



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월02일
(11) 등록번호 10-1844358
(24) 등록일자 2018년03월27일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 457/14 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/4745 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 457/14 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0130726</p> <p>(22) 출원일자 2016년10월10일
심사청구일자 2016년10월10일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
Biochem Pharmacol
S0006-2952(16)30330-8(2016.09.21.)</p> | <p>(73) 특허권자
충남대학교 산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)</p> <p>(72) 발명자
허강민
대전광역시 중구 서문로 96, 203동 604호 (문화동, 센트럴파크2단지아파트)</p> <p>이일영
세종특별자치시 방축1길 16-2 (도담동)
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김순웅</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 6 항

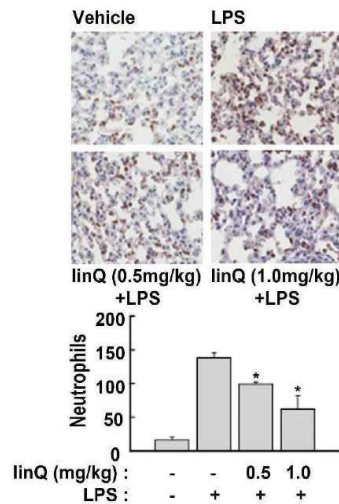
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 신규한 이소퀴놀린 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 이소퀴놀린 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규한 이소퀴놀린 화합물은 NF-κB(Nuclear factor kappa B) 활성을 저해하고, TLR4 신호전달경로의 유전자 발현을 감소시키며, 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 염증을 효과적으로 완화시키는 효과를 가지고 있어, 염증성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 31/4745 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

(72) 발명자

강기동

대전광역시 중구 충무로6번길 27, 201호 (대사동)

원민호

대전광역시 대덕구 동춘당로23번길 37, 104동 100
5호 (송촌동, 서오아파트)

육재민

충청남도 천안시 서북구 늘푸른6길 41, 101동 902
호 (두정동, 극동늘푸른아파트)

엄현석

대전광역시 유성구 배울2로 6, 106동 1202호 (관평
동, 대덕테크노밸리1단지아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014R1A2A1A01004363

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 도약연구

연구과제명 단백질 전사후변형을 표적하는 신규 NF-κB 조절인자 발굴 및 기능 연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교 산학협력단

연구기간 2014.05.01 ~ 2017.04.30

공지예외적용 : 있음

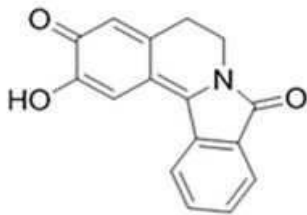
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 화합물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 단계를 통해 제조되는 것을 특징으로 하는, 이소퀴놀린 화합물:

(A) 프탈산무수물(phthalic anhydride) 및 3-(3,4-디메톡시페닐)프로판아미드(3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanamide)를 반응시켜 2-(3,4-디메톡시페네틸)이소인돌린-1,3-디온(2-(3,4-dimethoxyphenethyl)isoindoline-1,3-dione)을 제조하는 단계;

(B) 상기 (A) 단계에서 제조된 2-(3,4-디메톡시페네틸)이소인돌린-1,3-디온을 산(acid)의 존재 하에서 NaBH_4 와 반응시켜 2,3-디메톡시-5,6-디히드로이소인돌릴[1,2-a]이소퀴놀린-8(12bH)-온(2,3-Dimethoxy-5,6-dihydroisoindolyl[1,2-a]isoquinolin-8(12bH)-one)을 제조하는 단계;

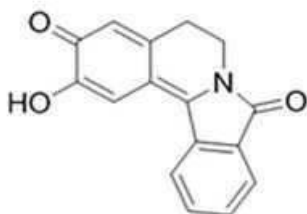
(C) 상기 (B) 단계에서 제조된 2,3-디메톡시-5,6-디히드로이소인돌릴[1,2-a]이소퀴놀린-8(12bH)-온을 BBr_3 와 반응시켜 3-디히드록시-5,12b-디히드로이소인돌로[1,2-a]이소퀴놀린-8(6H)-온(3-dihydroxy-5,12b-dihydroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8(6H)-one)을 제조하는 단계; 및

(D) 상기 (C) 단계에서 제조된 3-디히드록시-5,12b-디히드로이소인돌로[1,2-a]이소퀴놀린-8(6H)-온을 산화시키는 단계.

