 포함하는 것으로 해석될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [0038] 또한, 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 항암보조제를 제공한다. 이때, 상기 항암보조제는 항암제와 동시에(simultaneous), 별도로(separate) 또는 순차적(sequential)으로 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0039] 한편, 본 발명의 약학 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉쇄제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.
- [0040] 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이 외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여

를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[0042] 한편, 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 약제에 의해 유발되는 말초신경병증이 발병될 가능성이 있거나, 또는 발병된 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 본 발명의 조성물을 개체에 투여함으로써, 약제에 의해 유발되는 말초신경병증을 완화 또는 치료할 수 있다.

[0044] 본 발명에서 용어, "완화"는 본 발명에 따른 조성물의 투여로 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 및 만성통증이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 말한다.

[0045] 상기 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다.

[0046] 본 발명에서 용어 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 대상에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 말하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[0047] 본 발명의 약학적 조성물은 목적 또는 필요에 따라 당업계에서 사용되는 통상적인 방법, 투여 경로, 투여량에 따라 적절하게 개체에 투여될 수 있다. 투여 경로의 예로는 경구, 비경구, 피하, 복강 내, 폐 내, 및 비강 내로 투여 될 수 있으며, 비경구 주입에는 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내 또는 피하투여가 포함된다.

[0048] 또한 당업계에 공지된 방법에 따라 적절한 투여량 및 투여 횟수가 선택될 수 있으며, 실제로 투여되는 본 발명의 약학적 조성물의 양 및 투여 횟수는 치료하고자 하는 증상의 종류, 투여 경로, 성별, 건강 상태, 식이, 개체의 연령 및 체중, 및 질환의 중증도와 같은 다양한 인자에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[0049] 본 발명에서의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 용도에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 약제에 의해 유발되는 말초신경병증에서 통증을 억제 또는 완화하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 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 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0051] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0053] 실시예 1. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 동물모델의 준비 및 검증

[0054] 1-1. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 동물모델의 준비

[0055] 본 발명에 따른 실험을 수행하기 위해 대조군과 실험군을 디자인하였다.

[0056] 도 1에서 나타난 바와 같은 방법으로 동물모델을 제조하였다. 보다 구체적으로, 대조군은 마우스(C57BL/6 mouse)의 복강에 생리식염수를 0.1mg/kg의 용량으로 연속 7일 동안 투여하였고, 실험군은 빈크리스틴(vincristine)을 0.1mg/kg의 용량으로 연속 7일 동안 투여하였다.

[0058] **1-2. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 동물모델의 검증**

[0059] 말초신경병증 유발 동물모델(실험군)이 제대로 만들어졌는지 확인하기 위해, 상기 실험군을 대상으로 일주일 후에 Von Frey를 이용하여 역치자극을 측정하였다.

[0060] 그 결과, 도 2a 및 도 2b에서 나타난 바와 같이 말초신경병증 유발 전에 1.0 g 이상의 역치자극에 대한 반응이 0.3 g 이하로 감소하여 기계적 통증에 대하여 민감하게 반응하는 등 항암제에 의한 약제에 의해 유발되는 말초신경병증이 발생함을 확인하였다.

[0061] 또한, 도 2c에서 나타난 바와 같이 빈크리스틴에 의한 체중 감소를 확인하였다. 그러나, 도 2d에서 나타난 바와 같이 상기 항암제에 의한 운동능력 저하는 관찰되지 않았다.

[0062] 항암제에 의한 말초 염증조건 여부를 통해 말초신경병증 유발 동물모델(실험군)이 제대로 만들어졌는지 확인하기 위해, 발바닥 조직표본을 획득한 후 H&E 염색을 수행하여 조직소견을 관찰하는 실험을 수행하였다.

[0063] 그 결과, 도 3a 및 도 3b에서 나타난 바와 같이 발바닥 피부 두께가 증가한 것을 확인하였다.

[0064] 또한, 도 3c에서 나타난 바와 같이 진피 내에 H&E 양성 염증세포가 통계적으로 유의하게 증가하였음을 확인하였다.

