

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 10월 3일 (03.10.2019) **WIPO | PCT**

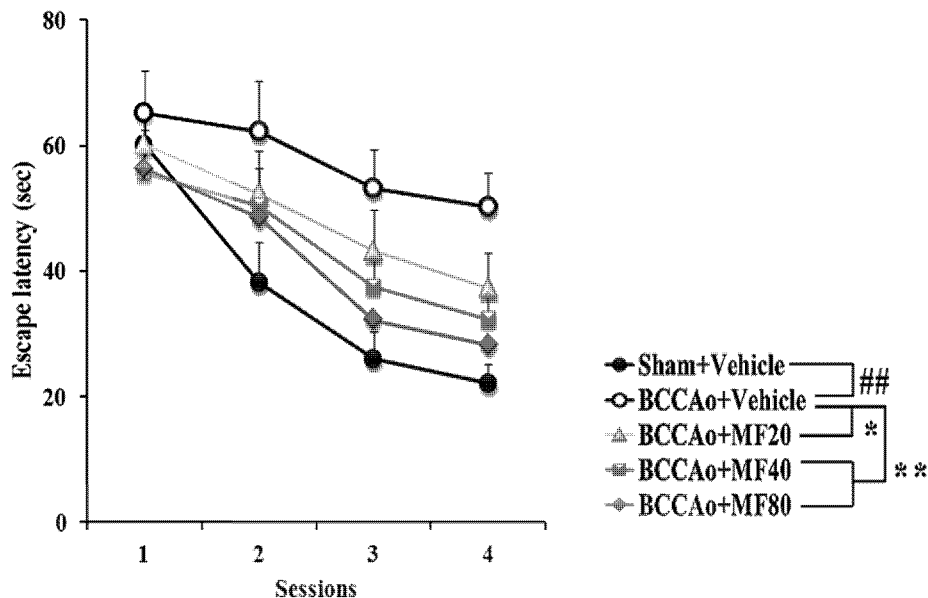


(10) 국제공개번호
WO 2019/190069 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 31/341* (2006.01) *A23K 20/121* (2016.01) 08596 서울시 금천구 범안로 1136, 105동 203호, Seoul (KR).
A23L 33/10 (2016.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/002545
- (22) 국제출원일: 2019년 3월 5일 (05.03.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0035324 2018년 3월 27일 (27.03.2018) KR
- (71) 출원인: 한국한의학연구원 (**KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE**) [KR/KR]; 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 전원경 (**JEON, Won Kyung**); 01423 서울시 도봉구 덕릉로 371, 101동 1203호, Seoul (KR). 방지혜 (**BANG, Jihye**); 42968 대구시 달성군 옥포읍 비슬로 1941, 102동 304호, Daegu (KR). 김민수 (**KIM, Min Soo**);
- (74) 대리인: 손민 (**SON, Min**); 05836 서울시 송파구 범원로 135 6층 한일국제특허사무소, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING COGNITIVE DISORDER-ASSOCIATED DISEASES, CONTAINING MUMEFURAL

(54) 발명의 명칭: 무메푸랄을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing or treating cognitive disorder-associated diseases, containing mumefural and, specifically, to a pharmaceutical composition for preventing or treating cognitive disorder-associated diseases, a dietary supplement composition, a feed composition, and a dietary supplement composition for improving learning, cognitive function or memory, all of the compositions containing mumefural or an acceptable salt thereof as an active ingredient, and a method for treating cognitive disorder-associated diseases by using the pharmaceutical composition. Mumefural of the present invention exhibits an excellent normalization effect and memory improvement effect with respect to damage to parts of the brain such as the basal forebrain, white matter and the hippocampus, and thus can be effectively used for treatment of cognitive disorders associated with degenerative neurological diseases such as dementia and Alzheimer's disease, memory disorders and the like, which are caused by the damage, for improvement of learning, cognitive function, and memory, and for the like.



WO 2019/190069 A1

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 무메푸랄을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 무메푸랄 또는 이의 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물; 건강기능식품 조성물; 사료 조성물; 학습, 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물; 및 상기 약학 조성물을 이용한 인지장애 관련 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 무메푸랄은 기저전뇌, 백색질, 해마 등 뇌의 손상에 대하여 우수한 정상화 효과 및 기억력 증진 효과를 나타내므로, 이에 의해 발병되는 치매, 알츠하이머 등의 퇴행성 신경질환 및 기억장애 등과 관련한 인지장애의 치료, 학습, 인지기능, 기억력 개선 등에 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 무메푸랄을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 무메푸랄을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 무메푸랄 또는 이의 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물; 건강기능식품 조성물; 사료 조성물; 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선을 건강기능식품 조성물; 및 상기 약학 조성물을 이용한 인지장애 관련 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 인지능력은 기억능력, 시공간파악능력, 판단력, 언어능력, 계산능력 등을 포괄하는 것으로서, 다른 사람의 도움 없이 일상생활을 수행할 수 있도록 한다. 그러나, 뇌졸중, 외상 등으로 유발된 급행적인 신경세포의 사멸이나, 퇴행성 뇌질환을 유발시키는 서행적인 신경세포의 사멸 등과 같은 모든 뇌손상의 경우에는 곧바로 신경회로망의 비가역적인 기능장애를 초래하게 된다. 결국에는 인지능력이 저하되어 건망증 또는 기억장애, 치매, 알츠하이머병 등의 질환을 앓게 되며, 예전 수준의 일상생활을 유지할 수 없게 된다. 개인의 고통뿐만 아니라 생산 인구의 감소를 야기하는, 상술한 인지장애 관련 환자의 수는 2030년까지 7470만 명 이상으로 증가할 것으로 예상되는바(Abate G, 2017, Oxid Med Cell Longev. 2017:10), 이의 치료제 또는 치료 방법의 개발이 시급한 문제로 대두되고 있다.

[4]

- [5] 현재까지 국내에는 많은 인지장애 치료 및 인지능력 개선 효능을 갖는 조성물 관련 특허가 공개, 등록되어 있으며, 대표적인 공개 특허는 아래와 같다. 공개번호 제2014-0144785호는 유자 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 및 학습능력 증진용 조성물에 관한 것이며; 등록번호 제10-1837444호는 양지꽃 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이며; 등록번호 제10-1823892호는 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방, 지연 또는 치료 효과를 나타내는 봉선화 추출물에 관한 것이다. 하지만, 이러한 화학약제 및 천연 조성물이 시중에 나와 있음에도 불구하고, 아직은 효능이 확실한 우수한 제제가 개발되지 못하고 있는 실정이다. 또한, 시판중인 약제들은 간독성, 불면증, 고혈압, 구토 등의 많은 부작용을 유발하고 있다. 따라서, 부작용이 적으면서, 인지장애 관련 장애를 효과적으로 치료할 수 있는 제제의 개발이 절실하다.

[6]

발명의 상세한 설명**기술적 과제**

[7] 본 발명자들은 치매, 알츠하이머, 기억장애 등의 인지장애 관련 질환을 치료할 수 있는 물질을 개발하고자 예의 노력 연구한 결과, 무메푸랄이 뇌손상에 대하여 우수한 치료 효과를 나타냄을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[8]

과제 해결 수단

[9] 본 발명의 하나의 목적은 무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 다른 하나의 목적은 무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용도를 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 약학 조성물을 인지장애 관련 질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인지장애 관련 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

[12] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 무메푸랄을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[13] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 무메푸랄을 유효성분으로 포함하는, 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[14] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 무메푸랄을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

[15]

발명의 효과

[16] 본 발명의 무메푸랄은 기저전뇌, 백색질, 해마 등 뇌의 손상에 대하여 우수한 정상화 효과 및 기억력 증진 효과를 나타내므로, 이에 의해 발병되는 치매, 알츠하이머 등의 퇴행성 신경질환 및 기억장애 등과 관련한 인지장애의 치료, 학습, 인지기능, 기억력 개선 등에 유용하게 사용될 수 있다.

[17]

도면의 간단한 설명

[18] 도 1은 무메푸랄(mumefural)의 공간기억 능력 증진 효과를 보여주는 도면으로, 수행 횟수(sessions)에 따라 도피에 소요되는 시간을 나타낸다. 이때, Sham+Vehicle(살린, saline)은 모의 시술군으로서 정상 대조군; BCCA0+Vehicle(살린, saline)은 뇌손상군에 살린을 처리한 음성 대조군; BCCA0+MF20은 뇌손상군에 무메푸랄 20 mg/kg을 처리한 실험군;

BCCA0+MF40은 뇌손상군에 무메푸랄 40 mg/kg을 처리한 실험군; 및 BCCA0+MF80은 뇌손상군에 무메푸랄 80 mg/kg을 처리한 실험군을 의미하며, 상기 범주에 대한 설명은 이하의 도면에서도 동일하게 적용된다.

- [19] 도 2는 무메푸랄의 공간기억 능력 증진 효과를 보여주는 도면으로, 시험플랫폼이 존재하는 영역에 최초로 도달하는 시간(Time to 1st platform entry; sec)을 나타낸다.
- [20] 도 3은 무메푸랄의 생체 안전성을 보여주는 도면으로, 수행 횟수(sessions)에 따른 평균수영속도(swimming speed; m/sec)를 나타낸다.
- [21] 도 4a는 무메푸랄의 기저전뇌 손상의 정상화(ChAT 양성 콜리너직 세포의 정상화) 효과를 보여주는 도면으로, ChAT 단백질에 대한 조직면역염색 결과를 나타낸다.
- [22] 도 4b는 상기 도 4a에 따른 ChAT 양성 콜리너직 세포의 정상화에 대한 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [23] 도 5a는 기저전뇌에서 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과를 보여주는 도면으로, ChAT, VACht, AChE 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [24] 도 5b는 상기 도 5a에 따른 ChAT, VACht, AChE 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [25] 도 6는 기저전뇌에서 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과를 보여주는 도면으로, AChE 활성에 대한 효소면역 분석 결과를 나타낸다.
- [26] 도 7a는 해마에서 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과를 보여주는 도면으로, ChAT, VACht, AChE 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [27] 도 7b는 상기 도 7a에 따른 ChAT, VACht, AChE 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [28] 도 8은 해마에서 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과를 보여주는 도면으로, AChE 활성에 대한 효소면역 분석 결과를 나타낸다.
- [29] 도 9a는 무메푸랄의 해마, 백색질의 마이엘린의 탈수초화 정상화 효과를 보여주는 도면으로, MBP 단백질에 대한 조직면역염색 결과를 나타낸다.
- [30] 도 9b는 상기 도 5a에 따른 MBP 단백질에 대한 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [31] 도 10은 해마에서 무메푸랄의 MBP 단백질 발현의 정상화(MBP 단백질의 탈락 억제) 효과를 보여주는 도면으로, MBP 단백질에 대한 웨스턴블롯 결과를 나타낸다.
- [32] 도 11a는 해마에서 무메푸랄의 시냅스 마커 정상화(PSD-95 및 시냅토파이신-1 단백질의 발현 증가) 효과를 보여주는 도면으로, PSD-95 및 시냅토파이신-1 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [33] 도 11b는 상기 도 11a에 따른 PSD-95 및 시냅토파이신-1 단백질에 대한

- 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [34] 도 12a는 해마에서 무메푸랄의 신경섬유 양 정상화(NMDAR2A 및 NMDAR2B 단백질의 발현 증가) 효과를 보여주는 도면으로, NMDAR2A 및 NMDAR2B 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [35] 도 12b는 상기 도 12a에 따른 NMDAR2A 및 NMDAR2B 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [36] 도 13a는 해마에서 무메푸랄의 신경전달분자물질 정상화(phospho-CAMKII 단백질의 발현 증가) 효과를 보여주는 도면으로, phospho-CAMKII 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [37] 도 13b는 상기 도 13a에 따른 phospho-CAMKII 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [38] 도 14a는 해마에서 무메푸랄의 신경형성인자 정상화(BDNF 및 phospho-CREB 단백질의 발현 증가) 효과를 보여주는 도면으로, BDNF 및 phospho-CREB 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [39] 도 14b는 상기 도 14a에 따른 BDNF 및 phospho-CREB 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [40] 도 15a는 무메푸랄의 해마 손상의 정상화(미세아교세포 억제) 효과를 보여주는 도면으로, Iba-1(ionized calcium-binding adaptor molecule)에 대한 조직면역염색 분석 결과를 나타낸다. 이때, CA 1은 해마의 암몬각(Cornus Ammonis) 1, CA 3는 해마의 암몬각 3, 및 DG는 해마의 치상회(dentate gyrus)를 의미한다.
- [41] 도 15b는 상기 도 15a에 따른 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타내며, Iba-1에 대해 양성 반응을 나타낸 세포의 수를 보여준다.
- [42] 도 15c는 무메푸랄의 백색질 손상의 정상화(미세아교세포 억제) 효과를 보여주는 도면으로, Iba-1에 대한 조직면역염색 분석 결과를 나타낸다. 이때, 백색질의 병변(White matter lesion)은 뇌량(corpus callosum), 해마채(fimbria hippocampi), 시신경통로(Optic tract)를 의미한다.
- [43] 도 15d는 상기 도 15c에 따른 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타내며, Iba-1에 대해 양성 반응을 나타낸 세포의 수를 보여준다.
- [44] 도 16a는 무메푸랄의 해마 손상의 정상화(별아교세포 억제) 효과를 보여주는 도면으로, GFAP (Glial fibrillary acidic protein)에 대한 조직면역염색 분석 결과를 나타낸다. 이때, CA 1은 해마의 암몬각 1, CA 3는 해마의 암몬각 3, 및 DG는 해마의 치상회를 의미한다.
- [45] 도 16b는 상기 도 16a에 따른 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타내며, GFAP에 대해 양성 반응을 나타낸 세포의 수를 보여준다.
- [46] 도 16c는 무메푸랄의 백색질 손상의 정상화(별아교세포 억제) 효과를 보여주는 도면으로, GFAP에 대한 조직면역염색 분석 결과를 나타낸다. 이때, 백색질의 병변(White matter lesion)은 뇌량(corpus callosum), 해마채(fimbria hippocampi), 시신경통로(Optic tract)를 의미한다.

