(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0023495
(43) 공개일자 2019년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/045 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/045 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0109345
(22) 출원일자 2017년08월29일
심사청구일자 2017년08월29일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
진영호
서울특별시 광진구 광나루로56길 32, 213동 1703호(구의동, 구의현대2단지아파트)
(74) 대리인
특허법인 하나

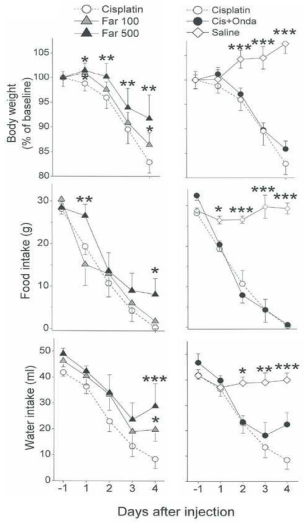
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **파르네솔을 포함하는 항암제 부작용 억제용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 파르네솔을 포함하는 항암제로 인한 부작용 억제용 약학 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017R1D1A1B03033436
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(교육부)
연구과제명 항암제 치료에 의하여 발생하는 지속적인 구토증상의 발현에 대한 구토중추의 Neurokinin 1 수용체의 작용기전 연구
기 여 율 1/1
주관기관 경희대학교 산학협력단
연구기간 2017.06.01 ~ 2020.05.31

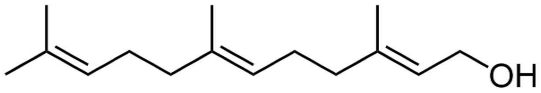
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용 억제용 약학 조성물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항암제는 플라틴계 항암제인 부작용 억제용 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 플라틴계 항암제는 시스플라틴(cisplatin) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)인 부작용 억제용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 부작용은 오심 및 구역질(nausea), 구토(vomiting), 식욕감소(anorexia), 또는 체중감소(weight loss) 인 부작용 억제용 약학 조성물.

청구항 5

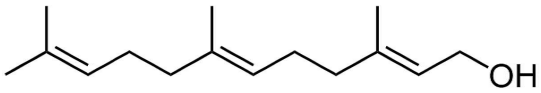
제1항에 있어서,

경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막, 또는 뇌혈관(intra cerbroventricular) 주사로 투여되는 부작용 억제용 약학 조성물.

청구항 6

하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암 보조용 조성물.

[화학식 1]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 파르네솔을 포함하는 항암제 부작용 억제용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암은 1990년대 후반부터 사망원인 1위를 차지하고 있으며, 국내 50대, 60대 사망자의 30%가 암이 원인인 것으로

알려져 있다.

[0003] 사망원인의 대부분을 차지하는 암의 치료방법으로는 외과수술, 방사선 요법, 생물요법 및 화학요법등이 있다.

[0004] 암 치료를 위해 화학요법제 개념 도입으로 많은 항암제가 개발되었으나, 항암제 투여시에는 증식하는 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 독성을 유발하는 것이 확인되었다. 특히, 세포 증식이 활발한 골수, 모낭, 위장관 내피세포 등 면역에 관계된 백혈구의 감소 증상이 있고, 간/신장 독성이 있다. 또한, 혈액응고에 관련한 적혈구, 백혈구 및 혈소판의 감소로 세균 감염이 있고, 자연 출혈 및 탈모, 메스꺼움 및 구토, 식욕 저하, 삶의 질 저하 증상이 보고된 바 있다.

[0005] 따라서 항암제는 투여시에 정상세포에도 치명적인 손상을 주어 골수조혈작용, 면역억제, 탈모, 설사, 위장장애, 신장독성 등을 초래하므로 항암제에 의한 부작용을 최소화하면서 치료 효과를 상승시키기 위한 연구가 절실하다.