[0066] **1-3. 말초신경병증 유발 동물모델에서 통증 민감도의 증가 기전 확인**

[0067] 말초신경병증 유발 동물모델에서 통증 민감도가 증가하는 기전을 확인하기 위해, 빈크리스틴에 의한 통증 유발 시 통증에 관련된 신경세포에서 특이적으로 발현되는 mRNA 분석 또는 웨스턴 블롯을 통해 단백질을 분석하는 실험을 수행하였다.

[0068] 그 결과, 도 4a 및 도 4b에서 나타난 바와 같이 유발된 말초신경병증 동물모델에서 통증에 관련된 신경세포의 이온통로인 Nav1.8 mRNA 및 Nav1.8 단백질이 현저하게 증가한 것을 확인하였다. 그러나, 또 다른 통증관련 이온통로인 Nav1.7 mRNA 및 Nav1.7 단백질의 발현은 큰 변화를 보이지 않음을 확인하였다.

[0069] 또한, Nav1.8의 발현 양상에 관한 조직소견을 확인하기 위해 상기 동물모델의 척수 후근절 신경세포의 면역조직 염색을 수행하였다.

[0070] 그 결과, 도 5a 및 도 5b에서 나타난 바와 같이 Nav1.7의 발현은 증가하지 않았고, Nav1.8의 발현만 증가하였음을 확인하였다.

[0071] 상기 실험 결과를 종합하면, 마우스 복강에 빈크리스틴을 연속 7일 동안 0.1mg/kg의 용량으로 투여하는 경우 말초부위에 염증을 유발시켜 약제에 의해 유발되는 말초신경병증이 발생함을 확인할 수 있었다. 또한, Nav1.8의 발현 양상에 관한 조직소견을 통해 상기의 말초신경병증의 발병은 Nav1.8의 발현과 관계 있음을 확인할 수 있었다.

[0073] **실시예 2. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증 동물모델에 대한 이매티닙의 효과**

[0074] **2-1. 말초신경병증 유발과 동시에 이매티닙의 주입**

[0075] 상기 실시예 1에서 동물모델을 준비할 때 빈크리스틴의 주사와 동시에 이매티닙 메실레이트(Imatinib mesylate, Novartis. SWITZERLAND)를 각각 1 mg/kg, 10 mg/kg의 용량으로 복강 내 주사하였으며, 상기 두 실험군에서 기계적 통증에 대한 반응을 관찰하였다.

[0076] 그 결과, 도 6에서 나타난 바와 같이 두 농도 모두에서 약제에 의해 유발되는 말초신경병증이 관찰되지 않음을 확인하였다. 또한, 빈크리스틴과 이매티닙 메실레이트 처리를 중단한 이후에도 기계적 통증에 대한 민감성이 발생하지 않았음을 확인하였다.

[0077] 또한, 화학요법(빈크리스틴만 처리) 유발 말초신경병증 동물모델과 빈크리스틴과 이매티닙 메실레이트를 동시에 처리한 동물모델에서 Nav1.8 mRNA를 관찰하는 실험을 수행하였다.

[0078] 그 결과, 도 7에서 나타난 바와 같이 빈크리스틴 유발 말초신경병증 동물모델에서 Nav1.8 mRNA의 증가를 확인하

였으나, 빈크리스틴과 이매티닙 메실레이트를 동시에 처리한 동물모델에서 Nav1.8 mRNA 발현에 변화가 없음을 확인하였다.

[0079] 상기의 결과를 통해 이매티닙 메실레이트는 항암제에 의한 Nav1.8의 발현증가를 억제하는 기전을 통해 통증을 차단함을 확인할 수 있었다.

[0081] 2-2. 약제에 의해 유발되는 말초신경병증의 발생 이후 이매티닙 메실레이트의 효과

[0082] 빈크리스틴 유발 말초신경병증 발생 이후(8일 쯤)에 이매티닙 메실레이트를 마우스 복강 내 주사하여 통증반응을 평가하였다.

[0083] 그 결과, 도 8에서 나타난 바와 같이 이매티닙 메실레이트를 고농도(50 mg/kg)로 주입한 경우에는 통증이 완화된 것을 확인하였다. 보다 구체적으로, 도 9에서 나타난 바와 같이 이매티닙 메실레이트 50 mg/kg을 투여하고 1시간 이후부터 통증이 차단되었으며, 24시간 동안 통증 차단효과가 지속됨을 확인하였다.

