

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0101693
(43) 공개일자 2025년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/192 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61K 31/167 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/192 (2023.05)

A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2023-0193633

(22) 출원일자 2023년12월27일

심사청구일자 2023년12월27일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

홍순선

서울특별시 서대문구 문화촌길 6-24, 102동 1601호 (홍제동, 문화촌현대아파트)

한범석

인천광역시 미추홀구 용정공원로83번길 49, 1333호 (용현동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

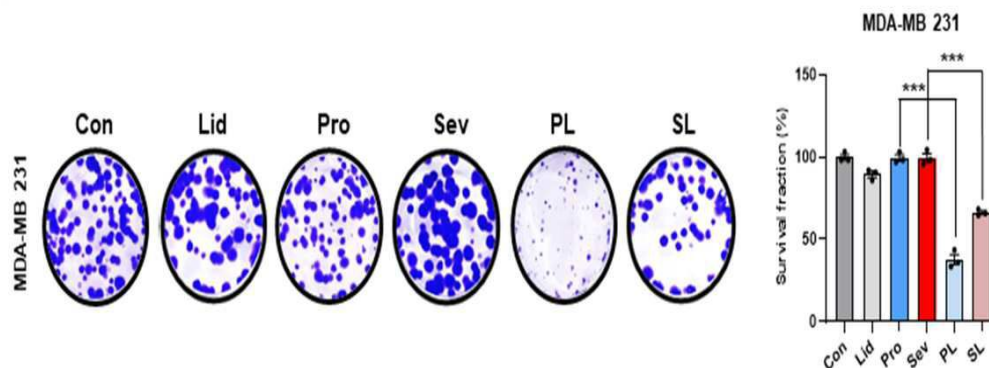
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 프로포폴 및 리도카인을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 프로포폴 및 리도카인을 유방암 모델에 각각 단독 투여했을 때 유의한 항암 효과가 나타나지 않은 반면, 상기 두 물질을 병용 투여했을 때 유의한 항암 효과가 나타나는 것을 확인함으로써, 유방암 예방, 치료 또는 개선용 조성물으로써 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/308 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

정경희

경기도 부천시 경인로484번길 68-7, 102동 1105호
(괴안동, 신일해피트리아파트)

김현주

경기도 고양시 일산동구 위시티4로 46, 401동 120호 (식사동, 위시티일산자이2단지아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711181049

과제번호 2021R1A2B5B03086410

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 췌장암 암화 과정에서 림프 전이 유발 신경주위 침윤 타겟 인자 발굴 및 치료제 개

발

기 여 율 30/100

과제수행기관명 인하대학교

연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711183279

과제번호 2021R1A5A2031612

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 집단연구지원

연구과제명 세포교신 제어 연구센터

기 여 율 20/100

과제수행기관명 인하대학교

연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711189113

과제번호 2022R1A2C1092933

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 췌장암 림프전이 타겟 인자 제어를 통한 치료 전략

기 여 율 30/100

과제수행기관명 인하대학교

연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711192629

과제번호 2023R1A2C1006135

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 마취제에 따른 Tumor Associated Macrophage 분극화와 항암 면역기전의 변화

기 여 율 20/100

과제수행기관명 인하대학교

연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(Triple negative breast cancer; TNBC)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 iNOS(Inducible nitric oxide synthase) 또는 E-cadherin 발현을 촉진하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물은 Vimentin 또는 Twist 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유방암은 전 세계적으로 여성에게 가장 흔한 암이다. 특히 유방암 중 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer; TNBC)은 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 인간 표피 성장 인자 수용체-2(HER2)의 발현이 없는 공격적인 유형이다. TNBC는 전체 유방암의 15~20%를 차지하며 상당한 증식 활성 및 다른 기관의 전이가 특징이다. 현재 치료 옵션은 수술, 보조 화학 요법, 방사선 요법 등으로 제한된다. 따라서 수술적 절제는 TNBC 및 국소 질환 환자에게 널리 사용되는 주된 치료법이다. 그러나 최근 선행연구에 따르면 수술할 시에 암세포가 생존하여 전이와 재발을 초래한다는 보고가 있다. 마취제를 포함한 수술 전후 요인은 암세포 생물학에 영향을 미치고 종양 성장을 가속하여 암 전이 및 재발 위험을 증가시킬 수 있다.

