



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0034531
(43) 공개일자 2022년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/5415 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5415 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0117024

(22) 출원일자 2020년09월11일

심사청구일자 2020년09월11일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

리퓨어생명과학 주식회사

서울특별시 서대문구 연세로 50 ,비187엘호(신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

강석구

경기도 수원시 영통구 광고호수공원로 277, 101-202(중흥에스클래스)

최란주

서울특별시 서대문구 증가로 150, DMC2차 아이파크 104동 1203호

(74) 대리인

파도특허법인유한회사, 이재영

전체 청구항 수 : 총 11 항

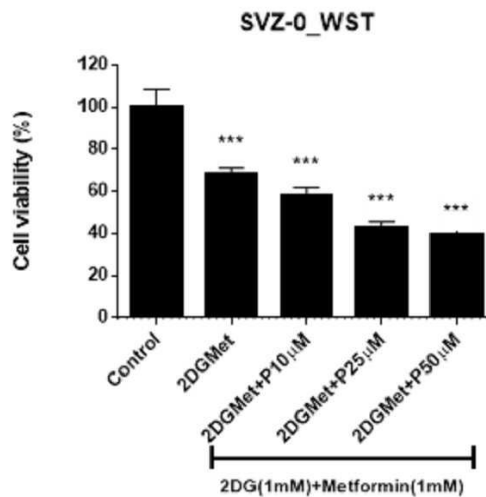
(54) 발명의 명칭 암의 기원 세포의 사멸용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 페르페나진(perphenazine)과, 바이구아나이드(biguanide)계 화합물 및 글루코스 흡수 억제제(glucose uptake inhibitor)를 유효 성분으로 포함하는, 암의 기원 세포의 사멸용 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 약학적 조성물은 암의 기원 세포를 특이적으로 사멸시켜 암을 효과적으로 개선 또는 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 더 나아가서는 암의 발병 자체를 예방하거나, 암의 재발 또한 예방할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/19 (2013.01)
A61K 31/7004 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711112182
과제번호	NRF-2019R1A2C3004155
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	교모세포종 발암 기원세포의 특이적 신호전달체계 규명 및 치료 표적 발굴
기 여 율	1/3
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711119610
과제번호	NRF-2020M3E5E2037960
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	원천기술개발사업
연구과제명	신경교종 발암기원세포를 표적으로 하는 혁신 신약 타겟 검증 및 유효성 평가 시스

템 구축

기 여 율	1/3
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.07.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711121356
과제번호	2020M2D9A2092372
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	첨단방사선융합치료기술개발(R&D)
연구과제명	난치성 뇌암의 방사선치료 병합 약물 발굴을 위한 다중 모니터링 시스템 개발
기 여 율	1/3
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.07.31 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

- (1) 페르페나진(perphenazine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
 (2) 바이구아나이드(biguanide)계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
 (3) 글루코스 흡수 억제제(glucose uptake inhibitor) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효 성분으로 포함하는 암의 기원 세포의 사멸용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 바이구아나이드계 화합물은 메트포민(metformin), 펜포민(phenformin), 부포민(buformin) 및 N-(N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카바미도일)피롤리딘-1-카복시마이다마이드(N-(N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamimidoyl)pyrrolidine-1-carboximidamide)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 글루코스 흡수 억제제는 2-데옥시-D-글루코스(2-deoxy-D-glucose), 3-브로모피루베이트(3-bromopyruvate), 3-브로모-2-옥소프로피오네이트-1-프로필 에스터(3-bromo-2-oxopropionate-1-propyl ester), 5-티오글루코스(5-thiogluucose) 및 디클로로아세트산(dichloroacetic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 암은 뇌암, 난소암, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소 세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종 또는 척수 종양인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 암의 기원 세포는 뇌암의 기원 세포인, 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 뇌암의 기원 세포는 뇌실하 영역(subventricular zone, SVZ) 세포 또는 상기 뇌실하 영역으로부터 이동한 세포인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 암의 발병 또는 암의 재발을 예방하기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 8