[0006] 항암제의 예로서, 시스플라틴은 고환, 두경부, 난소, 자궁경부, 비소세포 종양 및 다양한 유형의 암을 포함한 악성 종양의 효과적인 화학요법 제제이다(Pala and Dong, 2008; Wang and Lippard, 2005). 시스플라틴(cisplatin)은 고형암(위암, 대장암, 식도암 등) 치료에 널리 사용되는 항암제이고, 백금 원자에 2개의 염소와 암모니아가 배위된 화합물이다.

[0007] 시스플라틴은 DNA 사슬에 반응하여 합성을 저해하여 세포분열을 억제하는 기작으로 항암 효과를 보이지만, 부작용으로서 대략 25% 이상의 환자에게 신장 독성이 확인되었고, 골수 독성으로 인한 면역력 저하가 있으며, 사지 감각장애, 식욕부진, 구토가 발생하는 것으로 알려져 있다.

[0008] 많은 연구에서 항염증제제나 항산화제가 시스플라틴으로 유발되는 신장독성에 효과가 있는 것으로 보고되었다(Ajith et al., 2007; Fatima et al., 2007; Kuhad et al., 2007). 시스플라틴에 의해 유도되는 신장독성은 염증반응, 직접적 미세소관 독성, 혈관질환, 산화스트레스 등을 유발한다(Ramesh and Reeves, 2002). 염증반응은 시스플라틴으로 유발되는 신장독성의 중요한 기전을 제공한다(Davis et al., 2001).

[0009] 가장 흔한 항암제 투여에 의한 부작용으로 구역, 구토가 있다. 항암제에 따라 오심, 구토를 일으키는 정도가 다양한데, 신장암 및 폐암에 많이 쓰이는 시스플라틴 투여로 인한 오심, 구토는 매우 심각한 수준이며, 식욕부진 상태에서는 구토의 유발이 쉽게 일어나고, 특히 신장과 간장에 독성을 나타낸다.

[0010] 다양한 항구토 약물이 임상증상에 따라 선택, 배합되어 항암요법 전후로 사용되고 있고, 다양한 경로, 다양한 시간대 투여로 구토를 성공적으로 조절할 수 있으나, 삶의 질을 많이 저하시키고 있다.

[0011] 급성 및 지연구토의 억제를 위하여 사용되는 온단세트론(ondansetron)은 알러지반응, 불규칙한 심장박동, 근육경련, 몸을 움직일 수 없는 2차적 부작용을 유발하며, 메토클로프라미드(metoclopramide)는 신경과민, 호흡곤란, 불면증, 심장발작등의 부작용이 있으며, 디아제팜(diazepam)은 기관지 통증, 발진, 환각 등의 부작용을 야기한다.

[0012] 특히, 현재까지 오심 및 구역질(nausea), 구토(vomiting), 식욕감소(anorexia), 및 체중감소(weight loss)를 동시에 억제하는 약물은 테트라히드로칸나비놀이 유일하나, 환각성으로 인해 국내에서는 사용이 규제되고 있다.

[0013] 본 발명자들은 항암제 투여로 인한 부작용을 억제시키는 물질을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 파르네솔이 항암제에 의해 유발되는 오심 및 구역질, 구토, 식욕감소, 체중감소를 효과적으로 억제함과 동시에 환각 등 생체에 대한 2차적 부작용이 없음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

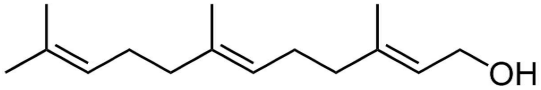
해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 파르네솔을 포함하는 항암제에 의한 부작용 억제용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용 억제용 약학 조성물이 제공된다.

[0016] [화학식 1]

[0017] 

[0018] 일 실시예에 있어서, 상기 항암제는 플라틴계 항암제일 수 있다.

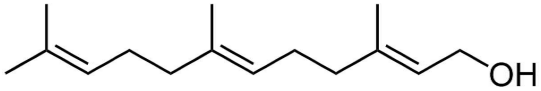
[0019] 일 실시예에 있어서, 상기 플라틴계 항암제는 시스플라틴(cisplatin) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)일 수 있다.

