



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0043614
(43) 공개일자 2015년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0121566

(22) 출원일자 2013년10월11일

심사청구일자 2015년02월26일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

가천대학교 산학협력단

경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)

(72) 발명자

박주원

서울 양천구 목동동로 350, 512동 106호 (목동, 목동신시가지아파트5단지)

박우재

인천광역시 연수구 송도동 금호어울림1차 아파트 130동 404호

(74) 대리인

이원희

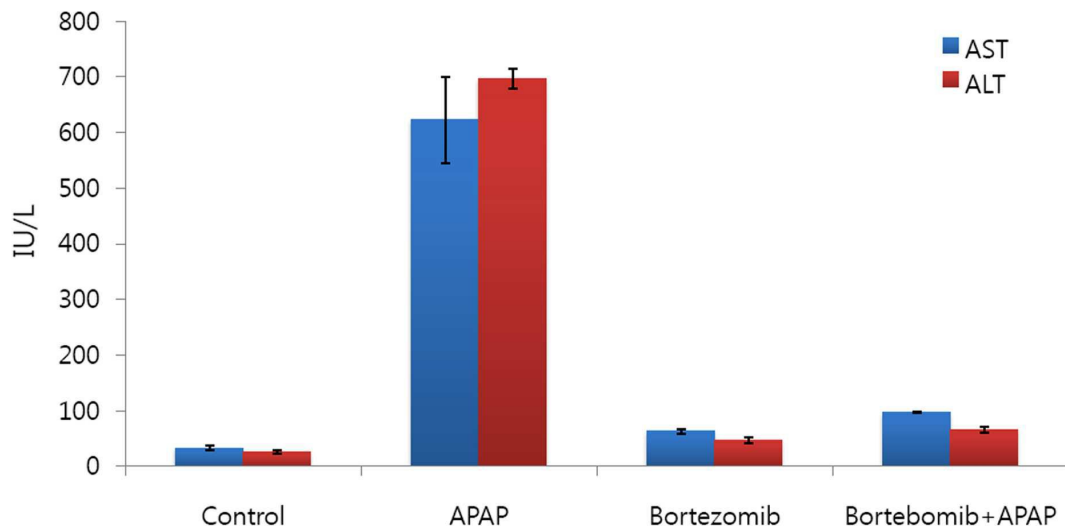
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 보르테조밐을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 보르테조밐(Bortezomib, PS-341)을 유효성분으로 함유하는 간독성 완화 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 보르테조밐을 복강에 주사한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발한 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 염색을 통해 간 조직을 분석한 결과 간독성에 의한 간조직 손상이 감소함을 확인함으로써, 상기 본 발명의 보르테조밐이 간독성 완화제 및 치료제로서 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013K2A1A2053119

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 2013년도 연구교류지원사업(일반)

연구과제명 스핑고지질이 간질환에 미치는 영향에 관한 연구

기 여 율 100/100

주관기관 이화여자대학교

연구기간 2013.09.01 ~ 2015.08.31

명세서

청구범위

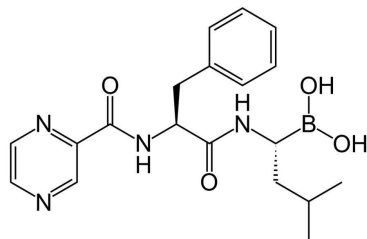
청구항 1

보르테조미프(Bortezomib)을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 보르테조미프는 하기 화학식 1의 구조로 나타내어지는 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 보르테조미프의 투여량은 0.1 내지 2.0 mg/Kg인 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 간독성 질환은 약물성 간 손상, 바이러스성 간 손상, 간염, 간경화 및 간성 혼수로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 간독성은 아세트아미노펜(Acetoaminophen, APAP, Tylenol)으로부터 유발된 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 간 손상에 의한 혈청 내 아스파르트산 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase; AST)와 알라닌 아미노기 전이효소(Alanine aminotransferase; ALT)의 증가를 감소시키는 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 간독성에 의한 피사가 일어난 간세포를 재생시키는 것을 특징으로 하는 간독성

질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 보르테조밍은 경구 투여, 피하주사, 복강주사, 정맥주사, 근육 내 주사 및 흉부 내 주사로 구성된 군으로부터 선택된 투여방법으로 투여되는 것을 특징으로 하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

보르테조밍을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

보르테조밍을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 건강식품.

