



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0094352
(43) 공개일자 2020년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/664 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/664 (2013.01)
A61K 31/665 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0011742
(22) 출원일자 2019년01월30일
심사청구일자 2019년01월30일

(71) 출원인
주식회사 엑세쏘바이오파마
경기도 안양시 동안구 학의로 268, 628호 (관양동, 안양메가밸리)
(72) 발명자
이정민
경기도 안양시 만안구 안양로329번길 48
김수진
경기도 부천시 삼작로302번길 52
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유수미

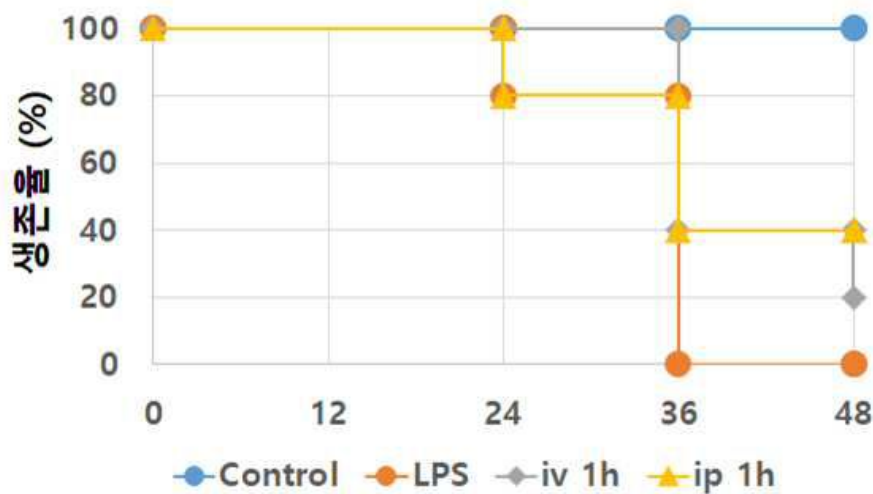
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 P1P 유도체의 패혈증 치료제 용도

(57) 요약

본원은 P1P 또는 그 유도체를 포함하는 패혈증 치료용 약학 조성물을 개시한다. 본원에 따른 조성물은 LPS 처리에 의해 패혈증이 유도된 마우스 생존율을 개선시키는 것은 물론, 사이토카인의 분비를 감소시키고, 혈관 내피세포의 증식과 기능 강화에 도움을 주며, 패혈증 환자에게서 감소하는 SIRT1 단백질의 발현을 증가시켜 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도2b



(52) CPC특허분류

A61K 9/1075 (2013.01)

A61K 9/127 (2013.01)

A61P 31/04 (2018.01)

(72) 발명자

한원교

경기도 광주시 오포읍 신현로12번길 10

박영준

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 283

최명준

서울특별시 강남구 영동대로 210, 쌍용아파트
2-107 (대치동)

명세서

청구범위

청구항 1

P1P(피토스핑고신-1-포스페이트) 또는 cP1P(0-싸이클릭 P1P), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 패혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 P1P(피토스핑고신-1-포스페이트), 또는 cP1P(0-싸이클릭 P1P)은 1nM 내지 50 μ M의 농도로 포함되는 것인, 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 염증성 사이토카인의 분비를 감소시키는 것인, 패혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 사이토카인은 TNF- α 인, 패혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 혈관내피세포의 증식을 촉진하는 것인, 패혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 리포좀, 나노에멀전, 마이셀을 포함하는 나노입자 제형인, 패혈증 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 P1P(phytosphingosine-1-phosphate)와 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 패혈증 또는 패혈증성 쇼크의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 패혈증(Sepsis)은 병원성 미생물의 감염에 의해 생체의 면역체계가 과도하게 활성화됨으로써 유발되는 염증반응

으로 심할 경우 환자를 쇼크와 사망에 이르게 한다.