- (1) 페르페나진(perphenazine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- (2) 바이구아나이드(biguanide)계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- (3) 글루코스 흡수 억제제(glucose uptake inhibitor) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효 성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 바이구아나이드계 화합물은 메트포민(metformin), 펜포민(phenformin), 부포민(buformin) 및 N-(N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카바미미도일)피롤리딘-1-카복시마이드(N-(N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamimidoyl)pyrrolidine-1-carboximidamide)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 글루코스 흡수 억제제는 2-데옥시-D-글루코스(2-deoxy-D-glucose), 3-브로모피루베이트(3-bromopyruvate), 3-브로모-2-옥소프로피오네이트-1-프로필 에스터(3-bromo-2-oxopropionate-1-propyl ester), 5-티오글루코스(5-thiogluucose) 및 디클로로아세트산(dichloroacetic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 암은 뇌암, 난소암, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervous system) 종양, 1차 CNS 림프종 또는 척수 종양인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 기원 세포를 사멸시켜 암을 근본적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 암의 발병 또는 재발 또한 예방할 수 있는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암이란 개체의 필요에 따라 규칙적이고 절제 있는 증식과 억제를 할 수 있는 정상 세포와 달리 조직 내에서 필요한 상태를 무시하고 무제한의 증식을 하는 미분화 세포로 구성된 세포 덩어리로서 종양이라고도 한다. 이러한 무제한의 증식을 하는 암 세포는 주위의 조직으로 침투하고 더 심각한 경우는 신체의 다른 기관으로 전이가 되어 심각한 고통을 수반하고 결국 죽음을 초래하는 난치병이다.

[0003] 미국 암 협회(American Cancer Society) 자료에 따르면 2007년 한해 세계적으로 새로이 암 진단을 받은 환자는 1200만 명 이상이며 사망자는 760만 명으로 매일 약 2만 명씩 암으로 사망하는 것으로 보고되었다. 우리나라의 경우 2006년 통계청 보고에 따르면 암으로 인한 사망이 사망원인 1위를 차지하였다. 따라서, 암 발생 및 투병으로 인한 정신적, 육체적 고통의 감소와 삶의 질 향상을 위해 치료 효과가 우수한 종양 치료제의 개발이 절실히 요구된다.

[0004] 그러나 많은 노력에도 아직까지 정상 세포가 어떠한 기전을 거쳐 암 세포로 형질전환이 되는 지에 대해서는 정확하게 규명되지는 않았으나, 환경 요인, 화학 물질, 방사선, 바이러스 등 외적 요인 및 유전 인자, 면역학적

요인 등의 내적 요인 등이 복잡하게 얽혀 결과적으로 암이 발생한다. 암의 발생에 관련되는 유전자에는 종양형성 유전자(oncogenes)와 종양억제 유전자(tumor suppressor genes)가 있는데, 이들 사이의 균형이 위에서 설명한 내적 혹은 외적 요인들에 의해 무너질 때 암이 발생하게 된다.

[0005] 암은 혈액암과 고형암으로 크게 분류되며, 폐암, 위암, 유방암, 구강암, 간암, 자궁암, 식도암, 피부암 등 신체의 거의 모든 부위에서 발생하며, 이들의 치료방법으로 최근 글리벡 또는 허셉틴과 같은 소수의 표적 치료제가 특정암의 치료에 이용되고 있으나 현재까지는 수술이나 방사선 요법 및 세포증식을 억제하는 화학요법제를 이용한 항암제 치료가 주된 방법이다. 그러나 표적 치료제가 아니기 때문에 기존 화학요법제의 가장 큰 문제는 세포독성으로 인한 부작용과 약제 내성으로써, 항암제에 의한 초기의 성공적인 반응에도 불구하고 결국에는 치료가 실패하게 되는 주요 요인이다. 따라서, 이러한 화학요법제의 한계를 극복하기 위해서는 항암작용 기전이 명확한 표적 치료제 개발이 지속적으로 필요하다.