[0085] 2-3. 말초신경병증 유발 동물모델에서 통증 민감도의 완화 기전 확인

[0086] 고농도의 이매티닙 메실레이트에 의한 척수 후근절 신경세포의 Nav1.8 전류 차단여부를 확인하는 실험을 수행하였다.

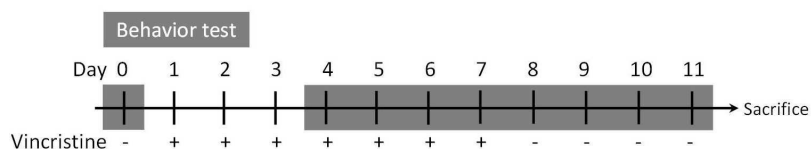
[0087] 그 결과, 도 10에서 나타난 바와 같이 10 μ M의 이매티닙 메실레이트에서 Nav1.8 전류가 50% 정도 차단됨을 확인하였다. 다시 말해, 고농도의 이매티닙 메실레이트에 의해 항암제로 인한 통증이 차단되는 것은 Nav1.8을 통한 전류의 차단 기전을 통한 것임을 확인할 수 있었다.

[0088] 상기 실험 결과를 종합하면, 항암제와 이매티닙 메실레이트를 동시에 투여하면 항암제로 인해 유발될 통증을 사전에 차단 가능함을 확인할 수 있었다. 또한, 항암제의 선사용으로 이미 유발된 통증은 고농도의 이매티닙 메실레이트를 투여함으로써, 차단 가능함을 확인할 수 있었다. 이로부터 이매티닙 메실레이트가 항암제에 의해 유발되는 말초신경병증을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인할 수 있었다.

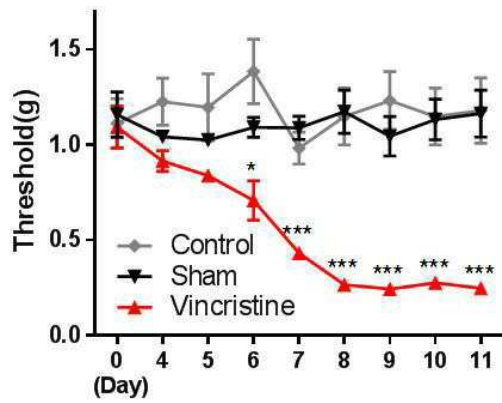
[0090] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