[0020] 일 실시예에 있어서, 상기 부작용은 오심 및 구역질(nausea), 구토(vomiting), 식욕감소(anorexia), 또는 체중감소(weight loss) 일 수 있다.

[0021] 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막, 또는 뇌혈관(intra cerbroventricular) 주사로 투여될 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암 보조용 조성물이 제공된다.

[0023] [화학식 1]

[0024] 

발명의 효과

[0025] 본 발명의 파르네솔은 항암제에 의한 부작용을 효과적으로 억제하므로 항암제에 의한 부작용 억제용 조성물 또는 항암 보조용 조성물로서 활용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 파르네솔의 5-HT 유도전류 억제 활성을 측정한 것이다.

도 2는 파르네솔 100 또는 500 mg의 투여가 시스플라틴 투여에 따른 카올린 섭취량의 증가를 억제하는지 측정한 것이다..

도 3은 파르네솔 100 또는 500 mg의 투여가 시스플라틴 투여에 따른 체중의 감소, 음식 섭취량 및 물 섭취량 감소를 억제하는지 측정한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0029] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

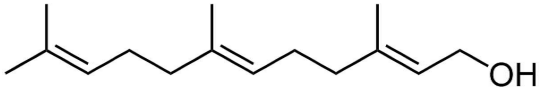
[0030] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세

서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다.

[0031] 이하, 본 발명의 실시예를 상세히 기술하나, 하기 실시예에 의해 본 발명이 한정되지 아니함은 자명하다.

[0032] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암제로 인한 부작용 억제용 약학 조성물이 제공된다.

[0033] [화학식 1]

[0034] 

[0035] 상기 화학식 1의 화합물은3,7,11-트리메틸-2,6,10-도데카트리엔-1-올(3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol)로 분자량은 222.37이며, 파르네솔(farnesol)로 명명될 수 있다.

[0036] 상기 파르네솔은 주로 향기를 내는 씨트로넬라(citronella), 네럴리(neroli), 씨클라멘(cyclamen), 튜브로즈(tuberose) 같은 식물에서 추출되는 무색의 물질이며, 포유동물의 생체내에서 메발로닉 산(mevalonic acid)으로부터 콜레스테롤을 합성하는 단계의 중간 대사산물로도 알려져 있다. 상기 주로 달콤한 향 때문에 향수의 성분으로 많이 쓰이고 있으며, 항균 용도로서 활용되고 있으나, 항암제에 의해 유발되는 부작용의 억제 효과는 알려진 바 없다.

[0037] 상기 "약학적으로 허용가능한 염"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염일 수 있다. 상기 염은 예를 들면 무기산염, 유기산염 또는 금속염일 수 있다.

[0038] 상기 무기산염은 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염 또는 이황산염일 수 있다. 유기산염은 메실산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 젖산염, 옥살산염, 주석산염, 말산염, 말레인산염, 구연산염, 푸마르산염, 베실산염, 캠실산염, 에디실염, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 글루콘산염, 메탄술폰산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔술폰산염, 갈룩투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 아스파르트산염일 수 있다. 금속염은 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 스트론튬염 또는 칼륨염일 수 있다.

[0039] 상기 "용매화물(solvate)"는 용질과 용매 분자간의 인력에 의해 형성된 화합물일 수 있다. 상기 용매화물은 예컨대 수화물(hydrate)일 수 있다.

[0040] 상기 "입체이성질체(stereoisomer)"는 분자식 및 구성원자의 연결 방법도 같으나 원자 사이의 공간적 배치가 상이한 것을 지칭한다. 상기 입체이성질체는 상기 화학식 I의 화합물의 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체일 수 있다.

[0041] 상기 약학 조성물은 상기 파르네솔을 유효성분으로 포함하여 항암제에 의해 유발되는 부작용을 효과적으로 억제할 수 있다.