[0006] 한편, 신경교종(glioma)은 원발성 뇌 종양(primary brain tumor)의 60%를 차지하는 종양으로서, 발생 빈도가 높고 치료가 어려워, 현재까지도 방사선 치료 외엔 특별한 치료법이 없는 악성 종양에 해당한다. 그 중 가장 악성으로 분류되고 있는 교모세포종(glioblastoma, GBM)의 경우, 다른 암과 비교하였을 때 방사선 및 항암제 치료에 대한 저항성이 매우 높아 일단 진단되면 생존 기간이 1년에 불과하므로, 각 환자의 발생 기원과 과정에 대한 적절한 진단 및 이해가 중요하다.

[0007] 또한, 상기 뇌 종양의 경우, 뇌혈관 장벽(Brain Blood Barrier)이 존재하기 때문에 치료를 위한 약물 전달이 목적하는 뇌 부위로 전달되기 어려울 뿐만 아니라, 상대적으로 뇌신경 생물학에 대한 이해가 부족하여 치료제 개발이 활발하지 못한 것이 현실이다. 더욱이, 교모세포종은 다른 뇌 종양과 비교해볼 때 공격적 변이(aggressive variant)를 나타내어, 이를 빠른 시일 내에 치료하지 않으면 몇 주 이내에 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

[0008] 따라서, 교모세포종의 치료에는 외과적 처치 이외에 방사선 치료 및 화학 약물 치료가 함께 수행되고 있으나, 상기 치료는 내성 변이의 발생, 종양줄기세포에 의한 재발 등의 원인으로 인하여 완벽한 치료법이 없다.

[0009] 최근에 상기 교모세포종의 기원 세포가 뇌실하 영역의 세포와 상기 뇌실하 영역으로부터 이동한 세포에 해당한 것을 밝혀진 바 있다(대한민국 공개특허 제10-2019-0095074호). 따라서 교모세포종의 효과적인 치료를 위하여서는, 발생 기원에 대한 초기 진단과 이해 및 그에 기반한 새로운 치료법을 개발하여야 할 필요성이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 일 목적은 암의 기원 세포를 사멸시켜 암을 근본적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 암의 발병 또는 재발을 예방할 수 있는 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0011] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 암의 기원 세포의 사멸용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0014] 본 발명에서 제공하는 약학적 조성물은,

[0015] (1) 페르페나진(perphenazine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

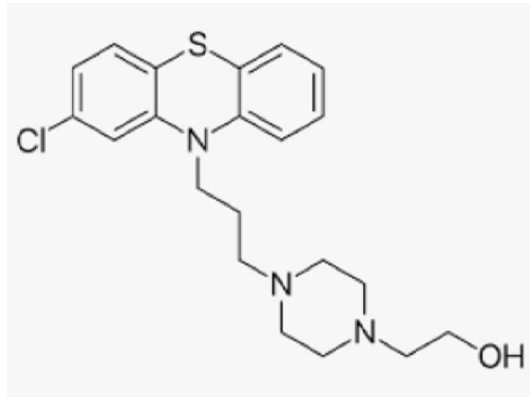
[0016] (2) 바이구아나이드(biguanide)계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0017] (3) 글루코스 흡수 억제제(glucose uptake inhibitor) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효 성분으로 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명에서 상기 "페르페나진(perphenazine)"은 정신 안정제로 도파민 3 수용체의 길항제(dopamine 3 receptor antagonist)에 속한다. 상기 페르페나진은 하기 화학식 1의 구조로 표시되며, 화합물 명은 2-클로로-10-{3-[1-(2-하이드록시에틸)-4-피페라진일]프로필}페노티아진(2-chloro-10-{3-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperazinyl]propyl}phenothiazine)에 해당한다. 상기 페르페나진은 쉐링 사(Schering Co.)로부터 트릴라폰®

(Trilafon®)이라는 상표명 하에 구입 가능하다.