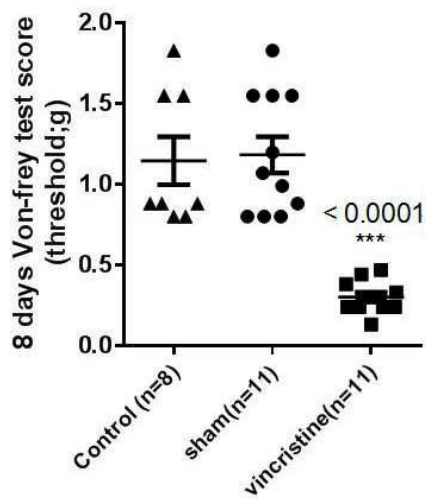
도면1



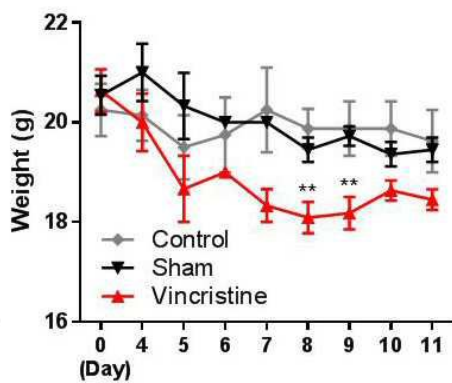
도면2a



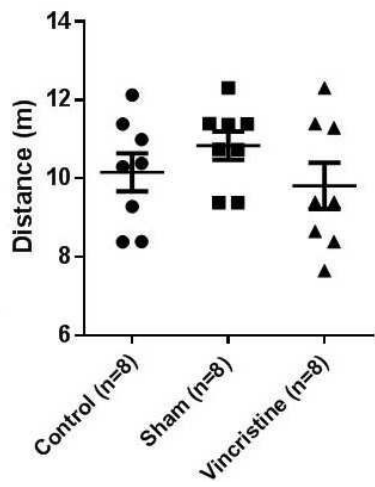
도면2b