- [0004] 구체적으로 패혈증은 감염에 의해 나타나는 전신성 염증반응 증후군으로 면역력이 약한 유아, 노인, 또는 수술 환자에 주로 급성으로 발생한다. 패혈증은 대부분 전신 염증반응을 동반하게 되며, 전신 염증반응은 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다. 체내 병원성 미생물의 감염에 의해 전신 염증반응이 발생하는 경우를 패혈증이라고 한다. 패혈증은 중환자 사망의 대부분을 차지하는 질환으로 입원하는 환자의 약 25-30%를 차지하는 흔한 감염질환으로, 30-60%의 사망률을 나타내는 위험한 증상이나, 효과적인 치료제가 없는 질환이다.
- [0005] 패혈증 치료는 감염을 확인하는 것부터 시작하며, 치료는 감염관리, 혈액학적 보조(hemodynamic support), 숙주 면역조절 및 대사/내분비적인 보조 등 다각적인 방법으로 이루어진다. 무엇보다도 패혈증 치료에 가장 중요한 것은 빠른 시간에 패혈증을 진단하는 것이다.
- [0006] 나아가 패혈증 치료에 있어서 항생제의 선택이 매우 중요하며, 원인 병원균이 밝혀지지 않은 상태에서 일차적으로 강하고 광범위한 항생제를 사용한다. 중증 패혈증이나 패혈쇼크 환자의 경우 진단 후 1시간 이내에 적절한 항생제를 정맥 주사하여야 사망률을 감소시킬 수 있다. 항생제의 사용 시점과 아울러 약제의 선택도 매우 중요하다. 가능성이 높은 원인균에 효과적인 하나 또는 두가지 이상의 항생제를 병합해서 사용하여야 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 항생제 치료 이외에 수액치료, 혈압상승제 치료, 강심제와 혈액제제의 사용, 인슐린 치료, 코티코스테로이드 등이 사용되기도 한다 (J Korean Med Assoc, 2013, 56(9), 819-826).
- [0007] 패혈증의 효과적인 치료제가 없는 상황에서 치료제를 개발하려는 다양한 시도가 이루어지고 있다. 특히 염증을 억제하는 방법으로 많은 시도가 이루어져 왔지만, 다양한 염증 억제 약물이 임상에서 실패하는 경우가 많아 염증을 억제하는 방법이 아닌 새로운 치료전략이 필요하다. 이 중에서 고지혈증 치료제로 많이 사용되고 있는 약물(Simvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Ulinastatin)들이 패혈증 연구에 많이 이용되고 있다 (Kidney International, 2006, 69, 1535-1542; J Pharm & Exp Therapeutics, 2000, 294(3), 1043-1046; J Pharm & Exp Therapeutics, 2006, 319(3), 1348-1354; Int J Molecular Medicine, 2017, 39(5), 1269-1276). 이러한 약물들은 Lipopolysaccharide (LPS) 처리하기 전에 전처리하면 생존율(survival rate)을 40-60% 정도 개선시키는 효과를 보이고 있지만, LPS를 먼저 처리하면 그 효과가 떨어진다.
- [0008] 패혈증 치료를 위한 다른 방법으로는 줄기세포를 이용한 다양한 방법들이 시도되고 있다. 지방줄기세포, 중배엽 줄기세포를 이용하거나 골수유래 줄기세포, 제대혈 줄기세포를 이용하는 방법들이 시도되고 있지만 그리 큰 효과를 보지 못하고 있다. LPS를 처리한 패혈증 모델에서 LPS 처리군에서 비해 생존율을 30-40% 정도 개선시키는 효과를 보이고 있다 (J Cell Science, 2018, 131, jcs211151; Anesthesiology, 2017, 127(6), 1017-1034; J Cell Physiology, 2017, 9999, 1-13; Molecular Medicine reports, 2016, 14, 3862-3870; J Inflammation, 2012, 9, 33).
- [0009] 최근에 패혈증 환자에서 정상군에 비해 SIRT1 단백질의 활성화와 합성이 감소되어 있고, sphingosine-1-phosphate (S1P)의 함량이 감소하고 있는 것이 밝혀졌다 (Critical care, 2015, 19, 372; Free radical Biology and Medicine, 2017, 113, 291-303). S1P 함량은 패혈증 환자에서 급격하게 감소하는 경향을 보이고 있어 S1P의 함량을 증가시키기 위해 S1P agonist를 사용하거나 S1P 분해 하는 효소를 억제하는 억제제를 사용해서 패혈증을 치료하려는 시도를 하고 있으며 (Circulation research, 2008, 103, 1164-1172; Biochimica et Biophysica Acta, 2014, 1841, 1403-1412; J Pharmacol Exp Ther., 2015, 352, 61-66), 패혈증 환자에서 감소되는 SIRT1 단백질의 함량과 활성을 증가시키는 시도를 하고 있다. SIRT1을 활성을 높이면 염증을 억제할 뿐 아니라 혈관내피 세포의 투과성(permeability)을 감소시키므로 패혈증을 개선한다고 보고하고 있다. S1P의 함량을 높이는 가장 좋은 방법은 S1P를 합성하는 유전자를 과잉생산하거나 S1P를 분해하는 효소를 knock down 혹은 knock out시키는 방법이 사용되지만 이 방법은 유전자 조작이라는 불편함이 있고, S1P agonist를 사용하는 방법은 치료하는 효과가 미미한 실정이다. 특히, S1P agonist 가장 잘 알려진 FTY720 (fingolimod)도 치료효과가 매우 낮은 것으로 보고되었다. 줄기세포 단독과 줄기세포와 FTY720 병용요법에서 10프로 정도 치료효과를 보이고 있다. S1P를 직접 투여하는 방법이 있지만 매우 고가이고, 혈액 내에서 분해속도가 빨라 치료효과를 낮은 문제가 있다 (Acta Pharmacologica Sinica, 2018, 0, 1-12; Free radical biology and medicine, 2017, 113, 291-303; Biochimica et Biophysica Acta, 2018, 1864(3), 784-792). 따라서 안전하고 높은 효능의 새로운 패혈증 치료제 개발이 절실한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본원은 안전하고 높은 효능의 새로운 패혈증 치료제를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 한 양태에서 본원은 P1P(피토스핑고신-1-포스페이트) 또는 cP1P(0-싸이클릭 P1P), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 패혈증 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 일 구현예에서 상기 조성물에 P1P(피토스핑고신-1-포스페이트) 또는 cP1P(0-싸이클릭 P1P)이 1nM 내지 50 μ M의 농도로 포함될 수 있다.

[0015] 일 구현예에서 본원에 따른 약학 조성물은 염증성 사이토카인, 특히 TNF- α 의 분비를 감소시켜, 패혈증 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0016] 다른 구현예에서 본원에 따른 약학 조성물은 혈관내피세포의 증식을 촉진하고 산화적 스트레스를 감소시킨다.

[0017] 또 다른 구현예에서 본원에 따른 약학 조성물은 리포좀, 나노에멀전, 마이셀을 포함하는 나노입자이나, 특히 리포좀 제형이지만, 이로 제한하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0019] 본원에 따른 P1P 또는 그 유도체를 포함하는 조성물은 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있다. 본원에 따른 조성물은 패혈증을 유도하는 대표적인 방법인 LPS 주사방법으로 패혈증을 유도하고, P1P와 그 유도체 약물들을 처리하여 LPS에 의한 생존율 감소를 개선하는 효과를 나타내었으며, 이러한 약물들은 염증을 억제할 뿐 아니라 산화적 스트레스도 억제하여 패혈증을 개선하는 것으로 확인하였다. 또한 P1P와 그 유도체들이 패혈증 치료에 중요한 혈관내피세포의 증식과 기능 개선에 도움을 줄 뿐 아니라 패혈증에서 감소되는 SIRT1 단백질의 양을 증가시키는 결과를 통해 P1P 약물들이 다양한 단계에서 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였다.

[0020] 본원의 발명의 효과를 개선하기 위해 P1P와 그 유도체인 cP1P를 리포좀 나노입자 형태로 투여하면 P1P와 cP1P의 용해도도 개선되지만 패혈증 치료효과도 상승되어 리포좀 제형으로 사용하면 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 LPS 농도에 따른 Balb/c mice의 생존율 비교한 그래프이다.

도 2a는 LPS (150 μ g/mouse) 처리 후 5분 뒤에 P1P 약물을 투여한 경우 생존율에 미치는 P1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 2b는 LPS (150 μ g/mouse) 처리 후 60분 뒤에 P1P 약물을 투여한 경우 생존율에 미치는 P1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 3a는 LPS (125 μ g/mouse) 처리 후 60분 뒤에 P1P 40 μ g/mouse 농도의 약물을 투여한 경우 생존율에 미치는 P1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 3b는 LPS (125 μ g/mouse) 처리 후 60분 뒤에 P1P 약물의 농도에 따른 생존율에 미치는 P1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 4a는 LPS (150 μ g/mouse) 처리 후 5분 뒤에 cP1P 약물 40 μ g/mouse를 투여한 경우 생존율에 미치는 cP1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 4b는 LPS (125 μ g/mouse) 처리 후 60분 뒤에 cP1P 약물 40 μ g/mouse를 투여한 경우 생존율에 미치는 cP1P의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 5은 대식세포에서 LPS 처리 후 사이토카인 (TNF- α) 분비에 미치는 P1P와 유도체 약물들의 효과를 S1P의

효과와 비교하여 나타낸 그래프이다. 패혈증은 초기 감염에 따른 과도한 싸이토카인 증가(cytokine storm)로 이어지기 때문에, 본원에 따른 P1P 및 그 유도체의 우수한 TNF-알파 생성의 억제, 특히 S1P와 비교한 우수한 싸이토카인의 억제는, 본원 약학조성물의 우수한 치료 효과를 증명하는 것이다.

도 6은 사람 혈관내피세포의 증식에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효과를 S1P의 효과와 비교하여 나타낸 그래프이다. 이러한 결과는 본원에 따른 조성물이 패혈증 치료에 효과적임을 나타낸다.