청구항 3

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



청구항 4

제3항에 있어서, 상기 염증성 질환은 염증성 장 질환, 복막염, 골수염, 봉소염, 궤양성, 기관지 천식, 알레르기성 비염, 낭포성 섬유증, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 급성 세기관지염, 만성 세기관지염, 골관절염, 통풍, 척추관절염, 강직성 척추염, 라이터 증후군, 건선성 관절염, 척추염, 연소자성 관절염, 연소자성 강직성 척추염, 반응성 관절염, 감염성 관절염, 후-감염성 관절염, 임균성 관절염, 결핵성 관절염, 바이러스성 관절염, 진균성 관절염, 매독성 관절염, 라임 병, 결절성 다발동맥염, 과민성 혈관염, 루게릭 육아종증, 류마티스성 다

발성근육통, 거대 세포 동맥염, 칼슘 결정 침착 관절병증, 가성 통풍, 비-관절 류마티즘, 점액낭염, 건초염, 상과염, 신경병증성 관절 질환(neuropathic joint disease), 출혈성 관절증(hemarthrosic), 헤노흐-셴라인자반병, 중심성 세망조직구종, 혈색소병증, 가족성 지중해열, 베체트 병, 전신성 홍반성 루푸스, 재귀열, 다발성 경화증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 급성 호흡곤란 증후군, 다발성 장기부전, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 급성 폐손상(acute lung injury), 기관지 폐 형성장애(broncho-pulmonary dysplasia) 및 염증성 피부질환으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

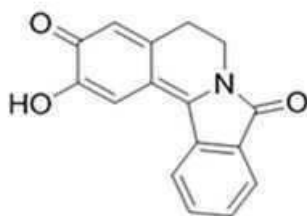
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물은 NF- κ B의 활성을 억제하는 것을 특징으로 하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[화학식 1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 이소퀴놀린 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 염증 반응은 병원체에 의한 감염이나 조직의 손상과 같은 다양한 요인에 의해 일어나는 생체 방어 반응으로, 감염 부위나 손상 부위에만 피해를 국한시키기 위한 초기 보호 작용을 수행한다. 대부분의 경우, 이러한 염증 반응은 내재 면역의 구성 요소를 이용한 병원성 요인의 제거 및 특이적 적응 면역의 유도 등으로 이어진다. 염증에 수반되는 특징으로 알려진 발적, 부종, 열, 통증 등은 염증 부위에서의 염증 매개체와 사이토카인 등의 작용에 의한 혈관의 확장에 따른 국소혈류의 증가 및 국소혈류속도의 감소, 혈관의 투과성 증가에 따른 혈장성분의 혈관 외 유출 증가, 혈관내피세포의 순환면역세포에 대한 부착성 증가에 따른 면역세포의 혈관 외 유출 증가 및 화학주성에 의한 감염 부위로의 이동 증가와 같은 연속적인 면역 반응들의 결과이다. 조직 손상에 대한 반응으로서 일부 세포에서 생성되는 히스타민, 그리고 혈액 내에서 비활성화 상태로 존재하다가 조직 손상에 의해 활성화되는 저분자 펩티드성 키닌도 염증 관련 혈관 확장과 혈관의 투과성 증가에 기여한다.

[0003] 감염 부위에서의 염증 반응은 병원체에 대한 대식세포의 반응에 의해 개시된다. 병원체에 의해 활성화된 대식세포가 생성하는 반응성 활성산소종 및 활성질소종(예를 들어 NO), 프로스타글란딘, 류코트리엔 등과 같은 염증매개체, 그리고 TNF- α , IL-6 및 IL-8 등과 같은 염증유발성 사이토카인 등이 염증반응에 관여하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 한편, 이소퀴놀린은 퀴놀린의 구조이성질체인 헤테로고리 방향족화합물로서, 퀴놀린과 비슷한 냄새가 나는 무색의 고체 또는 액체이다. 이소퀴놀린 화합물은 이소퀴놀린고리 또는 생합성적으로 그것에 유래한다고 볼 수 있는 것을 부분구조로 갖는 것을 총칭한다.

[0005] 본 발명자들은 염증성 질환에 대한 치료 효과가 우수한 새로운 약물을 개발하기 위해 연구를 수행한 결과, 신규

한 이소퀴놀린 화합물을 합성하고, 상기 화합물이 NF- κ B(Nuclear factor kappa B) 활성을 저해하고, TLR4 신호 전달경로의 유전자 발현을 감소시키며, 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 염증을 효과적으로 완화시키는 효과를 나타냄을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

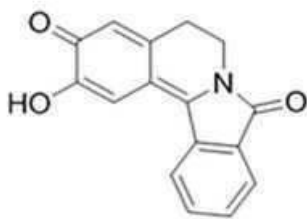
해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 신규한 이소퀴놀린 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 화합물을 제공한다.

[0008] [화학식 1]



[0009]

[0010] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0011] 또한 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 신규한 이소퀴놀린 화합물은 NF- κ B(Nuclear factor kappa B) 활성을 저해하고, TLR4 신호전달경로의 유전자 발현을 감소시키며, 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 염증을 효과적으로 완화시키는 효과를 가지고 있어, 염증성 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 RAW264.7 세포에서 본 발명의 IinQ 처리에 따른 IRAK1 유비퀴틴화 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 2는 RAW264.7 세포에서 본 발명의 IinQ 처리에 따른 NF- κ B 활성의 선택적 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 3은 RAW264.7 세포에서 본 발명의 IinQ 처리에 따른 MyD88-IRAK1-TRAF6 신호 복합체 형성 저해 효과를 나타낸 도이다.