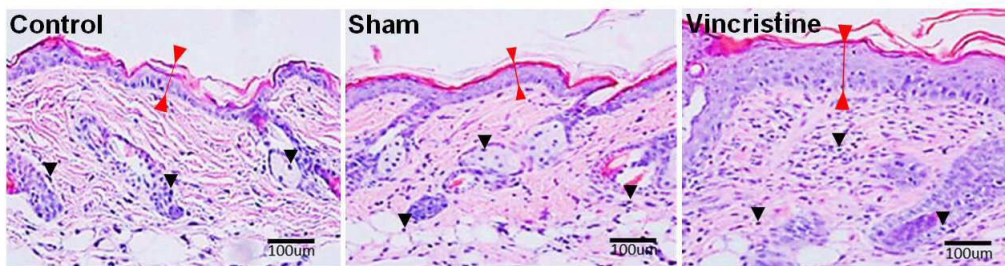
도면2c



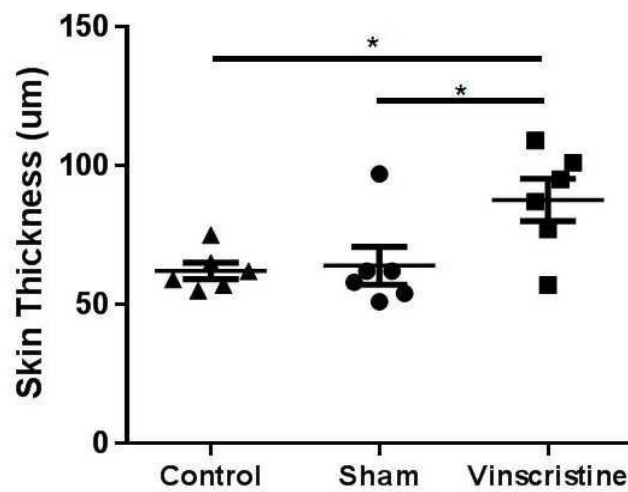
도면2d



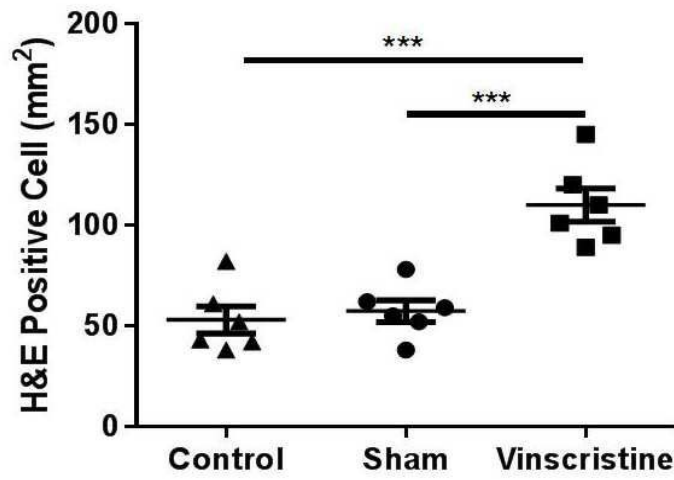
도면3a



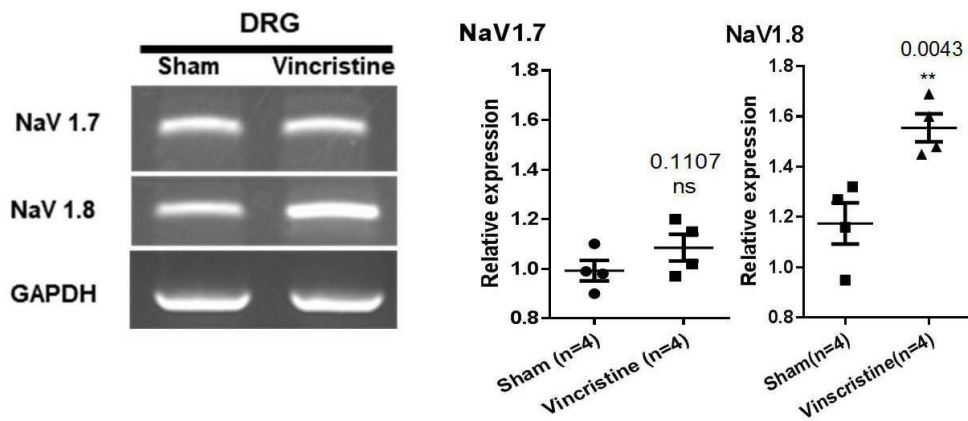