[0042] 상기 항암제는 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 카르보플라틴(carboplatin), 프로카르바진(procarbazine), 메클로레타민(mechlorethamine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan), 클로람부실(chlorambucil), 비술판(bisulfan), 니트로소우레아(nitrosourea), 디악티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 블레오마이신(bleomycin), 플리코마이신(plicomycin), 미토마이신(mitomycin), 에토포시드(etoposide), 탁목시펜(tamoxifen), 택솔(taxol), 트랜스플라티눔(transplatinum), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 빈크리스틴(vincristin), 빈블라스틴(vinblastin), 메토트렉세이트(methotrexate)일 수 있으나, 바람직하게는 플라틴계 항암제일 수 있으며, 구체적으로, 시스플라틴(cisplatin) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)일 수 있다.

[0043] 상기 항암제로 인한 부작용은 구토증세, 식욕감퇴, 구강 점막염, 설사, 출혈, 감염증, 발열, 혈소판 감소증, 빈혈, 복통, 말초신경 독성, 중추신경 독성, 근육 통증, 뼈 통증, 체중 감소, 음식 섭취량 감소, 신장 독성, 비장 독성, 흉선 독성, 간 독성, 심장 독성, 폐 독성, 운동 능력 감소, 면역 독성 또는 염증일 수 있으나, 바람직하게는 오심 및 구역질(nausea), 구토(vomiting), 식욕감소(anorexia), 또는 체중감소(weight loss) 일 수 있다.

[0044] 상기 조성물은 경구적 전달, 비경구적 전달의 형태로 투여될 수 있으며, 예컨대 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하,

자궁내 경막, 또는 뇌혈관(intra cerbroventricular) 주사로 투여될 수 있다.

[0045] 구체적으로, 상기 조성물은 전신 또는 국소 투여될 수 있으며, 상기 투여는 경구 투여 및 비경구 투여를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 적절한 투여 형태를 제공하도록 적합한 양의 약학적으로 허용되는 비히클 또는 담체와 함께 제형화될 수 있다.

[0046] 상기 약학적 조성물은 사용형태에 따라 과립제, 산제, 시럽제, 액제, 현탁제, 전제, 침제, 정제, 좌제, 주사제, 주정제, 캅셀제, 환제, 연질 또는 경질 젤라틴 캅셀 등일 수 있다. 상기 약학적 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 제형화 될 수 있다.

[0047] 상기 약학적 조성물은 약학 조성물의 제조에 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0048] 상기 담체, 부형제 및 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 또는 광물유를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 상기 약학적 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화 하여 사용할 수 있다.

[0050] 경구 투여를 위한 고형제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 사용될 수 있고, 상기 고형제제는 상기 화합물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제, 예컨대, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스, 락토오스, 또는 젤라틴 등을 혼합하여 조제할 수 있다. 또한, 상기 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제가 사용될 수 있다.

[0051] 경구 투여를 위한 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용될 수 있고, 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 외에 여러 가지 부형제, 예컨대 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 사용될 수 있다.

[0052] 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 사용될 수 있다. 상기 비수성용제, 현탁제는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르가 사용될 수 있다. 상기 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴이 사용될 수 있다.

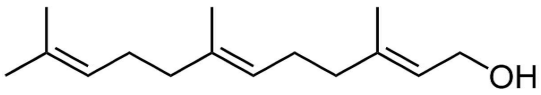
[0053] 상기 조성물은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 약학적으로 유효한 양이 투여될 수 있으며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0054] 상기 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0055] 상기 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 상이해질 수 있으며, 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으나, 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg의 양, 바람직하게는 0.05 내지 200 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0056] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 이들의 조합을 유효성분으로 포함하는 항암 보조용 조성물이 제공된다.

[0057] [화학식 1]

[0058] 

[0059] 상기 "항암 보조용 조성물"은 항암제의 항암효과를 개선, 향상 또는 증대시킬 수 있는 제제를 의미한다.

[0060] 예컨대, 상기 항암 보조제는 직접적으로 항암 활성을 나타내지 않으나, 항암제와 함께 사용될 경우, 상기 항암

제의 항암 효과를 개선, 향상 또는 증대시킬 수 있으며, 또는 항암제에 의한 부작용을 억제시킴으로써 결과적으로 항암 효과를 증대시키는 결과를 야기할 수 있다.