[화학식 1]



본 발명에서 상기 바이구아나이드(biguanide)계 화합물은 바이구아나이드 계열 당뇨병 치료제로, 본 발명에서 구체적인 예로는 메트포민(metformin), 펜포민(phenformin), 부포민(buformin) 또는 N-(N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)카바미도일)피롤리딘-1-카복시마이드아마이드(N-(N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbamimidoyl)pyrrolidine-1-carboximidamide, "IM156"이라 함) 등일 수 있으나, 세포 내 에너지 생성을 방해하여 영양 결핍 유사 상태를 유도하는 바이구아나이드 계열 화합물이라면 제한없이 포함될 수 있다.

본 발명에서 상기 글루코스 흡수 억제제(glucose uptake inhibitor)는 2-데옥시-D-글루코스(2-deoxy-D-glucose), 3-브로모피루베이트(3-bromopyruvate), 3-브로모-2-옥소프로피오네이트-1-프로필 에스터(3-bromo-2-oxopropionate-1-propyl ester), 5-티오글루코스(5-thioglucose) 또는 디클로로아세트산(dichloroacetic acid) 등일 수 있으나, 체내에서의 글루코스 대사를 억제하는 성분이면 제한없이 포함될 수 있다.

본 발명에서 상기 페르페나진, 바이구아나이드 계열 화합물 및 글루코스 흡수 억제제 각각에 있어서 약학적으로 허용 가능한 염 형태를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산과 상기 페르페나진, 상기 바이구아나이드 계열 화합물 또는 상기 글루코스 흡수 억제제의 산부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.

본 발명에서 상기 염 형태는 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 페르페나진, 바이구아나이드 계열 화합물 또는 글루코스 흡수 억제제 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유기염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물에서 상기 페르페나진, 바이구아나이드 계열 화합물 및 글루코스 흡수 억제제 중 임의의 두 화합물은 1:0.001 내지 1:1000, 바람직하게는 1:0.01 내지 1:100, 더욱 바람직하게는 1:0.1 내지 1:10의 몰 농도비로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 약학적 조성물은 암 세포의 기원 세포를 특이적으로 사멸시켜 암을 효과적으로 개선 또는 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 더 나아가서는 암의 발병 자체를 예방하거나, 암의 재발 또한 예방할 수 있다.

본 발명에서 상기 "암"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장으로 특징지어진 생리적 상태를 나타내거나 가리키는 것으로, 그 발생 부위에 따라 뇌암, 난소암, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광

암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervous system) 종양, 1차 CNS 림프종 또는 척수 종양일 수 있고, 바람직하게는 뇌암, 보다 바람직하게는 신경 교종 또는 교모세포종일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 본 발명에서 상기 "암의 기원 세포"란 암을 일으키는 돌연변이를 가진 기원 세포를 의미하는 것으로, 본 발명의 목적 상 상기 암의 기원 세포는 뇌암 기원 세포일 수 있다.

[0030] 본 발명에서 상기 "뇌암 기원 세포"는 뇌실하 영역의 세포 또는 그 유래의 세포로 상기 뇌실하 영역에서부터 이동한 세포일 수 있고, 바람직하게는 뇌실하 영역의 성상교세포 대(astrocytic ribbon) 세포 또는 그 유래의 세포일 수 있으며, 보다 바람직하게는 뇌실하 영역의 성상교세포 대의 성상교세포-유사 신경 줄기 세포(astrocyte-like neural stem cells) 또는 그 유래의 세포일 수 있다.

[0031] 본 발명에서 상기 "뇌실하 영역(subventricular zone)"이란, 측뇌실(lateral ventricle)의 측벽(lateral wall)에 뇌실막층과 거의 맞닿은 곳에 위치하는 영역으로, 증식하는 세포들은 뇌실하 영역에 많이 모여 있을 뿐만 아니라, 다양한 성숙단계에 있는 다양한 종류의 신경계열 세포들로 구성되어 있다는 특징이 있다.