[0003] 마취는 수술 종양학의 중요한 구성 요소이며 대부분 환자는 수술, 진단 또는 통증 완화를 통해 마취를 받는다. 수술에 사용되는 전신 마취의 두 가지 일반적인 유형은 각각 프로포폴(Propofol)이나 세보플루란(Sevofluran)과 같은 정맥 주사 및 흡입 휘발성 마취제이며 세보플루란과 프로포폴과 같은 전신 마취제가 암에 미치는 영향은 여전히 논란의 여지가 있다. 마취제는 암 유형과 단계에 따라 pro-tumorigenic 형성 및 anti-tumorigenic 세포 신호 전달 강화에 서로 다른 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 차이점을 밝히는 것은 다양한 마취제 유형이 암 치료 및 예후에 미치는 영향을 이해하는 데 도움이 될 수 있다.

[0004] 국소 마취제인 리도카인(Lidocaine)은 수술 중 널리 사용되는 마취제 중 하나로, 수술 후 통증을 효과적으로 감소시키고 마약성 진통제 부작용을 줄일 수 있다. 또한, 암에 대한 효과를 조사한 전임상 연구에서 유의적인 종양 억제 효과를 나타내었다. 또한, 리도카인은 폐암, 위암, 췌장암 및 유방암에서 전이 및 재발을 억제한다는 연구 결과로 인해 암 수술 중 국소 마취제의 사용이 제안되었다. 비록 세보플루란과 프로포폴은 환자들에게 가장 자주 사용되는 전신 마취제로 남아 있지만, 암세포 생물학에 미치는 영향에 대한 시험관 내 결과는 잠재적으

로 유해한 영향을 나타낸다. 많은 연구에서 이들 마취제는 암세포 증식과 이동/침습을 촉진하고 전이 관련 유전자의 발현을 증가시킨다고 알려져 왔기에, TNBC의 전이를 치료하고 예방하기 위한 마취제의 조합에 대한 많은 연구가 필요한 상황이다. 국소 마취제인 리도카인은 암세포 전이를 억제할 수 있음을 시험관 내에서 밝혀졌으나 이러한 효과가 전신 마취하에서 생체 내에서 재현 가능한지는 아직 밝혀지지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 1. 대한민국 공개특허 KR 10-2023-0130261(2023.09.12. 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 유방암 예방, 치료 또는 개선용 조성물 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명에 따르면, 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유방암 모델에 각각 단독 투여했을 때 유의한 항암 효과가 나타나지 않은 반면, 상기 두 물질을 병용 투여했을 때 유의한 항암 효과가 나타나는 것을 확인함으로써, 유방암 예방, 치료 또는 개선용 조성물로써 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 프로포폴(Propofol), 리도카인(Lidocaine) 및 세보플루란(Sevofluran)이 유방암 세포 증식에 미치는 영향을 분석한 결과이다. ***P<0.001.

도 2는 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 유방암 세포 이동 및 침투 능력에 미치는 영향을 분석한 결과이다. ***P<0.001.

도 3은 유방암 세포와 대식세포를 공동 배양하여 제조한 종양 관련 대식세포(M1/M2)에서 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 대식세포 활성화에 미치는 영향을 분석한 결과이다. *P<0.05, **P<0.01.

도 4는 유방암 세포와 대식세포를 공동 배양하여 제조한 종양 관련 대식세포(M1/M2)에서 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 상피-중배엽 전이에 미치는 영향을 분석한 결과이다. *P<0.05, **P<0.01.

도 5는 하기 실시예 2에서 수행한 동물실험의 전반적인 과정을 나타낸 모식도이다.

