



등록특허 10-2409134



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월16일

(11) 등록번호 10-2409134

(24) 등록일자 2022년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A23L 33/115* (2016.01) *A23L 33/12* (2016.01)  
*A61K 31/201* (2006.01) *A61K 31/202* (2006.01)  
*A61K 31/661* (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A23L 33/115* (2016.08)  
*A23L 33/12* (2016.08)

(21) 출원번호 10-2017-7016965

(22) 출원일자(국제) 2015년11월19일

심사청구일자 2020년11월05일

(85) 번역문제출일자 2017년06월20일

(65) 공개번호 10-2017-0095246

(43) 공개일자 2017년08월22일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/002391

(87) 국제공개번호 WO 2016/079595

국제공개일자 2016년05월26일

(30) 우선권주장

62/082,261 2014년11월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US07935365 B2\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 하혜경

(54) 발명의 명칭 의사소통 기술의 개선을 위한 인지질 제제

### (57) 요 약

본 발명 제제는 자폐증으로 진단된 대다수의 환자에 대하여 효과적인 것으로 발견되었다. 모든 환자가 비슷한 기간 동안 본 제제를 소비하였으나, 본 발명 제제는, 언어 발달 지체가 없고 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증으로 진단된 환자에서보다, 언어 발달 지체 및 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 특징으로 하는 환자에서 더 효과적인 것으로 발견되었다. 언어 발달 지체 및 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 특징으로 하는 환자 군에서 검출되는 개선의 유형 및 품질에 대한 구체적인 분석 결과, 대다수의 환자가 여러가지 의사소통 능력, 즉, 말, 언어, 대화, 및 사회적 행동에서 개선된 것으로 드러났다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/201* (2013.01)

*A61K 31/202* (2013.01)

*A61K 31/661* (2013.01)

*A61K 31/685* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**리터 야엘**

이스라엘 36589 키부츠 사리드

**소리아 아치 갈리 올가**

이스라엘 18960 하이파 엔-하로드 이후드

---

(56) 선행기술조사문헌

인터넷 뉴스(업코리아, 건국대 나승렬 교수  
연구팀, 인삼서 치매예방 새 생리활성물질 규명,  
2012.05.11)

KR1020060130148 A

KR1020060094526 A

KR1020110025839 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

의사소통 장애를 겪고 있는 대상체에서 의사소통을 개선하기 위한 방법에 사용하기 위한 제제로서, 상기 제제는 포스파티딜세린(PS),  
포스파티드산,  
리소포스파티드산, 및  
PS에 결합된 하나 이상의 지방산  
을 포함하고,  
제제에 대한 PS의 중량%가 40%를 초과하고;

제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 중량%가 40%를 초과하며; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 하나 이상의 지방산의 퍼센트는, 에이코사펜타엔산(EPA)의 퍼센트가 팔미트산의 퍼센트와 같거나 이보다 크고, 팔미트산의 퍼센트가 도코사헥산산(DHA)의 퍼센트보다 크며, DHA의 퍼센트가 올레산의 퍼센트보다 크고, 올레산의 퍼센트가 리놀레산의 퍼센트보다 크도록 되어 있는 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 중량%가 50%를 초과하는 것인 제제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 EPA의 퍼센트가 18% 초과 45% 미만인 제제.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 EPA의 퍼센트가 27% 초과 34% 미만인 제제.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 팔미트산의 퍼센트가 14% 초과 42% 미만인 제제.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 팔미트산의 퍼센트가 21% 초과 26% 미만인 제제.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 DHA의 퍼센트가 6% 초과 25% 미만인 제제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 DHA의 퍼센트가 12% 초과 17% 미만인 제제.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 올레산의 퍼

센트가 1% 초과 15% 미만인 제제.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 올레산의 퍼센트가 5% 초과 8% 미만인 제제.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 리놀레산의 퍼센트가 0.1% 초과 6.0% 미만인 제제.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 리놀레산의 퍼센트가 1% 초과 2% 미만인 제제.

#### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 포스파티딜콜린(PC)을 더 포함하는 것인 제제.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 제제에 대한 PC의 중량%가 10.0% 미만인 제제.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 제제에 대한 PC의 중량%가 0.01 초과 3.2% 미만인 제제.

#### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 제제 중의 PS 대 포스파티드산 및 리소포스파티드산의 합계의 중량비가 1:1 초과 10:1 미만인 제제.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 제제 중의 PS 대 포스파티드산 및 리소포스파티드산의 합계의 중량비가 2.5:1 초과 4:1 미만인 제제.

#### 청구항 18

제1항 또는 제2항의 제제를 포함하는 조성물로서, 영양 조성물인 조성물.

#### 청구항 19

제1항 또는 제2항의 제제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 하나 이상의 약학적 활성제를 더 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 의사소통 장애의 치료에 사용하기 위한 제제.

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 의사소통 장애/곤란을 겪고 있는 대상에서 의사소통 능력을 개선하는 데 효과적인 인지질 제제에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 의사소통은 생각, 정보, 신호 또는 메세지를 주거나 받거나 또는 교환하여 개인 또는 집단이 설득하거나 정보를 찾거나 정보를 주거나 또는 감정을 표현할 수 있게 하는 것이다. 이 광의의 정의는 몸짓 언어, 말하는 기술 및 쓰는 기술을 포함한다.

[0003] 의사소통 장애/곤란은 발달 장애 또는 후천적 장애이다. 미국 언어청각협회(ASHA)는 의사소통 질병을 더 구체적으로 "개념 또는 언어적, 비언어적 및 그래픽 기호 시스템을 주고 받고 처리하고 이해하는" 개인의 능력에 영향을 주는 것으로서 묘사한다. 의사소통 장애는 부분적으로 또는 완전히 의사소통을 방해할 수 있다.

[0004] 의사소통 장애는 말하기, 언어 및 청각 처리 또는 사회적 실용 의사소통에 관한 문제를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 사회적 실용 의사소통에 관한 문제는 자연적인 맥락에서 언어적 및 비언어적 의사소통의 이용

에 영향을 주는 곤란을 나타내며, 이것은 사회적 관계의 발달 및 담화 이해에 영향을 준다.

[0005] 의사소통 장애는, 신경계 질환(예컨대, 뇌전증, 실어증, 및 뇌 손상/외상); 정서 또는 정신 장애(예컨대, 범불안 장애, 광장 공포증, 사회적 불안 장애, 공포증, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 선택적 함구증); 성격 장애(예컨대, 조현병 및 강박 장애); 발달 장애(예컨대, 자폐증, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달 장애, 소아기 봉괴성 장애, 레트 증후군, 및 정신 지체); 및 언어 장애를 포함하는 여러가지 질환에서 나타난다.

[0006] 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 중대한 사회적 난관, 의사소통 난관, 및 행동적 난관을 야기할 수 있는 발달 장애군을 포괄한다. ASD 환자는 환자 개인과 그 보호자에게 중대한 기능 장애 및 고충을 야기하는 제한적 또는 반복적 행동 패턴을 또한 특징으로 하는 사회적 의사소통 장애를 겪는다. 용어 자폐증 및 ASD는 본원에서 상호대체적으로 사용된다.

[0007] ASD는 언어 발달에 기초하여 범주화될 수 있다. 자폐증이 있는 일부 사람들에서는 언어 기능의 지체 및/또는 비정상이 뚜렷한 반면, (아스퍼거 환자와 같은) 다른 사람들에서는 비전형적인 언어가 속도, 볼륨, 운율, 화용론, 또는 말 산출 빈도와 같은 양적 비정상으로서 종종 나타날지라도 임상적으로 중대한 전반적인 언어 지체는 없다.