[0032] 보다 상세하게, 본 발명에서 상기 뇌암 기원 세포는 뇌암 세포와 TERT 1,295,228 C>T(C228T) 및 TERT 1,295,250 C>T(C250T) 중 적어도 하나의 돌연변이를 공유할 수 있고, 상기 뇌암 기원 세포에서 측정된 상기 TERT 1,295,228 C>T(C228T) 및 TERT 1,295,250 C>T(C250T) 중 적어도 하나의 돌연변이의 발현 수준(변종 대립 유전자의 빈도)이 상기 뇌암 세포에서 측정된 상기 TERT 1,295,228 C>T(C228T) 및 TERT 1,295,250 C>T(C250T) 중 적어도 하나의 돌연변이의 발현 수준(변종 대립 유전자의 빈도) 보다 낮을 수 있다.

[0033] 또한, 본 발명에서 상기 뇌암 기원 세포는 뇌암 세포와 EGFR(Epidermal growth factor receptor) 돌연변이, TP53(Tumor protein p53) 돌연변이, PTEN(Phosphatase and tensin homolog) 돌연변이, 및 Rb1(Retinoblastoma 1) 돌연변이로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 1종 이상의 돌연변이를 공유할 수 있고, 상기 뇌암 기원 세포에서 측정된 상기 돌연변이의 변종 대립 유전자의 빈도 또는 복제수 변이가 상기 뇌암 세포에서 측정된 변종 대립 유전자의 빈도 또는 복제수 변이보다 작을 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 일반적으로 사용되는 항암제를 추가로 더 포함하여 항암 효과를 보다 향상시킬 수 있다. 여기서 상기 항암제로는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맙, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 마시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맙, 게피티니브, 보르테조미, 수니티닙, 파조파닙, 토세라닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 세막사닙, 티보자닙, 포나티닙, 카보잔티닙 카보플라틴, 소라페닙, 렌바티닙, 베마시주맙, 시스플라틴, 세톡시맙, 비스큐알분, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겐투주맙오조가마이신, 이브리투모맙티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레블린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀름 키토산, 쟈시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토티렉세이트, 우라실, 시타라빈, 5-플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 케페시타빈, 데시타빈, 머캅토프린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모피, 랄티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시플리무스, 데모줄로마이드, 부셀판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 펠파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토라톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 올라파립, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스트라톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴, 보리노스텐, 엔티노스텐 및 카르무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명에서, "예방"은 본 발명의 약학적 조성물을 이용하여 암 증상을 차단하거나, 암 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0036] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0037] 본 발명의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구

투여 시에는 결합제, 활탁제, 봉해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다.

[0039] 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.

[0040] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.

[0042] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[0043] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 담당자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.

발명의 효과

[0044] 본 발명의 약학적 조성물은 암의 기원 세포를 특이적으로 사멸시켜 암을 효과적으로 개선 또는 치료할 수 있을 뿐만 아니라, 더 나아가서는 암의 발병 자체를 예방하거나, 암의 재발 또한 예방할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 실시예 1에서 교모세포종의 기원 세포인 뇌실하 영역 세포(SVZ)에 페르페나진(P)(10 μ M, 25 μ M, 50 μ M), 2-데옥시-D-글루코스(2DG)(1 mM) 및 메트포민(Met)(1 mM)을 병용하여 처리한 후 세포 생존율의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 2에서 교모세포종의 기원 세포인 뇌실하 영역 세포(SVZ)에 페르페나진과 2-데옥시-D-글루코스 및 메트포민을 농도 별로 병용하여 처리한 후 세포 생존율의 변화를 측정된 WST 어썬이 결과를 바탕으로 용량-반응 매트릭스 (dose-response matrix)를 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 2에서 교모세포종의 기원 세포인 뇌실하 영역 세포(SVZ)에 페르페나진과 2-데옥시-D-글루코스 및 메트포민을 농도 별로 병용하여 처리한 후 세포 생존율의 변화를 측정된 WST 어썬이 결과를 바탕으로 블리스 시너지 스코어(Bliss synergy score)를 측정된 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0048] 실시예