[0061] 다른 예로서, 농도의존적인 항암활성을 나타내는 제제를 그 자체로는 항암활성을 나타내지 않은 수준으로 항암제와 함께 사용할 경우, 상기 항암제의 항암효과를 개선, 향상 또는 증대시킬 수 있는 항암 보조제로서 사용할 수 있다. 상기 항암 보조제는 처리농도에 따라 항암제 또는 항암 보조제로서 사용할 수 있으며, 그 자체로는 항암활성을 나타내지 않는 처리농도 범위에서 항암 보조제로 사용할 수 있다.

[0062] 이하, 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 실시예에 관하여 상세히 서술하나, 하기 실시예에 의해 본 발명이 제한되지 아니함은 자명하다.

[0063] <u>실험준비</u>

[0064] 용한 실험동물은 6주령의 수컷 랫트(SD rat, 180-200g)로, 실험동물 사육장에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험 기간 중 고형사료와 물은 자유로이 섭취시켰으며 사육실의 온도(22 ± 2 ℃), 상대습도(60 ± 5%)와 명암은 12시간 주기를 유지하였다.

[0065] 각 그룹당 9마리씩 나누어 대조군을 제외한 나머지 그룹에는 임상에서 대표적으로 사용하는 화학약물인 시스플라틴(cisplatin)을 6 mg/kg의 농도로 단회 복강 내 주사 방법으로 투여하여 항암제에 의한 부작용을 유도하였다.

[0066] <u>실험예 1 : 5-HT 수용체 억제 활성 시험</u>

[0067] 항암제와 같은 세포독성 약물로 인한 구토는 장과 혈액, 뇌간중의 5-HT(5-hydroxytryptamine, 또는 세로토닌) 농도 증가와 연관되어 있다.

[0068] 세포독성이 있는 항암제는 장점막에 있는 장크롬친화성세포(enterochromaffin cells)의 5-HT 방출을 증가시킨다. 증가된 5-HT는 구심성 미주신경 말단의 5-HT_3 수용체와 결합하여 자극을 뇌간 또는 구토중추로 보내어 구토반사를 유발한다(Matsuki 1996).

[0069] 본 실험에서는 파르네솔 처리에 따른 유도전류 억제 활성을 평가하였다.

[0070] 5-HT의 전류 진폭은 미카엘리스-멘텐방정식(michaelis-menten equation)에 따라 나타내었으며, EC50(half maximal effective concentration) 및 힐계수(Hill coefficient)는 각각 6.8, 1.2였다.

[0071] 결절 뉴런에서 Acyclic terpene alcohol, 네롤리돌(nerolidol), 파르네솔, 리날로올(linalool) 및 그 이성질체의 5-HT 유도 반응에 대한 효과를 확인하였다.

[0072] 파르네솔의 IC50 값을 평가한 결과 trans, trans-파르네솔 및 racemic-파르네솔이 각각 2.7, 3.9μM 이었다.

[0073] 반면, 동일 조건에서 리날로올 및 monoterpene alcohol은 100μM의 농도에서도 5-HT의 유도전류를 억제하지 못하였다.

[0074] 각 화학물의 5-HT 유도전류 억제활성은 trans, trans-파르네솔, racemic-파르네솔, cis-네롤리돌, tran-네롤리돌 순으로 평가되었다(도 1).

[0075] 상기 결과는 파르네솔이 온단세트론과 마찬가지로 5-HT의 유도전류를 억제함으로써 항암제에 의해 유발되는 구토 등 부작용을 저해할 수 있음을 시사한다.

[0076] <u>실험예 2 : 오심 및 구토 억제 활성 측정</u>

[0077] 설치류들은 오심 및 구토 증상을 생리적으로 표현하지 못하여 이를 예방 또는 치료의 목적으로 규소 등이 함유된 미네랄 식이를 섭취함으로써 오심 및 구토의 증상을 완화하려는 행동적 관찰 소견을 보인다.