도 7은 산화적 스트레스에 의한 사람 혈관내피세포의 생존에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효과를 S1P의 효과와 비교하여 나타낸 그래프로 본원에 따른 조성물이 S1P와 비교하여 패혈증 치료에 효과적임을 나타낸다.

도 8는 대식세포에서 SIRT1 단백질의 발현에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효과를 나타낸 그래프이다.

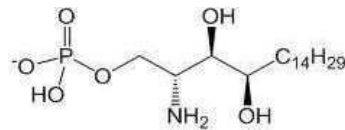
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본원은 피토스핑고신-1-포스페이트 또는 그 유도체가 패혈증 치료효과가 있다는 발견에 근거한 것이다.

[0024] 이에 한 양태에서 본원은 P1P(피토스핑고신-1-포스페이트), cP1P(0-싸이클릭 P1P), 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는, 패혈증 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

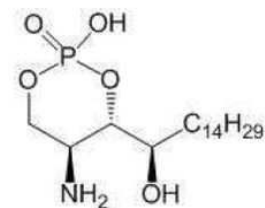
[0025] 본원에 따른 P1P(피토스핑고신-1-포스페이트)(하기 화학식 I), cP1P(0-싸이클릭 P1P)(하기 화학식 II)는 스팅고신-1-포스페이트(sphingosine-1-phosphate, S1P)의 유도체로 본 발명자에 의해 다양한 용도로 개발되어 특허등록을 받은 물질로서, 대한민국 등록특허 제10-1003532호, 및 제10-1340556호(신규 물질 및 그의 탈모치료용 용도), 및 제10-1514970호(아토피 또는 피부상처 치료 및 예방용 조성물)에 개시되어 있으며, 하기 화학식 I 및 II으로 표시된다.

[0026] [화학식 I]



[0027]

[0028] [화학식 II]



[0029]

[0030] 본원에 따른 화합물은 유기화학 분야에 공지되어 있는 통상의 지식을 이용하여 제조할 수 있으며, 예를 들어 (S. Li, W.K. Wilson, G.J. Schroepfer, Chemical synthesis of D-ribo-phytosphingosine-1-phosphate, potential modulator of cellular processes. J. Lipid Res. 40: 117-125, 1999)에 개시되어 있는 방법 또는 상기 등록특허 제10-1514970호를 이용하여 제조할 수 있다.

[0031] 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그 용매화물은 유기화학분야에서 통상의 지식을 가진 자가 당해 기술분야에 공지된 지식을 이용하여 적절히 제조하거나 선택할 수 있다. 염은 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여시 통상적인 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말하며, 상기 염으로는 유리산(free acid)에 의하여 형성된 산 부가염이 바람직하다. 상기 유리산은 유기산과 무기산을 사용할 수 있다. 상기 유기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플로로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 글루탄산 및 아스파르트산을 포함한다. 또한, 상기 무기산은 이에 제한되는 것은 아니나 염산, 브롬산, 황산 및 인산을 포함한다. 본원에 따른 일 구현예에서 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 유리산과 함께 염을 형성하는 산부가염으로 존재할 수 있다. 또한, 본원에 따른 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물, 용매화물을 모두 포함할 수 있다. 상기 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 화합물 내의 암모

높 양이온과 짝을 이루는 음이온에 의해 안정화될 수 있으며, 상기 음이온은 약제학적으로 허용되면서 암모늄 양이온과 함께 짝을 이룰 수 있는 임의의 음이온일 수 있으며, 예를 들어 요오다이드(I^-), 설포네이트(SO_3^{2-}), 클로라이드(Cl^-) 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0032] 본원에 따른 PIP 및 그 유도체는 패혈증의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 본원에 따른 PIP 또는 그 유도체를 포함하는 조성물은 패혈증을 유도하는 대표적인 방법인 LPS 주사방법으로 패혈증을 유도하고, PIP와 그 유도체 약물들을 처리하여 LPS에 의한 생존율 감소를 개선하는 효과를 나타내었으며, 이러한 약물들은 염증을 억제할 뿐 아니라 산화적 스트레스도 억제하여 패혈증을 개선하는 것으로 확인하였다. 또한 PIP와 그 유도체들이 패혈증 치료에 중요한 혈관내피세포의 증식과 기능 개선에 도움을 줄 뿐 아니라 패혈증에서 감소되는 SIRT1 단백질의 양을 증가시키는 결과를 통해 PIP 약물들이 다양한 단계에서 패혈증을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였다.
- [0033] 본원에서 사용된 용어 "패혈증"이란 *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* family, *Providencia* spp. 및 *Pseudomonas* spp. 등과 같은 박테리아 또는 기생충 감염으로 인한 전신 염증 반응으로, 심박동 증가, 저혈압, 저 또는 고체온증, 빠른호흡 및 백혈구수의 증가 또는 감소와 같은 증상을 나타내는 질환을 일컫는 것이다.
- [0034] 본원에서 사용된 용어 "치료"란 질환, 또는 질환으로 인한 증상 또는 상태의 억제, 제거, 경감, 완화, 개선, 및/또는 예방을 포함하는 개념이다.
- [0035] 본원의 조성물은 피토스핑고신-1-포스페이트 또는 그 유도체의 단독 또는 혼합물을 유효성분으로 포함하여 제조된다. 본원의 조성물에 포함되는 피토스핑고신-1-포스페이트 또는 그 유도체의 함량은 이에 한정되지 않으나 전체 조성물의 총 중량에 대하여 상기 각 성분을 약 0.005 중량% 내지 0.5 중량%, 특히 약 0.01-0.05 중량%로 포함한다.
- [0036] 본원에 따른 약학 조성물은 동시에 또는 연속적으로 투여가능하며, 이들 혼합물을 단독으로 또는 패혈증 질환의 치료를 위한 다른 약학적 활성성분과 병행하여 투여될 수 있다. 또한 본원에 따른 조성물은 피토스핑고신-1-포스페이트 또는 그 유도체를 두 종이상 조합으로 사용할 수 있다.
- [0037] 본원에 따른 유효성분을 포함하는 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 희석제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 용해제, 감미제, 착색제, 삼투압 조절제, 산화방지제 등의 부형제를 더 포함할 수 있다. 구체적으로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘, 스테아레이트, 광물유 등을 들 수 있다.
- [0038] 본원에 따른 유효성분을 포함하는 약학 조성물의 투여방법은 제형에 따라 용이하게 선택될 수 있으며, 다양한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들면, 산제, 정제, 환제, 과립제, 당의정, 경질 또는 연질의 캡슐제, 액, 에멀전, 현탁액, 시럽제, 엘릭서, 외용제, 좌제, 멸균 주사용액 등의 형태로 제형화되어 전신 또는 국소적으로 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.
- [0039] 경구 투여를 위한 고형 제형에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제형은 본원의 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제형으로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0040] 비경구 투여를 위한 제형에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제, 나노입자(리포솜, 나노에멀전, 마이셀)가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텔솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 나노입자 형태로 투여하기 위해서 리포솜, 나노에멀전, 마이셀, 역상마이셀 등과 같은 다양한 형태로 투여될 수 있으며, 본원에서 리포솜을 사용한 예만 보여주지만, 리포솜에 국한하는 것은 아니다.
- [0041] 더 나아가 본원에 따른 약학 조성물은 당해 기술 분야의 공지된 적절한 방법을 사용하여 또는 레밍턴의 문헌 (Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을

이용하여 바람직하게 제형화될 수 있다.