- [47] 도 16d는 상기 도 16c에 따른 조직면역염색 결과를 정량화한 결과를 나타내며, GFAP에 대해 양성 반응을 나타낸 세포의 수를 보여준다.
- [48] 도 17a는 해마에서 무메푸랄의 신경성 염증의 정상화(P2X7R, TLR4, MyD88, NLRP3, caspase1, IL-1 β , IL-18 단백질의 발현 감소) 효과를 보여주는 도면으로, (P2X7R, TLR4, MyD88, NLRP3, caspase1, IL-1 β , IL-18 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [49] 도 17b는 상기 도 17a에 따른 (P2X7R, TLR4, MyD88, NLRP3, caspase1, IL-1 β , IL-18 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [50] 도 18a는 해마에서 무메푸랄의 신경성 염증 관련 전사인자의 정상화(phospho-STAT3 단백질의 발현 감소) 효과를 보여주는 도면으로 phospho-STAT3 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [51] 도 18b는 상기 도 18a에 따른 phospho-STAT3 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [52] 도 19a는 무메푸랄의 신경성 염증 신호전달의 정상화(NF- κ B 단백질의 발현 감소) 효과를 보여주는 도면으로 NF- κ B (p65, p50) 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 나타낸다.
- [53] 도 19b는 해마에서 상기 도 19a에 따른 NF- κ B (p65, p50) 단백질에 대한 웨스턴블롯 분석 결과를 정량화한 결과를 나타낸다.
- [54] 도 20은 해마에서 무메푸랄의 신경성 염증 사이토카인의 정상화(사이토카인 IL-1 β , IL-18의 수치 감소) 효과를 보여주는 도면으로 사이토카인 IL-1 β , IL-18에 대한 효소면역 분석 결과를 나타낸다.

[55]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

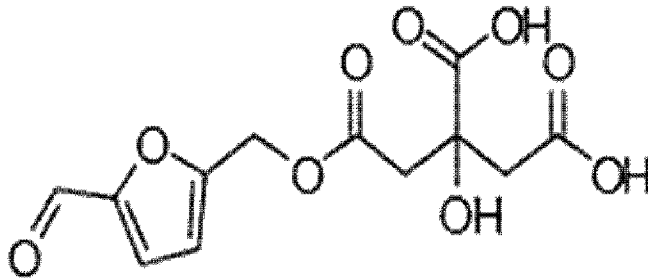
- [56] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 하나의 양태는 무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [57] 또한, 본 발명의 다른 하나의 양태는 무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용도를 제공한다.
- [58]
- [59] 본 발명에서는, 무메푸랄은 인지장애 관련 질환의 치료 기전으로 잘 알려진 공간기억 능력의 증진, 콜리너직 시스템의 정상화, 마이엘린의 탈수초화 정상화, 시냅스 마커의 정상화, 해마 손상 정상화, 신경아교증의 정상화, 신경성 염증 감소 효과를 나타냄을 확인한바, 무메푸랄은 인지장애 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [60]
- [61] 본 발명의 용어, "무메푸랄(Mumefural)"은 하기 화학식 1의 구조를 가지는

화합물을 의미한다. 무메푸랄은 항바이러스 효과 등의 약리학적 특성을 가지고 있다고 알려져 있으나, 이의 혈관성 치매, 알츠하이머성 치매, 알츠하이머병, 기억장애 등의 인지장애 관련 질환에 대한 예방, 치료 또는 개선 효과는 알려진 바 없었으며, 본 발명자에 의하여 최초로 규명되었다.

[62]

[63] 화학식 1

[화학식1]



[64]

[65] 상기 무메푸랄의 획득 방법은 특별히 제한되지 않으며, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화학적으로 합성, 분리, 또는 시판되는 물질을 사용할 수 있다.

[66] 또한, 상기 화합물은 용매화된 형태 또는 비용매화된(unsolvated) 형태로 존재할 수 있고, 결정형 또는 무정형 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 물리적 형태는 본 발명의 범위에 포함된다.

[67]

[68] 본 발명의 용어, "인지장애 관련 질환"은 뇌손상에 의해 기억능력, 시공간 파악능력, 판단력, 언어능력, 계산능력 등의 인지기능(인지능력)이 저하되어 유발된 질환을 의미한다. 구체적인 예로, 치매, 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 또는 기억장애(memory impairment)일 수 있고, 더욱 구체적으로 상기 치매는 혈관성 치매 또는 알츠하이머성 치매일 수 있으나, 인지기능에 장애가 있는 한, 이에 제한되지 않는다. 인지장애 관련 질환의 정확한 발병 기전과 원인에 대해서는 정확히 알려져 있지 않지만, 현재로는 기저전뇌, 백색질, 해마 등 뇌의 손상에 따른 시냅스 마커, 신경섬유 양, 신경형성인자 등의 감소 및 신경 염증이 발병 원인인 것으로 알려져 있다.

[69]

치매는 다양한 원인에 의해 인지기능에 장애가 생긴 상태로서, 원인에 따라 다양한 하위질환이 존재한다. 구체적인 예로 노인성 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이체 치매, 전측두엽 치매, 파킨슨병 치매, 헌팅턴병 치매 등이 존재한다. 본 발명의 인지장애 관련 질환은 상기의 하위 질환을 모두 포함한다.

[70]

알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환으로, 서서히 발병하여 인지기능의 악화가 점진적으로 진행되는 병이다. 기억력 감퇴, 언어능력 저하, 시공간 파악능력 저하, 판단력 및 일상생활 수행능력의 저하, 보행장애, 거동장애 등의 인지장애 증상을 나타낸다.

[71] 기억장애는 사물을 기억하거나 과거의 경험을 생각해내는 일이 어렵거나 아주 불가능한 병적인 상태로서, 건망증, 순간기억상실, 단기기억상실, 장기기억상실, 일과성 기억장애 등이 기억장애에 해당한다.

[72]

[73] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 무메푸랄은 치매모사 동물모델의 운동능력에 대해서는 부정적인 영향을 미치지 않으면서 공간기억 능력을 증진시키고, 기저전뇌 손상, 백색질 손상, 해마 손상 등을 정상화시키며, 시냅스 마커, 신경섬유 양, 신경형성인자 등을 증가시키고, 신경 염증을 감소시키는 효과를 나타냄 확인하였다. 또한, 상기의 효과는 치매가 유발되지 않은 정상 대조군과 유사하거나 더 우수함을 확인하였다(도 1 내지 도 20).

[74] 이는, 무메푸랄은 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 시사하는 것이다.

[75]

[76] 본 발명의 용어, "예방"은 상기 무메푸랄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 투여로 인지장애 관련 질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[77] 본 발명의 용어, "치료"는 상기 무메푸랄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 투여로 인지장애 관련 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[78]

[79] 본 발명의 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 통상적으로 금속염, 유기염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기염기와 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.

[80]

[81] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 무메푸랄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 80%, 구체적으로 0.01 내지 70%, 더욱

구체적으로 0.01 내지 60 중량%로 포함할 수 있으나, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타내는 한, 이에 제한되지 않는다.

[82] 또한, 상기 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제의 구체적인 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 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 광물유 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[83] 또한, 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 사용될 수 있으며, 상기 고형제제에는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제 등이 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 사용될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 또는 좌제 등이 사용될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[84]

[85] 다른 하나의 본 발명의 양태는 상기 조성물을 인지장애 관련 질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인지장애 관련 질환의 치료 방법을 제공한다.

[86] 이때, 상기 "인지장애 관련 질환" 및 "치료"의 정의는 전술한 바와 같다.

[87]

[88] 본 발명의 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 상기 약학 조성물을 도입하는 것을 의미한다.

[89] 본 발명의 용어, "개체"는 인지장애 관련 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는

인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미한다. 구체적인 예로, 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.

[90]

[91] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.

[92] 상기 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[93] 상기 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여할 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여할 수 있다. 또한, 단일 또는 다중 투여할 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[94] 또한, 상기 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 구체적인 예로, 상기 약학적 조성물은 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg, 더욱 구체적으로 0.05 내지 200 mg/kg, 가장 구체적으로 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 1일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있으나, 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[95]

[96] 또 다른 하나의 본 발명의 양태는 무메푸랄 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[97] 또 다른 하나의 본 발명의 양태는 무메푸랄 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[98] 이때, 상기 "무메푸랄", "인지장애 관련 질환" 및 "예방"의 정의는 전술한 바와 같다.

[99]

[100] 본 발명의 용어, "학습"(learning)은 자신의 행동을 지각하고 변화시킬 수 있는 능력 또는 행동을 말하며, 공간지각력, 인지력, 집중력 등을 포함한다.

[101] 본 발명의 용어, "인지기능"은 정보를 획득하고 유지하고 활용할 수 있는 능력을 말하며, 기억능력, 시공간 파악능력, 판단력, 언어능력, 계산능력 등의 인지능력을 포함한다.

[102] 본 발명의 용어, "기억" 또는 "기억력"은 주위 환경으로부터 얻은 새로운

정보나 학습된 경험, 지식을 습득하여 뇌의 특정부위에 부호화하여 저장하고 이를 다시 회상할 수 있는 능력을 말한다.

[103]

[104] 본 발명의 용어, "생리학적으로 허용가능한 염"은 생리학적으로 허용되고 생물체에게 투여될 때, 통상적으로 위장장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않으면서, 투여되는 화합물이 목적하는 효과를 발휘할 수 있는 통상적으로 사용되는 것을 의미한다.

[105] 본 발명의 용어, "개선"은 무메푸랄을 포함하는 조성물의 투여로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[106]

[107] 본 발명에 따른 무메푸랄은 우수한 뇌손상 치료 및 기억력 증진 효과를 나타내므로, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선; 또는 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선을 목적으로 건강기능식품 조성물에 포함될 수 있으며, 상기 건강기능식품 조성물은 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선; 또는 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선에 대하여 높은 효과를 기대할 수 있다.

[108]

[109] 본 발명의 용어, "건강기능식품"은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, '기능성'은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 한편, 건강식품은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품은 건강 보조 목적의 식품을 의미하는데, 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용될 수 있다.

[110]

[111] 본 발명의 무메푸랄은 그대로 첨가되거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.

[112]

[113] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 상기 건강기능식품 조성물은 생리학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있는데, 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다.

[114]

또한, 상기 건강기능식품 조성물은 방부제, 살균제, 산화방지제, 착색제, 발색제, 표백제, 조미료, 감미료, 향료, 팽창제, 강화제, 유화제, 증점제, 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물을 포함할 수 있다. 상기

첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.

- [115] 또한, 상기 건강기능식품의 제형은 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고 휴대성이 뛰어나므로, 본 발명의 식품은 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선의 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

[116]

- [117] 본 발명의 무메푸랄은 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선; 또는 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선 효과를 나타낼 수 있다면 건강기능식품 조성물에 다양한 중량%로 포함될 수 있다. 구체적으로, 건강기능식품 조성물의 총 중량 대비 0.00001 내지 100 중량% 또는 0.01 내지 80 중량%로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 건강 및 위생을 목적으로 장기간 섭취할 경우에는 상기 범위 이하의 함량을 포함할 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[118]

- [119] 또 다른 하나의 본 발명의 양태는 무메푸랄 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.

- [120] 이때, 상기 "무메푸랄", "생리학적으로 허용가능한 염", "인지장애 관련 질환", "예방" 및 "개선"의 정의는 전술한 바와 같다.

[121]

- [122] 본 발명의 용어, "사료"는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다.

- [123] 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[124]

- [125] 본 발명의 사료용 조성물은 당업계의 공지된 다양한 형태로 제조 가능하다. 또한, 영양소 보충 및 체중감소 예방, 사료 내 섬유소의 소화 이용성 증진, 유질 개선, 번식장애 예방 및 수태율 향상, 하절기 고온 스트레스 예방 등 다양한 효과를 나타내는 물질을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 탄산수소나트륨, 벤토나이트(bentonite), 산화마그네슘, 복합광물질 등의 광물질제제, 아연, 구리,

코발트, 셀레늄 등의 미량 광물질인 미네랄제제, 케로틴, 비타민 E, 비타민 A, D, E, 니코틴산, 비타민 B 복합체 등의 비타민제, 메티오닌, 리아산 등의 보호아미노산제, 지방산 칼슘염 등의 보호지방산제, 생균제(유산균제), 효모배양물, 곰팡이 발효물 등의 생균, 효모제 등이 추가로 포함될 수 있다.

[126]

발명의 실시를 위한 형태

[127] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[128]

[129] 실시예 1. 치매 모사 동물모델의 제작 및 약물 경구 투여 방법 확립

[130] 실시예 1-1. 치매 모사 동물모델의 제작 방법

[131] 무메푸랄(mumefural: MF)의 혈관성 치매, 또는 기억력 감퇴 진행 억제에 대한 효과를 확인하기 위하여, 먼저 치매 모사 동물모델을 제작하였다.

[132] 한편, 본 발명에 사용한 무메푸랄(mumefural: MF)은 유켄(서울소재)에 합성을 의뢰하여 구입하였고(순도 95% 이상), NMR 및 Mass 분석을 통하여 검증 후 실험에 사용하였다.

[133] 구체적으로, 실험동물은 12 주령의 350-380g 휘스터 래트(Wister rat)를 사용하였다. 실험동물 입수 후 외관을 육안으로 검사한 다음 7일간의 순화 기간 동안 일반 증상을 관찰하여 건강한 동물을 선발하였고, 체중 범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후 실험을 수행하였다. 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도 $23\pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\pm 10\%$, 환기 횟수는 시간당 12~16회, 조명은 12시간 명암주기(점등 7:00, 소등 19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 일정한 사육환경 조건을 유지하였다. 소독된 기구를 사용하여 실험을 실시하였고, 물과 고형사료(PMI nutrition, USA)는 24 시간 동안 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

[134] 혈관성 치매모사 동물모델을 제작하기 위하여, 만성 대뇌혈류 저하(Chronic cerebral hypoperfusion)는 양측 총경동맥 영구결찰(Bilateral common carotid artery occlusion, 2VO, 이하 "뇌손상(BCCAO)"로 명명함)로 유도하였다(Wakita et al., 1994). 래트를 4% 이소플루란(isoflurane)으로 마취하고, 수술하는 동안에는 1.5% 이소플루란(isoflurane)으로 마취하였다. 경중부를 절개하고 미주 신경이 손상 받지 않도록 주의하여 양쪽 총경동맥 노출시켜 3번 실크로 두 번 결찰시킴으로써 뇌손상에 의해 치매가 유발된 동물모델을 제작하였다.

[135]

[136] 실시예 2-2. 무메푸랄 경구 투여 방법

[137] 휘스터 래트에 BCCAO를 시술한 후 21일이 경과한 다음부터 42일 동안 무메푸랄을 경구 투여하였다. 하기 표 1에 나열한 총 5군의 그룹으로 구분하였으며, 대조군에는 살린(saline)을 경구 투여하였다. 경구투여 농도는

저농도(20 mg/kg), 중농도(40 mg/kg)와 고농도(80 mg/kg)로 설정하였다.