청구항 11

보르테조밍을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 건강식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 보르테조밍(Bortezomib)을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1950년대 미국에서 개발되어 타이레놀(Tylenol)로 잘 알려진 아세트아미노펜(Acetoaminophen, APAP)은 진통 및 해열제로 세계에서 가장 보편적으로(타이레놀의 국내 1년 매출액 250억 원) 사용되는 약물의 일종으로 그 화학명칭은 N-아세틸-p-아미노페놀(N-acetyl-p-aminophenol)이다.

[0003] 아세트아미노펜은 체중 1 kg 당 하루 150 mg까지, 성인의 경우 하루에 최고 4 g까지 경구 투여 가능하다고 알려져 있어, 의사의 처방이 없어도 구입할 수 있는 안전한 일반의약품으로 분류되어 있다. 그러나 아세트아미노펜은 과량복용하면 급성간부전을 초래해 심할 경우 사망에 이르기도 하는 양면성을 가진 물질이다. 이러한 간독성의 메카니즘은 아세트아미노펜이 일부 간(肝) 산화효소의 작용을 받아 세포를 파괴하는 반응성 물질로 변한다는 것으로 보통 이러한 물질이 생성되더라도 해독되기 때문에 문제되지 않지만 과량을 복용할 경우 체내 해독물질이 고갈되어 결과적으로 간세포를 파괴하게 된다. 구체적으로, 낮은 농도의 아세트아미노펜을 투약하면, 체내에서 생변이를 통해 비독성 글루코논산(glucononic acid)과 황산염(sulfate)의 결합으로 독성을 제거해 진통 및 해열의 효과를 나타낸다. 즉, 아세트아미노펜은 간에서 N-아세틸-p-벤조퀴논이민(N-acetyl-p-benzoquinoneimine, NAPQI)으로 전환되는데, 전환된 대사산물은 글루타치온과 결합하여 독성을 나타내지 않는다(Hazai E, et al., Biochem Biophys Res Commun. 291(4):1089-1094. 2002). 그러나 과량의 아세트아미노펜이 투약되면, 간에서 글루콘산과 황산염이 결합하여 비독성을 나타내는 능력이 상실되어 높은 반응성 NAPQI가 축적되면서 간독성을 유발하게 되고, 결국 생명체를 사망에 이르게 한다. 아세트아미노펜 투여에 의한 간손상 모델로는 마우스와 햄스터가 잘 알려져 있고, 인체에서도 비슷한 현상이 보고되고 있다. 게다가 알코올을 함께 흡수할 경우 간 독성의 피해가 더욱 심각하게 나타나 미국식품의약청(FDA)은 1998년에 “매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람은 간 독성이 유발될 수 있으니 이 약을 복용해야 할 경우 반드시 의사와 상의해야 한다”는 사실을 의무적으로 알리도록 하였다.