[0050] [준비에 1] 암 기원 세포의 준비

[0051] 대한민국 공개특허 제10-2019-0095074호와 동일한 방법으로 마우스 교모세포종 모델을 구축하였다. 구체적으로는 LoxP-Stop-LoxP EGFRviii 마우스(FVB strain)와 LoxP-Stop-LoxP-tdTomato 마우스(C57BL/6)를 교배하여 얻어진 LoxP-Stop-LoxP EGFRvii f/+;LoxP-Stop-LoxP tdTomato f/+ 마우스에, 크리스퍼 (CRISPR-Cas9) 기술을 이용하여 프로테인53 (protein 53; P53)과 포스파타제 및 텐신 호모로그 (phosphatase and tensin homolog; PTEN) 유전자가 선택적으로 제거 혹은 변이되도록 하여 마우스 교모세포종 모델을 구축하였다. 마우스 모델 구축 14주 경과 시 마우스를 안락사 시킨 후 뇌를 적출하였다. 적출된 마우스 뇌로부터 교모세포종의 기원에 해당하는 뇌실하 영역 (subventricular zone, SVZ)과 상기 뇌실하 영역에서 세포가 이동한 꼬리 피질 (caudal cortex) 부위를 분리하였다. 뇌실하 영역 (SVZ) 조직과 뇌실하 영역에서 세포가 이동한 꼬리 피질 (caudal cortex) 조직에 각각 MEM/영양 혼합물 F-12 (DMEM/F-12; Mediatech)를 추가한 후 메스를 사용하여 분리시켰다. 이후에, 분리된 시료는 100-um 나일론 메쉬 세포 여과기(BD Falcon, Franklin Lakes, NJ, USA)에 통과시켰다. 세포 부유물은 DEME/F-12에서 2회 세척하였고, 1 x B27 보체(Invitrogen, San Diego, CA, USA), 20ng/ml의 염기성 섬유아세포 성장 인자(bFGF; Sigma, St. Louis, MO, USA), 20ng/ml의 상피세포 성장인자(EGF; Sigma) 및 50 U/ml의 페니실린 50mg/ml의 스트렙토마이신을 포함하는 완전한 배지(DMEM/F-12)에서 배양하였다.

[0053] [실시에 1] 페르페나진, 메트포민 및 2-데옥시-D-글루코스의 암 기원 세포의 사멸의 시너지 효과(1)

[0054] 교모세포종의 기원 세포인 뇌실하 영역 세포(SVZ)를 96웰 플레이트(96 well plate)에 10,000세포/웰씩 접종하고, 24시간 배양 후 페르페나진(perphenazine), 메트포민(metformin) 및 2-데옥시-D-글루코스(2-deoxyglucose)를 농도별로 병용하여 처리한 배지를 추가하였다. 그 다음에 72 시간 배양한 다음 WST 시약 (D-PlusTM CCK cell viability assay kit, 동인LS)를 넣고 2시간 더 배양하고 450nm에서 흡광도를 측정하여 대조군 (control) 대비 %를 계산해 각 군의 처리에 따른 세포 생존율을 측정하였다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0055] 도 1에서 보는 바와 같이, 교모세포종의 발암 기원 세포인 뇌실하 영역 세포에 메트포민 및 2-데옥시-D-글루코스를 병용 처리한 경우에 비하여, 페르페나진과 함께 병용 처리한 경우 세포 생존율이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[0057] [실시에 2] 페르페나진, 메트포민 및 2-데옥시-D-글루코스의 암 기원 세포의 사멸의 시너지 효과(2)