도 6은 동물모델에서 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란의 유방암에 대한 항암 효과를 분석한 결과이다. **P<0.01, ***P<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

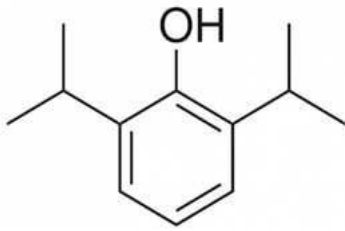
[0011] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0013] 본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 상기 프로포폴은 전신 마취제로서, 하기 화학식 1로 표시되는 화학 구조를 가지며, IUPAC 명은 2,6-다이이소프

로필페놀(2,6-diisopropylphenol, $C_{12}H_{18}O$)이다.

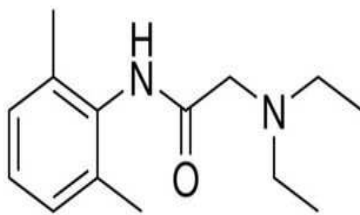
[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 상기 리도카인은 국소 마취제로서, 하기 화학식 2로 표시되는 화학 구조를 가지며, IUPAC 명은 2-(다이에틸아미노)-N-(2,6-다이에틸페닐)아세트아마이드(2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide, $C_{14}H_{22}N_2O$)이다.

[0018] [화학식 2]



[0019]

[0020] 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(Triple negative breast cancer; TNBC)일 수 있다.

[0021] 상기 약학 조성물은 iNOS(Inducible nitric oxide synthase) 또는 E-cadherin 발현을 촉진할 수 있고, Vimentin 또는 Twist 발현을 억제할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] 본 발명의 약학 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.

[0023] 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물에 포함되는 첨가제의 함량은 특별히 한정되는 것은 아니며 통상의 제제화에 사용되는 함량 범위 내에서 적절하게 조절될 수 있다.

[0025] 상기 약학 조성물은 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 및 카타플라스마제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 피부 외용제 형태로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본 발명의 약학 조성물은 제형화를 위해 추가로 있는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제는 전분, 당 및 만니톨과 같은 부형제, 칼슘 포스페이트 등과 같은 충전제 및 증량제, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 알긴산염, 폴리비닐 피롤리돈 등과 같은 결합제, 활석, 스테아린산 칼슘, 수소화 피마자유 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 윤활제, 포비돈 및 크로스포비돈과 같은 붕해제, 폴리소르베이트, 세틸알코올, 글리세롤 등과 같은 계면활성제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 및 희석제는 대상체에 게 생물학적 및 생리학적으로 친화적인 것일 수 있다. 희석제의 예로는 염수, 수용성 완충액, 용매 및/또는 분산제(dispersion media)를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강

내 또는 국소에 적용)할 수 있다. 경구 투여일 경우, 정제, 트로키제(troches), 로젠지(lozenge), 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀전, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽, 엘릭시르제 등으로 제형화될 수 있다. 비경구 투여일 경우, 주사액, 좌제, 호흡기 흡입용 분말, 스프레이용 에어로졸제, 연고, 도포용 파우더, 오일, 크림 등으로 제형화 될 수 있다.

[0028] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이 체질 특이성, 제제의 성질, 질병의 정도, 조성물의 투여시간, 투여방법, 투여기간 또는 간격, 배설율 및 약물 형태에 따라 그 범위가 다양할 수 있으며, 이 분야 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예컨대, 약 0.1 내지 10,000mg/kg의 범위일 수 있으나 이제 제한되지 않으며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여될 수 있다.

[0029] 상기 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여되거나 비경구 투여(예를 들면, 정맥 내, 피하 내, 복강 내 또는 국소에 적용)될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 약학적 유효량 및 유효 투여량은 약학 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간, 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 투여는 하루에 1회 투여될 수 있고, 수회에 나누어 투여될 수도 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 프로포폴(Propofol) 및 리도카인(Lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 유방암 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0032] 본 발명은 통상적으로 이용되는 식품으로써 일반적으로 사용될 수 있다.

