



등록특허 10-2205656



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월21일

(11) 등록번호 10-2205656

(24) 등록일자 2021년01월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/352 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2013.01)

A61K 33/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0089351

(22) 출원일자 2018년07월31일

심사청구일자 2018년07월31일

(65) 공개번호 10-2019-0141554

(43) 공개일자 2019년12월24일

(30) 우선권주장

1020180068401 2018년06월14일 대한민국(KR)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170080390 A*

JP2012041314 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

하윤

서울특별시 서대문구 연세로 50-1 연세의료원 의과대학 신경외과학교실

오진수

인천광역시 남구 소성로 120, 105동 1602호(학익동, 동아풍림아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이재영

전체 청구항 수 : 총 3 항

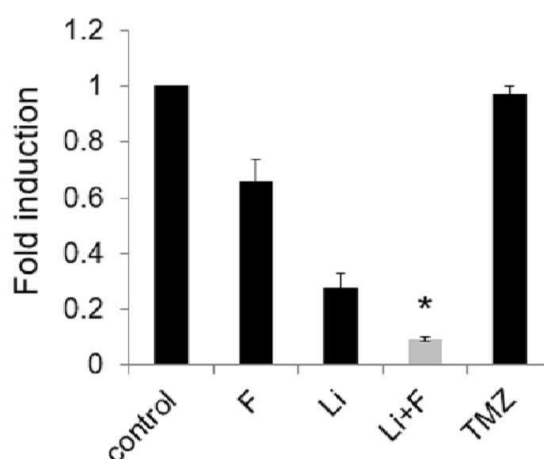
심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 랩단 디테르펜(labdan diterpene) 및 리튬 염(lithium salt)을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물로서, 암 세포 및 암 줄기세포의 증식 또는 성장을 효과적으로 저해함으로써, 암을 예방 및/또는 치료할 수 있으며, 항암제의 감수성을 현저하게 증진시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

김용보

경기도 고양시 덕양구 용현로 10, 504동 1403호(행
신동, 무원마을5단지아파트)

차려화

서울특별시 마포구 고산길 16, 303호

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

포스콜린(forskolin) 및 리튬 카보네이트를 유효 성분으로 포함하는, 테모졸로마이드(Temozolomide) 내성 뇌암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

포스콜린(forskolin) 및 리튬 카보네이트를 유효 성분으로 포함하는, 뇌암에서의 테모졸로마이드(Temozolomide) 감수성 증진용 약학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

포스콜린(forskolin) 및 리튬 카보네이트를 유효 성분으로 포함하는, 뇌암에서의 테모졸로마이드(Temozolomide)

치료로 인한 운동 능력 저하의 개선용 약학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 암 중에서도 특히 뇌종양 세포의 성장을 효과적으로 억제하여 뇌종양을 예방 또는 치료할 수 있는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암 조직 내의 적은 부분을 차지하는 소수의 세포로서, 정상줄기세포처럼 자가 재생 능력(self-renewal), 다른 세포로 분화할 수 있는 능력을 가지는 암 줄기세포(cancer stem cell)에 대한 가설은 수십 년 전부터 보고되어 왔고, 1997년 급성골수구성백혈병에서 그 존재가 명확히 입증되었으며, 2004년에 뇌 암에서도 그 존재가 입증되었다. 암줄기세포는 암의 종류에 따라 CD133, CD15, CD44, L1CAM, CD49f, A3B5, 및 EGFR과 같은 세포 표면에 다양한 마커를 발현한다고 알려져 있다. 그러나 이러한 마커들의 발현은 세포분열 주기나 환경 조건에 따라 다양하게 변화하므로, 암줄기세포의 줄기세포와 유사한 능력(stem-like function)이 암줄기세포를 다른 암세포들과 구분하기에 더욱 적절한 특성으로 알려져 있다. 암줄기세포는 다른 암세포와는 달리 휴지기 상태에 있으나, 항암치료에 의해 작아진 종양은 소수 잔존하는 암줄기세포에 의해 다시 재발하게 된다. 다른 암세포와 달리 암줄기세포는 세포주기 중 휴지기에 있으므로 항암제의 공격에 저항하여 소수로 살아남아 있다가 환경이 좋아지면 다시 증식하여 재발을 일으키는 것이다. 따라서 암줄기세포는 항암치료에 대하여 높은 저항성을 보인다.

[0003] 암 줄기세포는 또한 종양의 개시 및 전이를 위한 능력으로써 EMT 표지자를 발현한다. 상피-중간엽 전환(epithelial-mesenchymal transition; EMT)은 정상적 배아 발달 과정에서 발생하는 현상으로, 세포가 상피성 세포의 표현형을 잃어버리고 이동성이 높은 중간엽성 세포의 표현형으로 전환되는 과정으로써 암의 전이에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 더욱이 암의 전이 개시 세포(metastasis-initiating cell; MIC)는 암줄기세포의 하위 집단 내에 존재한다고 보고된 바 있으며, 암줄기세포는 이차적인 종양을 생성하기 위해 종양 개시 능력을 가지고 있다.