[138]

[139] 표 1

[표1]

	그룹	인지기능 검증(마리)	신경생물학적 검증(마리)
정상대조 군	모의시술군(Sham) + Vehicle (살린)	12	12
음성대조 군	뇌손상군(BCCAO) + Vehicle (살린)	10	10
실험군	뇌손상군(BCCAO) + 무메푸랄 20 mg/kg	11	11
	뇌손상군(BCCAO) + 무메푸랄 40 mg/kg	11	11
	뇌손상군(BCCAO) + 무메푸랄 80 mg/kg	5	5

[140]

[141] 실시예 2. 무메푸랄의 공간기억 능력 증진 효과 확인

[142] 치매모사 동물 모델에 대한 무메푸랄의 공간기억 능력 증진 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 수중미로시험을 수행하였다.

[143] 구체적으로, 원형 물탱크(지름 180cm, 높이 58cm)에 26±2℃의 물을 표식통 위 2cm 정도까지 채우고, 빛이 물에 비치지 않도록 사방에 칸막이를 설치하였으며 색소를 넣어 바닥이 비치지 않게 하였다. 또한, 칸막이의 특정위치(지름 12cm, 높이 33.5cm)에 표식을 부착하여 래트가 표식통을 찾아가기 위한 단서를 제공하였다. 공간기억 능력 훈련은 하루에 4번, 총 8일간 오전 시간을 이용하여(오전 9시부터) 1일 1회씩 총 8회 시행하였다. 래트가 숨겨진 플랫폼을 찾아갈 때까지 소요되는 시간과 속도 등을 측정하여 기억의 지표(marker)로 삼았고, 그룹 별로 날마다 단축되는 시간을 비교하였다. 이후, 수중미로시험은 훈련 8일째 후에 실시하였다. 이 시험에서는 래트가 숨겨진 플랫폼을 최초로 찾아갈 때까지 소요되는 시간을 측정하여 기억의 지표로 삼았다. 즉, 시간이 많이 단축될수록 기억 능력이 더욱 증진된 것으로 간주하였다.

[144] 그 결과, 도 1에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여 및 학습이 진행될수록, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 숨겨진 플랫폼을 찾아 가는 속도가 빨라지며, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 빠른 속도를 나타냄을 확인하였다.

- [145] 또한, 도 2에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군인 살린 투여군에 비하여 숨겨진 플랫폼에 최초로 도달하는 시간이 감소하며, 특히, 무메푸랄 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 짧은 시간 안에 도달함을 확인하였다.
- [146] 나아가, 도 3에서 볼 수 있듯이, 평균 수영속도는 그룹 간에 차이를 나타내지 않음을 확인하였다.
- [147] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 공간기억 능력을 효과적으로 정상화시키며, 운동 장애 등의 부작용을 나타내지 않으므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [148]
- [149] **실시예 3. 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과 확인**
- [150] 치매모사 동물 모델에 대한 무메푸랄의 콜리너직 시스템의 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 기저전뇌의 콜린성 뉴런의 수를 분석하였다.
- [151] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 뇌를 적출하여 40 μ m의 두께로 박편하였다. 이후, 기저전뇌의 콜린성 뉴런(cholinergic neuron)을 탐지하기 위하여, 콜린성 뉴런에 발현한다고 알려진 ChAT(choline acetyltransferase) 단백질을 이용하였다. 1차 항체로서 항-ChAT 항체, 2차 항체로서 동키(donkey) 항-고트(goat) 항체를 사용하여 뇌 박편에 대하여 면역형광염색을 수행하였고, 항-ChAT 양성(positive) 세포를 탐지하였다.
- [152] 그 결과, 도 4a 및 4b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 항-ChAT 항체에 양성 반응을 나타내는 세포의 수가 기저전뇌에서 현저하게 증가함을 확인하였고, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [153] 또한, 도 5a 및 5b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군인 살린 투여군에 비하여 기저전뇌에서 ChAT, VACht의 단백질 발현이 증가하였고, AChE의 단백질 발현이 감소하였으며, 도 6에서 볼 수 있듯이 AChE의 활성이 감소함을 확인하였으며, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [154] 또한, 도 7a 및 7b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 해마에서 ChAT, VACht의 단백질 발현이 증가하였고, AChE의 단백질 발현이 감소하였으며, 도 8에서 볼 수 있듯이 AChE의 활성이 감소함을 확인하였으며, 무메푸랄 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [155] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 콜린성 뉴런의 수를 증가시켜 기저전뇌 내 콜린성 뉴런을 정상화시키며, 뿐 아니라 해마 내 AChE의 활성을 감소시키기에, 기억장애, 알츠하이머병, 치매

등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[156]

[157] 실시예 4. 무메푸랄의 마이엘린(myelin)의 탈수초화(degradation)의 정상화 효과 확인

[158] 치매모사 동물 모델에 대한 마이엘린의 탈수초화의 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마, 뇌궁(fornix), 내측중격(medial septum), 백색질 뇌량(corpus callosum), 해마체(fimbria) 내 희소돌기신경교(oligodendrocyte)의 탈수초화 정도를 분석하였다.

[159] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 뇌를 적출하여 40 μ m의 두께로 박편하였다. 이후, 해마 및 백색질 뇌궁, 내측중격, 뇌량, 해마체 내 희소돌기신경교를 탐지하기 위하여, 희소돌기신경교 마이엘린의 엑손 수초에 발현하는 MBP(myelin basic protein) 단백질을 이용하였다. 1차 항체로서 항-MBP 항체, 2차 항체로서 말 항-마우스 항체를 사용하여 뇌 박편에 대하여 조직면역염색을 수행하였고, 항-MBP 양성반응을 탐지하였다.

[160] 그 결과, 도 9a 및 9b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 마이엘린의 탈수초화가 감소되고, 도 10에서 볼 수 있듯이, 해마에서 MBP 단백질의 밀도가 증가함을 확인하였다. 또한, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.

[161] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 탈수초화된 마이엘린을 정상화시켜 해마, 뇌궁, 내측중격, 백색질 뇌량, 해마체 내 희소돌기신경교를 정상화시키며, 해마에서 마이엘린의 단백질 발현을 정상화시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[162]

[163] 실시예 5. 무메푸랄의 시냅스 마커의 정상화 효과 확인

[164] 치매모사 동물 모델에 대한 시냅스 마커 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마의 PSD-95 및 시냅토파이신-1(synaptophysin-1) 단백질을 발현 정도를 분석하였다.

[165] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 해마를 적출하여 단백질을 추출하였고, 웨스턴블롯을 통해 PSD-95 및 시냅토파이신-1 단백질의 발현양을 분석하였다. β -액틴은 로딩 대조군으로 사용하였다.

[166] 그 결과, 도 11a 및 11b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 PSD-95 및 시냅토파이신-1 단백질의 발현양이 증가함을 확인하였다. 또한, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.

[167] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 시냅스 마커를 정상화시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애

관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[168]

[169] 실시예 6. 무메푸랄의 해마 손상 정상화 효과 확인

[170] 치매모사 동물 모델에 대한 해마 손상 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마 내 신경섬유의 양 수준을 분석하였고, 이는 NMDAR2A (N-methyl-D-aspartate receptors 2A), NMDAR2B (N-methyl-D-aspartate receptors 2B) 단백질 발현 정도를 분석함으로써 수행하였다.

[171] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 해마를 적출하여 단백질을 추출하였고, 웨스턴블롯을 통해 NMDAR2A 및 NMDAR2B 단백질의 발현량을 분석하였다. β -액틴은 로딩 대조군으로 사용하였다.

[172] 그 결과, 도 12a 및 12b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 NMDAR2A 및 NMDAR2B 단백질의 발현량이 현저히 증가함을 확인하였다. 또한, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.

[173] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 해마 내 신경섬유의 양을 정상화시켜 해마 손상을 정상화시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[174]

[175] 실시예 7. 무메푸랄의 해마 손상 정상화 효과 확인

[176] 치매모사 동물 모델에 대한 해마 손상 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마 내 신경전달분자물질의 발현 수준을 분석하였다.

[177] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 해마를 적출하여 단백질을 추출하였고, 웨스턴블롯을 통해 phospho-CAMKII (phospho-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II), CAMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II) 단백질의 발현량을 분석하였다. β -액틴은 로딩 대조군으로 사용하였다.

[178] 그 결과, 도 13a 및 13b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 phospho-CAMKII 단백질의 발현량이 현저히 증가함을 확인하였다. 또한, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.

[179] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 해마 내 신경전달분자물질을 증가시켜 해마 손상을 정상화시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[180]

[181] 실시예 8. 무메푸랄의 해마 손상 정상화 효과 확인

[182] 치매모사 동물 모델에 대한 해마 손상 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마 내 신경형성인자의 발현 수준을 분석하였다.

[183] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 해마를 적출하여 단백질을 추출하였고, 웨스턴블롯을 통해 BDNF(Brain-derived neurotrophic factor), phospho-CREB(phospho-cAMP response element-binding protein), CREB(cAMP response element-binding protein) 단백질의 발현양을 분석하였다. β -액틴은 로딩 대조군으로 사용하였다.

[184] 그 결과, 도 14a 및 14b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 BDNF 및 phospho-CREB 단백질의 발현양이 현저히 증가함을 확인하였다. 특히, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군보다 약 3배 이상의 발현 증가 효과를 나타냄을 확인하였다.

[185] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 감소된 해마 내 신경형성인자의 발현을 증가시켜 해마 손상을 정상화시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[186]

[187] 실시예 9. 무메푸랄의 신경아교증의 정상화 효과 확인

[188] 치매모사 동물 모델에 대한 해마 및 백색질 뇌량 정상화 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 신경아교증(gliosis)을 확인하고자 해마 및 백색질 내 미세아교세포(microglia), 별아교세포(astrocyte)를 탐지하였다. 한편, 미세아교세포는 신경조직의 노폐물에 대한 식세포로 작용하여, 조직 내에서 변성된 뉴런이나 이물질 등을 제거하고, 별아교세포는 손상된 뉴런을 재건하는 역할을 수행한다. 따라서, 미세아교세포 또는 별아교세포의 증가는 뇌손상이 야기되었음을 간주할 수 있다.

[189] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 뇌를 적출하여 40 μ m의 두께로 박편하였다. 이후, 해마 및 백색질 내 미세아교세포를 탐지하기 위하여, 상기 세포에서 발현하는 Iba-1(ionized calcium-binding adaptor molecule) 단백질을 이용하였다. 또한, 별아교세포를 탐지하기 위하여, 상기 세포에서 발현하는 GFAP(Glial fibrillary acidic protein) 단백질을 이용하였다. 1차 항체로서 각각 항-Iba-1 항체 또는 항-GFAP 항체, 2차 항체로서 말 항-마우스 항체를 사용하여 뇌 박편에 대하여 조직면역염색을 수행하였다.

[190] 그 결과, 도 15a 내지 15d에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 해마(도 15a 및 15b) 및 백색질(도 15c 및 15d)에서 미세아교세포의 수가 현저하게 감소함을 확인하였다. 특히, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.

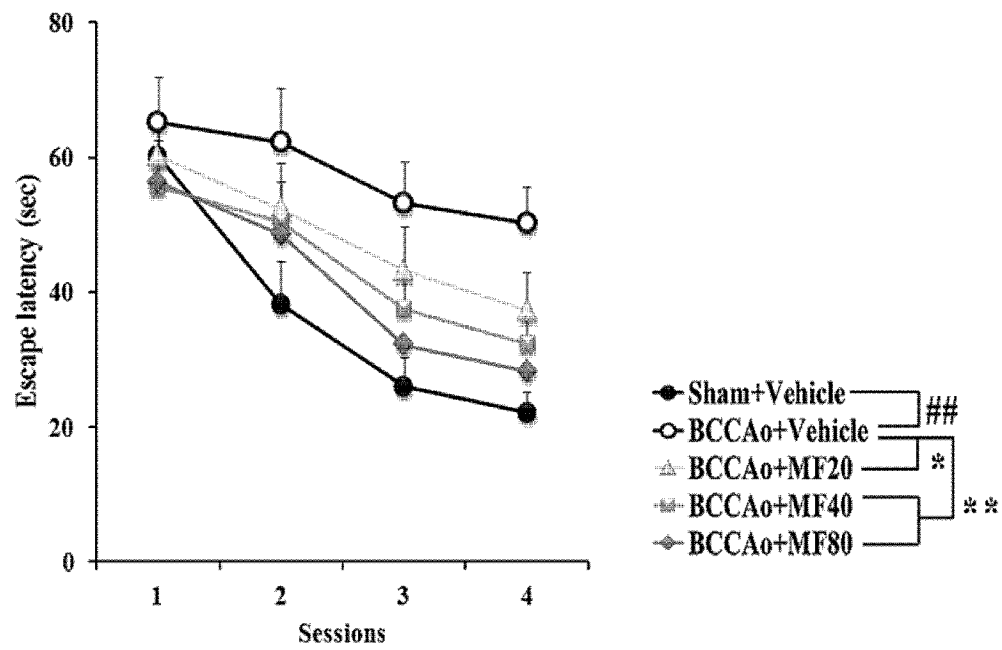
- [191] 또한, 도 16a 내지 16d에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 해마(도 16a 및 16b) 및 백색질(도 16c 및 16d)에서 별아교세포의 수가 현저하게 감소함을 확인하였다. 특히, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사하거나 더 우수한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [192] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 손상된 해마 및 백색질 손상을 정상화시켜 뇌 신경손상을 감소시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [193]
- [194] **실시예 10. 무메푸랄의 신경성 염증 감소 효과 확인**
- [195] 치매모사 동물 모델에 대한 신경성 염증 감소 효과를 확인하기 위하여, 상기 실시예 1의 방법에 따라 무메푸랄을 투여한 후 해마에서 P2X7R(P2X purinoceptor 7), TLR4(toll-like receptor 4), MyD88 (myeloid differentiation primary response 88), NLRP3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3), caspase1, IL(interleukin)-1 β , IL-18, phospho-STAT3(phospho-signal transducer and activator of transcription 3), NF- κ B(p65, p50) 단백질의 발현양을 측정하였다. 한편, 상기의 단백질들은 신경세포의 염증을 촉발시켜 뇌를 손상시키며 결국 치매 등의 질환을 야기한다.
- [196] 구체적으로, 무메푸랄의 투여가 완료된 치매모사 래트에서 해마를 적출하여 단백질을 추출하였고, 웨스턴블롯을 통해 상기 단백질의 발현양을 분석하였다. β -액틴, LaminB1은 로딩 대조군으로 사용하였다.
- [197] 그 결과, 도 17a 내지 19b에서 볼 수 있듯이, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 P2X7R, TLR4, MyD88, NLRP3, caspase1, IL-1 β , IL-18, phospho-STAT3, NF- κ B(p65, p50) 단백질의 발현양이 현저하게 감소함을 확인하였다. 특히, 무메푸랄 20, 40 및 80 mg/kg 투여군은 정상 대조군과 유사하거나 더 우수한 정도의 효과를 나타냄을 확인하였다.
- [198] 또한, 도 20에서 볼 수 있듯이, 해마조직에서 염증성 사이토카인의 수치를 확인하기 위하여 염증성 사이토카인인 IL-1 β , IL-18을 효소면역 분석을 확인한 결과, 무메푸랄 투여군은 음성 대조군에 비하여 IL-1 β , IL-18의 수치가 현저하게 감소함을 확인하였다.
- [199] 상기 결과를 통해, 무메푸랄은 치매모사 래트에서 뇌손상에 의해 야기된 신경성 염증을 감소시키므로, 기억장애, 알츠하이머병, 치매 등의 인지장애 관련 질환의 예방, 치료 등에 유용하고 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [200]
- [201] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서