[0033] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 “건강기능식품” 이라 함은 건강기능 식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, “기능성” 이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0034] 상기 건강기능식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 “식품 첨가물”로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0035] 상기 “식품 첨가물 공전”에 수재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류들을 들 수 있다.

[0036] 본 발명의 식품 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다. 예를 들어, 캡슐 형태의 건강기능 식품 중 경질 캡슐제는 통상의 경질 캡슐에 본 발명에 따른 조성물을 부형제 등의 첨가제와 혼합 및 충전 하여 제조할 수 있으며, 연질 캡슐제는 본 발명에 따른 조성물을 부형제 등의 첨가제와 혼합하고 젤라틴 등 캡슐기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡슐제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0037] 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다. 상기 식품의 종류에는 특별한 제한이 없으며, 통상적인 의미에서의 건강 기능식품을 모두 포함한다.

[0038] 본 발명에서 용어 “예방”은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.

[0039] 본 발명에서 용어 “치료”는 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.

[0040] 본 발명에서 용어 “개선”은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 질환의 나쁜 상태를 좋게 하는 모든 행위를 말한다.

[0042] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업

계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0044] **[실험예 1] 실험 준비**

[0045] 1-1. 세포모델

[0046] 유방암 세포주인 MDA-MB 231 세포 및 4T1 세포; 및 대식세포 세포주인 Raw264.7 세포는 한국 세포주 은행에서 구매하여 사용하였다. 상기 3종의 세포는 각각 10% FBS(fetal bovine serum) 및 1% 항생제(Penicillin-Streptomycin)가 포함된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 또는 RPMI(Roswell Park Memorial Institute 1640) 배지에서 5% CO₂, 37°C 및 습도가 유지되는 조건에서 배양하였다.

[0048] 1-2. 동물모델

[0049] 암컷 BALB/c 마우스는 오리엔트바이오(OrientBio)에서 구매하였다. DPBS(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)에 현탁된 4T1 세포 1×10^4 세포 수(50 μ l/mouse)를 4주령의 상기 마우스 유방 지방 패드에 접종하여 유방암 모델을 제작하였다. 동물 관리 및 실험 절차는 인하대학교 동물 관리 및 사용 위원회(INHA 200831-714)의 승인 및 지침에 따라 수행하였다.

[0051] **[실시예 1] 유방암 개선 효과 분석(*in vitro*)**

[0052] 1-1. 유방암 세포 증식 억제 활성 분석

[0053] 프로포폴(Propofol), 리도카인(Lidocaine) 및 세보플루란(Sevofluran)이 유방암 세포 증식에 미치는 영향을 확인하기 위해, 클론원성 분석(Clonogenic assay)을 수행하였다. MDA-MB 231 세포에 각각 프로포폴 1 μ g/ml 및 리도카인 1mM; 또는 2% 세보플루란 및 리도카인 1mM을 48시간 동안 단독 또는 병용 처리하였다. 그 후, 각 반응 배양물에 대한 클론원성 분석을 수행하여 세포 생존율을 측정하였다. 실험군은 하기와 같이 설정하였다.

[0054] 1) 정상군(샘플 미처리군; Con)

[0055] 2) 프로포폴(1 μ g/ml) 단독 처리군(Pro)

[0056] 3) 리도카인(1mM) 단독 처리군(Lid)

[0057] 4) 세보플루란(2%) 단독 처리군(Sev)

[0058] 5) 프로포폴(1 μ g/ml) + 리도카인(1mM) 병용 처리군(PL)

[0059] 6) 세보플루란(2%) + 리도카인(1mM) 병용 처리군(SL)

[0060] 그 결과, 도 1과 같이, 샘플 단독 처리군(Pro, Lid 및 Sev) 대비 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)에서 세포 생존율이 유의하게 낮게 나타났다.

[0062] 1-2. 유방암 세포 이동 및 침투 능력 억제 효과 분석

[0063] 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 유방암 세포 이동 및 침투 능력에 미치는 영향을 확인하기 위해, 상기 실시예 1-1의 실험군(6종)에 마이그레이션 분석(Migration assay) 및 인베이전 분석(Invasion assay)을 수행하였다.