[0004] 한편, EGFR(epidermal growth factor receptor)은 다양한 조직에서 발현하는 세포막 단백질로서, EGFR의 과발현은 세포의 성장과 악성화를 촉진시킨다고 알려져 있다. STATs(signal transducers and activators of transcription)은 사이토카인과 EGF(epidermal growth factor)를 포함하는 성장 인자와 같은 리간드에 의해 활성화되는 전사인자이다. 최근 STATs의 지속적인 활성화가 많은 암세포와 암 조직에서 관찰된다고 보고되고 있으며, 이중 STAT3는 가장 활성화된 전사인자로 알려져 있다. 세포질에 존재하는 cytosolic STAT3 단백질은 활성화된 수용체로 이동하여 인산화효소에 의해 티로신 잔기(Tyr705)가 인산화되어 활성화된다. 활성화된 STAT3는 호모다이머(homodimer) 또는 헤테로다이머(heterodimer)를 형성한 후 핵으로 이동하여 세포 증식(cell proliferation), 형질전환(transformation), 세포사멸(apoptosis)과 관련된 유전자들의 전사를 조절한다.

[0005] RRAD(Ras-related associated with diabetes)는 Ras-related GTPase로서, 다른 Ras-related GTPase와 다른 특성들을 가진다. 즉, 프레닐레이션(prenylation) 모티프, GTP 결합 도메인(GTP-binding domain), 그리고 NH₂-COOH 말단 연장과 같은 도메인이 결핍되어 있다. 이전 연구들에 의하면, RRAD의 발현은 암의 악성화와 관련이 있고, RRAD는 nm23 또는 GCIP와 같은 암 억제 인자(tumor suppressor)와 직접적으로 결합함으로써 이들의 기능

을 억제한다고 보고되었다. 그러나 상기 결과들로는 암의 발생과 치료에 대해 저항성을 나타냄에 있어서 RRAD의 역할을 충분히 설명할 수 없으며, 특히 비정상적인 STAT3의 활성화에 대한 RRAD의 역할은 아직 밝혀진 바가 없다.

[0006] 한편, 교모세포종(Glioblastoma) 또는 다형성교모세포종(Glioblastoma multiforme; GBM)은 뇌암의 약 12~15%를 차지하는 가장 일반적인 악성 뇌암으로, WHO(World Health Organization)의 암 악성도에 따른 I ~ IV의 등급 시스템에서 교모세포종은 성장속도가 매우 빠르고 위험한 잠재력을 지닌 가장 악성도가 높은 종양으로서 IV 등급으로 분류된다.

[0007] 악성 뇌암인 교모세포종의 치료법으로는 현재 테모졸로마이드(Temozolomide)가 유일한 경구용 항암제로 알려져 있으나, 대부분의 환자에서 약물에 대한 내성이 일어나며 내성이 일어난 후에는 더 이상 치료 방안이 없는 실정이다. 따라서 테모졸로마이드 내성이 일어나는 원인 규명을 통해 테모졸로마이드 내성 교모세포종에 대한 치료제 개발이 시급하다.

(선행문헌 1) 한국 공개특허 제 10-2017-0080390호

(선행문헌 2) 일본 공개특허 제 2012-041314호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 일 목적은 암 중에서도 특히 뇌종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 암 줄기세포, 바람직하게는 뇌종양 줄기세포의 성장 억제용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 항암제의 감수성 증진용 약학적 조성물에 관한 것이다.

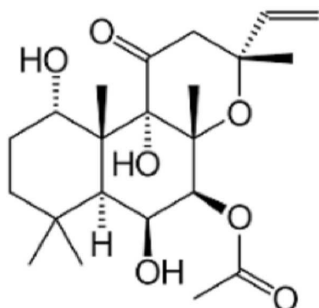
[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 항암 치료로 인한 운동 능력 저하의 억제용 약학적 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 랩단 디테르펜(labdane diterpene) 및 리튬 염(lithium salt)을 유효 성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0013] 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜으로는 하기 화학식 1로 표시되는 (3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-트리하이드록시-3,4a,7,7,10a-펜타메틸-1-옥소-3-비닐도데카하이드로-1H-벤조[f]크로멘-5-일 아세테이트 ((3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-Trihydroxy-3,4a,7,7,10a-pentamethyl-1-oxo-3-vinyldodecahydro-1H-benzo[f]chromen-5-yl acetate)인 포스콜린(forskolin), 이의 유도체(derivative) 또는 이의 유사체(analog)일 수 있으며, 바람직하게는 포스콜린(forskolin)일 수 있다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 또한, 본 발명에서 상기 리튬 염으로는 리튬 클로라이드, 리튬 카보네이트, 리튬 설페이트 또는 이들의 조합일 수 있으며, 바람직하게는, 상기 리튬 카보네이트(Li_2CO_3)일 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬염은 1:1~1000의 몰비로 사용될 수 있고, 바람직하게는 1:2~200 또는 1:10~100의 몰비로 사용될 수 있다.