도 4는 RAW264.7 세포에서 본 발명의 IinQ 처리에 따른 염증성 사이토카인 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 5는 RAW264.7 세포에서 본 발명의 IinQ 처리에 따른 NF κ B-표적 유전자의 발현 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 6은 패혈증 유도 마우스에서, IinQ 투여 후 치사율 억제 효과 및 폐 및 비장 조직에서 염증성 사이토카인 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 7은 패혈증 유도 마우스에서, IinQ 투여 후 폐 조직에서 염증에 의하여 증가된 호중구 침윤에 대한 억제 효과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

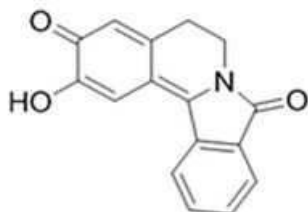
[0014] 본 발명은 신규한 이소퀴놀린 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0015] 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 식품 조성물을 포함한다.

[0016] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[0017] 본 발명의 유효성분인 신규한 이소퀴놀린 화합물은 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

[0018] [화학식 1]

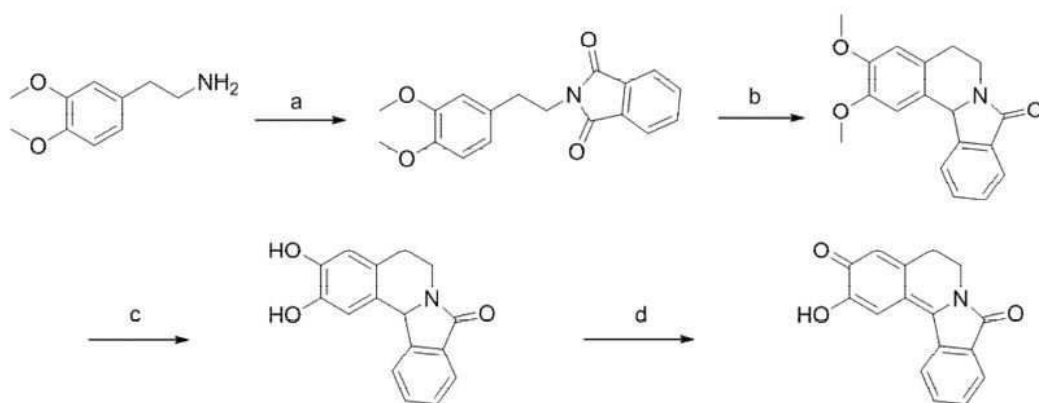


[0019]

[0020] 상기 화합물은 2-히드록시-5,6-디히드로이소인돌로[1,2-a]이소퀴놀린-3,8-디온(2-hydroxy-5,6-dihydroisoindolo[1,2-a]isoquinoline-3,8-dione)(이하 LinQ라 한다)으로, $C_{16}H_{11}NO_3$ 에 해당한다.

[0021] 상기 화합물은 통상적인 유기 합성 방법에 의하여 합성될 수 있으며, 바람직하게는 하기 반응식 1을 통해 제조될 수 있다:

[0022] [반응식 1]



[0023]

[0024] 상기 반응식 1은 구체적으로 하기 단계로 나타낼 수 있다.

[0025] (A) 프탈산무수물(phthalic anhydride) 및 3-(3,4-디메톡시페닐)프로판아미드(3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanamide)를 반응시켜 2-(3,4-디메톡시페네틸)이소인돌린-1,3-디온(2-(3,4-dimethoxyphenethyl)isoindoline-1,3-dione)을 제조하는 단계;

[0026] (B) 상기 (A) 단계에서 제조된 2-(3,4-디메톡시페네틸)이소인돌린-1,3-디온을 산(acid)의 존재 하에서 $NaBH_4$ 와 반응시켜 2,3-디메톡시-5,6-디히드로이소인돌릴[1,2-a]이소퀴놀린-8(12bH)-온(2,3-Dimethoxy-5,6-dihydroisoindolyl[1,2-a]isoquinolin-8(12bH)-one)을 제조하는 단계;

[0027] (C) 상기 (B) 단계에서 제조된 2,3-디메톡시-5,6-디히드로이소인돌릴[1,2-a]이소퀴놀린-8(12bH)-온을 BBr_3 와 반응시켜 3-디히드록시-5,12b-디히드로이소인돌로[1,2-a]이소퀴놀린-8(6H)-온(3-dihydroxy-5,12b-dihydroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8(6H)-one)을 제조하는 단계; 및

[0028] (D) 상기 (C) 단계에서 제조된 3-디히드록시-5,12b-디히드로이소인돌로[1,2-a]이소퀴놀린-8(6H)-온을 산화시키는 단계.

[0029] 상기 (B) 단계에서 사용되는 산은 바람직하게는 HCl 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 상기 (D) 단계에서 사용되는 산화는 바람직하게는 산화은(I)과의 반응을 통해 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0031] 본 발명은 상기 신규한 이소퀴놀린 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을

제공한다.