이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

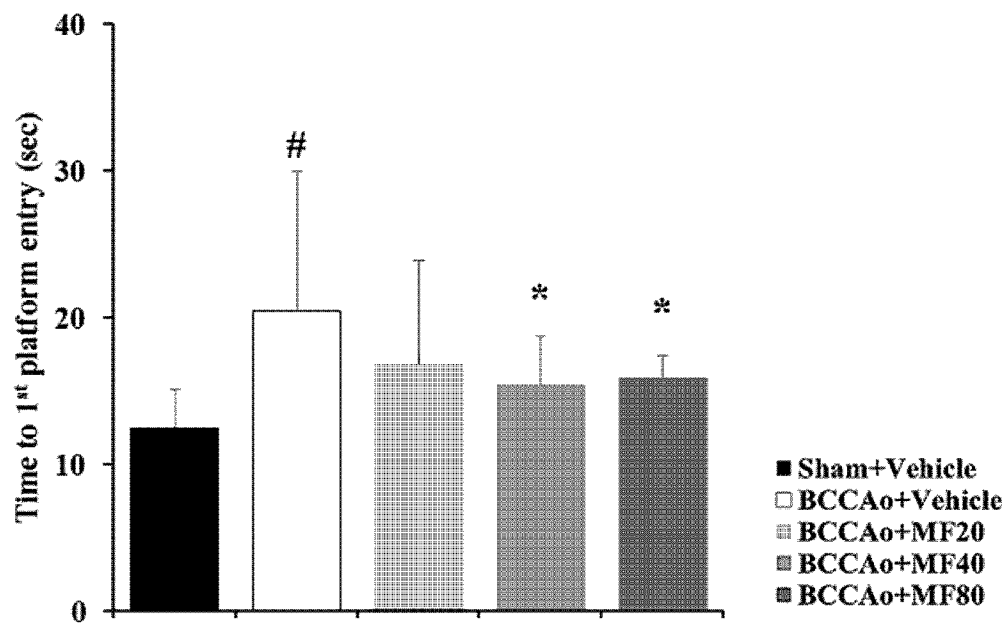
[202]

[청구항 3]	제1항에 있어서, 상기 인지장애 관련 질환은 치매, 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 기억장애로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 약학 조성물.
[청구항 4]	제3항에 있어서, 상기 치매는 혈관성 치매 또는 알츠하이머성 치매인 것인, 약학 조성물.
[청구항 5]	제1항에 있어서, 상기 조성물은 상기 화합물을 0.01 내지 80 중량%로 포함하는 것인, 약학 조성물.
[청구항 6]	제1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인, 약학 조성물.
[청구항 7]	제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물을 인지장애 관련 질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인지장애 관련 질환의 치료 방법.
[청구항 8]	무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
[청구항 9]	무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 학습, 인지기능, 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물.
[청구항 10]	무메푸랄(Mumefural) 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물.

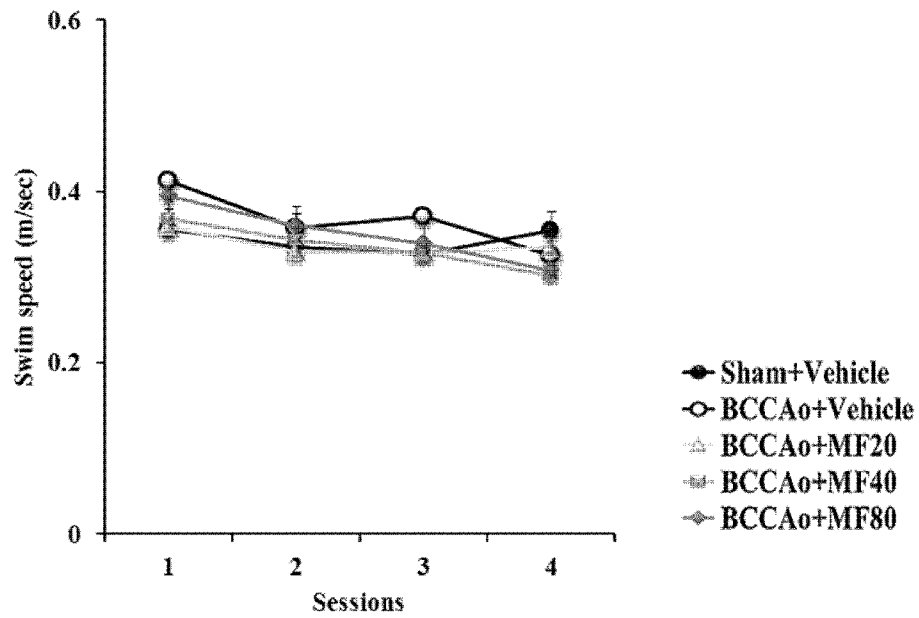
[도1]



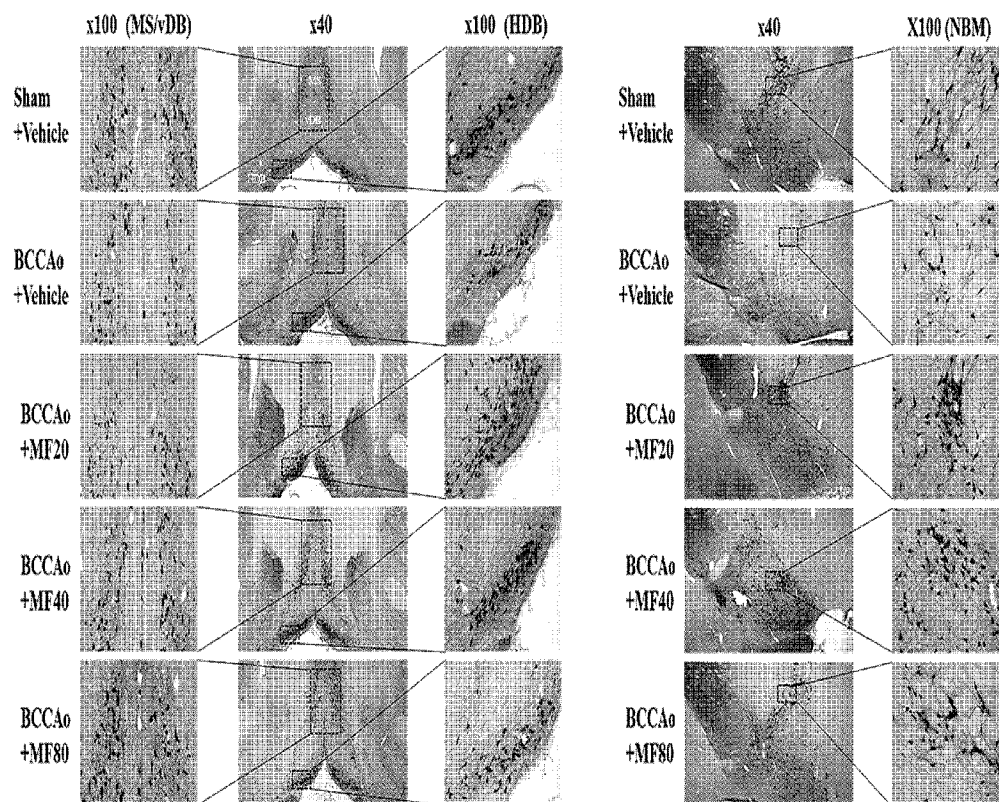
[도2]



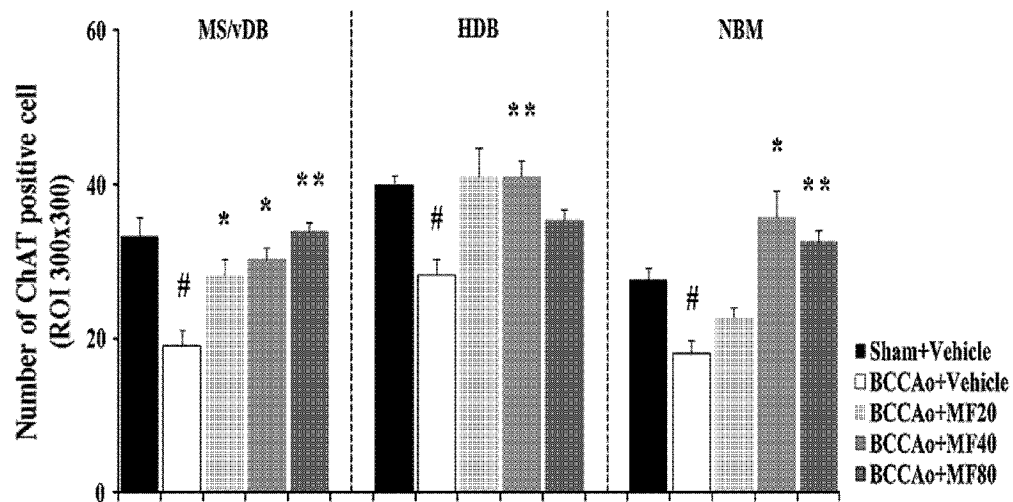
[도3]



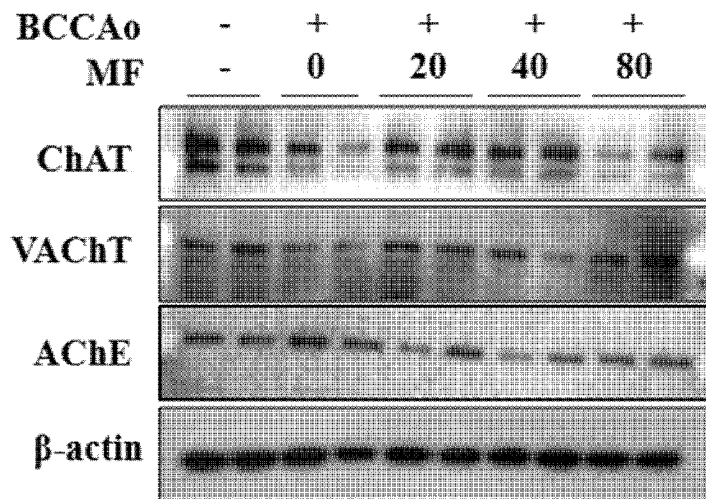
[도4a]



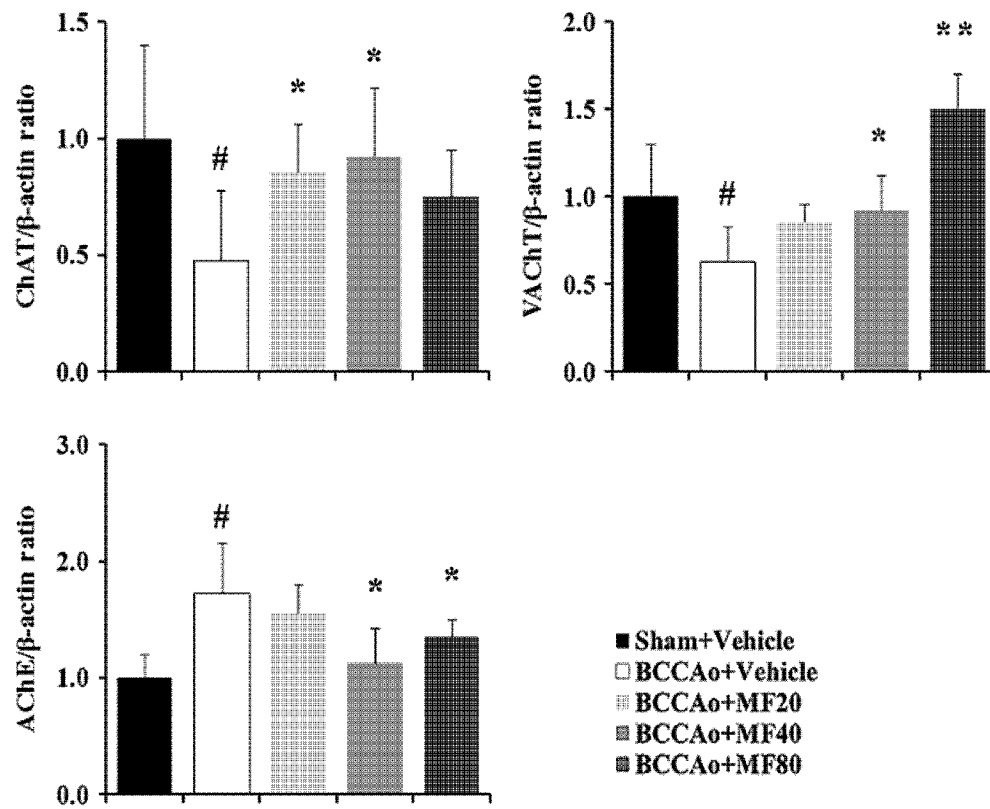
[도4b]



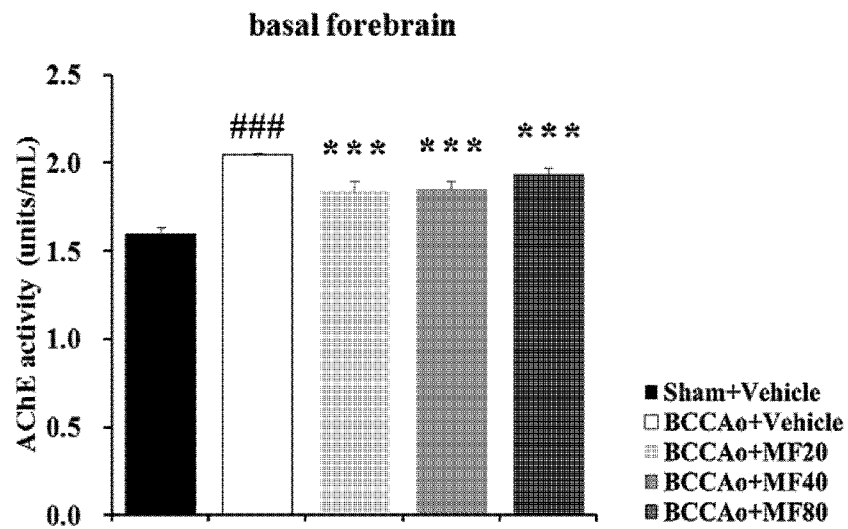
[도5a]