- [0018] 본 발명에서 예방 또는 치료의 대상이 되는 암의 종류는 특별히 제한하지 않으나, 예를 들면, 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 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, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있고, 바람직하게는 뇌종양일 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜 중에서도 특히 포스콜린과 상기 리튬 염 중에서 특히 리튬 카보네이트를 병용 투여할 경우, 암 세포, 바람직하게는 뇌종양 세포의 증식을 효과적으로 억제하여 뇌종양을 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 랩단 디테르펜(labdane diterpene) 및 리튬 염(lithium salt)을 유효 성분으로 포함하는 암 줄기세포의 성장 억제용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 (3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-트리하이드록시-3,4a,7,7,10a-펜타메틸-1-옥소-3-비닐도데카하이드로-1H-벤조[f]크로멘-5-일 아세테이트 ((3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-Trihydroxy-3,4a,7,7,10a-pentamethyl-1-oxo-3-vinyldodecahydro-1H-benzo[f]chromen-5-yl acetate)인 포스콜린, 이의 유도체(derivative) 또는 이의 유사체(analog)일 수 있으며, 바람직하게는 포스콜린일 수 있다.
- [0023] 본 발명에서 상기 리튬 염으로는 리튬 클로라이드, 리튬 카보네이트, 리튬 설페이트 또는 이들의 조합일 수 있으며, 바람직하게는, 상기 리튬 카보네이트(Li₂CO₃)일 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬염은 1:1~1000의 몰비로 사용될 수 있고, 바람직하게는 1:2~200 또는 1:10~100의 몰비로 사용될 수 있다.
- [0025] 일반적으로 "암 줄기세포"란 줄기세포 특유의 능력인 자가재생이나 분화능력을 가지고 있는 포괄적인 의미의 암 세포를 의미한다.
- [0026] 상기 "암"은 포유류에서 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장으로 특징 지어진 생리적 상태를 나타내거나 가리킨다. 본 발명에서 치료 및 예방 대상이 되는 암은 그 발생 부위에 따라 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 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, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있으며, 바람직하게는 뇌종양일 수 있고, 종양의 분화 및/또는 증식 등 암의 진행이 본 발명에서 기술하는 암 줄기세포에 의존적인 암의 종류라면 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 이러한 암 세포로 분화할 수 있는 암 줄기세포는 악성 종양 조직 내에 1~2% 정도로 존재하며 정상줄기세포의 특성인 자가 복제 능력 (self-renewal)과 다른 세포로 분화 할 수 있는 전분화능(pluripotent)을 가지고 있으나 자가 조절 기능에 이상이 있어 세포분열 활성화로 세포 수를 증가하게 되고 스스로 악성 종양 세포로 분화하는 것으로 보고되었다.
- [0028] 1997년 백혈병에서 암 줄기세포(cancer stem cell)의 존재가 밝혀진 이래로 (Blood, 1997), 유방암 (PNAS, 2003), 뇌종양 (Nature, 2004), 전립선암 (Cancer Res, 2005), 대장암 (Nature, 2007), 흑색종 (Nature, 2008)에서도 암 줄기세포가 존재한다는 증거들이 제시되었고, 종양에 포함되어있는 소수의 암 줄기세포가 종양의 악성화, 항암저항성 및 재발의 주된 원인으로 부각되었다.
- [0029] 암 줄기세포들은 다른 암 세포들과 구별되는 표지 인자(marker)가 존재하며, 암 줄기세포의 표지 인자(cancer stem cell marker)로는 하기 표 1과 같이 다양한 암 종 특이적인 암 줄기세포 표지 인자가 알려져 있다.

표 1

암종	암 줄기세포 표지인자	출처
교모세포종	CD133	

신장암	CD105, CD133	Contemp Oncol (Pozn). 2015; 19(1A): A44-A51
갑상선암	ABCG2, MRP1, LRP 및 CXCR4	J Clin Pathol. 2014 Feb;67(2):125-33
급성골수성백혈병 (AMM)	CD34+/CD38-	
다발성골수종 (multiple myeloma)	CD133-	
유방암	CD44+/CD24-/low	Breast Cancer Res. 2007; 9(3): 303
대장암	CD133+	
전립선암	CD44+/ α2β1hi/CD133+	
흑색종 (melanoma)	ABCB5+	