[0008] ASD를 분류하는 다른 방법은 의사소통 패턴에 기초하는 것이다. 몇몇 연구는 (아스퍼거 환자와 같은) 일부 자폐 환자들은 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖지만 다른 환자들은 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 사용한다는 것을 발견하였다. 흥미롭게도 의사소통 패턴의 발현과 언어 발달 사이에 관계가 있다. 언어 발달 지체가 없는 대부분의 ASD 환자들은 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 나타내는 반면, 언어 발달 지체를 겪는 대부분의 ASD 환자들은 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 나타낸다.

[0009] 우리가 아는 한, 의사소통 질병을 치료, 예방 또는 관리한다고 지시된 승인된 의약은 현재 존재하지 않는다. 구체적으로 ASD를 살펴보면, 2개의 비전형 항정신병약, 즉, 리스페리돈 및 아리피프라졸만이 ASD와 연관된 중대한 과민증(타인에 대한 공격, 고의적 자해, 분노 발작, 및 불안정한 기분)의 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인되었다. 이들 의학적 개입은 문제있는 행동에 이롭기는 하지만, 이들 의약이 ASD 환자에서 언어적 또는 비언어적 의사소통을 개선하는 것으로 보고되어 있지는 않았다. 또한, 이들 의약은 체중 증가, 진정 및 추체 외로 효과를 비롯한 중대한 부작용을 가진다.

[0010] 의약은 의사소통 패턴에 대한 이로운 효과와 상관관계가 없지만, 소아 의사소통 장애의 의사소통 및 언어 발달을 증대시키기 위하여 설계된 개입 접근법은 의사소통 기술 및 능력을 향상시킬 수 있다는 증거가 증가하고 있다.

[0011] 인지질이라고도 불리는 글리세로인지질은 세포의 지질 이중층의 주요 성분이며, 세포 대사 및 신호전달에 관여 한다. 인지질의 글리세롤 주체의 히드록실기는 친수성 포스페이트 머리 및 비극성 지방산으로 구성된 소수성 꼬리에 의해 치환된다. 글리세로인지질은 예컨대 포스파티딜콜린(PC 또는 레시틴이라고 알려짐), 포스파티딜에탄올아민(PE), 및 포스파티딜세린(PS)과 같은 극성 머리 부분의 성질에 따라 별개의 클래스로 세분될 수 있다. 세포막의 주성분으로서 그리고 세포내 및 세포간 단백질의 결합부위로서 작용하는 외에, 포스파티딜이노시톨 및 포스파티드산과 같은 일부 글리세로인지질은 세포막 유래 제2 메신저의 전구체이거나 또는 그 자체이다. 연구는 PS 및 PC가 신경세포막 기능을 증대시키고 기억 기술을 향상시킨다는 것을 보여주었다. PS는 ADHD, 우울, 및 만성적 스트레스에 이로운 효과를 갖는 것으로 발견되었다. 또한, PC는 생리전 증후군의 정서적 증상을 감소시키는 것으로 발견되었다.

[0012] 명백히, 인지질의 기원 및 그 지방산 함량이 그 활성에 영향을 미친다. 예컨대, 인지 기능의 향상에 있어서 대두 PS의 생체기능성은 다른 타입의 PS의 생체기능성과 상이한 것으로 나타났다(WO 2005/037848호 참조). 또한, PS에 공액되는 특정 지방산들의 상이한 비가, 인지 능력이 손상된 노인 환자에서의 인지 기능 향상에 있어서 PS의 효능에 영향을 미칠 수 있다는 것이 입증되었다(WO 2009/156991호 참조).

[0013] 따라서, 구체적인 정후에 대해 적절한 타입의 PS 제제를 적용하는 것이 유리하다.

### 발명의 내용

[0014] 발명의 개요

[0015] 본 발명은 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산, 리소포스파티드산, 및 PS에 결합된 하나 이상의 지방산을 포함하는 제제를 제공하며, 여기서: 제제에 대한 PS의 중량%가 10%를 초과하고; 제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 중

량%가 20%를 초과하며; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 하나 이상의 지방산의 퍼센트는, 에이코사펜타엔산(EPA)의 퍼센트가 팔미트산의 퍼센트와 같거나 이보다 크고, 팔미트산의 퍼센트가 도코사헥산산(DHA)의 퍼센트보다 크며, DHA의 퍼센트가 올레산의 퍼센트보다 크고, 올레산의 퍼센트가 리놀레산의 퍼센트보다 크도록 되어 있다.

[0016] 일부 실시양태에 따르면, 제제에 대한 PS의 중량%는 20% 초과, 때때로 30% 초과, 때때로 35% 초과, 때때로 40% 초과, 때때로 45% 초과, 때때로 50% 초과, 때때로 55% 초과이다.

[0017] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 중량%는 30% 초과, 때때로 35% 초과, 때때로 40% 초과, 때때로 45% 초과, 때때로 50% 초과, 때때로 55% 초과, 때때로 60% 초과, 때때로 65% 초과이다.

[0018] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS 대 포스파티드산 및 리소포스파티드산의 합계의 중량비는 1:1 초과 10:1 미만, 때때로 1.5:1 초과 8:1 미만, 때때로 2:1 초과 5:1 미만, 때때로 2.5:1 초과 4:1 미만이다.

[0019] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 EPA의 퍼센트는 18% 초과 45% 미만, 때때로 22% 초과 40% 미만, 때때로 26% 초과 36% 미만, 때때로 27% 초과 34% 미만이다.

[0020] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 팔미트산의 퍼센트는 14% 초과 42% 미만, 때때로 18% 초과 40% 미만, 때때로 20% 초과 30% 미만, 때때로 21% 초과 26% 미만이다.

[0021] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 DHA의 퍼센트는 6% 초과 25% 미만, 때때로 8% 초과 22% 미만, 때때로 11% 초과 20% 미만, 때때로 12% 초과 17% 미만이다.

[0022] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 올레산의 퍼센트는 1% 초과 15% 미만, 때때로 2% 초과 13% 미만, 때때로 4% 초과 11% 미만, 때때로 5% 초과 8% 미만이다.

[0023] 일부 실시양태에 따르면, 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 리놀레산의 퍼센트는 0.1% 초과 6% 미만, 때때로 0.5% 초과 4% 미만, 때때로 1% 초과 3% 미만, 때때로 1 초과 2 미만, 때때로 1.5% 초과 2% 미만이다.

[0024] 본 발명은 또한 포스파티딜콜린(PC)을 더 포함하는 상기 실시양태들 중 어느 하나에 따른 제제를 제공한다. 때때로, 상기 제제의 PC의 중량%는 상기 제제에 대하여 10% 미만이다. 때때로, 제제에 대한 PC의 중량%는 0.01% 초과 8% 미만, 때때로 0.01% 초과 6% 미만, 때때로 0.01% 초과 3.2% 미만, 때때로 0.05% 초과 3.2% 미만, 때때로 0.1% 초과 4% 미만, 때때로 1% 초과 3.5% 미만이다.

[0025] 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 제제는 포스파티딜세린(PS), 포스파티드산, 리소포스파티드산, 포스파티딜콜린(PC), 및 PS에 결합된 하나 이상의 지방산을 포함하며, 여기서: 제제에 대한 PS의 중량%가 40%를 초과하고; 제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 중량%가 50%를 초과하며; 제제에 대한 PC의 중량%가 0.01% 초과 3.2% 미만이고; 제제 중의 PS 대 포스파티드산 및 리소포스파티드산의 합계의 중량비가 2.5:1 초과 4:1 미만이며; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 EPA의 퍼센트가 27% 초과 34% 미만이고; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 팔미트산의 퍼센트가 21% 초과 26% 미만이며; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 DHA의 퍼센트가 12% 초과 17% 미만이고; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 올레산의 퍼센트가 5% 초과 8% 미만이며; 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 리놀레산의 퍼센트가 1% 초과 2% 미만이다.