[0004] 이에, 아세트아미노펜은 국내뿐 아니라 선진국에서 급성 간독성 유발 요인의 40% 가량을 차지하는 것으로 알려져 있어 규제가 강화되고 있다. 미국에서는 아세트아미노펜 과다 복용으로 한해 200건 이상의 약물사고가 발생하며, 매년 약 5만6000명이 병원 응급실을 찾음으로써, 아세트아미노펜 제제의 간독성 부작용 논란이 화두가 되었다. 타이레놀의 제조사인 존슨앤존슨의 지사인 '맥네일 컨슈머 헬스케어'는 2011년 오남용 사고를 줄이기 위해 타이레놀 제품 중 '엑스트라 스트렝스 타이레놀'의 하루 최대 용량을 8정(총 4000mg)에서 6정(총 3000 mg)으로 낮추었고, 전문의약품으로 대상으로 함량제한 조치가 내려졌지만 2011년 5월 2세 이하 소아를 대상으로 타이레놀 용량 제한조치가 추가돼야 한다는 미국 FDA의 자문위원회 권고가 있었고, 급기야 제조사 측이 자진해서 함량 제한을 결정하기까지 이르렀다. 국내에서도 식품의약품안전처는 2011년 5월 이후, 정해진 용량을 넘는 양을 복용할 경우 간에 타격을 입히는 '간독성'을 초래하는 주성분 아세트아미노펜이 일부 제품에서 초과 함유된 사실이 드러남을 이유로 생산된 모든 제품에 대해 판매금지 조치를 내린 바 있다. 최근 2013년 26일 약사감시 결과 한국얀센은 약액(시럽) 충전공정의 마지막 단계에서 자동화설비인 액체충전기로 충전하지 못한 나머지 약액을 작업자가 직접 용기를 이용해 수동으로 주입하는 등 원인으로 일부 제품에서 주성분인 아세트아미노펜의 함량이 초과되는 문제가 조사되었다. 이로 인하여 식약처는 일부 제품에 주성분이 과도하게 들어간 것으로 확인된 한국얀센의 어린이용 해열진통제 '어린이 타이레놀 현탁액(시럽)' 전 제품(사용기한이 2013년 5월 이후로 표기된 모든 제품 약 167만 병)을 회수하도록 명령하였다.

[0005] 한편, 현재 아세트아미노펜 유발성 간독성에 대한 치료법은 항산화물질인 N-아세틸시스테인(N-acetylcysteine)을 투여하여 독성을 중화시키는 방법 등이 사용되고 있다. 아세트아미노펜의 기본적인 효과는 억제하지 않으며 부작용을 최소화하는 간독성 저해물질의 발굴은 경제 및 사회적으로 매우 중요한 일로 여겨지고 있고, 최근에는 아세트아미노펜의 독성을 제거하는 기전이 자세히 알려지면서 다이알릴 설파이드 및 다이알릴 설펜(미국 특허 제 5,474,757호)과 같은 유효 성분의 화합물, 뮤코미스트(MUCOMYST, 아세틸시스테인)와 같은 약물의 개발 등에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0006] 보르테조미프(Bortezomib, PS-341)은 디펩티드 보론산 유도체로, Ki가 0.6 nmol/L인 고도로 선택적인 강력한 가역성 프로테아좀 저해제이다(Adams, et al., Semin. Oncol., 28(6): 613-619 (2001)). 내셔널 캔서 인스티튜트(National Cancer Institute)의 인비트로 스크린(in vitro screen)으로 관찰한 바, 보르테조미프는 일련의 중앙주에 대하여 세포독성을 나타내고(Adams, Id.), 인간 전립선에서 항종양 활성을 나타내며(Frankel et al., Clin. Cancer Res., 6(9): 3719-3728, 2000), 폐암 이중 이식 모델에 대하여 보고된바 있다(Oyaizu et al., Oncol. Rep., 8(4): 825-829, 2001). 또한, 보르테조미프의 항암 활성 이외에도, 백혈병과 신생혈관 질환에 대한 억제 활성이 공지되어 있으나, 보르테조미프의 간독성 완화 효과는 공지된 바 없는 실정이다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 보르테조미프의 간독성 개선 활성에 대하여 연구하던 중, 다발성경화증 치료제로 이용되고 있는 프로테아좀 억제제의 일종인 보르테조미프를 복강에 주사한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발한 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 염색을 통해 간 조직을 분석한 결과 간독성 소견이 나타나지 않게 됨을 확인함으로써, 상기 본 발명의 보르테조미프가 간독성 질환의 완화제 및 치료제로서 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 보르테조미프(Bortezomib)를 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 보르테조미프를 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 보르테조미프를 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 건강식품을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 보르테조밋을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 건강식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 보르테조밋(Bortezomib)을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 보르테조밋을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 보르테조밋을 유효성분으로 함유하는 간독성 질환의 예방 및 치료용 건강식품을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 보르테조밋을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 건강식품을 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 보르테조밋을 약학적으로 유효한 양으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간독성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0017] 아울러, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 보르테조밋을 아세트아미노펜과 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 방법 또는 아세트아미노펜에 의한 간 손상에 대한 간 보호 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명은 보르테조밋을 복강에 주입한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 간 조직 분석 결과 간독성 소견이 없음을 확인함으로써, 본 발명의 보르테조밋이 간독성 완화제 및 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 보르테조밋을 처리한 마우스에 과다 아세트아미노펜 주입으로 간독성을 유발한 결과를 나타낸 도이다:

Control: 무처리 대조군;

APAP: 아세트아미노펜(acetaminophen, Tylenol 성분);

Bortezomib: 보르테조밋(PS-341);

AST: 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase); 및

ALT: 알라닌 아미노기 전이효소(Alanine aminotransferase).