- [0031] 본 발명에서 성장 억제제의 대상이 되는 암 줄기세포로는 상기 열거된 암의 줄기세포를 모두 포함할 수 있지만, 특히 뇌종양의 줄기세포일 수 있다.
- [0032] 상기한 암 줄기세포들은 끊임없이 자기 재생(self-renewal)을 하며, 실험동물 모델에서 천개 미만의 적은 세포 수로도 종양을 만들 수 있으며 악성 종양 세포로서의 능력을 보유하고 있다. 또한 암 치료법인 항암제 치료와 방사선 치료에 놀랄 정도로 저항성을 가지고 있어, 암 줄기세포의 제거는 암 치료의 성패를 가늠할 수 있는 바로미터로 점차 인식 되고 있다. 최근에는 수술, 방사선 치료, 항암화학요법 등 기존의 여러 치료방법을 이용해 암 세포들을 사멸시키더라도 암 줄기세포들을 모두 사멸시키지 못한다면 남아있는 암 줄기세포들로부터 다시 암이 재발할 수 있다는 것으로 인식되고 있다. 이러한 암의 재발을 방지하기 위하여 종양을 재생성할 수 있는 능력을 가진 암 줄기세포를 타겟으로 하는 화학요법 및 이를 바탕으로 암을 치료하고자 하는 치료 프로토콜의 개발에 관심이 높아지고 있다.
- [0033] 정상 조직에서의 줄기세포는 자가 재생 (self-renewal) 기전에 의해 세포 성장과 분화를 조절하지만, 암 줄기세포는 종양세포 주변의 종양 미세환경 인자에 영향을 받아 비정상적인 자가 분열(Self-renewal) 및 유지 (maintenance) 경로를 활성화하여 급격히 집적됨으로서 악성화 되고 항암치료에 대한 저항성을 획득하게 되며 궁극적으로 암의 재발을 야기한다고 제시되고 있다. 그러나 아직까지 암 줄기세포의 집적 및 유지를 조절하는 종양 미세 환경 인자의 실체와 상호작용에 대한 구체적인 기전 연구는 진행되지 못하고 있다.
- [0034] 하지만, 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜 중에서도 특히 포스콜린과 상기 리튬 염 중에서 특히 리튬 카보네이트를 병용 투여할 경우, 암 줄기세포, 바람직하게는 뇌종양 줄기세포의 성장 또는 증식을 효과적으로 억제할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 랩단 디테르펜(labdane diterpene) 및 리튬 염(lithium salt)을 유효 성분으로 포함하는 항암제 감수성 증진용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 (3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-트리하이드록시-3,4a,7,7,10a-펜타메틸-1-옥소-3-비닐도데카하이드로-1H-벤조[f]크로멘-5-일 아세테이트 ((3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-Trihydroxy-3,4a,7,7,10a-pentamethyl-1-oxo-3-vinyldodecahydro-1H-benzo[f]chromen-5-yl acetate)인 포스콜린, 이의 유도체(derivative) 또는 이의 유사체(analog)일 수 있으며, 바람직하게는 포스콜린일 수 있다.
- [0038] 본 발명에서 상기 리튬 염으로는 리튬 클로라이드, 리튬 카보네이트, 리튬 설페이트 또는 이들의 조합일 수 있으며, 바람직하게는, 상기 리튬 카보네이트(Li₂CO₃)일 수 있다.
- [0039] 또한, 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬염은 1:1~1000의 몰비로 사용될 수 있고, 바람직하게는 1:2~200 또는 1:10~100의 몰비로 사용될 수 있다.
- [0040] 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜 중에서도 특히 포스콜린과 상기 리튬 염 중에서 특히 리튬 카보네이트를 병용 투여할 경우, 암의 예방, 개선 또는 치료를 위한 항암제의 감수성을 효과적으로 증진시킬 수 있다.
- [0041] 본 발명에서 상기 암은 그 발생 부위에 따라 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종, 신장갈관 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌

간 신경교종 또는 뇌하수체 선종 등 일 수 있으며, 바람직하게는 뇌종양일 수 있다.

- [0042] 또한, 본 발명에서 상기 항암제는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맙, 엘로티닙, 트라스투주맙, 제피티닙, 보르테오미드, 수니티닙, 카보플라틴, 소라페닙, 베바시주맙, 시스플라틴, 세톡시맙, 비스큐알BUM, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라메스틴, 겐투주맙오조가마이신, 이브리투모맙티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레볼린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀름 키토산, 켄시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토트렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 데시타빈, 머캅토프린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모피, 랄티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레로마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 테모졸로마이드, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토라톨, 로무스틴 및 카르무스틴으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 테모졸로마이드일 수 있다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 랩단 디테르펜(labdane diterpene) 및 리튬 염(lithium salt)을 유효 성분으로 포함하는 항암 치료로 인한 운동 능력 저하의 억제용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0045] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 (3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-트리하이드록시-3,4a,7,7,10a-펜타메틸-1-옥소-3-비닐도데카하이드로-1H-벤조[f]크로멘-5-일 아세테이트 ((3R,4aR,5S,6S,6aS,10S,10aR,10bS)-6,10,10b-Trihydroxy-3,4a,7,7,10a-pentamethyl-1-oxo-3-vinyldodecahydro-1H-benzo[f]chromen-5-yl acetate)인 포스콜린, 이의 유도체(derivative) 또는 이의 유사체(analog)일 수 있으며, 바람직하게는 포스콜린일 수 있다.
- [0046] 본 발명에서 상기 리튬 염으로는 리튬 클로라이드, 리튬 카보네이트, 리튬 설페이트 또는 이들의 조합일 수 있으며, 바람직하게는, 상기 리튬 카보네이트(Li₂CO₃)일 수 있다.
- [0047] 또한, 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬염은 1:1~1000의 몰비로 사용될 수 있고, 바람직하게는 1:2~200 또는 1:10~100의 몰비로 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명에서 상기 랩단 디테르펜 중에서도 특히 포스콜린과 상기 리튬 염 중에서 특히 리튬 카보네이트를 병용 투여할 경우, 암의 예방, 개선 또는 치료를 위한 항암 치료 시 운동 능력이 저하되는 것을 효과적으로 억제할 수 있다.
- [0049] 본 발명에서 상기 암은 그 발생 부위에 따라 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종 등 일 수 있으며, 바람직하게는 뇌종양일 수 있다.
- [0050] 또한, 본 발명에서 상기 항암 치료의 방법은 특별히 제한하지 않으며, 항암제를 투여하는 화학적 항암 요법, 방사선 치료 요법, 면역 치료 요법 등이 있을 수 있으나, 바람직하게는 화학적 항암 요법일 수 있다.
- [0051] 또한, 본 발명에서 상기 화학적 항암 요법 시 사용되는 항암제의 종류는 특별히 제한하지 않으며, 예를 들면 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맙, 엘로티닙, 트라스투주맙, 제피티닙, 보르테오미드, 수니티닙, 카보플라틴, 소라페닙, 베바시주맙, 시스플라틴, 세톡시맙, 비스큐알BUM, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라메스틴, 겐투주맙오조가마이신, 이브리투모맙티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레볼린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀름 키토산, 켄시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토트렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 데시타빈, 머캅토프린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모피, 랄티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레로마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 테모졸로마이드, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토라톨, 로무스