도면3b



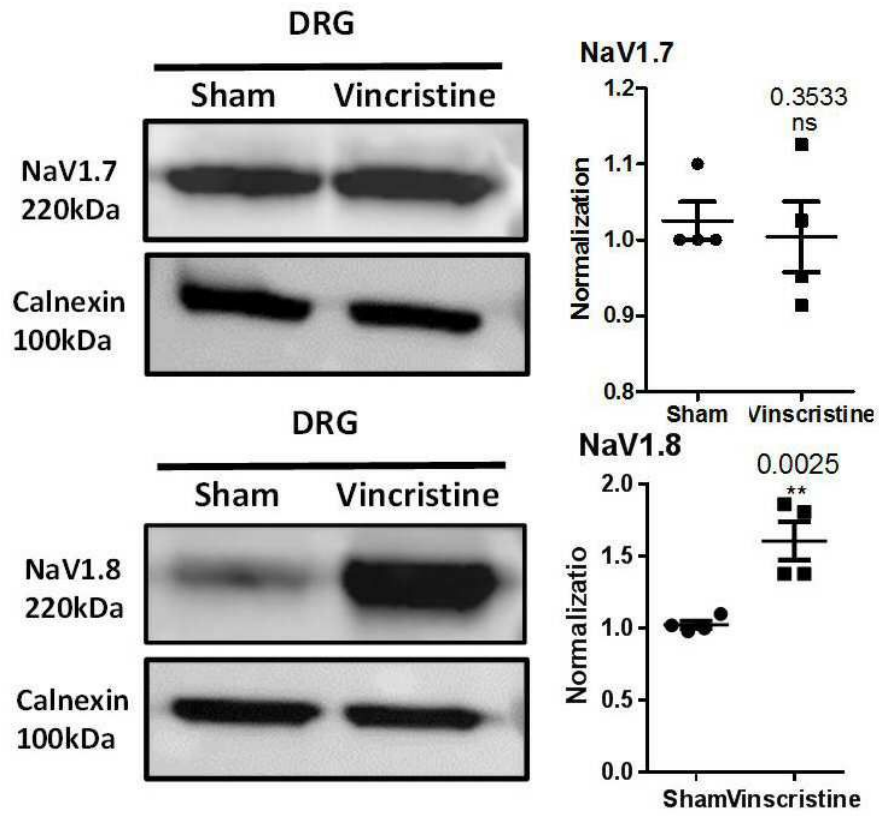
도면3c



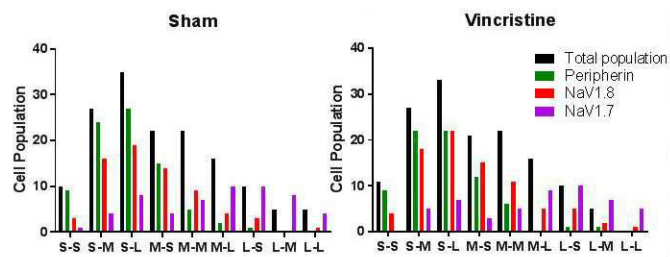
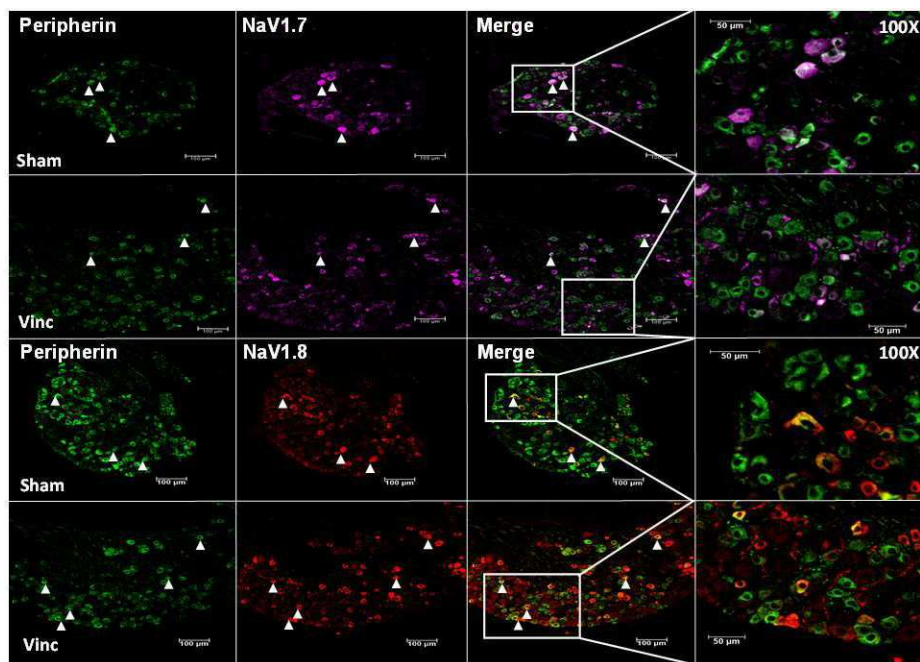
도면4a