[0026] 본 발명은 본 발명의 제제를 포함하는 영양 조성물, 약학 조성물, 또는 영양보조식품(nutraceutical) 조성물, 또는 기능성 또는 의료 식품을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 제약 활성제를 더 포함한다.

[0027] 본 발명은 본 발명에 따른 임의의 인지질 제제 또는 조성물의 치료 유효량을 대상에게 제공하는 것을 포함하는 의사소통 개선 방법을 제공한다. 바람직하게는, 치료 유효량은 일일 용량으로서 제공된다. 임의로, 본 방법은 의사소통 장애를 앓고 있는 대상에서 의사소통을 개선하는 것에 관한 것이다. 임의로, 의사소통 장애는 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군이다. 때때로, 본 방법은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증을 앓고 있는 대상에서 의사소통을 개선한다.

[0028]

본 발명은 또한 본 발명에 따른 임의의 인지질 제제 또는 조성물의 치료 유효량을 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 바람직하게는, 치료 유효량은 일일 용량으로서 제공된다. 임의로, 본 방법은 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 때때로, 본 방법은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

[0029]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 대상에서 의사소통의 개선에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 때때로, 대상은 의사소통 장애를 앓고 있을 수 있다. 임의로, 의사소통 장애는 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군이다. 때때로, 대상은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증을 앓고 있을 수 있다.

[0030]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 임의의 인지질 제제 또는 조성물의 치료 유효량을 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 치료 유효량은 일일 용량으로서 제공된다. 임의로, 상기 사용은 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 때때로, 상기 사용은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

[0031]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 대상에서 의사소통의 개선 방법에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 임의로, 대상은 의사소통 장애를 앓고 있다. 임의로, 의사소통 장애는 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군이다. 때때로, 대상은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증을 앓고 있을 수 있다.

[0032]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 임의의 인지질 제제 또는 조성물의 치료 유효량을 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 더 바람직하게는, 치료 유효량은 일일 용량으로서 제공된다. 임의로, 상기 방법은 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 때때로, 상기 방법은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

[0033]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 임의로 의사소통 장애를 앓고 있는 대상에서 의사소통의 개선을 위한 약학 조성물, 다이어트 보조식품, 의료 식품, 영양 조성물 및/또는 영양보조식품 조성물의 제조에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 임의로, 의사소통 장애는 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군이다. 때때로, 대상은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증을 앓고 있다.

[0034]

그 측면들 중 하나에 따르면, 본 발명은 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물, 다이어트 보조식품, 의료 식품, 영양 조성물 및/또는 영양보조식품 조성물의 제조에 사용되는 본 발명에 따른 제제 또는 조성물을 제공한다. 임의로, 본 방법은 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 또는 아스퍼거 증후군의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다. 때때로, 본 방법은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 갖는 자폐증; 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 가지며, 및/또는 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035]

발명의 상세한 설명

[0036]

본원에서 사용될 때, 의사소통 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방은, 의사소통 질병 또는 장애가 있는 환자의 의사소통 능력 개선, 의사소통 질병 또는 장애와 연관된 증상의 빈도 또는 심각성 감소, 의사소통 질병 또는 장

애의 치료, 의사소통 질병 또는 장애가 있는 환자의 삶의 질의 향상, 의사소통 질병 또는 장애를 수반하는 동방 이학의 심각성 감소, 또는 이의 조합과 관련된다.

[0037] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 인지질 제제는 신경 질환, 바람직하게는 신경 발달 질환, 더 바람직하게는 연령 관련 인지력 저하 또는 신경퇴화와 관련없는 질환을 가진 대상에게 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 실시 양태에 따르면, 인지질 제제는 1개월 이상, 때때로, 3세 이상, 때때로, 6세 이상, 때때로 13세 이상의 대상에게 투여된다. 임의로, 본 발명의 적어도 몇몇 실시양태에 따른 제제 및/또는 방법은 성인에서 의사소통 개선과 관련이 있다.

[0038] 본 발명에 따른 방법은 또한 본 발명의 제제를 사용하는 것에 의한 자폐증 관련 증상의 빈도 감소, 자폐증 관련 증상의 심각성 감소, 자폐증 관련 바람직하지 않은 증상의 개선, 자폐증의 치료, 또는 이의 조합에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 방법은 자폐증에 나타나는 의사소통 장애에서의 의사소통 개선에 관한 것이다. 때때로, 본 방법은 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 나타내는 자폐증 환자에서 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 갖고/갖거나 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증 환자에서 본 발명의 제제를 사용하는 것에 의한 자폐증 관련 증상의 빈도 감소, 자폐증 관련 증상의 심각성 감소, 자폐증 관련 바람직하지 않은 증상의 개선, 자폐증의 치료, 또는 이의 조합에 관한 것이다.

[0039] 때때로, 언어 지체, 낮은 지적 수행, 표정없는/감정없는 의사소통 패턴, 또는 이의 조합을 나타내는 자폐증 환자에서 또는 언어 지체가 없고 보통/높은 IQ를 갖고/갖거나 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증 환자에서 나타나는 의사소통 장애에서 의사소통을 개선하는 것에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 다른 실시양태에서 제제는 약학적으로 허용가능한 보조제 및 임의로 다른 치료제와 혼합하여 약학 조성물로서 제공된다. 보조제는 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 그 복용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.

[0041] 다른 실시양태에 따르면, 약학 조성물 또는 영양보조식품 조성물은 투여 경로에 따라 선택되는 전달 제형으로 존재한다.

[0042] 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 캡슐, 정제, 필, 구미, 유체 오일, 파우더, 그래뉼, 왁스, 페이스트, 수성 에멀션의 형태로 및 표적 용도로 사용할 수 있게 하는 임의의 다른 형태로 투여될 수 있다.

[0043] 다른 실시양태에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 본 발명 제제의 일일 용량은 임의로 대상에게 75~600 mg의 PS, 때때로 75~450 mg의 PS, 때때로 75~300 mg의 PS, 때때로 75~225 및 때때로 75~150 mg의 PS를 제공한다. 상기 일일 용량은 임의로 각 일에 복수의 용량으로 분할되거나 또는 별법으로 임의로 각 일에 싱글 볼루스로서 전달될 수 있다.

[0044] 다른 실시양태에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 본 발명 제제의 일일 용량은 임의로 대상에게 20~172 mg의 EPA, 때때로 21.5~129 mg의 EPA, 때때로 21.5~86 mg의 EPA, 때때로 21.5~43 mg의 EPA를 제공한다. 상기 일일 용량은 임의로 각 일에 복수의 용량으로 분할되거나 또는 별법으로 임의로 각 일에 싱글 볼루스로서 전달될 수 있다.

[0045] 다른 실시양태에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 본 발명 제제의 일일 용량은 임의로 대상에게 8~68 mg의 DHA, 때때로 8~51 mg의 DHA, 때때로 8~34 mg의 DHA, 때때로 8.5~17 mg의 DHA를 제공한다. 상기 일일 용량은 임의로 각 일에 복수의 용량으로 분할되거나 또는 별법으로 임의로 각 일에 싱글 볼루스로서 전달될 수 있다. 본 발명의 적어도 몇몇 실시양태에 따른 일일 용량은, 캡슐, 정제, 시럽, 구미, 스프레이, 주사기, 점액기, (분말용) 튜브 스노팅, 짜내는 병 전달, 비강내 분무 전달(주사기 또는 펌프 구동 분무 장치), 및 다른 공지된 전달 시스템으로서 투여될 때, 임의로 1일당 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8회 전달 단위를 포함한다.