도 2는 마우스 간 조직에 헤마톡실린 및 에오신 염색을 수행한 결과를 나타낸 도이다:

APAP: 아세트아미노펜;

DMSO: 비이클(vehicle); 및

Bortezomib: 보르테조밋.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

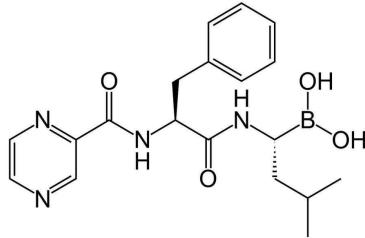
[0020] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0021] 본 발명은 보르테조밋(Bortezomib)을 유효성분으로 함유하는 간질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 보르테조밍을 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0023] 상기 보르테조밍은 하기 화학식 1의 구조로 나타내어지는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다:

[0024] [화학식 1]



[0025]

[0026] 상기 보르테조밍의 투여량은 0.1 내지 2.0 mg/Kg인 것이 바람직하고, 0.5 내지 1.0 mg/Kg인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0027] 상기 보르테조밍의 투여량 대비 간독성을 유발한 아세트아미노펜 투여량 함량은 250 내지 5000 배 비율(w/w)인 것이 바람직하고, 500 내지 1000 배 비율인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0028] 상기 보르테조밍은 경구 투여, 피하주사, 정맥주사, 복강주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사의 주입방식에 의하여 투여되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0029] 상기 간독성 질환은 약물성 간 손상, 바이러스성 간 손상, 간염, 간경화 및 간성 혼수로 구성된 국으로부터 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0030] 상기 간독성은 아세트아미노펜(Acetoaminophen, APAP, Tylenol)으로부터 유발된 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0031] 상기 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물은 혈청 내 아스파르트산 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase; AST)와 알라닌 아미노기 전이효소(Alanine aminotransferase; ALT)를 감소시키는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0032] 상기 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물은 아세트아미노펜에 의해 피사가 일어난 간세포를 재생시키는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0033] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 타이레놀의 주성분인 아세트아미노펜을 과량 처리한 경우에는 혈액 내 AST 및 ALT 수치가 현저히 증가함으로써 간독성이 유발됨을 확인하였다(도 1 참조). 보르테조밍을 처리한 다음 아세트아미노펜을 과다 주입한 결과, 혈액 내 AST 및 ALT 수치가 유의적인 수준으로 증가하지 않음을 통해 아세트아미노펜에 의한 간독성 완화 효과가 있음을 확인하였다(도 1 참조). 또한, 간독성에 대한 보르테조밍의 효과를 조직학적으로 분석하기 위하여, 간 조직을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하여 관찰한 결과, 아세트아미노펜을 단독으로 처리한 경우 간독성에 의한 간조직의 손상이 나타났지만, 아세트아미노펜을 처리하기 12 시간 및 1 시간 전에 2회 보르테조밍을 처리한 경우에는 간독성에 의한 간조직의 손상 정도가 유의적으로 감소함을 확인하였다(도 2 참조).

[0034] 따라서, 본 발명의 보르테조밍을 복강에 주사한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발한 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 염색으로 간 조직을 분석한 결과 간독성에 의한 간 손상이 유의적으로 나타나지 않음을 확인함으로써, 상기 보르테조밍은 간독성, 구체적으로 아세트아미노펜 유발성 간독성의 완화 및 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0035] 본 발명의 아세트아미노펜은 약제학적으로 등가의 아세트아미노펜 유사체들을 포함한다. 생물학적 활성에 관한 특정이론에 구애됨 없이, 아세트아미노펜의 간독성 효과는 글루타티온 보유량의 세포 내 고갈과 연관이 있다. 이는 독성의 대사물질인 N-아세트알-벤조퀴논이민의 축적을 가져온다. 상기 물질이 세포 내에 증가됨에 따라 간세포의 지질 이중층과 공유 결합하여 간 중심소엽성 괴사(hepatic centrilobular necrosis)를 일으킨다.