[0064] 그 결과, 도 2와 같이, 프로포폴 단독 처리군(Pro) 및 세보플루란(Sev) 단독 처리군은 대조군(Con)과 비교해서 세포 침투 능력이 유의하게 증가하였다. 반면, 리도카인 단독 처리군(Lid) 및 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)은 대조군 대비 세포 침투 능력이 유의하게 감소하였고, 리도카인 단독 처리군보다 샘플 병용 처리군에서 상기 능력이 유의하게 낮게 나타났으며, 그 중 프로포폴 및 리도카인 병용 처리군(PL)에서 상기 능력이 가장 낮게 나타났다.

[0066] 1-3. 대식세포 활성화 억제 효과 분석

[0067] 유방암 세포(MDA-MB 231 세포 및 4T1 세포)와 대식세포(RAW264.7 세포)를 24시간 공동 배양하여 유도한 종양 관련 대식세포(M1/M2)에서 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 대식세포 활성화에 미치는 영향을 확인하기 위해, 웨스턴 블롯(Western blot)을 수행하여 iNOS(NCBI gene ID : 18126, M1 대식세포 활성화 확인) 발현을 측정하였다. 상기 종양 관련 대식세포는 RAW264.7 세포에 IL-4(interleukin 4) 및 IL-13(interleukin 13)을 처리하여 대식세포를 24시간 활성화 시키고, 유방암 세포(MDA-MB 231 세포 및 4T1 세포)와 함께 트랜스웰(Transwell)을 이용하여 72시간 공동 배양하였다. 실험군은 상기 실시예 1-1과 동일하게 설정하였다(샘플을 처리한 세포 종류만 차이가 있음).

[0068] 그 결과, 도 3과 같이, 샘플 처리군(Lid, Pro, Sev, PL 및 SL)은 대조군(Con) 대비 iNOS 발현이 유의하게 증가하였고, 샘플 단독 처리군(Lid, Pro 및 Sev)보다 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)에서 iNOS 발현이 유의하게 높게 나타났다.

[0070] 1-4. 상피-중배엽 전이 억제 효과 분석

[0071] 상기 실시예 1-3에 따라 제조한 종양 관련 대식세포(M1/M2)에서 프로포폴, 리도카인 및 세보플루란이 상피-중배엽 전이에 미치는 영향을 확인하기 위해, 웨스턴 블롯(Western blot)을 수행하여 상피-중배엽 전이 관련 단백질인 E-cadherin(NCBI gene ID : 12550), Vimentin(NCBI gene ID : 22352) 및 Twist(NCBI gene ID : 22160)의 발현을 측정하였다.

[0072] 그 결과, 도 4와 같이, 샘플 단독 처리군(Lid, Pro 및 Sev)은 대조군(Con)과 비교해서 E-cadherin 발현에 유의한 차이가 나타나지 않았고, 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)은 대조군 대비 E-cadherin 발현이 유의하게 증가하였다. 또한, 프로포폴 단독 처리군(Pro) 및 세보플루란(Sev) 단독 처리군은 대조군과 비교해서 Vimentin 및 Twist 발현에 유의한 차이가 나타나지 않았고, 리도카인 단독 처리군(Lid) 및 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)은 대조군 대비 Vimentin 및 Twist 발현이 유의하게 감소하였으며, 리도카인 단독 처리군보다 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)에서 Vimentin 및 Twist 발현이 유의하게 낮게 나타났다.