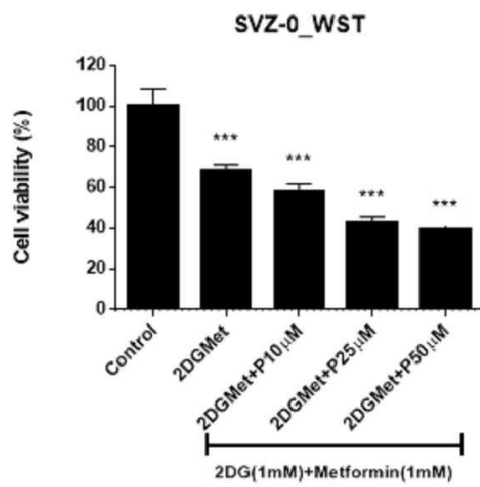
[0058] 상기 실시예 1에서 수행된 교모세포종의 기원 세포인 뇌실하 영역 세포(SVZ)에 대한 WST 어췌이 실험 결과를 바탕으로 시너지파인더(SynergyFinder) 프로그램의 블리스 모델(Bliss model) 알고리즘을 이용하여 페르페나진, 메트포민 및 2-데옥시-D-글루코스 세가지 약물의 암 기원 세포의 사멸에 대한 병용 효과를 예측해 그 결과를 도 2 및 3에 나타내었다. 단, 하기 블리스 시너지 스코어(Bliss synergy score)는 참고문헌 (Aleksandr et al. SynergyFinder: a web application for analyzing drug combination dose-response matrix data. Bioinformatics, 33, 15, 2017, 2413-2415)에 근거하여 수행되었다.

[0059] 병용되는 각 약물의 농도 조합을 4x4 로 적용하여 블리스 모델(Bliss model)에 의해 예측되는 값과 실제 값의 차이가 클수록 0보다 높은 값을 가지게 된다. 도 2 및 3에서 보는 바와 같이, 페르페나진과 메트포민 및 2-데옥시-D-글루코스의 조합의 경우 각 농도에 있어 대체적으로 +값인 붉은 색을 나타내었고, 블리스 시너지 스코어는 14.433으로 계산되었는 바, 이들 세 약물의 조합에 따른 암 기원 세포의 사멸에 시너지 효과가 부여됨을 확인할 수 있었다.

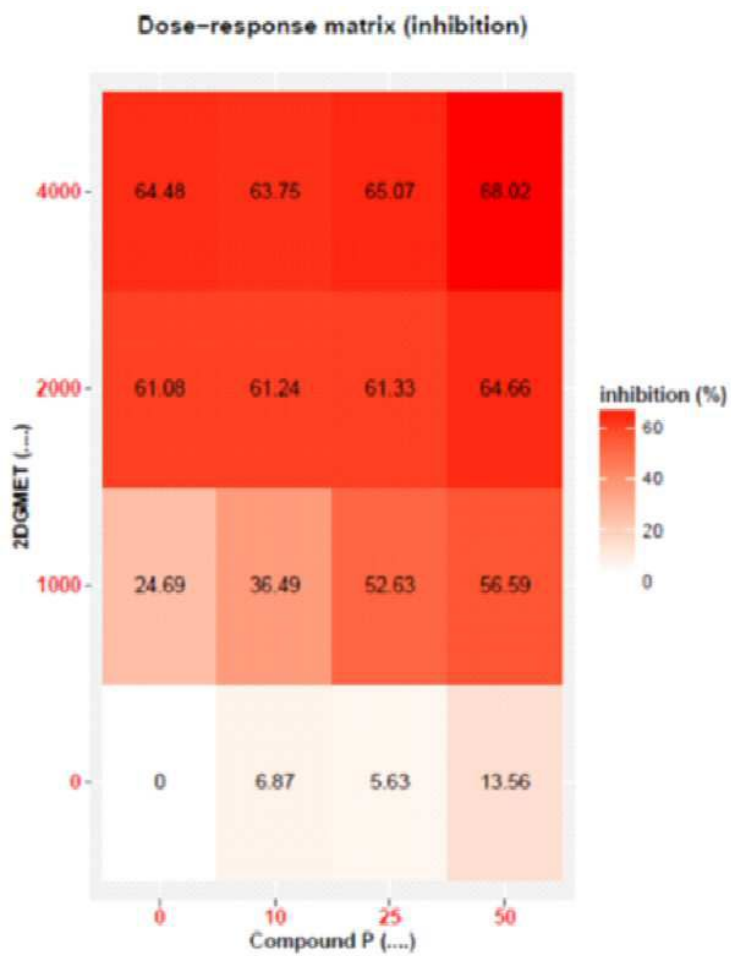
[0061] 이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