- [0032] 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 식품 조성물을 포함한다.
- [0033] 본 발명에서 “염증성 질환”이란 염증성 장 질환, 복막염, 골수염, 봉소염, 췌장염, 기관지 천식, 알러지성 비염, 낭포성 섬유증, 급성 기관지염, 만성 기관지염, 급성 세기관지염, 만성 세기관지염, 골관절염, 통풍, 척추관절병증, 강직성 척추염, 라이터 증후군, 건선성 관절병증, 척추염, 연소자성 관절병증, 연소자성 강직성 척추염, 반응성 관절병증, 감염성 관절염, 후-감염성 관절염, 임균성 관절염, 결핵성 관절염, 바이러스성 관절염, 진균성 관절염, 매독성 관절염, 라임 병, 결절성 다발동맥염, 과민성 혈관염, 루게닉 육아종증, 류마티스성 다발성근육통, 거대 세포 동맥염, 갈습 결정 침착 관절병증, 가성 통풍, 비-관절 류마티즘, 점액낭염, 건초염, 상과염, 신경병증성 관절 질환(neuropathic joint disease), 출혈성 관절증(hemarthrosic), 헤노흐-셴라인자반병, 중심성 세망조직구종, 혈색소병증, 베체트 병, 전신성 홍반성 루푸스, 재귀열, 다발성 경화증, 패혈증, 패혈성 쇼크, 급성 호흡곤란 증후군, 다발성 장기부전, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 급성 폐손상(acute lung injury), 기관지 폐형성장애(broncho-pulmonary dysplasia) 또는 염증성 피부질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0034] 본 발명에 따른 신규한 이소퀴놀린 화합물은 NO 및 염증성 사이토카인의 발현을 억제하고, NF- κ B(Nuclear factor kappa B) 활성을 저해하며, TLR4 신호전달경로의 유전자 발현을 감소시킴으로써 염증을 효과적으로 완화시키는 우수한 효과를 가지고 있다.
- [0035] 상기한 바와 같이, 본 발명에 따른 신규한 이소퀴놀린 화합물은 염증을 완화시키는 효과가 우수하므로 염증성 질환에 대한 의약품 또는 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 조성물은 신규한 이소퀴놀린 화합물과 함께 염증성 질환의 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 더 포함할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌 (Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0038] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸 히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 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 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0040] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 신규한 이소퀴놀린 화합물은 1일 0.1 내지 10000 mg/kg(체중)의 양으로 투여할 수 있다. 상기 조성물의 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다.
- [0041] 본 발명의 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를

들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0042] 본 발명의 조성물은 염증성 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0043] 본 발명의 신규한 이소퀴놀린 화합물은 염증성 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 건강기능식품에 첨가될 수 있다.

[0044] 본 발명에서, "건강기능식품"이란 질병의 예방 및 치료, 생체방어, 면역, 병후의 회복, 노화 억제 등 생체조절 기능을 가지는 식품을 말하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해하여야 한다.

[0045] 본 발명의 신규한 이소퀴놀린 화합물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 신규한 이소퀴놀린 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 신규한 이소퀴놀린 화합물은 원료에 대하여 15 중량 % 이하, 바람직하게는 10 중량 % 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명의 조성물이 포함될 수 있는 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 혼합 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0047] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1 g 이다.

[0048] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0049] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 및 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0050] 실시예 1. IinQ의 제조

[0051] 본 발명의 화합물인 IinQ(2-hydroxy-5,6-dihydroisoidolo[1,2-a]isoquinoline-3,8-dione)를 제조하기 위하여, 하기 단계를 수행하였다.

[0052] 2-1. 2-(3,4-dimethoxyphenethyl)isoindoline-1,3-dione의 제조



[0053]

[0054] 180 mL의 톨루엔 및 30 mL의 EtOH에서 프탈산무수물(phthalic anhydride) 및 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanamine(3.656mL, 22mmol)를 첨가한 후 혼합하였다. 그 후 dean-stark 응축기를 이용하여 완전히 용해될 때까지 12시간 동안 혼합물을 환류시키고, 용매를 진공하에 제거하였으며, 잔류물을 아세톤으로 세척 및 건조하여 11.34g (47%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0055] 이의 ^1H NMR 결과는 하기와 같으며, 측정된 분자량은 311.1158로 계산된 화학식 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 및 분자량 311.1140과 일치하였다.

[0056] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 2.87 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 1.5 Hz, 7.5, 1H), 7.64-7.76 (m, 4H).