[0078] 본 행동 관찰의 목적으로 항암제 투여에 따른 식이 섭취 행동 관찰을 실시하였다.

[0079] 시스플라틴을 처리한 랫트에 파르네솔을 경구 투여하고 임상에서 대표적으로 발생할 수 있는 항암 부작용인 오심 및 구토에 대한 행동관찰을 실시하기 위하여 카올린(Kaolin) 식이를 공급하였다.

[0080] 비투여 대조군은 시스플라신 대신 식염수를 투여하고, 양성 대조군은 시스플라틴을 처리한 후 5-HT3 수용체 길항제인 온단세트론을 투여하였다.

[0081] 관찰 결과, 시스플라틴을 처리하고 1일 내지 2일 경과 후 랫트의 카올린 섭취량은 비투여 대조군과 비교하여 현

저히 증가한 반면(p<0.0001, RMANOVA), 온단세트론을 투여한 양성 대조군의 카올린 섭취량은 크게 변화하지 않았다.

[0082] 한편, 파르네솔(100, 500mg/kg p.o.)을 투여한 실험군은 양성 대조군과 마찬가지로 카올린 섭취량이 크게 증가하지 않았다.

[0083] 특히, 500mg/kg의 파르네솔을 투여한 실험군은 1일 및 2일 경과 후 음성 대조군과 비교하여 카올린 섭취량을 현저히 감소시켰으며(P<0.01), 파르네솔은 농도 의존적으로 카올린 섭취량의 증가를 억제하였다(도 2).

[0084] <u>실험예 3 : 체중, 음식 섭취량 및 물 섭취량 변화 측정</u>

[0085] 다른 항암제와 마찬가지로, 시스플라틴은 식욕감소를 유발하고, 음식 섭취량 및 체중 감소를 감소시키는 부작용을 나타낸다.

[0086] 파르네솔에 의한 부작용 억제 효과를 확인하고자, 시스플라틴을 처리한 랫트에 파르네솔을 투여하고 체중, 음식 섭취량, 물 섭취량을 측정하였다.

[0087] 시스플라틴은 랫트의 체중을 감소시켰으나, 파르네솔(100, 500mg/kg p.o.)을 투여한 실험군은 체중의 감소가 현저히 억제되었다.

[0088] 4일 경과 후 파르네솔 100mg/kg을 투여한 실험군의 체중은 86±2.4%, 파르네솔 500mg/kg을 투여한 실험군의 체중은 92±4.8% 수준으로 유지된 반면, 식염수를 투여한 음성 대조군의 체중은 83±2.2% 수준으로 측정되었다(도 3).

[0089] 반면, 온단세트론을 투여한 양성 대조군은 시스플라틴 처리에 따른 체중 감소를 억제하지 못하였다.

[0090] 또한, 파르네솔을 투여한 실험군의 음식 섭취량 및 물 섭취량은 음성 대조군과 비교하여 높은 수준으로 측정되었으나, 온단세트론을 투여한 양성 대조군은 물 섭취량은 증대시킨 반면, 음식 섭취량에는 거의 영향을 미치지 못하였다.

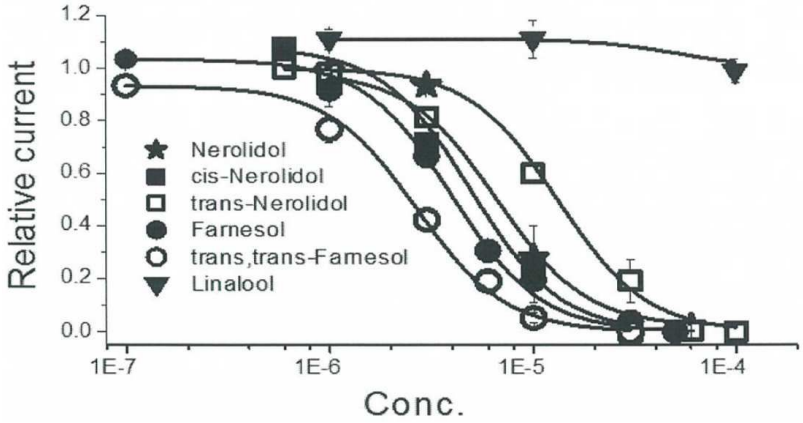
[0091] 상기 결과는 온단세트론이 시스플라틴 처리에 따른 체중감소 및 음식 섭취량 감소를 억제하지 못하는 반면, 파르네솔이 시스플라틴에 의한 부작용을 효과적으로 완화시킬 수 있음을 시사한다.