[0036] 본 발명의 조성물의 치료상으로 유효한 양은 여러 요소, 예를 들면 투여방법, 목적부위, 환자의 상태 등에 따라

달라질 수 있다. 따라서, 인체에 사용 시 투여량은 안전성 및 효율성을 함께 고려하여 적정량으로 결정되어야 한다. 동물실험을 통해 결정한 유효량으로부터 인간에 사용되는 양을 추정하는 것도 가능하다. 유효한 양의 결정시 고려할 이러한 사항은, 예를 들면 Hardman and Limbird, eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.(2001), Pergamon Press; 및 E.W. Martin ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.(1990), Mack Publishing Co.에 기술되어있다.

[0037] 본 발명의 조성물은 또한 생물학적 제제에 통상적으로 사용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 둘 이상의 이들의 조합을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 조성물을 생체 내 전달에 적합한 것이면 특별히 제한되지 않으며, 예를 들면, Merck Index, 13th ed., Merck & Co. Inc. 에 기재된 화합물, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로스 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 이용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주이용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적정한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(Mack Publishing Company, Easton PA, 18th, 1990)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0038] 본 발명의 조성물에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 단백질의 단편을 0.0001 내지 10 중량%로, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%를 포함한다.

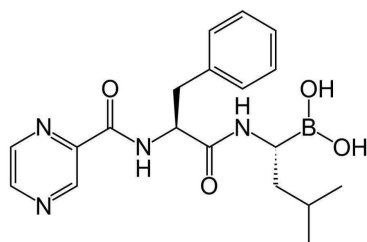
[0039] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명에 따른 조성물의 일일 투여량은 0.0001 ~ 10 mg/ml이며, 바람직하게는 0.0001 ~ 5 mg/ml이며, 하루 일 회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

[0040] 또한, 본 발명은 보르테조미드를 유효성분으로 함유하는 간질환의 예방 및 치료용 건강식품을 제공한다.

[0041] 또한, 본 발명은 보르테조미드를 유효성분으로 함유하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 및 치료용 건강식품을 제공한다.

[0042] 상기 보르테조미드는 하기 화학식 1의 구조로 나타내어지는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다:

[0043] [화학식 1]



[0044]

[0045] 상기 보르테조미드의 투여량은 0.1 내지 2.0 mg/Kg인 것이 바람직하고, 0.5 내지 1.0 mg/Kg인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0046] 상기 보르테조미드의 투여량 대비 간독성을 유발한 아세트아미노펜 투여량 함량은 250 내지 5000 배 비율(w/w)인 것이 바람직하고, 500 내지 1000 배 비율인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0047] 상기 간독성 질환은 약물성 간 손상, 바이러스성 간 손상, 간염, 간경화 및 간성 혼수로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0048] 상기 간독성은 아세트아미노펜으로부터 유발된 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0049] 상기 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물은 혈청 내 아스파르트산 아미노기 전이효소(AST)와 알라닌 아미노기 전이효소(ALT)를 감소시키는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0050] 상기 간독성 완화 및 치료용 약학적 조성물은 아세트아미노펜에 의해 피사가 일어난 간세포를 재생시키는 것이

바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0051] 본 발명의 보르테조밍을 복강에 주사한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발한 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 염색으로 간 조직을 분석한 결과 간독성에 의한 간 손상이 유의적으로 나타나지 않음을 확인함으로써, 상기 보르테조밍은 간질환의 예방 및 치료용 건강식품, 구체적으로 아세트아미노펜 유발성 간독성의 완화 및 치료용 건강식품로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0052] 건강식품은 건강기능식품 또는 건강보조식품 모두 사용가능하다.