[0057] HRMS (EI, $[\text{M}]^+$): Found 311.1158

[0058] **2-2. 2,3-Dimethoxy-5,6-dihydroisoindolyl[1,2-a]isoquinolin-8(12bH)-one의 제조**



[0059]

[0060] 상기 실시예 1-1에서 제조된 2-(3,4-dimethoxyphenethyl)isoindoline-1,3-dione(3.11g, 10mmol)을 실온에서 MeOH(24mL) 및 CHCl_3 (8mL)에 용해시키고 NaBH_4 (1.13g 30mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 산성이 될때까지 진한 HCl로 처리한 후 4시간 동안 환류시켰다. 그 후 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공하에 제거하였으며, H_2O 에 용해시키고 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층은 Na_2SO_4 에 건조시키고 회전식 증발기로 증발시켰으며 잔류물을 Me_2CO 로부터 결정시켜 1.28g (44%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0061] 이의 ^1H NMR 결과는 하기와 같으며, 측정된 분자량은 295.1208로 계산된 화학식 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 및 분자량 295.1196과 일치하였다.

[0062] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 2.71 (t, J = 7.8Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[0063] HRMS (EI, $[\text{M}]^+$): Found 295.1208

[0064] **2-3. 2, 3-dihydroxy-5,12b-dihydroisoindolo[1,2-a]isoquinolin-8(6H)-one(DH-IinQ)의 제조**



[0065]

[0066] 상기 실시예 1-2에서 제조된 2, 3-Dimethoxy-5, 6-dihydroisoindolyl [1, 2-a]isoquinolin-8(12bH)-one(587mg, 2mmol)을 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시키고 BBr_3 (0.48mL, 5mmol)를 적하하였다. 그 후 2시간 동안 실온에서 교반하고, 잔류물을 H_2O 에 용해시키고 CHCl_3 로 추출하였다. 유기층은 Na_2SO_4 에 건조시키고 회전식 증발기로 증발시켰으며 잔류물을 MeOH로부터 결정시켜 170 mg (32%)의 표제 화합물(DH-IinQ)을 수득하였다.

[0067] 이의 ^1H NMR 결과는 하기와 같으며, 측정된 분자량은 267.0895로 계산된 화학식 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 및 분자량 267.0896과 일치하였다.

[0068] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 2.73 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

[0069] HRMS (EI, [M]⁺):Found 267.0895

[0070] **2-4. 2-hydroxy-5,6-dihydroisoidolo[1,2-a]isoquinoline-3,8-dione(IinQ)의 제조**



[0071]

[0072] 상기 실시예 1-3에서 제조된 3-Dihydroxy-5,12b-dihydroisoidolo[1,2-a]isoquinolin-8(6H)-one(100mg, 0.37mmol) 및 산화은(I)(1.03mg 0.44mmol)을 1, 2-디클로로에탄(2mL)에 용해시키고 12시간 동안 환류시켰다. 그 후 반응 혼합물을 여과 및 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 세척 및 진공하에서 건조시켜 53 mg (49%)의 표제 화합물(IinQ)을 수득하였다.

[0073] 이의 ¹H NMR 결과는 하기와 같으며, 측정된 분자량은 267.0895로 계산된 화학식 C₁₆H₁₁N₃ 및 분자량 265.0740 과 일치하였다.

[0074] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 9.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 . 7.62 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.00 (s, 2H).¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 179.91 (s), 165.69 (s), 151.24 (s), 143.11 (s), 141.53 (s), 133.77 (s), 133.72 (s), 132.05 (s), 130.09 (s), 126.22 (s), 124.33 (s), 124.27 (s), 114.29 (s), 107.59 (s), 37.14 (s), 27.57 (s).

[0075] HRMS (EI, [M]⁺):Found 265.0739.

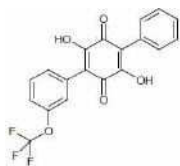
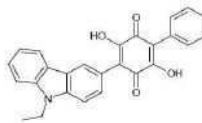
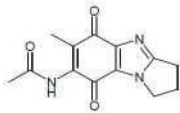
[0076] **실험예 1: LPS로부터 유발된 IRAK1 유비퀴틴화 억제 확인**

[0077] IL-1R 및 TLR-4이 안정적으로 발현되는 293/IL-1R/TLR4 세포에서 LPS에 의해 유도된 IRAK1의 유비퀴틴화 및 분해를 억제하는, 유사한 구조의 7개의 화합물을 하기와 같이 표 1에 나타내었다.

[0078] 하기 표 1에 나타난 화합물 1은 상기 실시예 1에서 제조된 IinQ이며, ID는 한국 화학 은행 라이브러리 ID를 나타내고, 화합물 2-7의 IRAK1 분해 및 p65 인산화는 LPS 존재 및 부재시의 면역블롯팅 결과를 통해 얻은 결과이다.

표 1

화합물 번호	화합물 ID	구조	분자량	IRAK1 분해(억제%)	p65 인산화(억제%)
1	35810		267.28	100	98.7
2	35884		368.35	41.4	42.9
3	188294		326.15	29.9	40.3
4	77093		275.21	14.9	36.4

5	86695		376.29	12.6	34.4
6	60203		409.44	6.9	34.1
7	30949		259.27	5.7	33.2

[0080] RAW264.7 세포에서 10분 동안 LPS(1 μ g/ml)를 처리한 후 상기 화합물 1 내지 7을 처리한 후, IRAK1 유비퀴틴화를 확인하였으며 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0081] 도 1에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 가장 현저한 IRAK1-매개된 NF- κ B 활성을 억제하는 것을 확인하였으며, 이는 상기 표 1에서 IRAK1 유비퀴틴화 및 p65 인산화로 판단한 결과와 일치한다.