틴 또는 카르무스틴일 수 있으나, 바람직하게는 테모졸로마이드일 수 있다.

- [0053] 본 발명에서, "예방"은 본 발명의 약학적 조성물을 이용하여 암 증상을 차단하거나, 암 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0054] 또한, 본 발명에서, "치료"는 본 발명의 약학적 조성물을 이용하여 암 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 약학적 조성물은 다른 항암제와도 추가로 병용 투여할 수 있으며, 이를 통해서 암 세포 및 암 줄기세포에 대한 성장 억제 효과를 더욱 증강시킬 수 있다.
- [0056] 여기서 상기 항암제로는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맵, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맵, 게피티니브, 보르테조미브, 수니티닙, 카보플라틴, 베바시주맵, 시스플라틴, 세톡시맵, 비스쑼알부, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겐투주맵오조가마이신, 이브리투모맵티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레볼린산, 암사크린, 알렘투주맵, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산훈몰, 키토산, 겐시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토티렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 데시타빈, 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모퍼, 칼티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레오마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시롤리무스, 테모졸로마이드, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 펠라판, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토라톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스토라톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴 및 카르무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 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.
- [0058] 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. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 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. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 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.
- [0059] 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.
- [0060] 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.
- [0061] 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.
- [0062] 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 당업자에 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

- [0063] 본 발명은 랩단 디테르펜과 리튬 염을 함께 사용하여 암 세포 및 암 줄기세포의 증식 또는 성장을 효과적으로 저해함으로써, 암을 예방 및/또는 치료할 수 있다.
- [0064] 또한, 본 발명은 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬 염을 함께 사용하여 암의 예방, 개선 또는 치료에 있어 항암제의 감수성을 현저하게 증진시킬 수 있다.
- [0065] 또한, 본 발명은 상기 랩단 디테르펜과 상기 리튬 염을 함께 사용하여 항암제 투여로 인한 운동 능력 저하를 효과적으로 억제하여 운동 기능 회복력을 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0066] 도 1은 실시예 1에서 뇌종양 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 2는 실시예 2에서 교모세포종 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 3은 실시예 3에서 신경교종 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 4는 실시예 4에서 뇌종양 세포의 3차원 배양 조건에 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여(L+F)한 뒤 세포 수의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 5의 (a)는 실시예 5에서 뇌종양 마우스 모델에 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여(L+F)하고 11주 경과 후 뇌종양 세포의 수를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 5의 (b)는 실시예 5에서 뇌종양 마우스 모델에 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여(L+F)하고 11주 동안 뇌종양의 부피 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 6은 실시예 6의 실험 설계도를 개략적으로 나타낸 것이다.
- 도 7의 (a)는 실시예 6에서 뇌종양 세포에 테모졸로마이드(TMZ)를 처리하고 재-평판 배양 후 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여(L+F)한 뒤 세포 수의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.
- 도 7의 (b)는 실시예 6에서 뇌종양 세포에 테모졸로마이드(TMZ)를 처리하고 재-평판 배양 후 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여(L+F)한 뒤 세포 사진을 나타낸 것이다.
- 도 8은 실시예 7에서 뇌종양 마우스 모델에 테모졸로마이드 단독(T), 또는 테모졸로마이드와 포스콜린 및 리튬 카보네이트를 병용 투여(TLF)하며 14일 동안 Basso Mouse Scale (BMS) 오픈-필드 스코어의 변화를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0067] 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.
- [0069] 실시예
- [0071] [실시예 1]
- [0072] 15-88 뇌종양 세포에 포스콜린(F) 100 μ M과 리튬 카보네이트(Li) 8mM을 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물

(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. 단, 양성 대조군으로는 뇌종양 표준 치료제인 테모졸로마이드(TMZ)를 처리하였다.

[0073] 도 1에서 보는 바와 같이, 테모졸로마이드(TMZ)를 처리한 경우 뇌종양 세포의 생존율에 변화가 없는 것을 확인할 수 있었다. 이처럼 테모졸로마이드에 내성을 갖는 뇌종양 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 병용 투여한 경우(Li+F), 이들을 각각 단독으로 투여한 경우에 비하여 뇌종양 세포의 생존율이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[0074] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)의 조합은 뇌종양 세포의 증식 억제 및 사멸 유도 효과가 현저히 뛰어남을 알 수 있다.