[0046] 본 발명의 제제는, 인지질의 글리세롤 모이어티의 sn-1 또는 sn-2 위치 중 하나 또는 둘다에서 지방산 아실이 공유 결합(부착)되어 있는 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 포스파티딜-이노시톨(PI), 및 포스파티딜글리세롤(PG)과 같은 다른 인지질을 또한 포함할 수 있다. 상기한 임의의 극성 지질의 지방산 공액 프로파일은 본원에 개시된 바와 같은 PS의 지방산 공액 프로파일과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0047] 용어 "의사소통"은 생각, 정보, 신호 또는 메세지를 주거나 받거나 또는 교환하여 개인 또는 집단이 설득하거나, 정보를 찾거나, 정보를 주거나 또는 감정을 표현할 수 있게 하는 임의의 형태로서 정의된다. 이 광의의 정의는 몸짓 언어, 사회적 상호작용, 눈맞춤 및 말하고 쓰는 기술을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0048] 용어 "의사소통 장애" 또는 "의사소통 곤란" 또는 "의사소통 질병"은 본원에서 상호대체적으로 사용된다. 용어

"의사소통 장애" 또는 "의사소통 곤란" 또는 "의사소통 질병"은 "개념 또는 언어적, 비언어적 및 그래픽 기호 시스템을 주고 받고 처리하고 이해하는" 개인의 능력에 영향을 주는 질병을 의미한다. 의사소통 장애는 부분적으로 또는 완전히 의사소통을 줄이거나 방해할 수 있다. 의사소통 장애 유형의 비제한적인 예는 말하기, 언어 및 청각 처리 또는 사회적 실용 의사소통에 관한 문제이다.

- [0049] 의사소통 장애를 나타낼 수 있는 질병의 비제한적인 예는, 신경계 질환(예컨대, 뇌전증, 실어증, 및 뇌 손상/외상); 정서 또는 정신 장애(예컨대, 범불안 장애, 광장 공포증, 사회적 불안 장애, 공포증, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 선택적 함구증); 성격 장애(예컨대, 조현병 및 강박 장애); 신경발달 장애(예컨대, 자폐 스펙트럼 장애(ASD), 자폐증, 아스퍼거 증후군, 전반적 발달 장애(PDD), 소아기 봉괴성 장애, 레트 증후군, 및 정신 지체); 및 언어 장애를 포함한다.
- [0050] 용어 "의사소통 개선"은 의사소통 장애 관련 증상의 빈도 감소, 의사소통 장애 관련 증상의 심각성 감소, 의사소통 장애와 연관된 바람직하지 않은 증상의 개선, 질환 또는 질병의 심각성 감소, 질환 또는 질병의 치료, (예컨대, 유전적으로 및/또는 표현형적으로 질환에 걸리기 쉬운 개인에서) 질환 또는 질병이 함께 발생하는 것을 예방, 또는 상기의 임의의 조합으로서 개시된다. 예컨대, 의사소통 장애를 겪는 대상에서, 본 발명의 지질 제제의 사용에 의해 개선이 예상된다.
- [0051] 개선, 발달, 또는 증대로서 평가되는 의사소통 양상의 비제한적인 예는 언어적, 비언어적 및 사회적 의사소통을 포함한다. 예컨대 이들 양상은 어휘, 발음, 발성, 말의 빈도, 읽기 수준, 듣기 기술, 이해력, 대화를 따라가는 능력, 순번으로 말하는 능력, 대화 기술, 주의집중 범위, 눈맞춤, 얼굴 표정, 손 동작, 신체 움직임, 사회적 상호작용, 및 사회적 행동을 포함할 수 있다.
- [0052] 본 발명은 또한 상기한 제제 중 임의의 하나를 포함하는 영양, 약학, 또는 영양보조식품 조성물 또는 기능성 또는 의료 식품에 관한 것이다.
- [0053] 본원에 개시된 바와 같은 영양 조성물은 인간 모유 지방 대체물, 유아용 조제식, 성인용 조제식, 유제품, 밀크 파우더, 아이스크림, 비스킷, 콩 제품, 베이커리, 페이스트리, 케이크, 브레드, 소스, 수프, 인스턴트 식품, 조리 식품, 냉동 식품, 조미료, 당과, 오일, 지방, 마가린, 스프레드, 속 재료(filling), 시리얼, 즉석 제품, 드링크, 세이크, 유아식, 이유식(toddler food), 바, 스낵, 캔디, 및 쿠키 제품을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 영양 조성물일 수 있다.
- [0054] 본원에서 사용될 때 용어 "유아용 조제식"은 유아용 조제식(신생아부터 6월령 유아), 팔로업(follow-up) 조제식(6~12월령 아기), 성장 조제식(1~3세 아동)을 포함한다.
- [0055] 본원에서 사용될 때 기능성 식품은, 유제품, 아이스크림, 비스킷, 콩 제품, 베이커리, 페이스트리, 케이크, 브레드, 소스, 수프, 인스턴트 식품, 조리 식품, 냉동 식품, 조미료, 당과, 오일, 지방, 마가린, 스프레드, 속 재료, 시리얼, 즉석 제품, 드링크, 세이크, 유아식, 바, 스낵, 캔디, 및 쿠키 제품을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 기능성 식품일 수 있다.
- [0056] 본원에서 사용될 때 영양보조식품 조성물은 임의의 영양보조식품일 수 있으며, 이것은 질환 또는 질병의 예방 및 치료를 포함하는, 의료적 또는 건강상의 이점을 제공하는 식품 또는 식품의 일부로 간주될 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 이러한 영양보조식품 조성물은, 식품 첨가제, 식품 보충제, 인지질 혼합물, 다른 공급원들로부터의 PS 또는 PC, 다이어트 보조식품, (예컨대 야채와 같은) 유전자 변형 식품, 약초 제품, (시리얼, 수프 및 음료와 같은) 가공 식품, 각성 기능성 식품, 임상 영양 제품, 의료 식품 및 의약 식품을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 다이어트 보조식품은 연질 젤 캡슐, 정제, 시럽, 구미, 캔디 및 기타 공지된 다이어트 보조식품 전달 시스템의 형태로 전달될 수 있다.
- [0057] 본원에서 사용될 때 의료 식품은 보통 식단만으로는 충족될 수 없는 차별적인 영양상의 필요성을 갖는 질환/질병의 식단 관리를 위해 특별히 조제된 것이다.
- [0058] 본 발명 조성물의 적합한 투여 경로는 경구, 경비, 비강내, 흡인, 협측, 설하 투여, 공급관을 통한 투여, 국소, 경피, 또는 비경구(피하, 근내, 정맥내 및 피내 포함) 투여이다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다.
- [0059] 약학 조성물, 영양보조식품 조성물 또는 의료 식품 조성물은 업계에서 통상 사용되는 다수의 전달 제형 중 임의의 것으로 존재할 수 있다. 경구 투여에 적합한 약학 조성물, 영양보조식품 조성물 또는 의료 식품 조성물은 (필, 정제, 펠릿, 당의정, 캡슐, 또는 소프트젤과 같은) 별개의 단위 제형으로서, 분말 또는 과립으로서, 또는 용액, 혼탁액, 시럽 또는 엘릭시르로서 제공될 수 있다.