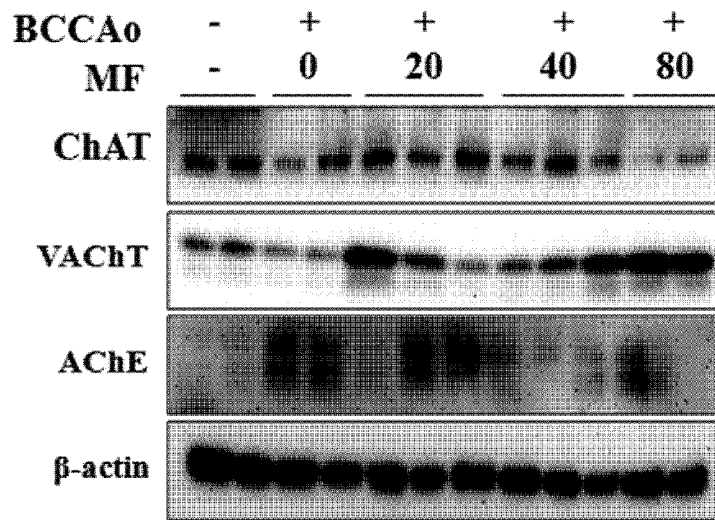
[도5b]



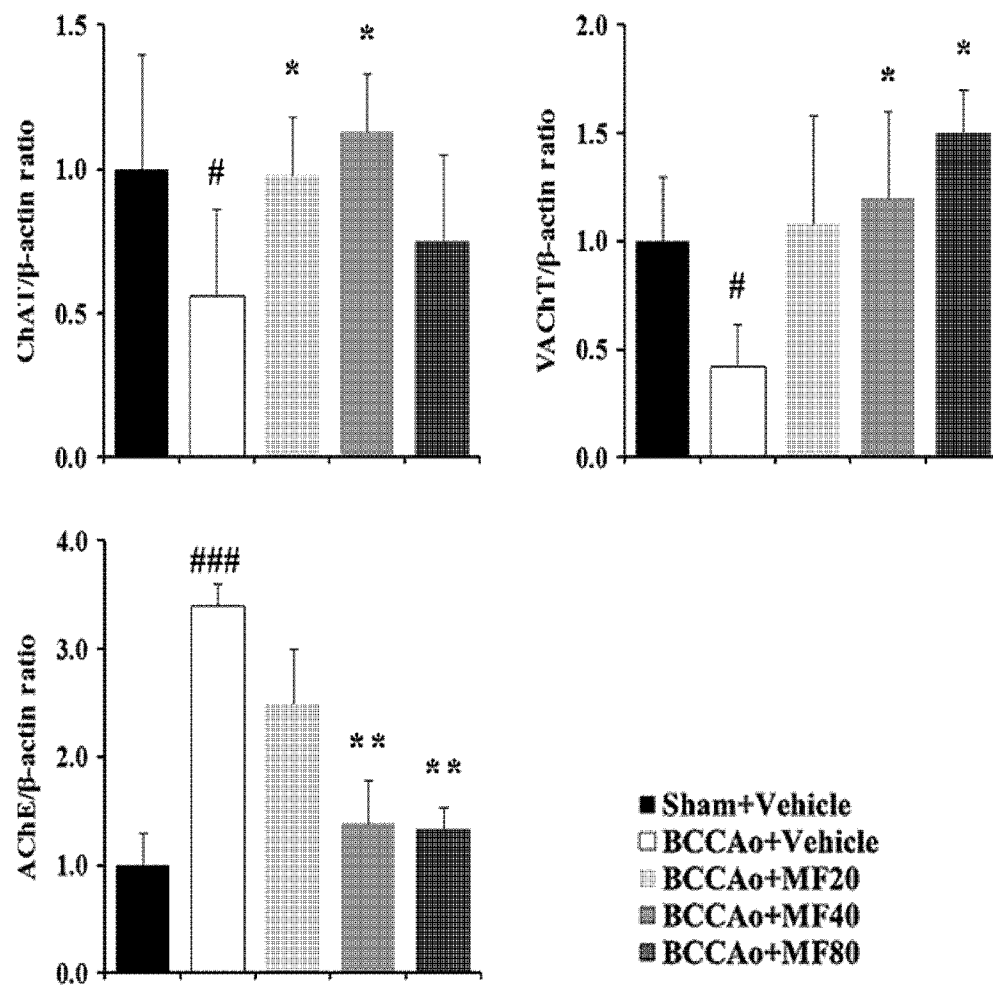
[도6]



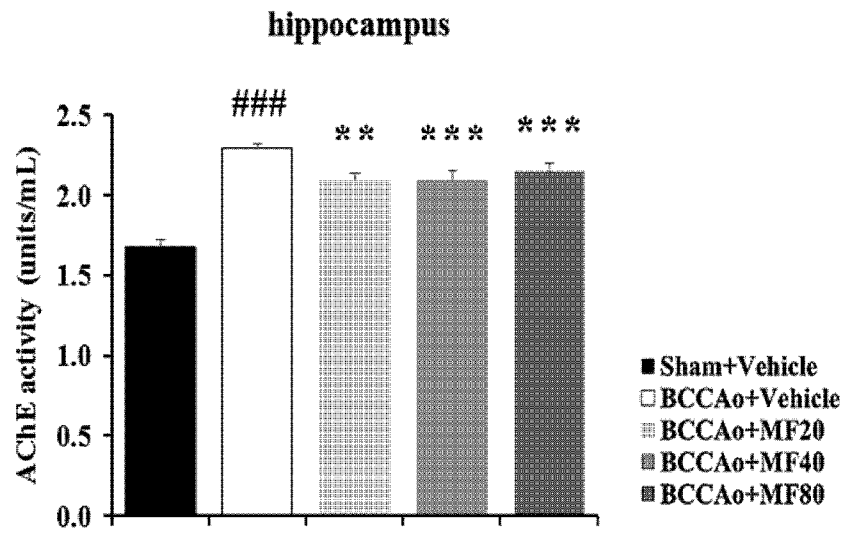
[도7a]



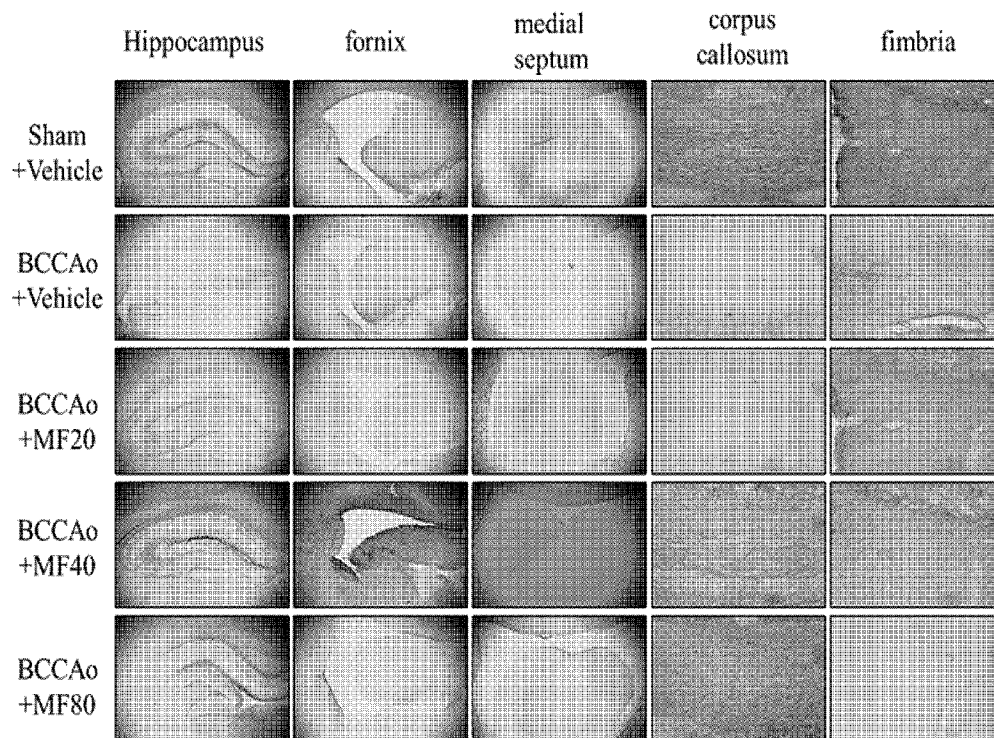
[도7b]



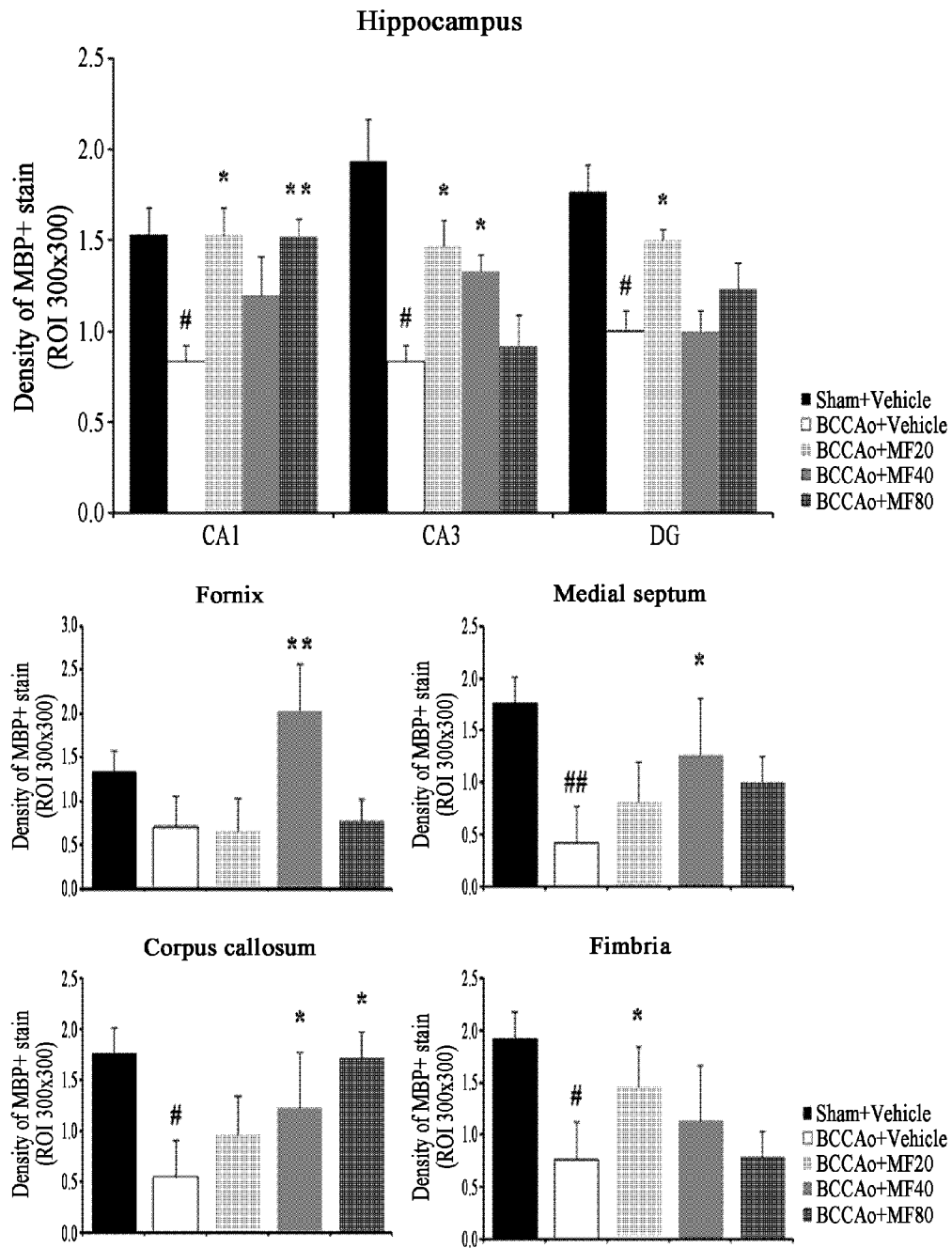
[도8]



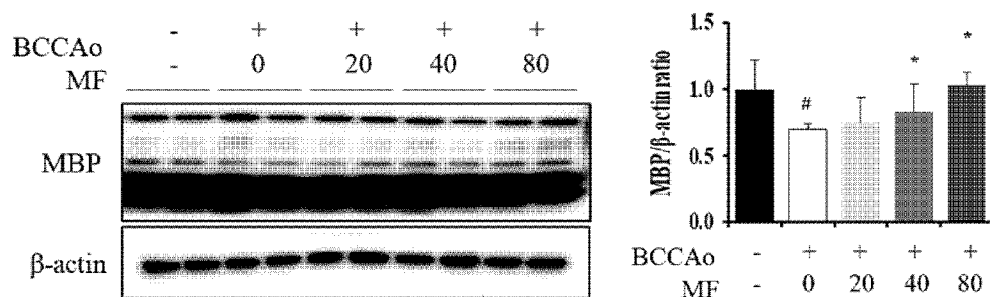
[도9a]



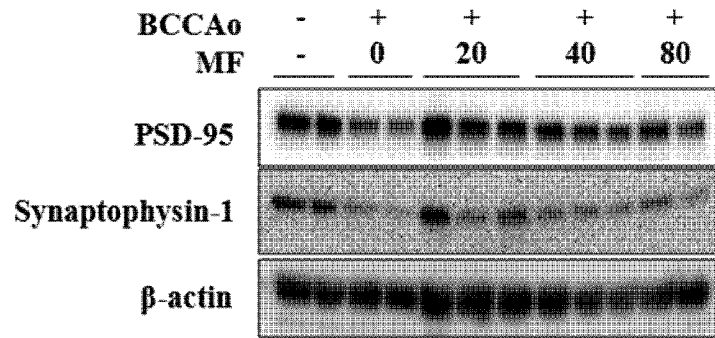
[도9b]



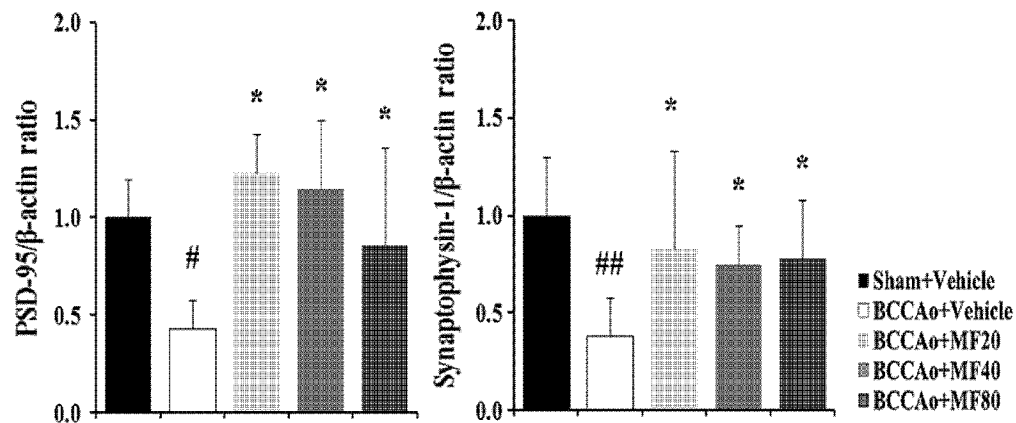
[도10]