[0082]

[0083] 실험예 2. NF- κ B 활성의 선택적 억제 확인

[0084] RAW264.7 세포를 일시적으로 NF- κ B 반응성 리포터 플라스미드(p2xNF- κ B-Luc) 및 pRSV- β -gal로 형질감염시켰다. 24시간 후 세포를 DH-IinQ, IinQ 및 브라질린(brazilin)으로 처리한 후 LPS (1 μ g/ml)를 6시간 동안 처리하였다. 그 후 RAW264.7 세포에서 LPS에 의한 NF- κ B 루시페라제 활성 억제 효율을 측정하였으며, 그 결과를 도 2A에 나타내었다.

[0085] 도 2A에 나타난 바와 같이, IRAK1 유비퀴틴화를 억제하는 것으로 알려진 브라질린을 전처리한 경우 100 μ M의 고농도에서만 NF- κ B 루시페라제 활성이 유의미하게 감소된 반면, IinQ의 경우 5 μ M에서도 현저한 NF- κ B 루시페라제 활성 억제 효과를 나타내었다. DH-IinQ는 비교적 낮은 억제 효과를 나타내었다. 이는 IinQ가 DH-IinQ 또는 브라질린과 비교하여 더욱 우수한 NF- κ B 활성 억제제임을 의미한다. DH-IinQ 및 IinQ를 처리한 세포에서 세포 사멸은 관찰되지 않았다.

[0086] 또한, RAW264.7 세포를 DH-IinQ, IinQ 및 브라질린으로 처리한 후 LPS(1 μ g/ml)를 10분 동안 처리하였다. 그 후 IRAK1 유비퀴틴화 및 IKK 인산화와 같은 NF- κ B의 신호를 측정하였으며, 그 결과를 도 2B에 나타내었다.

[0087] 도 2B에 나타난 바와 같이, IinQ는 IRAK1의 유비퀴틴화/분해 및 IKK α / β 의 인산화를 감소시키고 I κ B α 분해를 억제하며, DH-IinQ 및 브라질린의 경우 25 내지 100 μ M에서 억제 효과가 나타났으나, IinQ의 경우 5 μ M에서도 억제 효과를 나타냄을 확인하였다. 이는 IinQ가 가장 강력한 NF- κ B 활성 억제제임을 의미한다. 이때, IinQ는 NF- κ B에 대하여 특이적으로 억제 효과를 나타내었으며, ERK 및 JNK의 인산화 수치로 판단되는 LPS에 의한 MAP 키나아제 활성화에는 영향을 미치지 않았다.

[0088] 또한, NF- κ B 신호 경로에 대한 IinQ의 선택성을 더 확인하기 위하여, RAW264.7 세포를 IinQ(5 μ M)로 처리한 후 캄포테신(camptothecin; Cpt) 또는 포볼12-미리스테이트 13-아세트산(phorbol 12-myristate 13-acetate; PMA)를 처리하고 IRAK1 유비퀴틴화가 필요하지 않은 DNA 손상- 또는 단백질 키나아제 C-매개된 NF- κ B 활성화에 대한 IinQ의 효과를 확인하였으며, 이를 도 2C 및 2D에 나타내었다.

[0089] 도 2C 및 2D에 나타난 바와 같이, LPS에 의한 NF- κ B 활성 억제 효과와는 달리, IinQ는 Cpt 또는 PMA에 대한 반응시 I κ B α 의 인산화 및 분해를 억제하지 않음을 확인하였다. 이는 IinQ가 Cpt 또는 PMA에 의하여 활성화되는 생체 신호에는 영향을 미치지 않고 수용체 결합에 의해 촉발되는 IKK 활성화만을 특이적으로 조절함을 의미한다.

[0090] 또한, TLR4 또는 TLR3 신호 경로에서 IinQ의 NF- κ B 활성 억제 효과를 확인하기 위하여, RAW264.7 세포를 IinQ(5 μ M)로 처리한 후 폴리(I:C)(50 μ g/ml) 또는 LPS(1 μ g/ml)로 처리하고 NF- κ B 활성화에 대한 IinQ의 효과를 확인하였으며, 이를 도 2E 및 2F에 나타내었다.