[0053] 건강식품 내 함유된 본 발명의 보르테조밍의 함량은 전체 식품 조성물의 0.1 내지 50 중량부(w/w)인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 상기 건강식품은 보르테조밍 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 보르테조밍은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0055] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 보르테조밍은 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

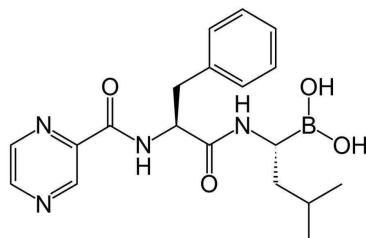
[0056] 또한, 본 발명은 보르테조밍을 약학적으로 유효한 양으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 간독성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0057] 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 보르테조밍을 아세트아미노펜과 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 아세트아미노펜 유발성 간독성 완화 방법을 제공한다.

[0058] 아울러, 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 보르테조밍을 아세트아미노펜과 동시에 또는 순차적으로 개체에 투여하는 단계를 포함하는 아세트아미노펜에 의한 간 손상에 대한 간 보호 방법을 제공한다.

[0059] 상기 보르테조밍은 하기 화학식 1의 구조로 나타내어지는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다:

[0060] [화학식 1]



[0061]

[0062] 상기 보르테조밍의 투여량은 0.1 내지 2.0 mg/Kg인 것이 바람직하고, 0.5 내지 1.0 mg/Kg인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0063] 상기 보르테조밍의 투여량 대비 간독성을 유발한 아세트아미노펜 투여량 함량은 250 내지 5000 배 비율(w/w)인 것이 바람직하고, 500 내지 1000 배 비율인 것이 더욱 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0064] 상기 보르테조밍의 투여는 경구 투여, 피하주사, 정맥주사, 복강주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사의 주입 방식에 의하여 투여되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0065] 상기 간독성 질환은 약물성 간 손상, 바이러스성 간 손상, 간염, 간경화 및 간성 혼수로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0066] 상기 간독성은 아세트아미노펜으로부터 유발된 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0067] 상기 방법은 혈청 내 아스파르트산 아미노기 전이효소(ALT)와 알라닌 아미노기 전이효소(ALT)를 감소시키는 것

이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0068] 상기 방법은 아세트아미노펜에 의해 괴사가 일어난 간세포를 재생시키는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0069] 본 발명의 보르테조밍을 복강에 주사한 마우스에 아세트아미노펜으로 간독성을 유발한 결과, 대조군과 비교하여 간독성을 나타내는 혈액지표인 AST 및 ALT 수치가 유의적으로 감소하고, 염색으로 간 조직을 분석한 결과 간독성에 의한 간 손상이 유의적으로 나타나지 않음을 확인함으로써, 상기 보르테조밍은 간독성 질환의 예방 및 치료 방법, 구체적으로 아세트아미노펜 유발성 간독성의 완화 및 치료 방법으로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0070] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명한다.

[0071] 단, 하기 실시예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0072] <실시예 1> 마우스 사육 조건

[0073] 본 발명에 사용한 c57bl/6 마우스는 (주)오리엔트바이오로부터 제공받았다. 상기 마우스의 사육을 위하여 이화여자대학교 동물실험윤리위원회로부터 승인받았다. 하기와 같이 네 가지 군의 마우스를 준비하였다:

[0074] ① 대조군: DMSO(Dimethyl sulfoxide) 처리(보르테조밍 대신);

[0075] ② 보르테조밍(Bortezomib, Velcade) 처리군: 보르테조밍 1 mg/Kg 용량, 11 시간 후 0.5 mg/Kg 용량으로 복강 주사;

[0076] ③ 아세트아미노펜(acetaminophen, APAP) 처리군: APAP 500 mg/Kg 용량으로 복강 주사; 및

[0077] ④ 보르테조밍 및 아세트아미노펜 처리군: 보르테조밍 1 mg/Kg 용량, 11 시간 이후 0.5 mg/Kg 용량으로 복강주사한 다음, 1 시간 이후 APAP를 500 mg/Kg 용량으로 복강 주사.

[0078] <실시예 2> 보르테조밍의 혈액 내 AST(aspartate aminotransferase) 및 ALT(alanine aminotransferase) 수치 감소 효과 확인

[0079] 보르테조밍을 처리한 마우스에 과다 아세트아미노펜 주입으로 간독성을 유발한 결과, 보르테조밍에 의한 혈액 내 아미노기 전이효소(ALT) 및 알라닌 아미노기 전이효소(ALT)의 수준을 확인하였다.