[0076] [실시예 2]

[0077] U87 교모세포종 세포에 포스콜린(F) 100 μ M과 리튬 카보네이트(Li) 8mM을 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정하여 그 결과를 도 2에 나타내었다. 단, 양성 대조군으로는 뇌종양 표준 치료제인 테모졸로마이드(TMZ)를 처리하였다.

[0078] 도 2에서 보는 바와 같이, U87 교모세포종 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 각각 단독으로 투여한 경우에 비하여 이들을 병용 투여한 경우(Li+F) 상기 교모세포종 세포의 생존율이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[0079] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)의 조합은 뇌종양 세포의 증식 억제 및 사멸 유도 효과가 현저히 뛰어남을 알 수 있다.

[0081] [실시예 3]

[0082] C6 신경교종 세포에 포스콜린(F) 100 μ M과 리튬 카보네이트(Li) 8mM을 각각 단독으로, 혹은 이들의 혼합물(Li+F)을 투여한 뒤 세포 생존율의 변화를 측정하여 그 결과를 도 3에 나타내었다. 단, 양성 대조군으로는 뇌종양 표준 치료제인 테모졸로마이드(TMZ)를 처리하였다.

[0083] 도 3에서 보는 바와 같이, U87 교모세포종 세포에 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)를 각각 단독으로 투여한 경우에 비하여 이들을 병용 투여한 경우(Li+F) 상기 교모세포종 세포의 생존율이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[0084] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린(F)과 리튬 카보네이트(Li)의 조합은 뇌종양 세포의 증식 억제 및 사멸 유도 효과가 현저히 뛰어남을 알 수 있다.

[0086] [실시예 4]

[0087] 뇌종양 세포의 3차원 배양 조건에 포스콜린 100 μ M과 리튬 카보네이트 8mM을 병용 투여(L+F)한 뒤 세포 수의 변화를 측정하여 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0088] 도 4에서 보는 바와 같이, 뇌종양 세포의 3차원 배양 조건에서 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여한 경우(L+F) 상기 뇌종양 세포의 생존율이 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0089] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린과 리튬 카보네이트의 조합은 뇌종양 세포의 증식 억제 및 사멸 유도 효과가 현저히 뛰어남을 알 수 있다.

[0091] [실시예 5]

[0092] 마우스에 뇌종양 세포를 정위 이식한 뒤 포스콜린 10mg/kg과 리튬 카보네이트 200mg/kg을 병용 투여(L+F)하고 11주 경과 후 뇌종양 세포의 수를 측정하여 그 결과를 도 5의 (a)에 나타내었고, 11주 동안 종양 부피의 변화를 측정하여 그 결과를 도 5의 (b)에 나타내었다.

[0093] 도 5에서 보는 바와 같이, 뇌종양 동물 모델에 포스콜린과 리튬 카보네이트를 병용 투여한 경우(L+F), 음성 대조군에 비하여 상기 뇌종양 세포의 수 및 뇌종양의 부피가 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다.

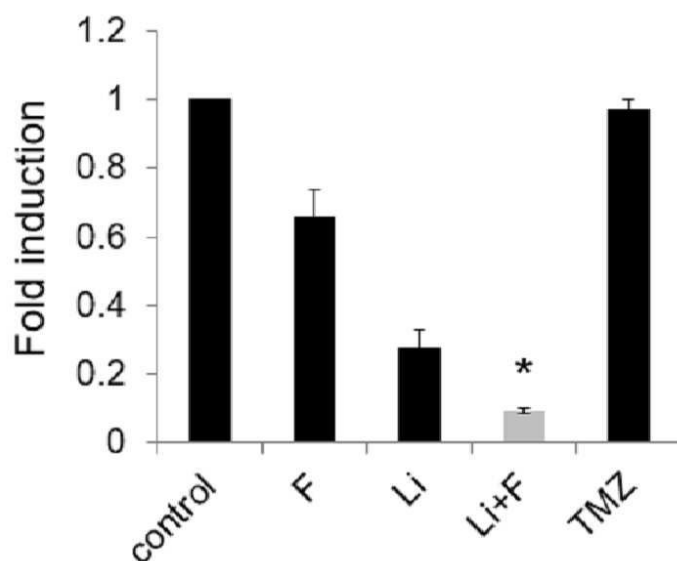
[0094] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린과 리튬 카보네이트의 조합은 뇌종양의 치료 효과가 현저히 뛰어남을 알 수 있다.