[0091] 도 2E에 나타난 바와 같이, LPS에 의한 NF- κ B 활성 억제 효과와는 달리, IinQ는 폴리(I:C)-유도된 I κ B α 의 인산

화 및 분해를 억제하지 않으며, 폴리(I:C)-유도된 MAPK 및 Akt/S6 활성화에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이는 IinQ가 TLR3 신호 경로에 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0092] 또한, 도 2F에 나타난 바와 같이, IinQ는 LPS에 대한 반응시 STAT1(signal transducer and activator of transcription 1) 및 IRF3(interferon regulatory factor 3)의 인산화를 포함하는 TLR3 매개 신호의 활성화에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이는 TLR4 결찰시 NF- κ B 활성을 선택적으로 억제하나 TLR3에 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0093] 또한 RAW264.7 세포를 IinQ 또는 이미 개발되어 시판중인 IRAK1/4 억제제로 처리한 후, LPS (1 μ g/ml)를 10분 동안 처리하였다. 그 후 IRAK1 유비퀴틴화 및 IinQ의 NF- κ B 활성 억제 효과를 이미 공지된 IRAK1/4 억제제와 비교하였으며, 그 결과를 도 2G에 나타내었다.

[0094] 도 2G에 나타난 바와 같이, LPS 매개 IRAK1 유비퀴틴화의 억제 효과는 IRAK1/4 억제제의 경우 25 μ M에서 LPS 매개 IRAK1 유비퀴틴화의 억제 효과를 나타낸 반면, IinQ의 경우 5 μ M에서도 억제 효과를 나타내며, 이들 약물에 의한 IRAK1 유비퀴틴화 억제효과는 NF- κ B 하위신호(IB 분해 또는 p65 인산화)에서도 일치되게 나타났다. 또한, IRAK1/4 억제제의 처리는 NF- κ B 활성이 억제되는 25 μ M의 농도에서도 LPS 유도된 ERK, JNK, Akt 및 S6의 인산화는 억제되지 않았으며, 이는 IRAK1 유비퀴틴화에 대한 IinQ 및 IRAK1/4 억제제의 억제 효율이 LPS 매개 MAPK 또는 Akt 신호 경로와 연계된 것이 아님을 의미한다.

[0095] **실험예 3. MyD88-IRAK1-TRAF6 신호 복합체 형성 저해를 통한 막-관련 IRAK1 유비퀴틴화의 억제 확인**

[0096] IinQ의 표적 부위를 확인하기 위하여, 세포막, 세포기질 및 세포핵을 각각 분리한 후에 IinQ에 의한 IRAK1 유비퀴틴화 상태 변화를 확인하였다. 먼저, RAW264.7를 IinQ(5 μ M)로 처리한 후 LPS(1 μ g/ml)로 처리하였다. 그 후 막, 세포기질, 및 핵을 포함하는 세포 분획을 면역블롯팅을 통해 분석하였으며, 그 결과를 도 3A 내지 3C에 나타내었다.

[0097] 도 3A 내지 3C에 나타난 바와 같이, LPS에 의한 IRAK1 유비퀴틴화는 주로 막 분획에서 발생하며, IinQ 처리에 의하여 막분획에서의 IRAK1 유비퀴틴화가 봉쇄됨을 확인하였다. 세포질 분획에서는, IinQ 처리는 LPS에 의한 IKK α/β 인산화를 억제하고, 이후 I κ B α 의 인산화 및 분해를 억제하며, 이를 통해 NF- κ B 서브유닛 p65 및 p50의 핵 전좌를 억제함을 확인하였다.

[0098] 또한, IinQ가 LPS에 의해 유도되는 IRAK1 유비퀴틴화와 관련된 신호전달단백질간의 결합을 억제하는지 여부를 확인하기 위하여, RAW264.7 세포를 IinQ(5 μ M)로 처리한 후, LPS(1 μ g/ml)로 처리하였다. 그 후 각 시료의 세포 추출물을 항-MyD88 또는 항-TRAF6 항체를 이용하여 면역침전을 수행하였으며, 그 결과를 도 3D에 나타내었다.

[0099] 도 3D에 나타난 바와 같이, LPS로 RAW264.7 세포를 처리하는 경우 Myd88과 IRAK1의 결합을 유도하며, IinQ로 처리된 세포에서는 LPS에 의한 MyD88과 IRAK1의 결합이 현저히 감소되었고, 미처리된 대조군 세포와 비교하여 IinQ 처리된 세포에서 TRAF6와 IRAK1간의 결합이 현저히 감소함을 확인하였다.

[0100] 또한, RAW264.7 세포를 IinQ의 존재 또는 부존재하에서 24시간 동안 flag- 및 HA-표지된 TLR4로 형질전환시킨 후 세포를 항-flag 및 항-HA 항체를 이용하여 면역침전을 수행하였으며, 그 결과를 도 3E에 나타내었다.

[0101] 도 3E에 나타난 바와 같이, flag- 및 HA-표지된 TLR4 사이의 결합이 항상 존재하며, IinQ가 이러한 결합에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이는 IinQ가 MyD88-IRAK1-TRAF6 형성을 억제하나, 세포막 수용체인 TLR4 끼리의 응집(올리고머화)에 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0102] **실험예 4. LPS에 의한 전신성 염증 반응 억제 확인**

[0103] RAW264.7 세포를 IinQ로 처리한 후 LPS(1 μ M)로 처리하였다. 그 후 상청액을 채취하고 IL-6(interleukin-6) 및 TNF- α 의 수치를 ELISA를 통해 측정하고 상청액에 누적된 NO(nitric oxide)를 Griess 반응을 통해 측정하였으며, 그 결과를 각각 도 4A 내지 4C에 나타내었다.