- [0060] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 제제가 (약학적으로) 허용가능한 보조제 및 임의로 다른 치료제와 혼합되어 있는 약학 조성물을 제공한다. 보조제는 조성물의 다른 성분들과 상용성이고 이의 복용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다.
- [0061] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 추가의 제약 활성제를 더 포함한다.
- [0062] 비경구 투여의 경우, 적당한 조성물은 수계 및 비수계 멸균 주사액을 포함한다. 조성물은 단회 용량 또는 다회 용량 용기에, 예컨대 밀봉 바이알 및 앰플로 제공될 수 있으며, 사용전에 예컨대 물과 같은 무균액 담체의 첨가물을 필요로 하는 냉동건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 경피 투여의 경우, 예컨대, 젤, 패치 또는 스프레이가 고려될 수 있다.
- [0063] 조성물은 단회 용량 또는 다회 용량 용기에, 예컨대 밀봉 바이알 및 앰플로 제공될 수 있으며, 사용전에 예컨대 물과 같은 무균액 담체의 첨가물을 필요로 하는 냉동건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다.
- [0064] 경구 투여에 적합한 조성물은 필, 정제, 펠릿, 당의정, 캡슐, 분말, 과립, 용액, 혼탁액, 또는 엘릭시르와 같은 별개의 단위 제형으로서 제공될 수 있다.
- [0065] 조성물의 정확한 용량 및 투약 방식은 반드시 달성하고자 하는 치료 효과에 의존하며, 구체적인 처방, 투여 경로 및 조성물이 투여되는 개개의 대상의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0066] 본 발명의 약학 조성물 및 영양보조식품 조성물은 약학 업계에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 성분들과 임의의 보조제를 회합시키는 것을 포함한다. 부수적 성분(들)이라고도 하는 보조제(들)는, 담체, 충전제, 결합제, 희석제, 건조제, 봉해제, 윤활제, 착색제, 향미제, 산화방지제 및 습윤제와 같은 업계 종래의 것들을 포함한다.
- [0067] 본 발명의 약학 조성물 및 영양보조식품 조성물은 식용 섬유, 아로마, 맛 성분 및 물리적 및 관능적 특성을 제어하는 성분들을 더 포함할 수 있다.
- [0068] 용어 "글리세로인지질" 및 "인지질"은 본원에서 상호대체적으로 사용되며 하기 일반식의 지질을 포함하는 것으로 이해되어야 한다:
- $$\begin{array}{c} R_1-O-CH_2^{sn-1} \\ | \\ R_2-O-CH^{sn-2} \\ | \\ H_2C-O-P(=O)(OX)-O^- \end{array}$$
- [0069]
- [0070] 식에서, X는 세린, 콜린, 에탄올아민, 이노시톨, 글리세롤 및 수소에서 선택되는 모이어티를 나타내고, 동일하거나 상이할 수 있는 R1 및 R2는 독립적으로 수소 또는 아실기를 나타내며, 여기서 아실기는 포화, 단불포화 또는 다불포화 아실기(PUFA)에서 선택된다. 본원에서 사용되고 상기 식에 표시되는 바와 같은 sn-1 및 sn-2 위치는 글리세롤 주체 상의 각각의 탄소 원자를 지시하며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소 또는 해당 위치에서 치환된 아실기이다.
- [0071] X가 수소를 나타내고 R1 또는 R2 중 하나도 역시 수소인 경우 용어 "리소포스파티드산"이 본원에서 사용된다.
- [0072] 본원에 개시될 때, 용어 "치환된," "공액된," 및 "결합된"은 상호대체적으로 사용되며 본 발명의 인지질의 글리세로인지질 주체에 공유 결합된 지방산 아실을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 상기 언급한 바와 같이, 지방산은 sn-1 및/또는 sn-2 위치에 결합될 수 있다.
- [0073] 본원에서 사용될 때, 용어 "지방산"은, 하나의 불포화 결합(단불포화 지방산) 또는 2 이상의 불포화 결합(다불포화 지방산)을 갖는 포화 또는 불포화된, 긴 비분지 지방족 테일(쇄)을 갖는 카르복실산을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. "지방산 아실"을 언급하는 경우, 이것은 -C(=O)-R 라디칼[여기서, R은 하나의 불포화 결합(단불포화 지방산) 또는 2 이상의 불포화 결합(다불포화 지방산)을 갖는 포화 또는 불포화된 긴 비분지 지방족 테일임]을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0074] 본원에서 사용될 때, 용어 ω-X, 오메가-X, n-X(X는 개수를 나타냄)는 상호대체적으로 사용되며 지방산의 카르복실기로부터 가장 먼 탄소 원자를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.
- [0075] 포화 지방산의 비제한적인 예는, 부티르산(부탄산, C4:0), 카프로산(헥산산, C6:0), 카프릴산(옥탄산, C8:0),

카프르산(데칸산, C10:0), 라우르산(도데칸산, C12:0), 미리스트산(테트라데칸산, C14:0), 팔미트산(헥사데칸산, C16:0), 스테아르산(옥타데칸산, C18:0), 아라키드산(에이코산산, C20:0), 베렌산(도코산산 C22:0)을 포함한다.

[0076] 불포화 지방산의 비제한적인 예는, 미리스톨레산(C14:1, ω-5), 팔미톨레산(C16:1, ω-7), 올레산(C18:1, ω-9), 리놀레산(C18:2, ω-6), 리놀렌산(C18:3) [α-리놀렌산 (C18:3, ω-3), γ-리놀렌산 (C18:3, ω-6)], 에이코센산(C20:1, ω-9), 아라키돈산(C20:4, ω-6), 에이코사펜타엔산(C20:5, ω-3), 에루스산(C22:1, ω-9), 도코사펜탄산(C22:5, ω-3) 및 도코사헥산산(C22:6, ω-3), 네르본산(C24:1, ω-9) 포함한다.

[0077] 용어 "인지질에 공액된 [지방산]"은 지방산 아실이 (글리세롤 산소 원자를 통해) 인지질 주쇄의 sn-1 위치 및/또는 sn-2 위치에서 공액되어 있는 인지질을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 한 실시양태에서, 지방산은 sn-1 위치에서 공액되고 sn-2 위치는 비치환되거나(예컨대, 글리세롤 산소 상에 수소 원자를 가짐) 또는 sn-1 위치에서의 치환기와 동일하거나 상이할 수 있는 포화, 단불포화 및 다불포화 지방산에서 선택된 아실기로 치환된다. 다른 실시양태에서, 지방산은 sn-2 위치에서 공액되고 sn-1 위치는 비치환되거나(예컨대, 글리세롤 산소 상에 수소 원자를 가짐) 또는 sn-2 위치에서의 치환기와 동일하거나 상이할 수 있는 포화, 단불포화 및 다불포화 지방산에서 선택된 아실기로 치환된다.

[0078] 용어 포스파티딜세린은 흔히 문헌에서 세린 글리세로인지질, 포스파티딜 세린, 및 PS로서도 언급된다.

[0079] 포스파티딜콜린은 흔히 문헌에서 콜린 글리세로인지질, 포스파티딜 콜린, 및 PC로서도 언급된다.