[0096] [실시예 6]

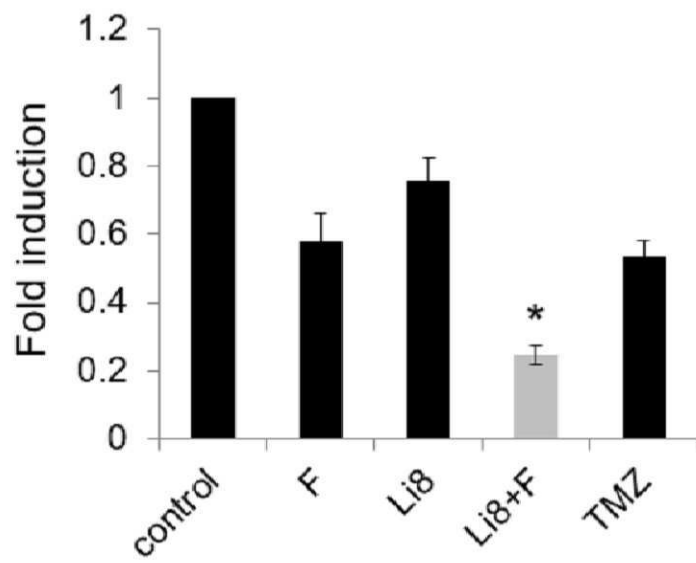
- [0097] 도 6에 나타낸 바와 같이, 뇌종양 세포를 24웰에 분주한 뒤 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 테모졸로마이드(TMZ)를 처리한 뒤 5일 경과하였을 때 세포를 60mm 페트리 디쉬에 재-평판 배양(re-plate)하고 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 포스콜린 100 μ M과 리튬 카보네이트 8mM을 병용 투여(L+F)하였다. 실험 시작 후 12일이 경과하였을 때 세포 수를 측정하고 세포 사진을 촬영하여 그 결과를 도 7의 (a) 및 (b)에 나타내었다.
- [0098] 도 7에서 보는 바와 같이, 뇌종양 세포에 테모졸로마이드만을 투여한 경우에 비하여 상기 테모졸로마이드 투여 후 포스콜린과 리튬 카보네이트의 혼합물을 추가로 투여한 경우가 뇌종양 세포의 수가 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0099] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린과 리튬 카보네이트의 조합은, 뇌종양 치료에 있어 테모졸로마이드의 감수성을 현저히 향상시키는 것을 알 수 있다.
- [0101] [실시예 7]
- [0102] 마우스에 뇌종양 세포를 정위 이식한 뒤 테모졸로마이드 단독(T), 또는 테모졸로마이드와 포스콜린 10mg/kg 및 리튬 카보네이트 200mg/kg을 병용 투여(TLF)하며 14일 동안 Basso Mouse Scale (BMS) 오픈-필드 스코어를 사용하여 마우스의 운동 수행능력을 평가하였다. 간략하게, BMS는 운동 능력의 총 지표를 제공하고 운동 회복의 단계 및 운동의 특징을 결정하는 9-포인트 스케일이다. 시간의 경과에 따른 BMS 스코어를 측정하여 그 결과를 도 8에 나타내었다.
- [0103] 도 8에서 보는 바와 같이, 뇌종양 마우스 모델은 시간이 경과할수록 BMS 스코어가 저하되는데, 이는 암세포가 증식함에 따라 척수 신경조직의 압박 및 손상으로 인해 운동기능이 마비되는 것이다. 테모졸로마이드에 포스콜린과 리튬 카보네이트를 함께 투여한 경우는 테모졸로마이드를 단독으로 투여한 경우에 비하여 BMS 스코어가 높은 것을 확인할 수 있었다. 이는 암세포의 증식이 억제되는 것으로 해석할 수 있다.
- [0104] 이를 통하여 본 발명에 따른 포스콜린과 리튬 카보네이트의 조합은 암세포의 증식을 억제하며, 테모졸로마이드로 뇌종양 치료 후 운동 능력 저하를 억제하는 것을 알 수 있다.
- [0105] 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