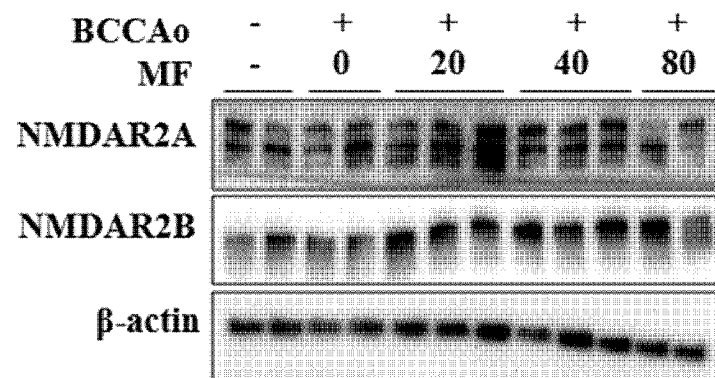
[도 11a]



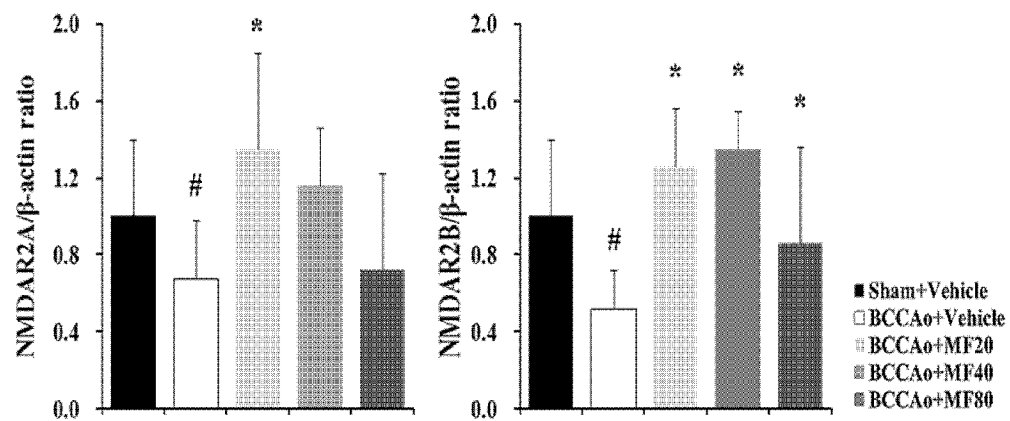
[도 11b]



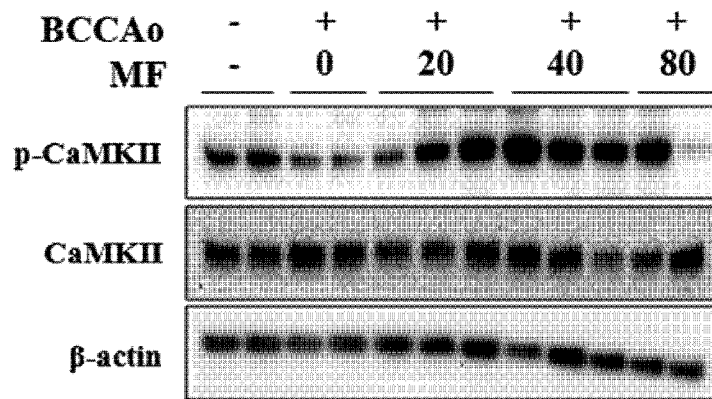
[도 12a]



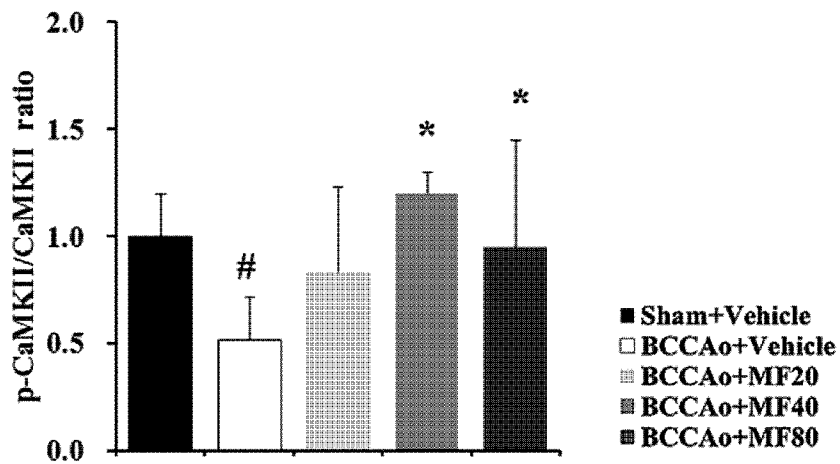
[도 12b]



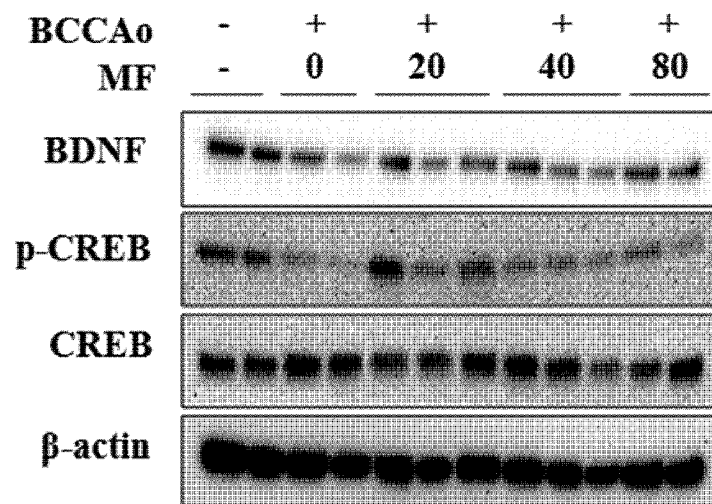
[도 13a]



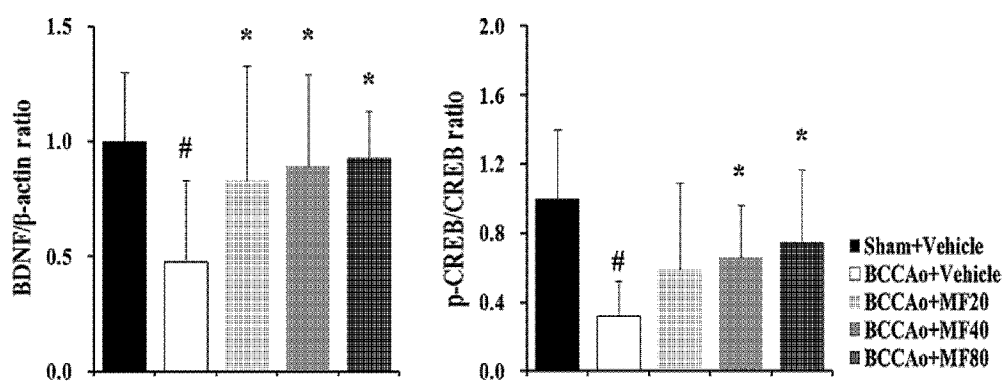
[도 13b]



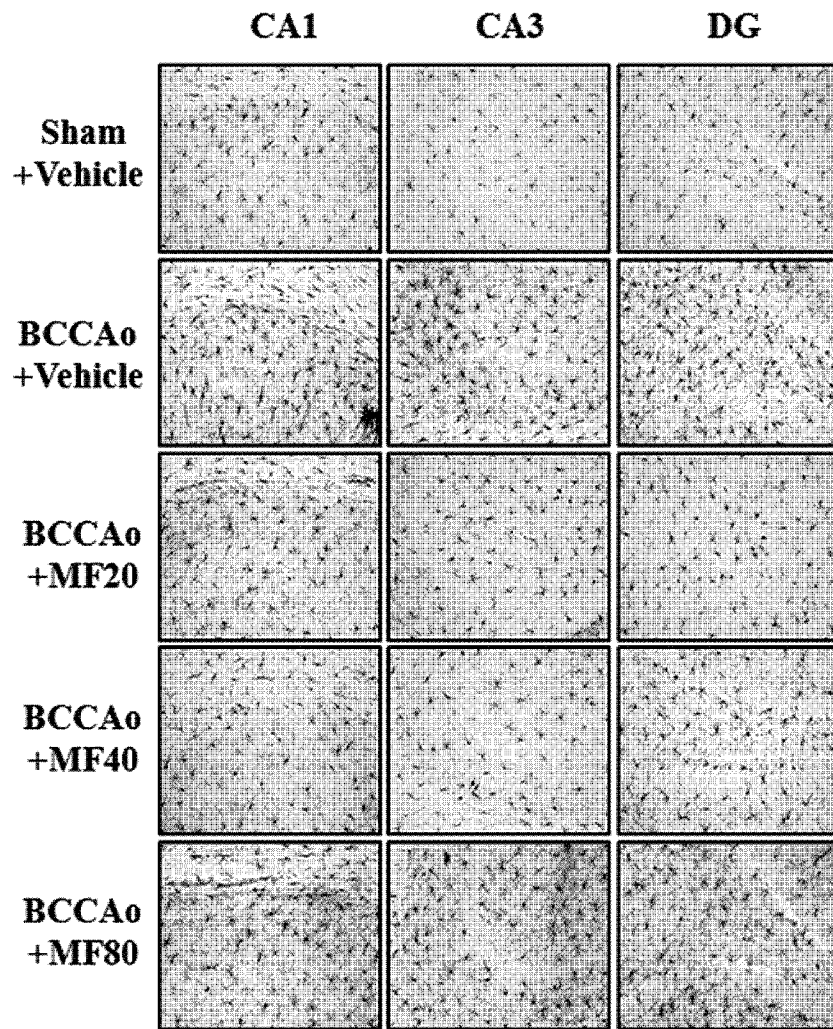
[도 14a]



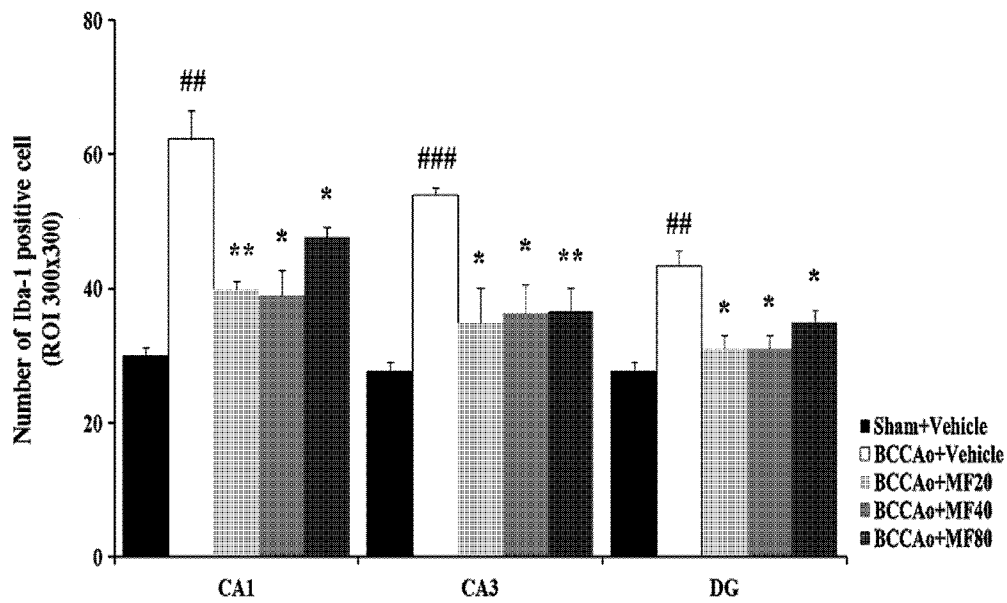
[도 14b]



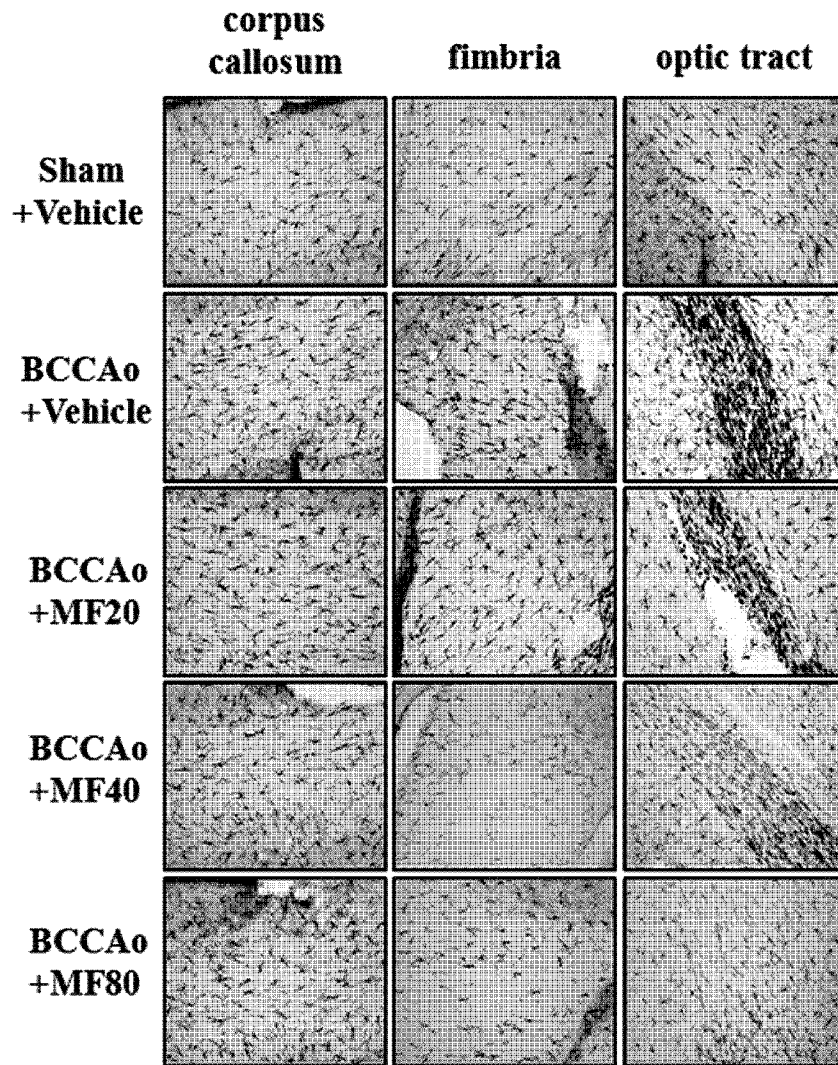
[도 15a]