[0042] 본원에 따른 약학 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설물 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양할 수 있으나, 유효 투여량은 통상적으로 성인(60kg)의 경우, 약 1 내지 100g/일, 특히 약 10 내지 50g/일, 더욱 바람직하게는 약 30g/일이다. 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동가능하기 때문에, 상기 투여량에 가감이 있을 수 있다는 사실은 당업자에게 자명하며, 따라서 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0043] 투여횟수는 원하는 범위 내에서 하루에 1회, 또는 수회로 나누어 투여할 수 있으며, 투여 기간도 특별히 한정되지 않는다.

[0045] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해서 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 실시예

[0048] 실험재료 및 방법

[0049] PIP 및 그 유도체의 제조

[0050] PIP(피토스핑고신-1-포스페이트), cPIP(O-싸이클릭 PIP)는 대한민국 등록특허 제1514970호에 기재된 바와 같이 제조되었다. S1P와 S1P agonist인 FTY720 (fingolimod)는 Sigma에서 구입하였다,

[0052] 패혈증 마우스 모델

[0053] 패혈증 치료제를 개발하기 위해 다양한 방법으로 패혈증을 유도하는 방법들이 개발되어 있다. 대표적으로 사용하는 방법으로는 선천성 면역반응을 활성화시키는 주요 원인 물질인 LPS(lipopolysaccharide, LPS)를 투여하거나, cecal ligation and puncture(CLP, 맹장결찰과 천공) 방법을 많이 사용하고 있으며, 병원성 미생물을 직접 투여하는 방법도 있다. 본원에서는 내독소(endotoxin)라고 불리는 그람음성균의 외막성분인 지질다당류인 LPS를 투여하였다.

[0055] 패혈증 마우스 모델을 이용한 실험

[0056] LPS 투여후 마우스의 생존률 실험을 위해서는 7주령의 Balb/c mice를 오리엔트바이오에서 구입하여 실험실에 적응시킨 후에 LPS (Sigma)를 400 µg/mouse, 200 µg/mouse, 170 µg/mouse, 150 µg/mouse, 125 µg/mouse, 및 100 µg/mouse 농도로 인산완충용액(PBS)에 녹이고, 마우스 복강에 100 µl씩 주사하였다. 그 후 12시간 간격으로 48 시간 동안 마우스 생존율을 관찰하였다.

[0057] PIP의 패혈증에 미치는 효과의 측정

[0058] 이를 위해 LPS 농도를 150 µg/mouse로 결정하고, LPS를 복강으로 주사한 후 5분과 60분 뒤에 PIP 약물을 40 µg/mouse 농도로 복강주사 하였다. 12시간 간격으로 72시간 동안 관찰하여 생존율을 측정하였다. 또 다른 실험으로는 LPS 농도를 125 µg/mouse 복강 주사한 1시간 뒤에 PIP 약물을 40 µg/mouse 농도로 복강 주사하여 마우스 생존율을 비교하였다. 같은 방법으로 PIP 농도를 변화시키면서 생존율을 측정하였다.

[0059] cPIP의 패혈증에 미치는 효과의 측정

[0060] 이를 위해 LPS 농도를 150 µg/mouse로 결정하고, LPS를 복강으로 주사한 후 5분 뒤에 cPIP 약물을 40 µg/mouse 농도로 복강주사 하였다. 12시간 간격으로 72시간 동안 관찰하여 생존율을 측정하였다. 또 다른 실험으로는 LPS 농도를 125 µg/mouse 복강 주사한 1시간 뒤에 cPIP 약물을 40 µg/mouse 농도로 복강 주사하여 마우스 생존율을 비교하였다.

[0062] 대식세포에서 LPS 처리 후 사이토카인의 합성에 미치는 약물의 효능 검증

[0063] 실험에 사용한 대식세포주는 ATCC에서 구입한 Raw 264.7 세포주를 사용하였으며, 대식세포를 배양하는 배지는 Dulbecco's Modified Eagle's Media high glucose(with 10% FBS, 0.5% P/S)를 이용하였으며 37℃, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 대식세포에 PIP, cPIP, 또는 NAcPIP 약물을 각각 0.02uM, 0.1uM, 0.5uM 및 1uM 농도로 처리하고 6시간 뒤에 LPS를 처리 1ng/ml 하여 4시간 배양한 뒤에 염증성 사이토카인(Tumor necrosis factor alpha, TNF-alpha)의 변화를 ELISA (BD OptEIA™)를 제조사의 방법으로 측정하였다. 비교군으로서 S1P를 동일한 농도 및 조건으로 사용하였다.

[0065] **사람 혈관내피세포의 증식에 미치는 약물의 효능 검증**

[0066] 실험에 사용한 사람 혈관내피세포주(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)는 Promocell에서 구입하였으며, 배양배지로써 Endothelial Cell Growth Medium 2를 사용하여 37℃, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. PIP 약물의 증식효과를 확인하기 위해 HUVEC 세포에 PIP, cPIP 약물을 각 10nM, 100nM 및 1000nM 농도로 처리하여 48시간 배양한 후 MTT assay (Molecular Probes)를 제조사의 방법대로 세포증식률을 측정하여 확인하였다. 비교군으로서 S1P를 동일한 농도 및 조건으로 사용하였다.

[0068] **사람 혈관내피세포의 산화적 스트레스에 의한 세포사멸에 미치는 약물의 효과**

[0069] 실험에 사용한 사람 혈관내피세포주(Human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)는 Promocell에서 구입하였으며, 배양배지로써 Endothelial Cell Growth Medium 2를 사용하여 37℃, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 산화적 스트레스 환경에서 PIP약물의 효능을 확인하기 위해 HUVEC 세포에 PIP 또는 cPIP를 각 10nM, 100nM 및 1000nM의 농도로 1시간 전처리한 후, 6시간 동안 500uM 농도의 과산화수소수(H₂O₂)를 처리하여 산화적 스트레스에 노출시켰다. 산화적 스트레스에 6시간 노출된 PIP 약물이 HUVEC 세포 생존에 미치는 효능은 MTT assay를 통해 확인하였다. 비교군으로서 S1P를 동일한 농도 및 조건으로 사용하였다.