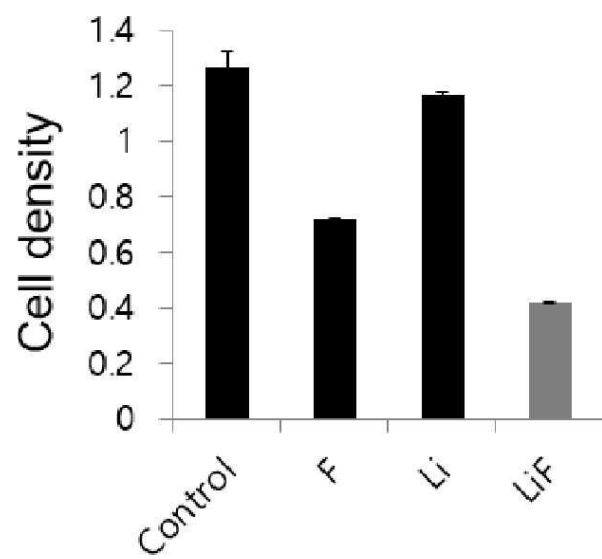
도면1



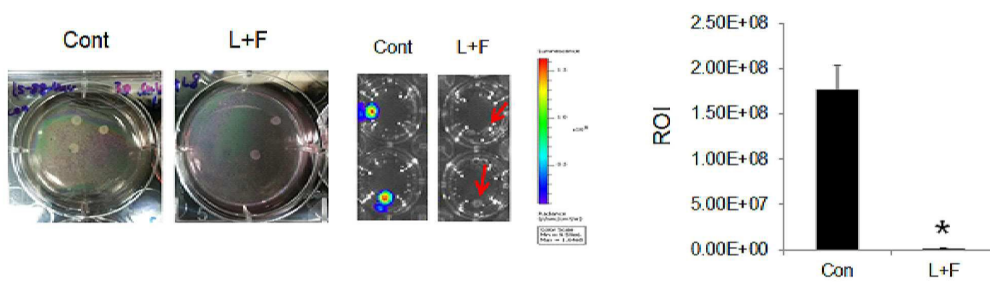
도면2



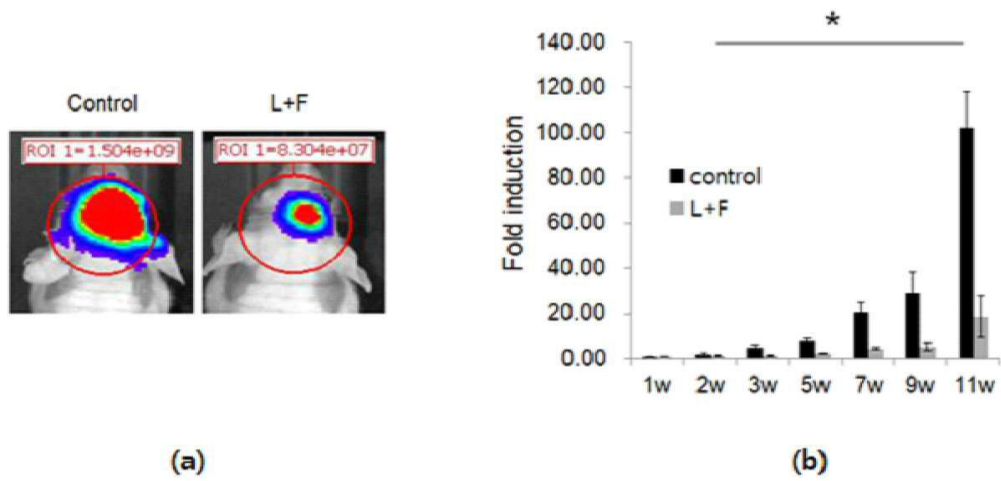
도면3



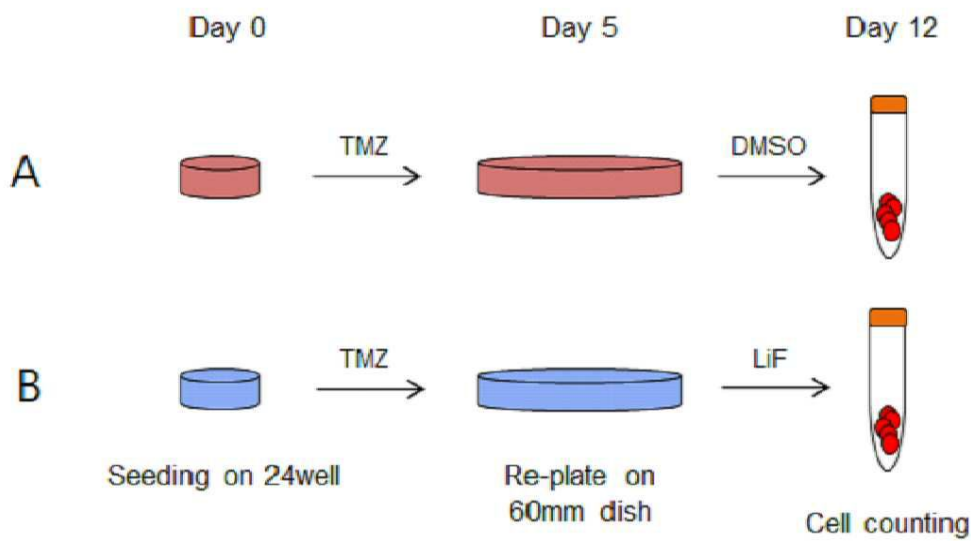
도면4



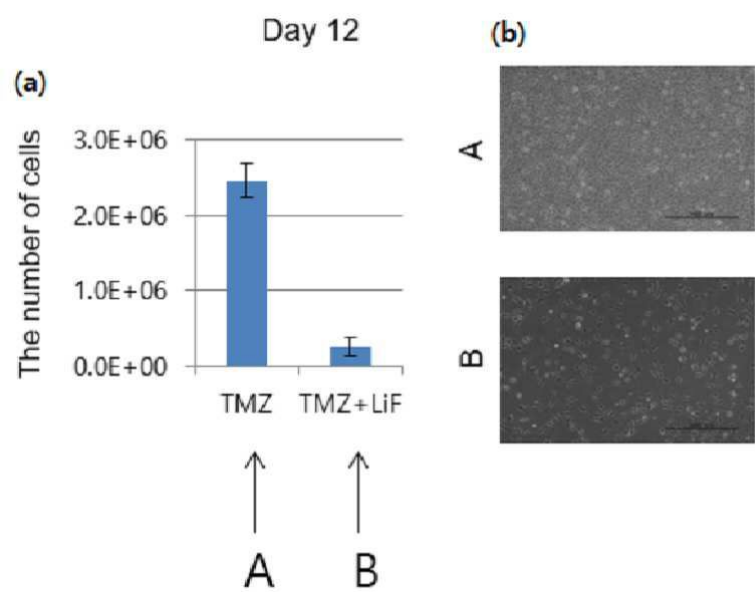
도면5



도면6



도면7



도면8