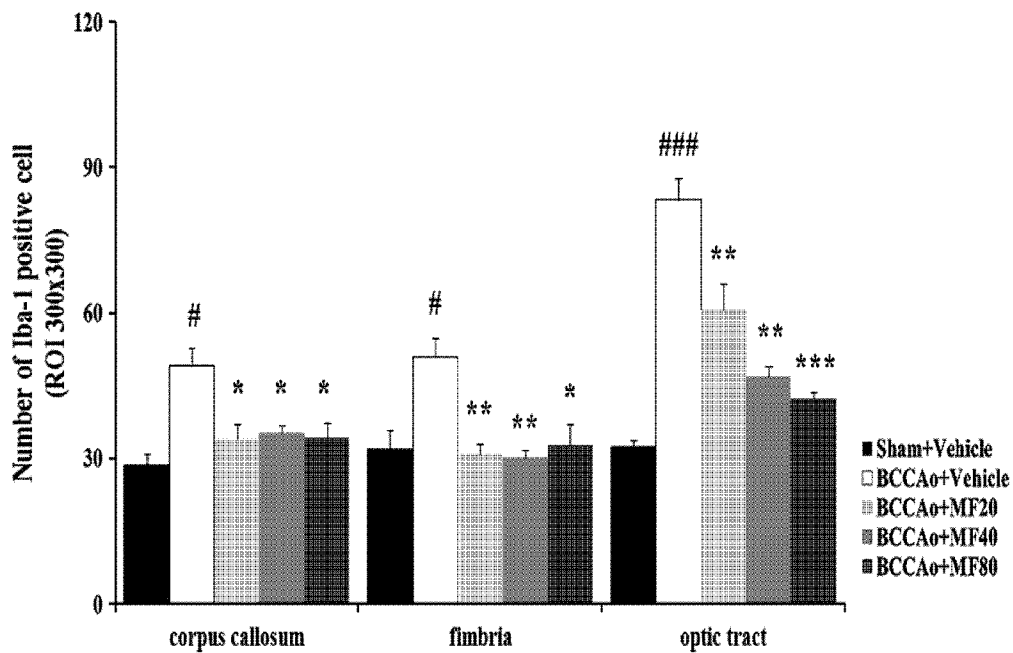
[도 15b]



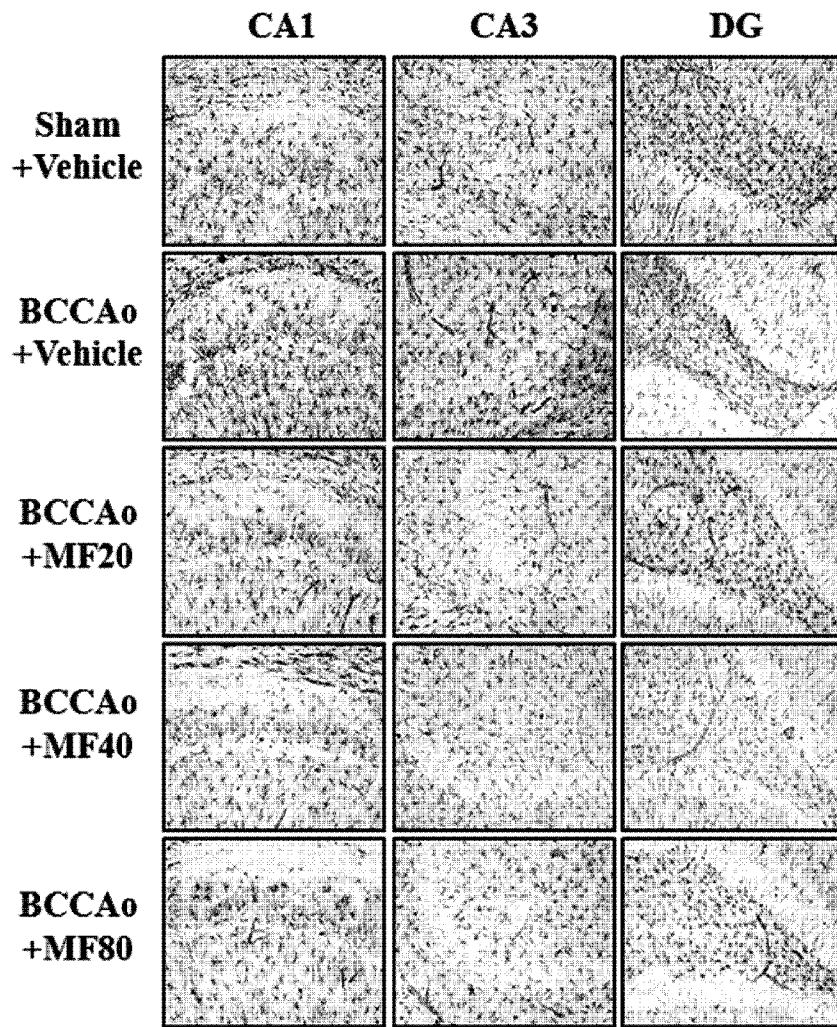
[도 15c]



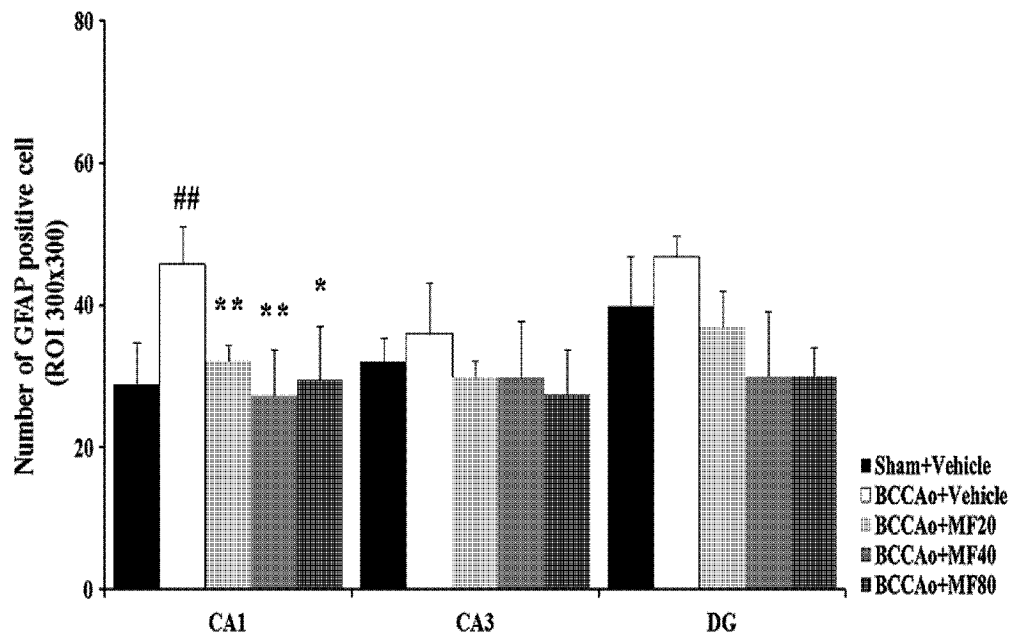
[도 15d]



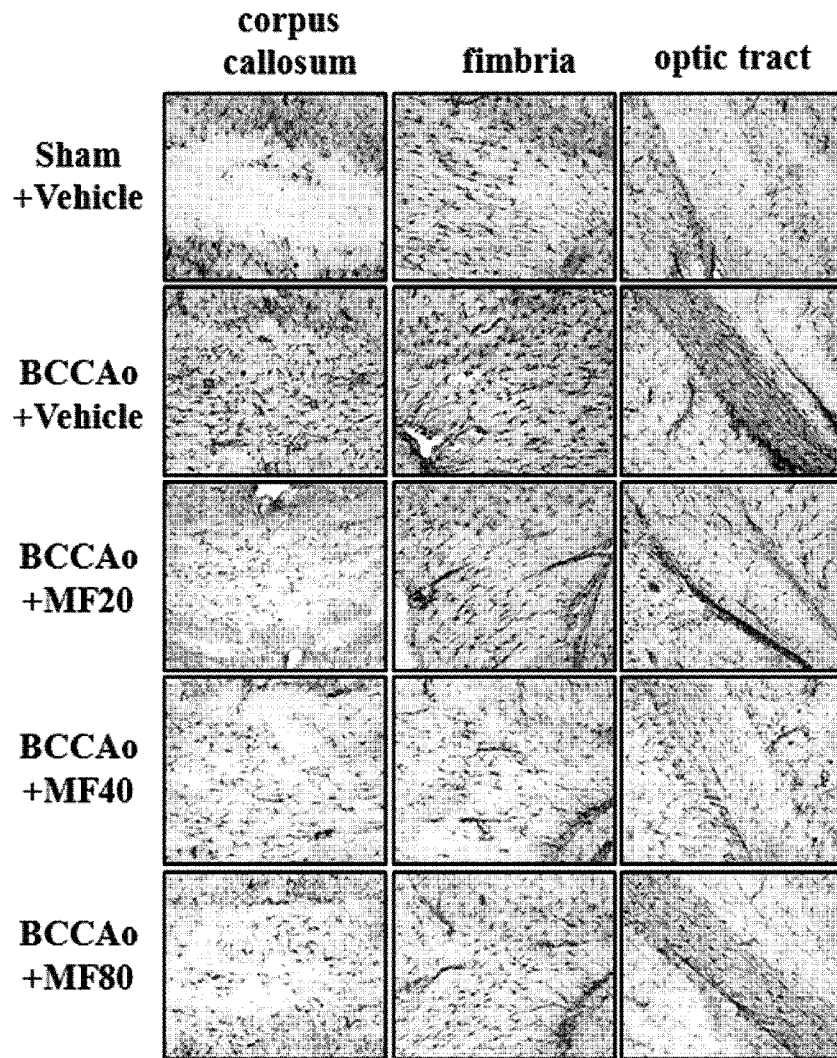
[도 16a]



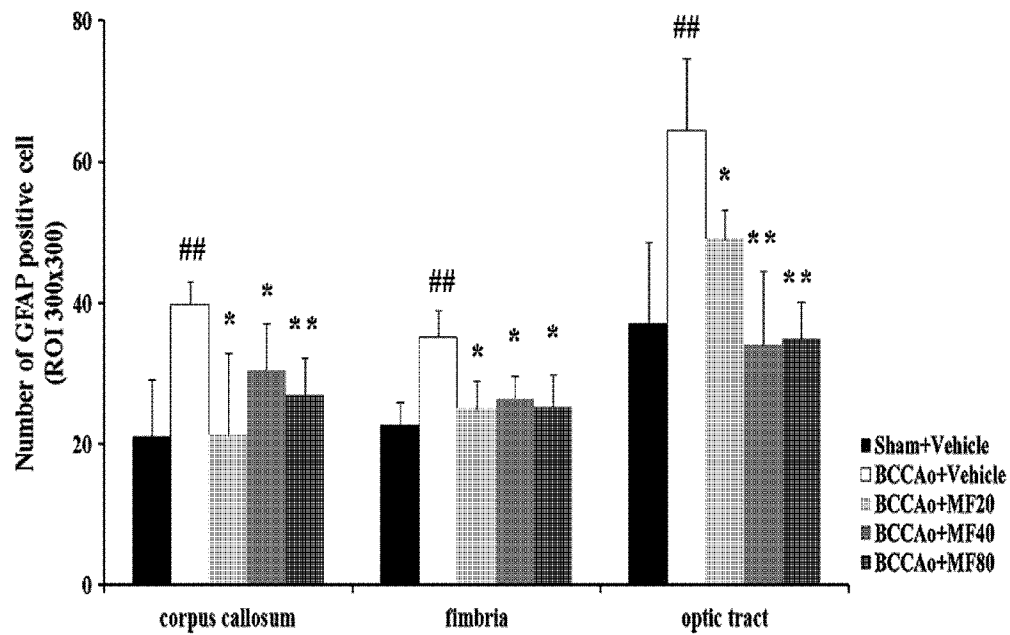
[도 16b]



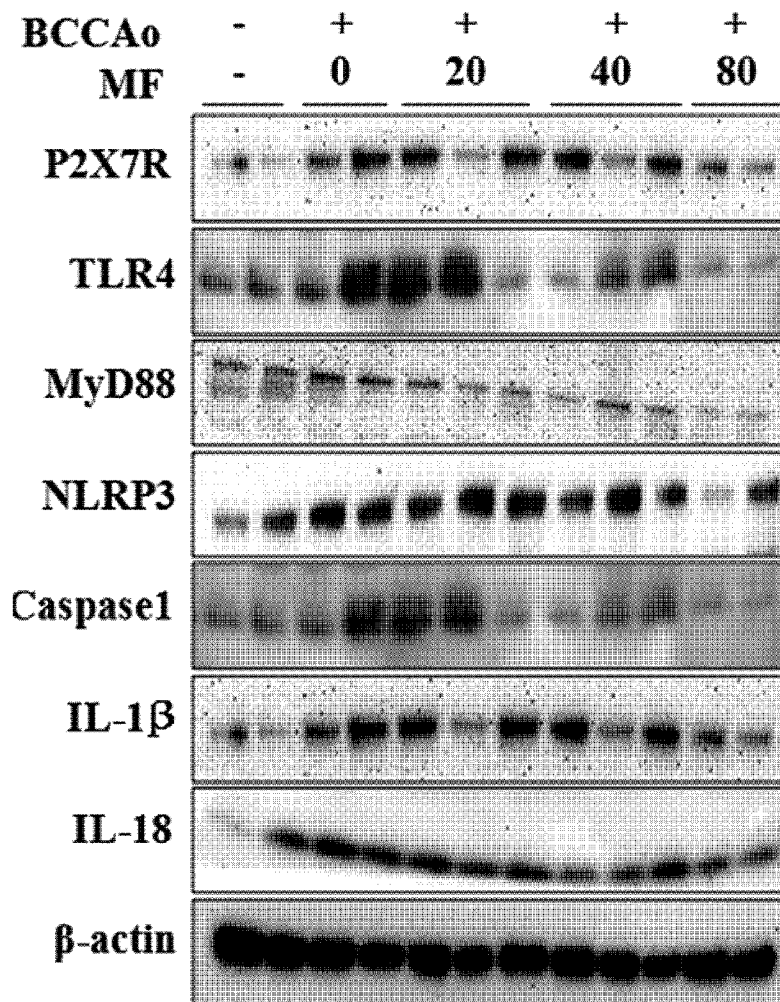
[도 16c]