[0071] **대식세포에서 SIRT1의 발현에 미치는 PIP와 cPIP 약물의 효능**

[0072] 실험에 사용한 대식세포주는 ATCC에서 구입한 Raw 264.7 세포주를 사용하였으며, 대식세포를 배양하는 배지는 Dulbecco's Modified Eagle's Media high glucose(with 10% FBS, 0.5% P/S)를 이용하였으며 37℃, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 대식세포에 PIP 또는 cPIP 약물을 각각 0.01uM, 0.1uM, 및 1uM 농도로 처리하고 4시간 뒤에 LPS를 처리 100ng/ml 하여 24시간 배양한 뒤에 SIRT1 단백질의 변화를 RT-PCR 방법으로 측정하였다.

[0074] **PIP와 cPIP 약물의 폐혈증 치료효과를 높이는 리포솜 나노입자의 효과 측정**

[0075] PIP와 cPIP 약물들이 물에 잘 녹지 않기 때문에 이들 약물들의 용해도 개선 효능을 증진을 위해 리포솜 제형을 제조하였다. 리포솜을 제조하기 위해 사용한 레시틴은 Lipoid S-75라는 Soybean lecithin을 사용하였으며, 20mg 레시틴을 클로로포름 1mL에 녹인다. PIP 또는 cPIP 각각 2mg 또는 1mg 또는 0.5mg을 클로로포름/메탄올 (2:1, v/v) 용매 1mL에 녹여서 레시틴 용액과 혼합한다. 혼합된 용액을 질소가스나 rotary evaporate를 사용해 유기용매를 제거하면서 얇은 리피드 막(thin lipid film)을 만든다. Thin lipid film에 잔존하는 유기용매를 완전히 제거하기 위해 vacuum decicator에 overnight 보관하였다. Thin lipid film에 5mL의 인산완충용액을 첨가하여 30분간 교반해주면서 multilamellar vesicles(MLV, large liposomes)을 만든다, 만들어진 MLV의 입자를 100nm 이하의 작은 나노입자(small unilamellar vesicles, SUV)로 만들기 위해 ice-bath 상태에서 2분간 초음파 처리한다. 이 초음파 처리 과정을 2회 반복한다. 만들어진 SUV를 실험에 사용하기 위해 12000rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액만 사용한다. PIP와 cPIP 약물이 들어있는 리포솜(PIP-liposomes/cPIP-liposomes)를 가지고 LPS를 이용한 마우스 생존율 증가 실험에 사용하였다. 이를 위해 기존 LPS 농도(125-150 μg/mouse)보다 높은 농도인 170 μg/mouse로 증가하여 마우스 복강에 주사하였다. LPS 투여 후 5분 뒤에 PIP 또는 cPIP 약물 40 μg/mouse로 투여하였으며, PIP-liposomes과 cPIP-liposomes을 100 μl씩 (약 PIP와 cPIP의 농도로 40 μg/mouse) 마우스 복강에 주사한 뒤에 시간별로 생존율 변화를 확인하였다.

[0077] **실시예 1. LPS 농도에 의한 마우스 생존율 변화**

[0078] 실험방법에 기재된 바와 같이 LPS 농도별로 Balb/c mouse에 복강주사한 후에 12시간 간격으로 생존율을 관찰하였다. 400 μ g/mouse 농도의 경우 24시간 이전에 모두 생존율 0%로 떨어졌고, 200 μ g/mouse에서는 24시간 이내에 생존율이 0% 정도였고, 36시간 이내에 생존율이 0%로 떨어졌다. LPS를 170 μ g/mouse 농도로 복강 주사한 경우, 24시간 이내에 20% 생존율을 보였고, 36시간 이전에 생존율이 0%로 떨어졌다. 150-125 μ g/mouse 농도에서는 24시간 이내에 80% 정도 생존율을 보이고 있으며, 36-48시간 이내에 모두 생존율 0%로 떨어졌다. LPS 100 μ g/mouse 농도의 경우 70% 이상 생존율을 기록하였다(표 1, 도 1). 따라서 P1P와 그 유도체의 효능을 평가하기 위한 최적의 농도로 LPS의 농도를 150-125 μ g/mouse로 결정하였다. 약물을 포함하는 리포좀 나노입자의 효과를 측정하기 위해서는 LPS의 농도를 170 μ g/mouse로 결정하였다.

[0079] [표 1] LPS 농도에 따른 마우스 생존율 변화

시간 (h)	생존율 (%)			
	0h	24h	36h	48h
LPS 농도				
400 μ g/mouse	100%	0%	0%	0%
200 μ g/mouse	100%	0%	0%	0%
170 μ g/mouse	100%	20%	0%	0%
150 μ g/mouse	100%	80%	0%	0%
125 μ g/mouse	100%	80%	20%	0%
100 μ g/mouse	100%	100%	70%	70%

[0081] **실시예 2. LPS 처리에 의한 마우스 생존율 변화에 미치는 P1P 의 효과**

[0082] P1P의 패혈증 치료효과를 확인하기 위해 실험방법에 기술된 바와 같은 조건으로 실험하였다. 150 μ g/mouse를 복강주사한 후에 5분 뒤에 P1P 40 μ g/mouse 농도로 복강주사와 정맥주사로 투여하였다. P1P 약물을 투여하지 않은 대조군에서는 36시간 내에 모두 생존율 0%로 떨어졌지만(모두 치사), P1P를 복강과 정맥 주사한 그룹에서는 80% 이상의 생존율을 보여주었다(도 2a). LPS를 투여한 뒤 1시간 이후에 P1P 약물을 처리한 경우에는 복강주사의 경우 40%, 정맥주사의 경우 20% 정도 생존율을 보여주었다(도 2b). 이는 P1P가 LPS를 처리한 후 나타나는 패혈증을 효과적으로 개선하는 것을 나타낸다. 나아가 P1P 약물의 농도를 달리하면서 마우스 생존율 변화를 관찰한 결과 40 μ g/mouse에서는 72시간까지 모두 생존하였다. 20 μ g/mouse의 경우 80% 생존하였고, 10 μ g/mouse의 경우 60% 정도 생존율을 나타내었다(도 3). P1P의 농도 의존적으로 생존율이 증가하는 것을 확인하였다.