[0080] 본 발명의 제제는 또한 엽산, 비타민, 미네랄, 아미노산, 뉴클레오티드, 항산화제 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0081] 본 발명의 조성물(약학, 영양보조식품, 영양, 의료 식품 등) 또는 제품(예컨대, 기능성 식품)은 업계에 공지된 다른 치료 방법과 병용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 또는 제품을 사용한 의사소통 장애(예컨대, 자폐)의 치료는 자극제, 흥분 억제제, 메틸페니데이트, 텍스트로암페타민 클로니딘, 구안파신, 리스페리돈, 할로페리돌, 올란자핀, 티오리다진, 플루옥세틴, 세르트랄린, 리튬, 로라제팜 카르바마제핀, 발프로산과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 종래 의사소통 장애 치료와 임의로 병용될 수 있다.

[0082] 본 발명은 본원에 개시된 특정 실시예, 공정 단계, 및 재료에 한정되지 않으며 이러한 공정 단계 및 재료는 다소 변경될 수 있다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 오직 특정 실시양태들을 개시할 목적으로 사용되며 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위 및 이의 등가에 의해서만 한정되므로 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0083] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용될 때, 단수 형태 "한", "하나" 및 "그"는 문맥상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수를 포함한다.

[0084] 본 명세서 및 후속되는 청구범위를 통해, 문맥상 달리 요하지 않으면, 단어 "포함", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하며 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하지 않음을 의미한다.

[0085] 본원에 개시된 바와 같은 제제는 임의로 효소적, 화학적 또는 분자 생물학적 방법을 통해 제조될 수 있다. 요약하면, 예컨대, 효소적 에스테르교환/에스테르화에 의해 특정 지방산으로 천연 인지질을 농후화하는 것과 같이, 효소적 프로세스에 의해 필요 지방산(예컨대, EPA, 팔미트산, DHA, 올레산, 리놀레산)으로 인지질 혼합물을 농후화할 수 있다. 제제를 얻는 다른 경로는 해양 유래 레시틴(예컨대, 크릴새우, 어류, 조류, 및 오징어) 또는 알 인지질과 같은 필요 지방산에 천연적으로 풍부한 인지질 공급원을 얻는 것이다. 통상, 혼합물 중의 상이한 인지질간 필요한 비를 얻기 위해서는, (PLD 효소를 이용하여) 인지질의 머리 부분을 세린으로 변환시키는 것이 PS 수득에 필요하다. 이러한 방법은 WO 2005/038037호에 개시되었다. 별법으로, 본 발명의 적어도 몇몇 실시양태에 따른 인지질 혼합물은 예컨대 인지질-생성 유기체에 필요 지방산을 제공하여 상이한 인지질 공액체들을 얻는 GMO(유전자 변형 유기체)/바이오테크놀로지 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0086] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 제제는 바람직하게는 천연, 합성 또는 반합성 공급원 또는 이의 임의의 조합으로부터 제조된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 천연 공급원은 (예컨대, 콩 및 조류와 같은) 식물, (예컨대, 크릴새우, (예컨대, 청어 및 청보리멸과 같은) 어류와 같은) 비포유 동물, 또는 (예컨대, 박테리아와 같은) 미생물 공급원 또는 이의 임의의 조합 중 어느 하나에서 유도된다. 또 다른 실시양태에서, 지질 제제의 제조는 효소적 촉매작용을 수반한다.

## [0087] 내부 표준 방법을 이용하여 31P-NMR 분광분석에 의한 인지질의 정량

목적: 제제 중 인지질의 중량 함량을 결정하기 위해 이 방법을 사용한다.

도구: 자동 시료 교환기 및 cQNP 프로브 헤드를 갖는 Bruker Avance III 600 MHz. 자동 시료 교환기 및 BBI 프로브 헤드를 갖는 Bruker Avance 300 MHz. 본 발명 제제(분말형) 중의 인지질의 정량을 위해 약 300 mg의 시험 물질 및 20 mg의 내부 표준 TPP(트리페닐포스페이트)를 1.5 mL의 CDCl<sub>3</sub>, 3 mL의 메탄올 및 3 mL의 Cs-EDTA 수용액(0.2 M, pH 7.5)에 용해시킨다. 15분간 진탕 후, 유기층을 원심분리에 의해 분리하고 31P-NMR로 측정한다. 시험 물질 및 내부 표준 TPP(트리페닐포스페이트)의 적분 신호를 계산에 사용한다. 적분비는 비교 물질들의 물비에 상응한다. 계산 소프트웨어로서는 Microsoft Excel 14.0을 사용한다.

[0090] 계산:

방정식 1	$MOL_{IS} [\text{mMol}] = \frac{W_{IS} [\text{mg}] * C_{IS} [\%]}{MW_{IS} [\text{g/Mol}] * 100}$
방정식 2	$MOL_P [\text{mMol}] = \frac{I_P * H_{IS} * MOL_{IS} [\text{mMol}]}{I_{IS} * H_P}$
방정식 3	$\text{중량-\%}_P = \frac{MW_P [\text{g/Mol}] * MOL_P [\text{mMol}] * 100}{W_P [\text{mg}]}$

[0091]

[0092] 변수의 표시:

	시험 물질	내부 표준
분자량	$MW_P$ (하기 MW표에 따름)	$MW_{IS}$
처음 중량 [mg]	$W_P$	$W_{IS}$
함량 [%]	$\text{중량-\%}_P$	$C_{IS}$
Mol [mMol]	$MOL_P$	$MOL_{IS}$
적분	$I_P$	$I_{IS}$
P원자의 개수	$H_P$	$H_{IS}$

인지질	$MW_P (\text{g/mol})$
포스파티딜콜린(PC)	812.0
리소포스파티딜콜린(LPC)	534.5
포스파티딜이노시톨(PI)	907.0
리소포스파티딜이노시톨(LPI)	629.5
포스파티딜세린(PS)	833.0
리소포스파티딜세린(LPS)	555.5
포스파티딜 에탄올아민(PE)	770.0
리소포스파티딜 에탄올아민(LPE)	492.5
포스파티드산(PA)	746.0
리소포스파티드산(LPA)	468.5
아실 포스파티딜 에탄올아민(APE)	1032.0
기타	812.0

[0093]

## 인지질 중 지방산 퍼센트의 결정

목적: 제제 중의 PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 제제 중의 PS에 결합된 지방산의 퍼센트를 결정하는 데 이 방법을 사용한다.

재료: 빙초산 A.R., 무수 메탄올 A.R., 클로로포름 A.R., 아세톤 A.R., 헥산 A.R., 톨루엔 A.R., 디이소프로필에테르 AR., 부틸히드록시톨루엔, Sigma Lot#W218405 또는 등가물, 황산나트륨 무수물, Sigma, Lot#31481, 또는 등가물, 메탄올 중 나트륨메톡시드 25%(w/w), Sigma Cat#15625-6, 또는 등가물, 프리룰린, Sigma Cat#206865, 또는 등가물, GC 표준 시료, Nuchek Lot#566B, 포스파티딜콜린 표준 시료, Sigma Aldrich Lot Cat#P3556, 또는 등가물, 포스파티딜세린 표준 시료, Sigma Aldrich Lot Cat#P5660, 또는 등가물, TLC 플레이트 20X10, 실리카겔 60 F254층 M ERCK 1.05715, 또는 등가물.

장치: 온도가 제어되는 회전 교반기, 분석 저울, 피페터 0.2~1 mL 및 1~5 mL 범위, 홀 피펫 10 mL 클래스 A, TLC 탱크, 20 x 10 TLC 플레이트용으로 적합, 일회용 모세관 5 μL 부피, 모세관 칼럼과 사용하기 적합한 GC 시스템, +0.1°C 정도를 갖고 온도를 유지할 수 있는 오븐 구비, FID 검출기, 온도 제어기를 갖는 분할 모드 주입 유닛, GC 모세관 칼럼, G16 USP 상, 길이 30 m, 내경 0.25 mm, 필름 0.25 μm, 또는 유사.