[0074] [실시예 2] 유방암 개선 효과 분석(*in vivo*)

[0075] 상기 실시예 1에서 확인한 프로포폴 및 리도카인; 또는 세보플루란 및 리도카인의 병용 처리를 통한 유방암에 대한 항암 시너지 효과가 생체 내(*in vivo*)에서도 나타나는지 확인하기 위해, 동물실험을 수행하였다. 도 5와 같이, 4T1 세포를 5주령 암컷 BALB/c 마우스에 1×10^4 세포 수로 50 μ L의 PBS(Phosphate-buffered saline)에 섞어 접종하여 유방암을 유도하였다. 그 후, 종양의 크기가 100~150mm³ 이상 되었을 때 마우스에 프로포폴(200mg/kg) 또는 세보플루란(2%)을 1회 주사 투여하여 마취시키고 종양을 제거하였다. 그 후, 상기 종양에 리도카인(30mg/kg/1회)을 1주일에 5회씩 3주 동안 주사 투여하였고, 3주 후(실험 마지막 날)에 마우스를 희생시키고, 종양의 크기 및 무게를 측정하였다. 실험군은 하기와 같이 설정하였다.

[0076] 1) 대조군(샘플 미처리군; Con)

[0077] 2) 프로포폴(200mg/kg) 단독 처리군(Pro)

[0078] 3) 세보플루란(2%) 단독 처리군(Sev)

[0079] 4) 프로포폴(200mg/kg) + 리도카인(30mg/kg) 병용 처리군(PL)

[0080] 5) 세보플루란(2%) + 리도카인(30mg/kg) 병용 처리군(SL)

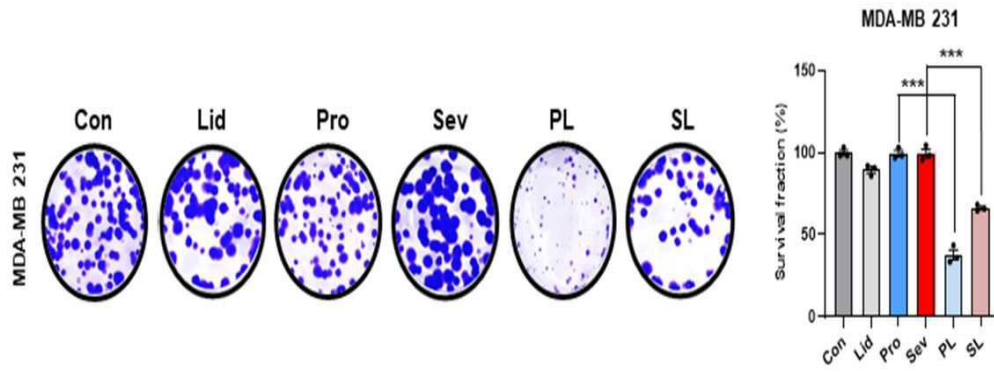
[0081] 그 결과, 도 6과 같이, 샘플 단독 처리군(Pro 및 Sev)은 대조군(Con)과 비교해서 종양이 다시 재발하는데 걸리는 시간(Recurrence time) 및 종양 크기가 대조군과 비교해서 유의한 차이가 나타나지 않은 반면, 샘플 병용 처리군(PL 및 SL)은 대조군 대비 종양 크기가 유의하게 감소하고, 종양이 다시 재발하는데 걸리는 시간이 유의하게 증가하였다.

[0083] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이

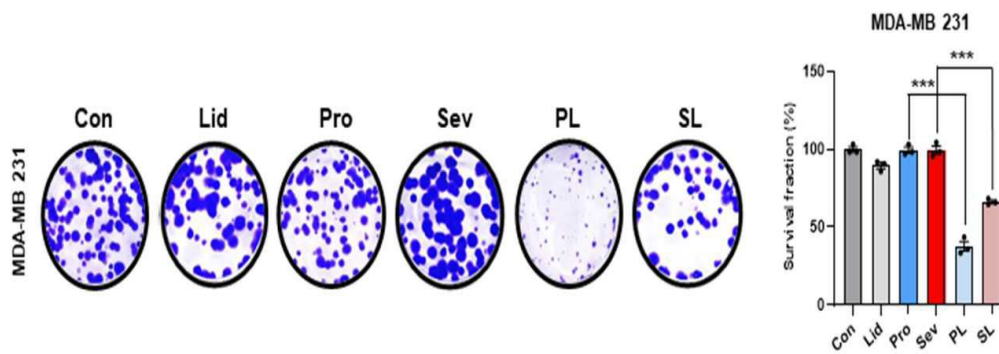
러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