[0084] **실시예 3. LPS 처리에 의한 마우스 생존율 변화에 미치는 S1P agonist와 P1P 의 효과 비교**

[0085] S1P, S1P agonist (FTY720)와 P1P의 패혈증 치료효과를 비교하기 위해 실험방법에 기술된 바와 같은 조건으로 실험하였다. LPS 150 μ g/mouse 농도로 마우스 복강에 주사한 후 5분 뒤에 S1P, S1P agonist와 P1P 약물 각각 40 μ g/mouse 농도로 복강주사 하여 마우스의 생존율을 비교하였다. LPS만 투여한 경우 24시간에 80%의 생존율을 보였고, 36시간 이후에 0% 생존율을 보이는 반면에, FTY720 (fingolimod)를 투여한 경우 24시간에 40% 생존율을 보이고, 36시간 이후에 20%의 생존율을 보이고 있다(표 2). FTY720의 경우 LPS 처리군보다 24시간 이내에 생존율이 떨어지는 결과를 보이고 있다. S1P를 처리한 경우에는 24시간에 60%이상 생존율을 보이며, 36시간에 40%의 생존율로 나타났으며, 실험 종료까지 40%를 유지하였다. 이에 반해, P1P 약물을 처리한 경우 24시간 이내에 80% 생존율을 보이며, 36시간 이후 실험 종료까지 80% 이상의 생존율을 보이고 있다. P1P 약물이 패혈증 치료제 개발에 사용하는 S1P agonist인 FTY720 보다 훨씬 치료효과가 높은 것을 알 수 있으며, S1P보다도 패혈증 치료효과가 큰 것을 알 수 있으며, 이는 염증 억제 효과와도 잘 일치한다.

[0086] [표 2] LPS에 의해 유도된 패혈증 모델에서 S1P agonist와 P1P의 치료 효과 비교

그룹 시간(h)	생존율 (%)				
	Control	LPS	LPS+S1P	LPS+FTY720	LPS+P1P
0	100	100	100	100	100
12	100	100	100	100	100
24	100	80	60	40	100
36	100	0	40	20	80
48	100	0	40	20	80
72	100	0	40	20	80

[0089] 실시예 4. LPS 처리에 의한 마우스 생존율 변화에 미치는 cP1P의 효과

[0090] cP1P의 패혈증 치료효과를 확인하기 위해 실험방법에 기술된 바와 같은 조건으로 실험하였다. 150 μ g/mouse를 복강주사한 후에 5분 뒤에 cP1P 40 μ g/mouse 농도로 복강주사로 투여하였다. cP1P 약물을 투여하지 않은 대조군에서는 36시간 내에 모두 생존율 0%로 떨어졌지만, cP1P를 처리한 그룹에서는 70% 이상의 생존율을 보여주었다(도 4a). LPS를 125 μ g/mouse로 복강주사한 후 1시간 뒤에 cP1P 약물을 투여한 경우에는 100% 정도 생존율을 보여주었지만, 대조군에서는 48시간에 0% 생존율을 나타내었다(도 4b). 이러한 결과는 cP1P가 LPS를 처리한 후 나타나는 패혈증을 효과적으로 개선할 수 있음을 나타낸다.

[0092] 실시예 5. 대식세포주에서 염증성 사이토카인 분비에 미치는 P1P와 그 유도체들의 효능

[0093] 패혈증은 초기 감염에 따른 과도한 싸이토카인 증가(cytokine storm)로 이어지기 때문에 사이토카인의 분비 억제는 치료 효과에 대한 효과적인 판단기준이 될 수 있다.

[0094] 이를 위해, 대식세포에 LPS를 처리하면 염증성 사이토카인이 증가한다. 대식세포주에 P1P 약물을 6시간 전에 처리하고, LPS를 500ng/mL의 농도로 4시간 처리한 결과, 대조군에 비해 LPS 처리군에서 염증성 사이토카인(tumor necrosis factor alpha, TNF- α)가 현저히 증가하는 것을 ELISA 방법으로 확인하였고, P1P 약물을 처리한 군에서는 염증성 사이토카인의 분비가 감소하였다. P1P의 효능(1 μ M 농도에서 49% 억제 효능)이 양성대조군으로 사용한 S1P(1 μ M 농도에서 19% 억제 효과) 보다 염증성 사이토카인 생성 억제 효능이 월등히 높았다(도 5). 이는 본원 약학조성물의 우수한 치료 효과를 증명하는 것이다.

[0096] 실시예 6. 사람 혈관내피 세포의 증식에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효과

[0097] 패혈증의 치료에 있어서 혈관내피세포의 활성화 증식이 매우 중요하다. 따라서 P1P 약물을 처리한 후 혈관내피세포의 증식을 측정한 결과, P1P 약물과 cP1P 약물의 농도가 증가할수록 증식이 잘 일어남을 알 수 있었고, 양성대조군으로 사용한 S1P보다 증식 효능이 높은 것을 알 수 있었다(도 6). 특히 사람 혈관내피세포의 증식에는 P1P와 cP1P가 비교군으로 사용한 S1P 보다 우수함을 알 수 있다.

[0099] 실시예 7. 산화적스트레스에 의한 혈관내피세포의 생존에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효능

[0100] LPS는 염증을 야기하는 것 외에 산화적 스트레스를 촉진해 혈관내피세포의 사멸을 촉진한다. 이에 대한 본원 약물의 효과를 분석하기 위해 혈관내피세포에 산화적 스트레스를 500 μ M 과산화수소를 처리해 유도하였으며, 약물을 처리하지 않은 대조군에서는 40% 정도 세포 생존율을 보이지만, P1P 약물을 처리하면 70% 이상 세포 생존율을 나타내고 있으며, P1P와 cP1P의 효능이 비교군으로 사용한 S1P보다 높은 세포 생존율을 보였다(도 7).

[0102] 실시예 8. SIRT1 단백질의 변화에 미치는 P1P와 cP1P 약물의 효능

[0103] SIRT1 단백질의 발현은 패혈증 치료에 있어서 매우 중요하다. 패혈증이 유도되면 SIRT1 단백질의 합성과 활성이

감소하게 된다. P1P 약물들을 대식세포 배양시 처리하여 24시간 뒤에 SIRT1 단백질의 발현 정도를 RT-PCR으로 확인한 결과 P1P와 cP1P를 처리하면 매우 낮은 농도에서도 SIRT1 단백질이 증가하는 것으로 확인하였다(도 8).

실시예 9. LPS 처리에 의한 마우스 생존율에 미치는 Liposomal P1P와 Liposomal cP1P의 효과 (P1P와 cP1P 약물의 폐혈증 치료효과를 높이는 Liposome 나노입자의 효능)

P1P와 cP1P의 용해도와 효능 개선을 위해 리포솜 나노입자를 사용하였으며, 실험 8과 같은 방법으로 진행한 결과, LPS 170 μ g/mouse만 처리한 대조군에서는 24시간 이내에 20% 정도 생존율을 보이며, 36시간 이내에 생존율 0%로 떨어졌다. LPS 처리후 P1P 약물만을 처리한 그룹에서는 24시간 후에 80% 생존하였으며, 36시간 이후에 20% 생존율을 나타내었다. 그러나 P1P 40 μ g를 리포솜 나노입자로 제제화하여 투여한 경우, 24시간 이후부터 실험종료까지 80% 생존율을 보였다(표 3).