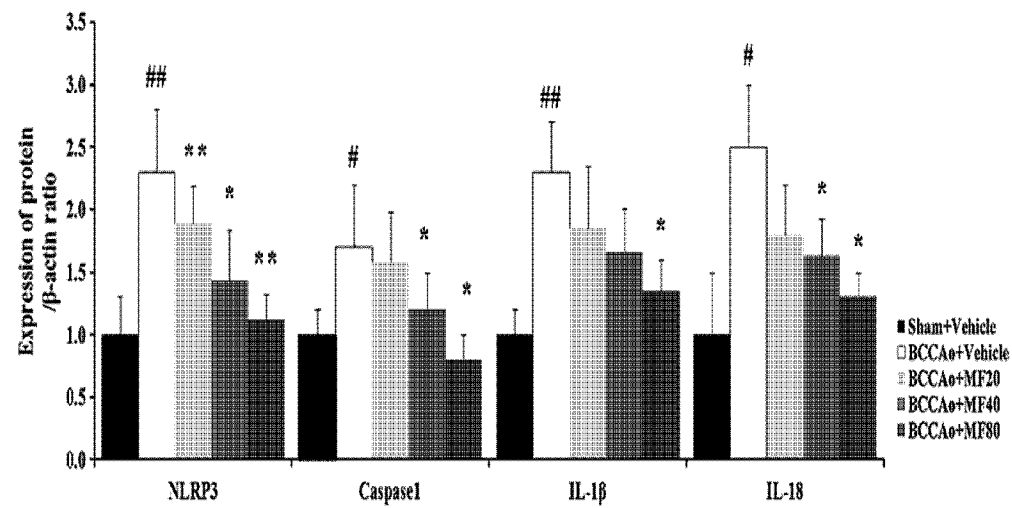
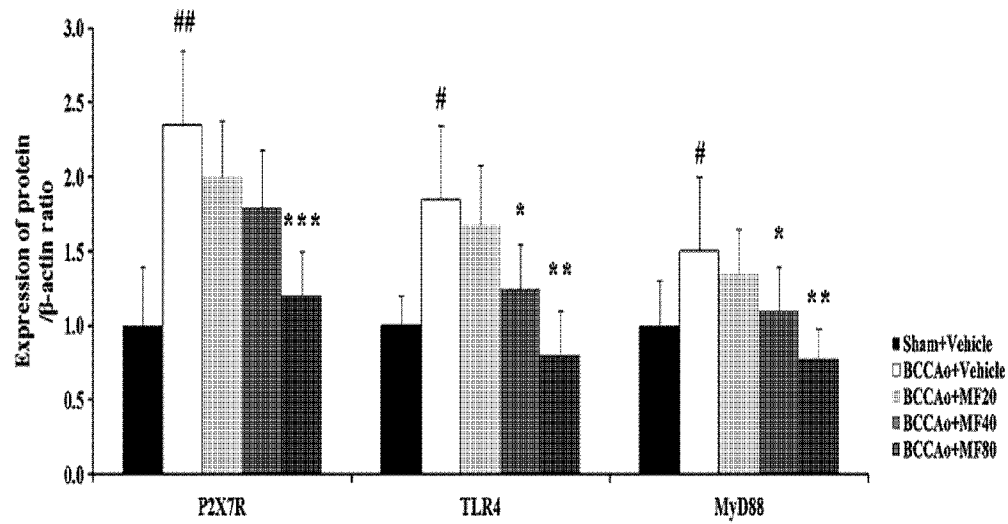
[도 16d]



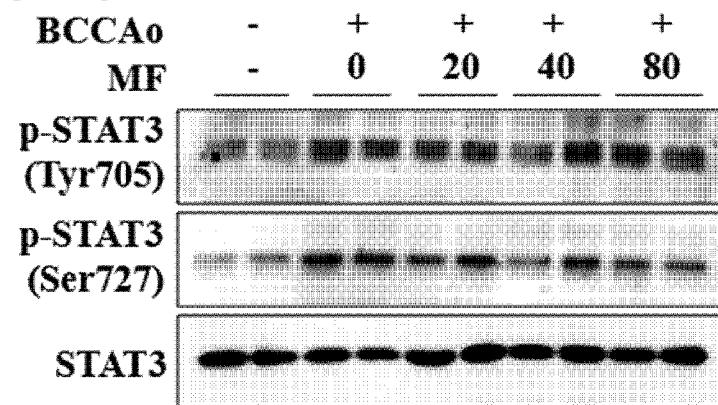
[도 17a]



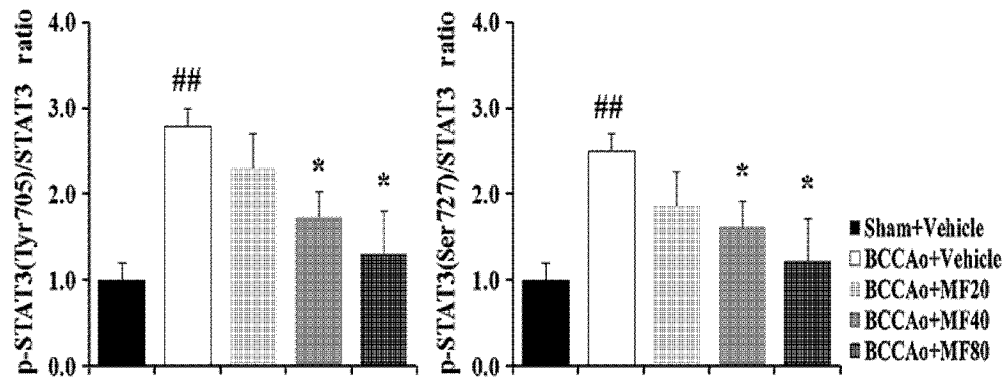
[도17b]



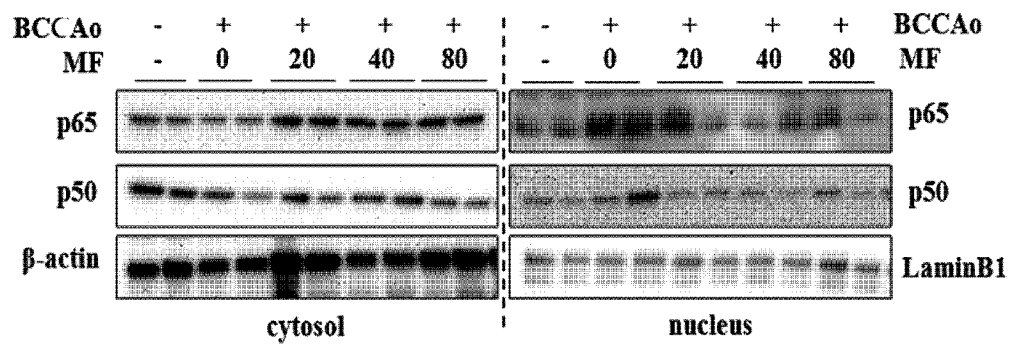
[도18a]



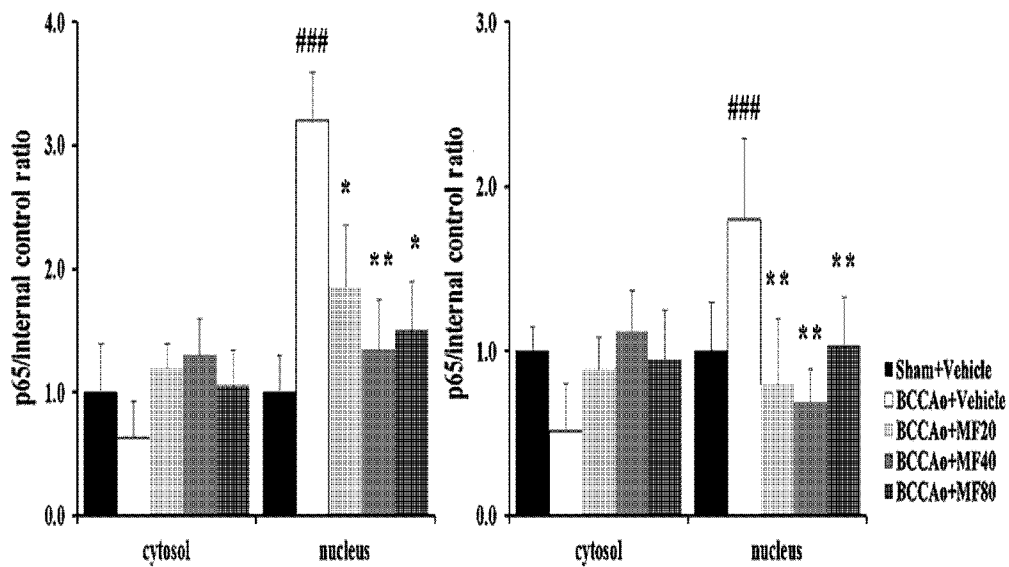
[도 18b]



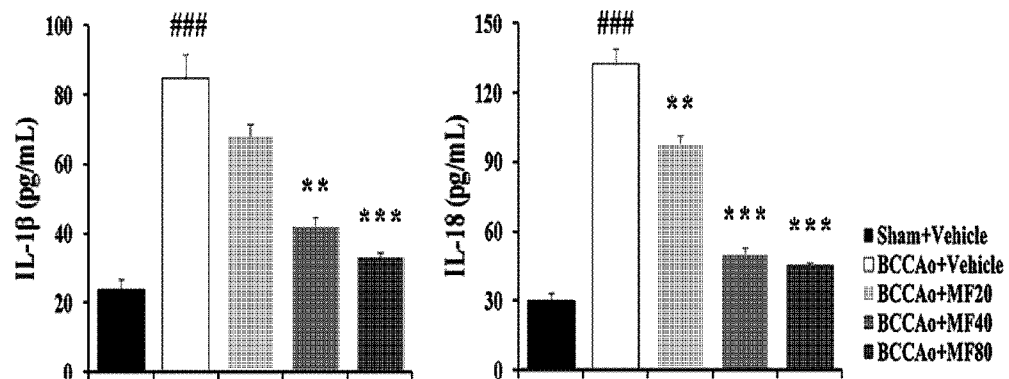
[도 19a]



[도 19b]



[도 20]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/002545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/341(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A23K 20/121(2016.01)i, A61P 25/28(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/341; A23L 1/30; A61K 36/258; A61K 36/28; A61K 36/487; A61K 36/73; A61P 25/28; A23L 33/10; A23K 20/121

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: mumeprural, cognitive impairment, pharmaceutical composition, food composition, feed composition, Alzheimer, dementia, carrier

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUN, M. F. et al. Treat Alzheimer's disease by traditional Chinese medicine?. Molecular Simulation. 2011, vol. 37, no. 11, pages 923-931 See abstract; page 923, left column, page 924; figures 1(a), 2(a); and tables 1, 2, 4.	1-6,8-10
X	US 9649351 B2 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 16 May 2017 See columns 6, 7, 16.	1-6,8-10
A	KR 10-2012-0035125 A (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) 13 April 2012 See the entire document.	1-6,8-10
A	JP 2005-289940 A (HIROKO, I. et al.) 20 October 2005 See the entire document.	1-6,8-10
A	KR 10-2005-0035906 A (LOTTE CONFECTIONERY CO., LTD.) 20 April 2005 See the entire document.	1-6,8-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 JULY 2019 (08.07.2019)

Date of mailing of the international search report

08 JULY 2019 (08.07.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/002545

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 7 pertains to a method for treatment of the human body, including a step for direct treatment of the human body, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/002545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 9649351 B2	16/05/2017	KR 10-1144197 B1 KR 10-2010-0109073 A US 2010-0247691 A1 US 2014-0234450 A1 US 875369 4 B2	11/05/2012 08/10/2010 30/09/2010 21/08/2014 17/06/2014
KR 10-2012-0035125 A	13/04/2012	CN 103237556 A CN 103237556 B JP 2013-540131 A JP 5688467 B2 KR 10-1434464 B1 US 2013-0309334 A1 US 9814749 B2 WO 2012-046993 A2 WO 2012-046993 A3	07/08/2013 16/03/2016 31/10/2013 25/03/2015 27/08/2014 21/11/2013 14/11/2017 12/04/2012 19/07/2012
JP 2005-289940 A	20/10/2005	None	
KR 10-2005-0035906 A	20/04/2005	KR 10-0525474 B1	02/11/2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/341(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A23K 20/121(2016.01)i, A61P 25/28(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/341; A23L 1/30; A61K 36/258; A61K 36/28; A61K 36/487; A61K 36/73; A61P 25/28; A23L 33/10; A23K 20/121

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 무메푸랄, 인지장애, 약학 조성물, 식품조성물, 사료조성물, 알츠하이머, 치매, 담체

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	SUN, M. F. 등, "Treat Alzheimer`s disease by traditional Chinese medicine?", Molecular Simulation, 2011, 37권, 11호, 페이지 923-931 요약; 페이지 923, 좌컬럼, 페이지 924; 도면 1(a), 2(a); 및 표 1, 2, 4 참조.	1-6,8-10
X	US 9649351 B2 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 2017.05.16 컬럼 6, 7, 16 참조.	1-6,8-10
A	KR 10-2012-0035125 A (한국 한의학 연구원) 2012.04.13 전체 문헌 참조.	1-6,8-10
A	JP 2005-289940 A (HIROKO, I. 등) 2005.10.20 전체 문헌 참조.	1-6,8-10
A	KR 10-2005-0035906 A (롯데제과주식회사) 2005.04.20 전체 문헌 참조.	1-6,8-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 07월 08일 (08.07.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 07월 08일 (08.07.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 7
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
제7항은 인체에 대한 직접적인 처치 단계를 포함하는 인체의 치료하는 방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 9649351 B2	2017/05/16	KR 10-1144197 B1 KR 10-2010-0109073 A US 2010-0247691 A1 US 2014-0234450 A1 US 8753694 B2	2012/05/11 2010/10/08 2010/09/30 2014/08/21 2014/06/17
KR 10-2012-0035125 A	2012/04/13	CN 103237556 A CN 103237556 B JP 2013-540131 A JP 5688467 B2 KR 10-1434464 B1 US 2013-0309334 A1 US 9814749 B2 WO 2012-046993 A2 WO 2012-046993 A3	2013/08/07 2016/03/16 2013/10/31 2015/03/25 2014/08/27 2013/11/21 2017/11/14 2012/04/12 2012/07/19
JP 2005-289940 A	2005/10/20	없음	
KR 10-2005-0035906 A	2005/04/20	KR 10-0525474 B1	2005/11/02