도면

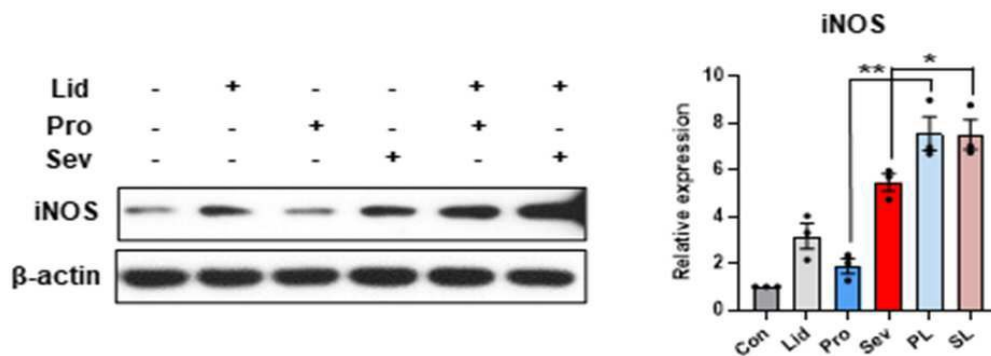
도면1



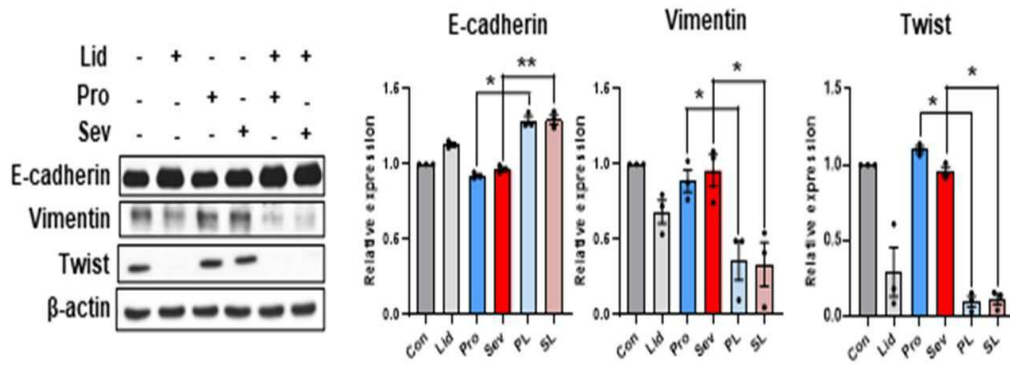
도면2



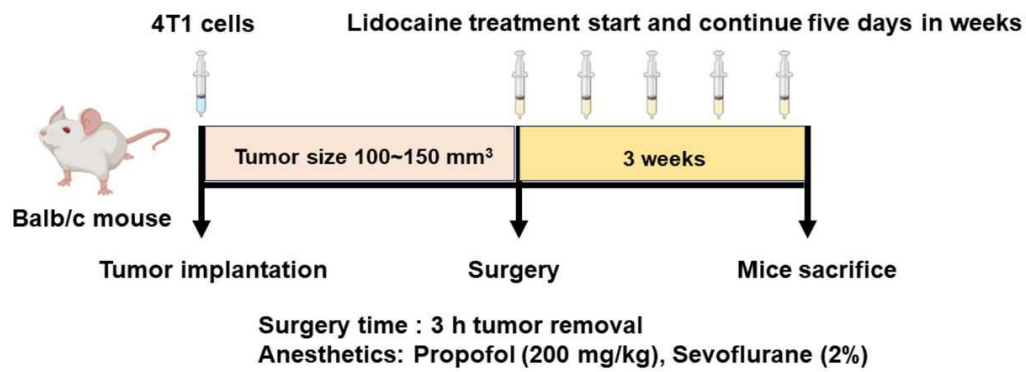
도면3



도면4



도면5



도면6