같은 방법으로, cP1P 약물을 적용한 경우, LPS 처리한 후 cP1P 약물 40 μ g/mouse만 투여한 경우에는 24시간 60% 생존율을 나타내었으며, 36시간 이후부터 실험 종료까지 40% 생존율을 나타내었다. P1P 약물과 같이 cP1P 약물을 리포솜 나노입자로 제제화한 후 투여한 경우, 24시간까지는 100% 생존율을 보였고, 36시간 이후부터 실험 종료까지 80% 생존율을 나타내었다. P1P와 cP1P 약물들을 리포솜 나노입자로 제제화하여 투여할 경우 용해도 개선 뿐 아니라 치료효과도 훨씬 증가하는 것을 알 수 있다(표 3).

[표 3] LPS에 의해 유도된 폐혈증 치료효과 증진을 liposome carrier의 효과

시간 (h)	생존율 (Survival rate) (%)					
	Control	LPS	LPS+P1P	LPS+cP1P	LPS+P1P liposome	LPS+cP1P liposome
0	100	100	100	100	100	100
12	100	80	80	80	100	100
24	100	20	40	60	80	100
36	100	0	20	40	80	80
48	100	0	20	40	80	80
72	100	0	20	40	80	80

실시예 10. LPS 처리에 의한 마우스 생존율에 미치는 Liposomal P1P와 Liposomal cP1P의 농도에 따른 치료효과 비교

실시예 9에서 P1P와 cP1P 약물의 치료효과를 리포솜 제제화를 통해 개선하였으므로 리포솜 나노입자에서 P1P와 cP1P 약물의 농도에 따른 치료효과를 비교해 보았다, 리포솜을 구성하는 인지질의 농도를 고정하고 약물의 농도를 달리하면서 생존율을 비교하였다. P1P 약물의 경우 40, 20, 10 μ g 농도를 사용하였으며, 리포솜을 구성하는 인지질은 400 μ g으로 투여하였다. LPS 170 μ g/mouse 농도로 투여한 후 P1P 약물 40 μ g/mouse로 투여한 경우에 12시간에 80% 생존율을 보이지만, 24시간에서는 40% 생존율로 낮아지고 36시간 이후부터는 20% 생존율을 보이고 있다. 그러나 리포솜 나노입자로 투여하면 생존율이 80% 정도로 올라가며, P1P 약물의 농도가 20 μ g/mouse에서도 80% 생존율을 보이고 있다, 심지어 P1P 약물이 10 μ g/mouse 농도에서도 60% 이상의 생존율을 보이고 있다. 이와 같이 P1P 약물을 리포솜 나노입자를 사용하면 약물의 농도가 낮아지더라도 우수한 치료효과를 보이는 것을 알 수 있다(표 4). cP1P의 약물에서도 P1P 약물과 유사한 효과를 보이지만, cP1P 약물만 투여한 경우에는 40% 생존율을 보이는 반면에, 리포솜 나노입자로 투여하면 10 μ g/mouse 농도에서도 80% 이상의 생존율을 보이고 있다(표 5). 이와 같이 리포솜 나노입자를 사용하면 치료효과를 높일 뿐 아니라 약물의 농도가 낮아지더라도 같은 치료효과를 보이는 것을 알 수 있다.

[0113] [표 4] LPS 투여에 의한 패혈증 치료효과를 높이는 Liposomal P1P 농도의 효과 비교

그룹 시간 (h)	생존율 (Survival rate) (%)					
	Control	LPS	LPS+P1P (40 μ g)	LPS+ liposomal P1P (40 μ g)	LPS+ liposomal P1P (20 μ g)	LPS+ liposomal P1P 10(μ g)
0	100	100	100	100	100	100
12	100	80	80	100	100	80
24	100	20	40	80	80	60
36	100	0	20	80	80	60
48	100	0	20	80	80	60
72	100	0	20	80	80	60

[0114]

[0115] [표 5] LPS 투여에 의한 패혈증 치료효과를 높이는 Liposomal cP1P 농도의 효과 비교

그룹 시간 (h)	생존율 (Survival rate) (%)					
	Control	LPS	LPS+cP1P (40 μ g)	LPS+ liposomal cP1P (20 μ g)	LPS+ liposomal cP1P (10 μ g)	LPS+ liposomal cP1P (5 μ g)
0	100	100	100	100	100	100
12	100	80	80	100	100	100
24	100	20	60	100	10	60
36	100	0	40	80	80	60
48	100	0	40	80	80	60
72	100	0	40	80	80	60

[0116]

[0117] 종합하면, 본원에 따른 P1P 또는 그 유도체를 포함하는 약학조성물은 LPS 처리에 의한 마우스 생존율을 개선시키는 것은 물론, 사이토카인의 분비를 감소시키며, 혈관 내피세포의 증식과 기능 강화에 도움을 주고, 패혈증 환자에게서 감소하는 SIRT1 단백질의 발현을 증가시키고, 기존 S1P와 비교하여 우수한 효과를 패혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한 P1P와 cP1P 약물들을 리포솜 나노입자를 사용하면 약물들의 용해도와 치료 효능을 개선시키는 것을 알 수 있었다.

[0118] 이상에서 본원의 예시적인 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본원의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본원의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본원의 권리범위에 속하는 것이다.

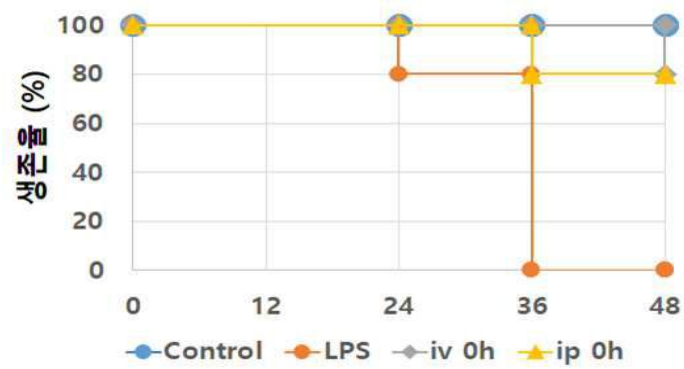
[0119] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