[0098] 시약 및 용액 제조:

- [0099] 나트륨메톡시드 용액: 54 g의 나트륨메톡시드 25%를 500 ml 메스플라스크에 정확하게 청량해 넣는다. 무수 메탄올로 소정 부피까지 희석한다. 밀폐 유리 용기 안에 넣어 암실에서 보관한다. 용액은 3개월까지 안정하다.
- [0100] 클로로포름:메탄올 95:5 용액: 95 부피의 클로로포름과 5 부피의 메탄올을 혼합한다. 밀폐 유리 용기 안에 넣어 암실에서 보관한다. 용액은 1년까지 안정하다.
- [0101] 전개 용액: 물, 메탄올, 아세톤 및 클로로포름을 각각 5:10:15:20:50 부피비로 혼합한다. 밀폐 유리 용기 안에 넣어 암실에서 보관한다. 용액은 1년까지 안정하다.
- [0102] 프리룰린 용액: 10 mg을 100 ml 메스플라스크에 청량해 넣는다. 60 ml의 아세톤 및 40 ml의 물을 첨가한다. 잘 혼합한다. 밀폐 유리 용기 안에 넣어 암실에서 보관한다. 용액은 1년까지 안정하다.
- [0103] 항산화 용액 1 mg/ml: 25±2 mg의 부틸히드록시톨루엔을 25 ml 메스플라스크에 청량해 넣는다. 톨루엔을 표시까지 첨가하고, 잘 혼합한다(이 용액은 실온에서 3개월간 유지될 수 있다).
- [0104] 항산화 용액 0.05 mg/ml: 10 ml의 상기 용액을 200 ml의 메스플라스크에 피펫으로 옮기고, 톨루엔을 표시까지 첨가하고, 잘 혼합한다. 50°C에서 3개월까지 보관한다. (이 용액은 실온에서 3개월간 유지될 수 있다).
- [0105] PS/PC 혼합 표준 용액: 약 20 mg의 포스파티딜세린 표준 시료를 2 ml 메스플라스크에 첨가하고, 약 20 mg의 포스파티딜콜린 표준 시료를 첨가한다. 표준 시료를 용해하기에 충분한 소량의 클로로포름:메탄올 용액을 첨가한다. 용해되면 동일한 클로로포름:메탄올 용액으로 부피까지 채운다. -20°C에서 밀폐 용기에 보관한다. 3개월까지 안정하다.
- [0106] 시스템 적합성 용액(System suitability solution): 100 mg의 GC 표준 시료 566B를 함유하는 앰플을 50 ml 메스플라스크로 비운다. 0.05 mg/ml 항산화 용액을 표시까지 첨가한다. 잘 혼합한다. -20°C에서 밀폐 용기에 보관한다. 3개월까지 안정하다.
- [0107] 절차:
- [0108] 시료 용액 준비: 500 mg의 시료를 그라운드 스토퍼가 구비된 20 ml의 바이알에 정확하게 청량하여 넣는다. 10 ml의 클로로포름:메탄올 용액을 첨가하고 2~3분간 격렬하게 진탕한다.
- [0109] 인지질 정제: 시험을 2회 실시한다. 비로딩 플레이트(시료가 플레이트에 도포되어 있지 않음)를 전개시킴으로써 블랭크 측정을 수행한다. 시료 면적에 상응하는 면적으로부터 실리카 시료에 대해 수행한 후 상기 개시한 바와 같이 메틸화한다. 120 μl의 시료 용액의 균일한 얇은 밴드를 TLC 플레이트에, 각 측에서 3 cm 여유를 남기고 플레이트 바닥으로부터 1 cm 위에 도포한다. 가장자리 중 하나에서, 일회용 모세관을 이용하여 스폷으로 약 5 μl의 PS/PC 혼합 표준 용액을 도포한다. 45 ml의 디이소프로필 에테르를 20X10 mm 유리 TLC 챔버에 첨가한다. 챔버를 15~20분간 포화시킨다. TLC 플레이트를 약 90 mm 표시까지 전개시킨다. 약 10분간 실온에서 공기 하에 흡후드에서 플레이트를 건조시킨다. 동일한 챔버를 사용하여 앞의 두 단계를 한번 더 반복한다. 45 ml의 전개 용액을 20X10 mm 유리 TLC 챔버에 첨가한다. 챔버를 15~20분간 포화시킨다. TLC 플레이트를 약 80 mm 표시까지 전개시킨다. 약 10분간 실온에서 공기 흐름 하에 흡후드에서 플레이트를 건조시킨다. TLC 플레이트에 프리룰린 용액을 균일하게 분사하고 약 10분간 실온에서 공기 흐름 하에 건조시킨다. 플레이트를 365 nm에서 UV 램프 아래에 놓아 밴드를 관찰한다. PS 혼합 표준 시료의 스팟을 이용하여 해당 밴드를 동정하고 그라운드 스토퍼를 구비한 20 ml 유리 바이알 안으로 밴드를 문질러 넣는다.
- [0110] 메틸화: 스크립 실리카를 함유하는 20 ml의 바이알에 2 ml의 톨루엔을 첨가한다. 이후 4 ml의 나트륨메톡시드 용액을 첨가한다. 50°C에서 15분간 진탕한다. 이어서 200 μl의 아세톤 및 4 ml의 정제수를 첨가하고, 1분간 격렬하게 진탕한다. 2 ml의 헥산을 첨가하고 30초간 격렬하게 진탕한다. 20 ml의 병에 상부 유기층만을 옮긴다. 다시 2 ml의 헥산을 첨가하고 30초간 격렬하게 진탕한다. 동일한 20 ml의 병에 상부 유기층만을 옮긴다. 유기상을 합하고 0.5 그램의 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 0.2 마이크론 필터를 통해 여과한다. 약 0.5 ml의 부피에 도달할 때까지 질소 스트림 하에서 헥산을 증발시킨다. 기체 크로마토그래피에 의해 시료를 분석한다.

[0111] 기체 크로마토그래피 설정:

칼럼	모세관 칼럼, G16 USP 상, 길이 30m, 내경 0.25mm, 필름 0.25μm, 또는 유사				
캐리어 가스	헬륨				
평형화 시간	2 min				
온도	처음 온도	처음 시간	제1 가열 속도	최종 온도	유지 시간
	170°C	2 min	1°C/min	210°C	2 min
			제2 가열 속도	최종 온도	유지 시간
		30°C/min	240°C	11 min	
주입기 온도	250°C				
압력	21 psi				
분할비	25:1				
헬륨 흐름	1.5 ml/min (일정한 흐름)				
총 흐름	41.4 ml/min				
검출기 온도	270°C				
수소 흐름	40 ml/min				
공기 흐름	400 ml/min				
주입 부피	1 μl				

[0112]

주: 시스템 적합성 허용 기준에 부합하도록 기체 흐름 및 온도 경사를 조절할 수 있다.

[0113]

크로마토그래피 주입 순서: 먼저 헥산을 넣고 타당한 체류 시간 안에 응답이 없도록 한다. 이어서, 시스템 적합성 용액을 넣는다. 허용 기준은 다음과 같다: 메틸 올레이트(C18:1n9)와 메틸 시스-박시네이트(C:181n11)로 인한 피크간 해상도(R)가 > 1.3이다.

$$\text{해상도 } R = \frac{2(t_2 - t_1)}{1.7(W_1 + W_2)}$$

[0114]

식에서,  $t_1$  및  $t_2$ 는 두 성분의 체류 시간이고  $W_1$  및  $W_2$ 는 피크의 절반 높이에서의 해당 폭이다.