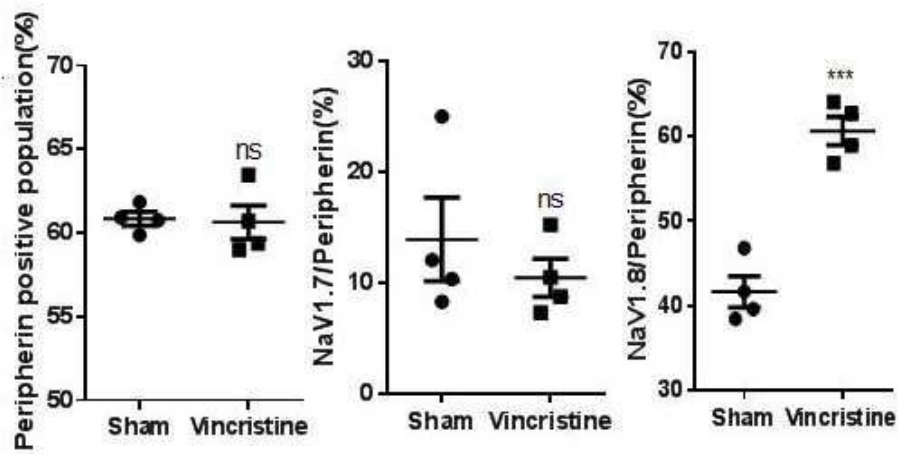
도면4b



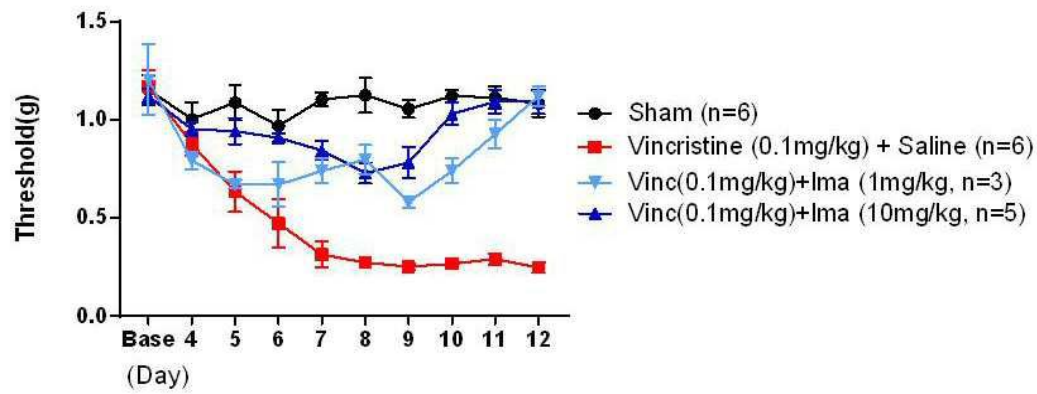
도면5a



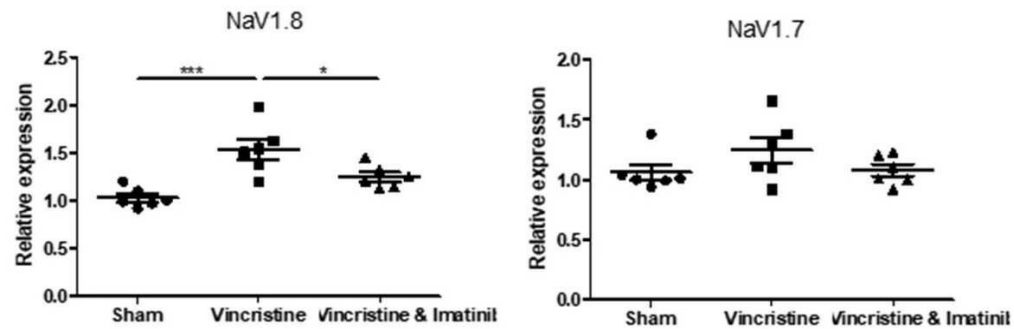
도면5b



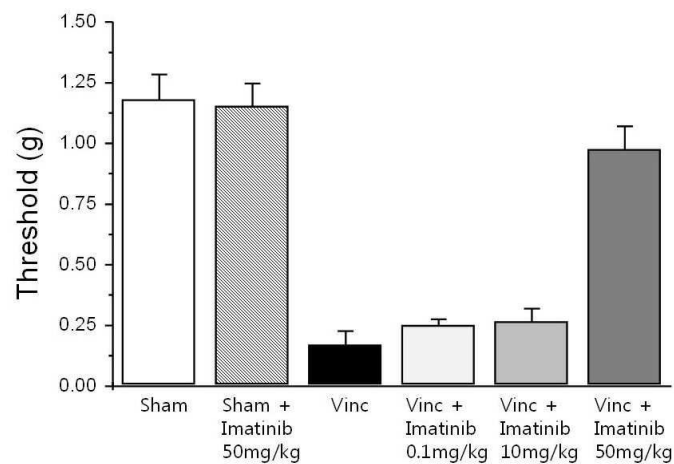
도면6



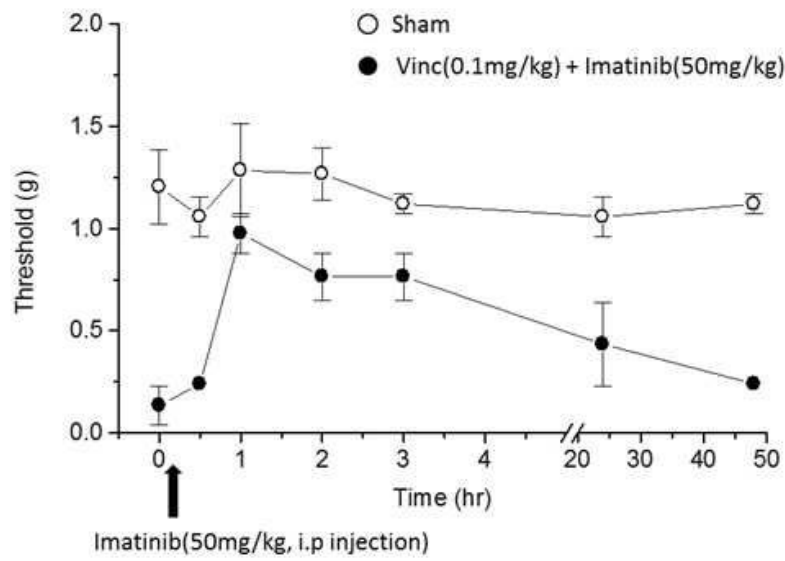
도면7



도면8



도면9



도면10