도면

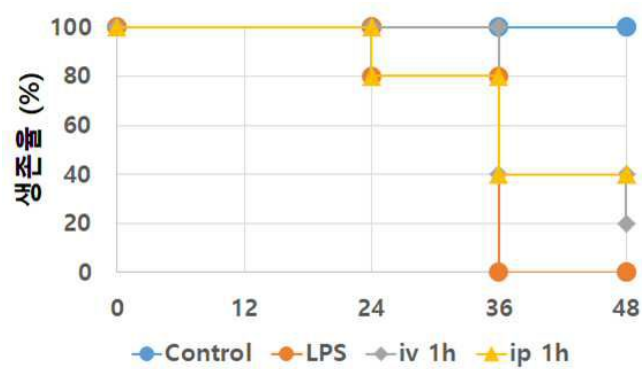
도면1



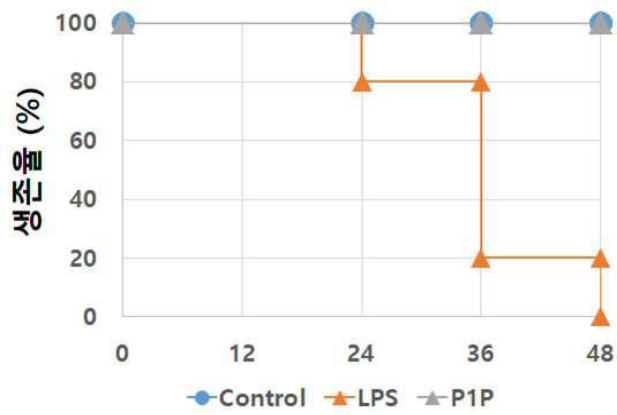
도면2a



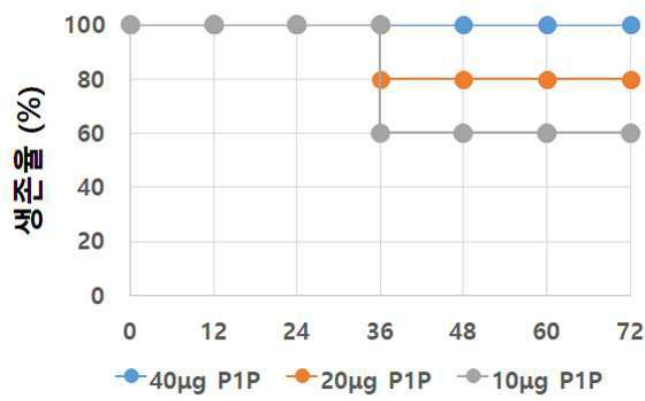
도면2b



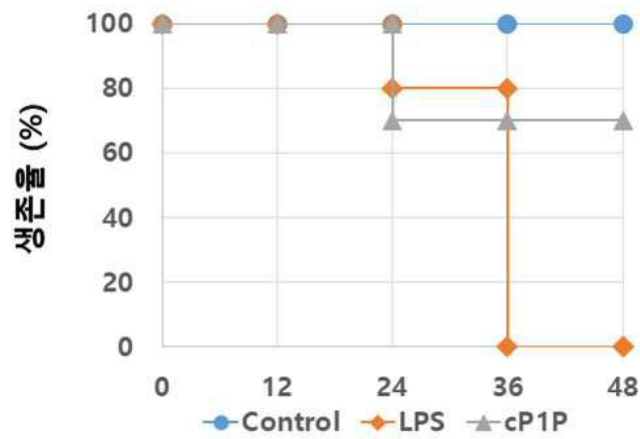
도면3a



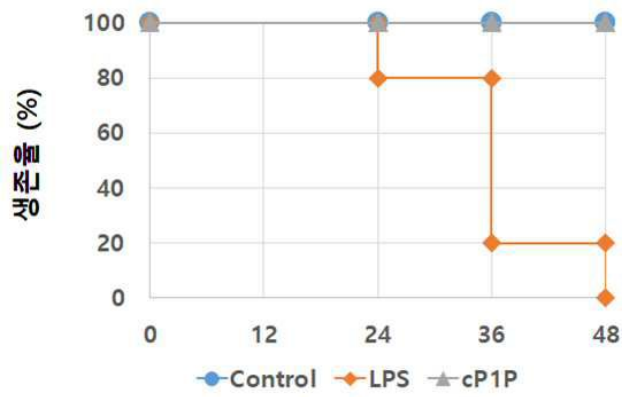
도면3b



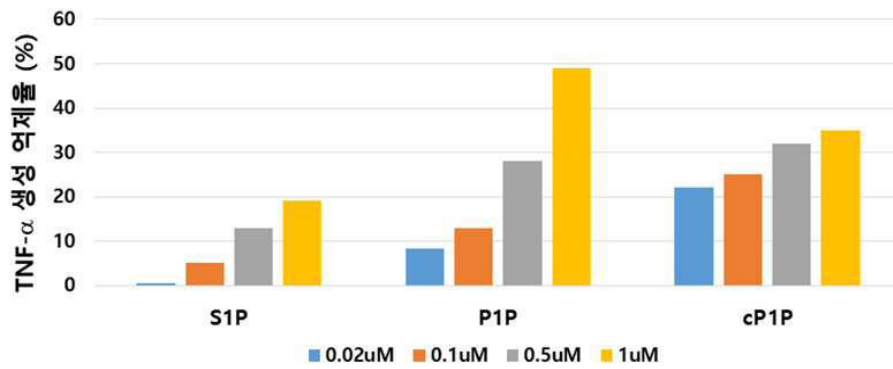
도면4a



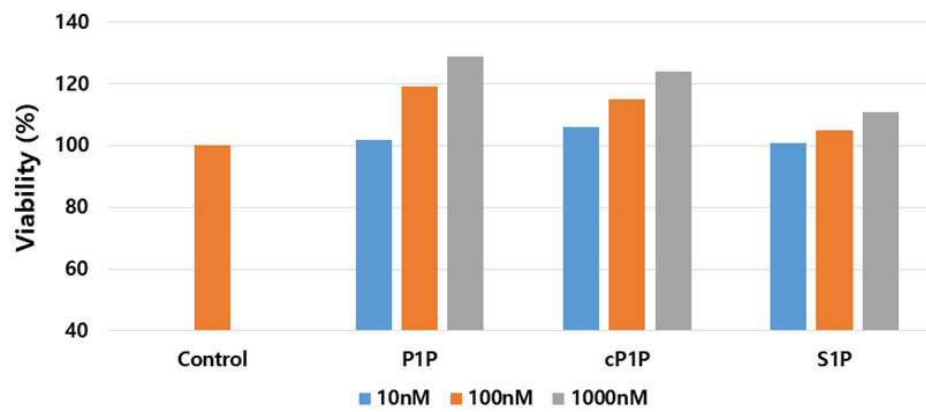
도면4b



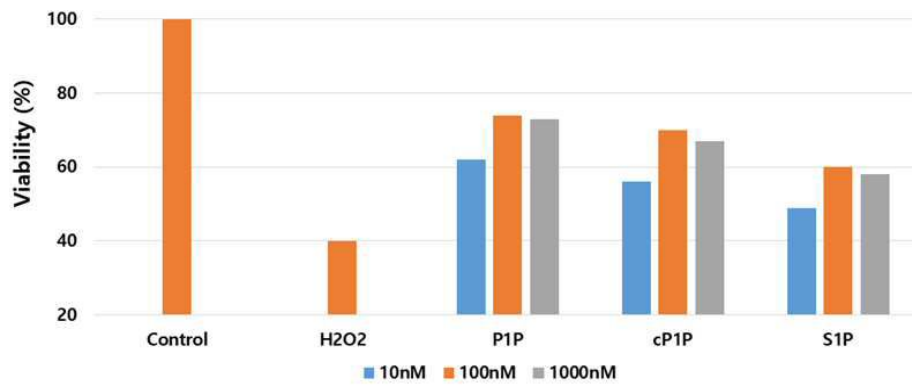
도면5



도면6



도면7



도면8