[0115]

이어서, 블랭크 TLC 플레이트로부터의 시료(TLC 블랭크)를 넣는다. TLC 블랭크 크로마토그램에서 관찰되는 피크 (용매 피크 제외)가 존재한다면, 이것은 시료의 크로마토그램에서 빼야 한다. 마지막으로, 시료를 넣는다.

[0116]

계산: 하기 식에 의하여 시료 중의 지방산 성분의 면적 퍼센트를 계산한다: % FA = AreaFA / AreaTot (식에서, AreaFA는 개개의 지방산 메틸 에스테르에 대해 얻어지는 피크 반응의 면적이고 AreaTot는 지방산 메틸 에스테에 상응하는 모든 피크의 피크 면적의 합이다). 소수점 이하 두 자리를 나타내는 결과를 기록한다. 반복 실험간 상대 표준 편차는 5%를 초과해서는 안된다.

[0117]

이하의 실시예는 본 발명의 양태들을 수행하는 데 본 발명자들이 이용한 대표적인 기술이다. 이들 기술은 본 발명의 실시에 바람직한 실시양태들의 예시이지만 당업자라면 본 개시에 비추어 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않으면서 다수의 변경을 할 수 있음을 인식할 것이다.

[0118]

#### 실시예: 자폐 환자에서 본 발명 제제의 효과

[0119]

인지질 조성물의 제조: 지질 제제를 다음과 같이 제조하였다: 크릴새우 유래 바이오매스로부터 추출 공정에 의해 생성한 해양 레시틴을 유기 용매에 용해시키고 L-세린, CaC12, 포스포리파아제 D(PLD), 및 아세테이트 완충액을 함유하는 수용액과 반응시켰다. 트랜스-포스파티딜화 반응 후, PS, PC, PA, 및 LPA를 함유한 생성 혼합물을, 수상의 제거, 유기 용매 증발 및 추가의 정제 단계에 의해 정제하였다. 생성되는 분말은 주로 상이한 인지질들에 결합된 EPA, 팔미트산, DHA, 올레산, 및 리놀레산을 함유하였다.

**표 1**인지질 제제를 함유하는 (캡슐당 167 mg) 하나의 캡슐 중의 성분 목록

파라미터	명세
포스파티딜세린	75 mg 이상/캡슐
포스파티딜콜린	0.0165 mg 이상/캡슐
포스파티드산	13 mg 이상/캡슐
리소포스파티드산	2 mg 이상/캡슐
총 인지질	130 mg 이상/캡슐
총 DHA	8.5 mg 이상/캡슐
총 EPA	21.5 mg 이상/캡슐
총 팔미트산	16.5 mg 이상/캡슐
총 올레산	3.5 mg 이상/캡슐
총 리놀레산	1 mg 이상/캡슐
제제에 대한 포스파티딜세린(PS)의 종량%	40-48 %
제제 중의 총 인지질에 대한 PS의 종량%	51-60 %
제제에 대한 포스파티딜콜린(PC)의 종량%	0.01-3.2%
PS 대 포스파티드산과 리소포스파티드산의 합계의 종량비	2.5:1 – 4:1
PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 EPA의 퍼센트	27-34%
PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 팔미트산의 퍼센트	21-26%
PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 DHA의 퍼센트	12-17%
PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 올레산의 퍼센트	5-8 %
PS에 결합된 총 지방산 함량에 대한 PS에 결합된 라놀레산의 퍼센트	1-2%

[0122]

[0123] 연구 설계: 자폐 환자에 대한 인지질 조성물의 효과를 자폐증으로 진단받은 2~17세 어린이 19명(3명 여아 및 16명 남아)에서 평가하였다. 모든 연구 환자들은 자폐증의 관리를 위한 병용 약물 유/무로 3개월 이상 동안 1~4 캡슐의 인지질 조성물의 일일 용량을 제공받았다.

[0124]

자폐 증상에 대한 효과를 전자 건강 기록 리뷰를 통해 평가하고 표 2에 나타낸다. 연구 환자 중에서, 6명은 언어 지체가 없고 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증을 앓고 있는 것으로 분류되었다(서브클래스 1). 13명은 언어 발달 지연 및 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 겪고 있는 것으로 분류되었다(서브클래스 2). 모든 환자들이 인지질 제제를 제공받았다. 투여량 및 기간을 표 2에 나타낸다.

[0125]

결과: 일반적으로, 표 2에서 입증되는 바와 같이, 본 연구에서 평가된 19명의 환자 중 10명이 연구 기간 동안 자폐 증상에서의 개선을 보여주었다(예컨대, 환자 4번: "전반적인 개선", 환자 12번: "언어 능력 개선"). 흥미롭게도, 언어 지체를 겪고 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 갖는 환자 그룹(서브클래스 2)에서는 모든 개선이 관찰되었다. 이 그룹에서, 10명의 환자(2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13번)가 연구 기간 동안 자폐 증상의 개선을 보여주었다. 언어 지체가 없고 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 그룹(서브클래스 1; 6명의 환자)에서는, 유의적인 개선이 검출되지 않았다(14, 15, 16, 17, 18, 19번).

[0126]

개선된 환자들 중에서, 6명의 환자(2, 5, 8, 9, 10, 12번)가 의사소통 능력에 있어서 개선을 보여주었다: 2번 환자는 언어 능력이 진보되었고, 5번 환자는 더 많이 말하였고, 8번 환자는 대화를 잘 따라갔고, 9번 환자는 사회적 행동이 개선되었고, 10번 환자는 더 대화하게 되었고, 12번 환자는 언어 능력이 개선되었다.

## 표 2

자폐 증상에 대한 인지질 혼합 제제의 효과

일련 번호	데이터 베이스의 일련번호	치료 기간 (달)	1일당 캡슐의 양	연령 및 성별	자폐 증상 관리에 있어 제제 효과	자폐증 서브 클래스
1	26	4.5	2	16M	개선 없음	2
2	34	6	2	2M	의사소통 기술 개선: 언어 능력 진보, 상호작용 증가	2
3	96	11	2	14M	전반적인 개선	2
4	172	8	2	17M	전반적인 개선	2
5	261	2	2	3F	의사소통 기술 개선: 말하기 증가	2
6	266	3	2	9M	개선 없음	2
7	305	3	2	10M	개선 없음	2
8	367	3	2	13M	의사소통 기술 개선: 대화 잘 따라감, 사고의 명료성 증가	2
9	377	4	2	6M	의사소통 기술 개선: 사회적 행동 개선	2
10	414	3	2	13F	의사소통 기술 개선: 반복 실행 없음, 대화 증가	2
11	484	1.5	2	11F	전반적인 개선	2
12	512	3.5	1	6M	의사소통 기술 개선: 언어 능력 개선	2
13	646	3	2	9M	전반적인 개선	2
14	168	6	2	11M	개선 없음	1
15	171	5	2	6M	개선 없음	1
16	253	5	2.4.2*	8M	개선 없음	1
17	530	5	2	17M	개선 없음	1
18	581	19	2	16M	개선 없음	1
19	655	13	2	10M	개선 없음	1

약어: M-남자; F-여자

서브클래스 1 - 언어 지체가 없고 표정있는/감정있는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증

서브클래스 2 - 언어 발달 지연 및 표정없는/감정없는 의사소통 패턴을 갖는 자폐증

\*2.4.2. 1일 2캡슐로 시작, 4캡슐로 증가 후 2캡슐로 감소.

[0127]