[0092] 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. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

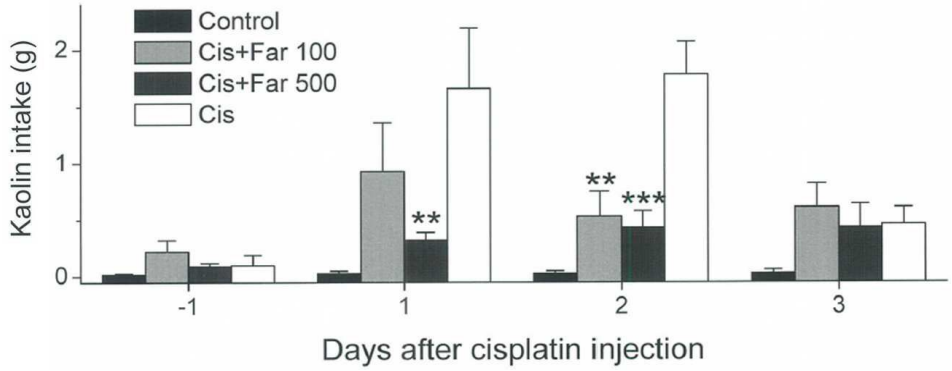
[0093] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

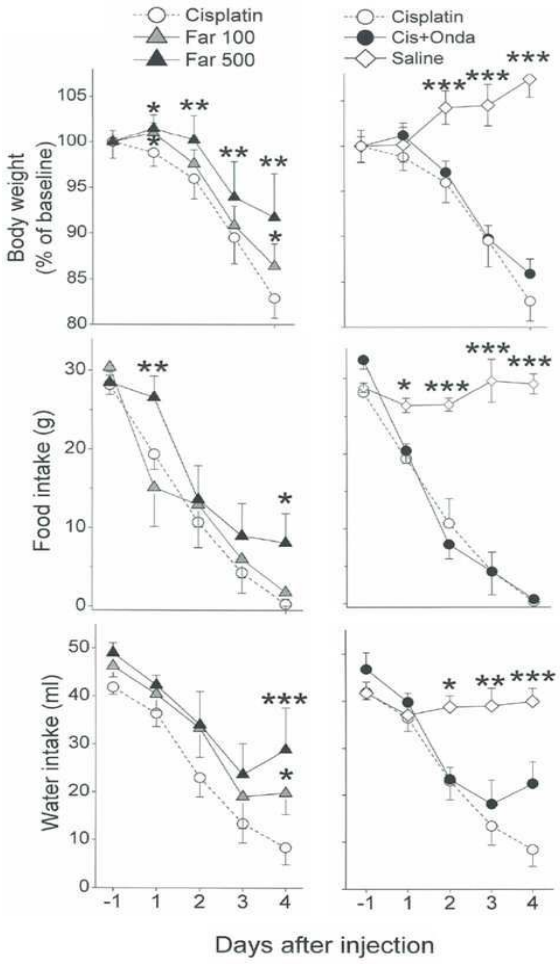
도면1



도면2


Control
Cis+Far 100
Cis+Far 500
Cis
Kaolin intake (g)
Days after cisplatin injection

도면3


Cisplatin
Far 100
Far 500
Cisplatin
Cis+Onda
Saline
Body weight (% of baseline)
Food intake (g)
Water intake (ml)
Days after injection