[0080] 구체적으로, 상기 <실시예 1>에서 이용한 네 가지 군의 마우스로부터 각각 혈액 시료를 수집하여 준비하였다. 혈액 내 AST 및 ALT 수치를 측정하기 위하여 혈액으로부터 혈청을 분리한 후 건식 자동생화학 분석기(Spotchem EZ analyzer sp-4430, Arkray, 일본)를 이용하여 혈청 내 AST 및 ALT를 측정하였다.

[0081] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 간독성과 비교하여 증가하는 혈액 내 AST 및 ALT 수치를 확인한 결과, 보르테조밍을 단독으로 처리한 군은 대조군과 비교하여 유의적인 차이가 발생하지 않음으로써, 보르테조밍은 간독성 유발과 무관함을 확인하였다. 타이레놀의 주성분인 아세트아미노펜(APAP)을 과량 처리한 경우에는 혈액 내 AST 및 ALT 수치가 현저히 증가함으로써 간독성이 유발됨을 확인하였다(도 1). 또한, 보르테조밍을 처리한 다음 아세트아미노펜을 과다 주입한 경우, 혈액 내 AST 및 ALT 수치가 유의적인 수준으로 증가하지 않은 결과를 통해 보르테조밍이 아세트아미노펜에 의한 간독성 완화 효과가 있음을 확인하였다(도 1).

[0082] <실시예 3> 간 조직 염색을 통한 보르테조밍의 간독성 완화 활성 확인

[0083] 간독성에 대한 보르테조밍의 효과를 조직학적으로 분석하기 위하여, 간 조직에 헤마톡실린 및 에오신(hematoxylin & eosin; H&E) 염색을 수행하여 관찰하였다.

[0084] 구체적으로, 상기 <실시예 1>에서 사용한 아세트아미노펜 처리군, 보르테조밍 및 아세트아미노펜 처리군의 마우스로부터 간조직을 분리하였다. 그런 다음, H&E 염색을 수행하기 위해 먼저 파라핀에 간 조직을 고정시킨 다음 5 μm으로 잘라 슬라이드로 만들었다. 슬라이드는 헤마톡실린(Sigma-Aldrich)으로 상온에서 5 분 동안 염색하

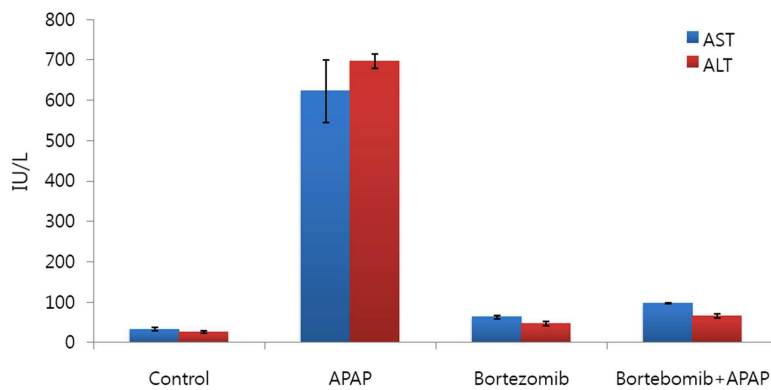
였다. 세척한 다음, 상기 슬라이드를 0.25% HCl에서 3 초, 그리고 나서 에오신(Sigma-Aldrich)으로 1 분 동안 염색하였다. 상기 슬라이드 위에 Permount(Sigma-Aldrich)를 올리고, CKX41 광학 현미경(Olympus)을 이용하여 시각화하였다.

[0085]

그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 아세트아미노펜을 단독으로 처리한 경우 간독성에 의한 간조직 손상이 관찰되었지만, 아세트아미노펜을 처리하기 12 시간 및 1 시간 전에 2회 보르테조밋을 처리한 경우에는 간독성에 의한 간조직의 손상 정도가 유의적으로 감소하는 것을 확인하였다(도 2).

도면

도면1



도면2