[0104] 도 4A 내지 4C에 나타난 바와 같이, TNF- α , IL-6 및 NO와 같은 염증성 사이토카인이 LPS 처리 후 시간에 따라 점진적으로 증가하였으며, LPS에 의한 TNF- α , IL-6 및 NO의 증가는 IinQ로 처리된 세포에서 용량 의존적으로 감소함을 확인하였다.

[0105] 또한, 상기 전체 세포를 수거 및 SDS-PAGE 후 면역블롯팅을 통해 iNOS, IL-1 β 및 A20를 측정하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

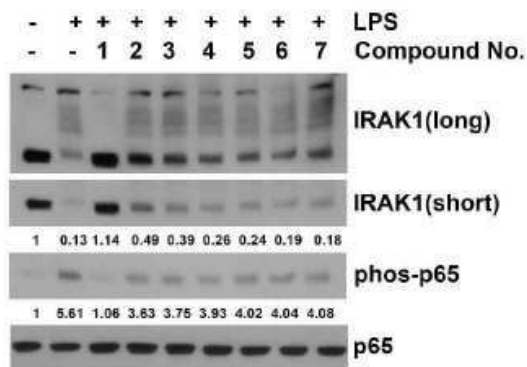
- [0106] 도 5에 나타난 바와 같이, iNOS, IL-1 β 및 A20를 포함하는 NF κ B-표적 유전자의 발현이 IinQ 처리된 RAW264.7 세포에서 현저히 억제됨을 확인하였다. 이는 IinQ가 대식세포의 체외 조건에서 염증반응을 조절하는 항-NF- κ B 효과를 나타냄을 의미한다.
- [0107] 또한, 상기 효과를 임상적으로 더 확인하기 위하여 마우스에 IinQ(0.1, 0.5 및 1 mg/kg, i.v.) 또는 비히클을 투여한 후 LPS(30 mg/kg)를 투여하였다. 그 후 IinQ 또는 비히클 투여 마우스의 생존율을 108시간 동안 모니터링하였으며, 그 결과를 도 6A에 나타내었다.
- [0108] 도 6A에 나타난 바와 같이, IinQ는 0.5 mg/kg에서 LPS 유도된 마우스 치사를 현저히 보호하였으며, 1 mg/kg에서 그 보호 효과는 더욱 현저함을 확인하였다.
- [0109] 또한, IinQ(0.1, 0.5 및 1 mg/kg) 또는 비히클이 처리된 마우스에 대하여 LPS 투여 18시간 후 혈청을 수거하고 TNF- α 및 IL-6 수치를 ELISA를 통해 측정하였으며, 그 결과를 도 6B에 나타내었다.
- [0110] 도 6B에 나타난 바와 같이, 비히클 처리군과 비교하여 IinQ 처리군의 경우, LPS에 의해 유발된 TNF- α 및 IL-6의 증가된 수치가 현저히 감소됨을 확인하였다.
- [0111] 또한, 폐 및 비장 조직에서 TNF- α 및 IL-6 mRNA의 발현을 LPS 투여 18시간 쯤 RT-PCR을 이용하여 분석하였으며, 그 결과를 도 6C에 나타내었다.
- [0112] 도 6C에 나타난 바와 같이, LPS에 의해 TNF- α 및 IL-6의 mRNA 발현이 현저히 증가하며, 이는 IinQ 처리에 의해 현저히 감소함을 확인하였다.
- [0113] 또한, IinQ 또는 비히클 처리된 마우스 폐 조직에서 호중구 침윤(neutrophil infiltration) 여부를 확인하기 위하여 면역분석화학을 수행하였으며, 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [0114] 도 7에 나타난 바와 같이, IinQ 처리군의 경우 비히클 처리군에 비하여 LPS에 의해 유발된 폐 조직의 호중구 침윤을 현저히 억제함을 확인하였다. 이는 IinQ가 체외에서 배양된 대식세포의 염증 반응뿐만 아니라 체내 모델에서도 전신성 염증을 억제함을 나타낸다.
- [0115] 이상의 실험 결과를 통하여, 본 발명에 따른 신규한 이소퀴놀린 화합물은 NF- κ B(Nuclear factor kappa B) 활성을 저해하고, TLR4 신호전달경로의 유전자 발현을 감소시키며, 염증성 사이토카인의 발현을 억제함으로써 우수한 염증 치료 효과를 가지고 있음을 확인하였다.
- [0116] 이하 본 발명의 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.
- [0117] **제제예 1. 약학적 제제의 제조**
- [0118] 1. 산제의 제조
- | | | |
|--------|------|--------|
| [0119] | IinQ | 20 mg |
| [0120] | 유당 | 100 mg |
| [0121] | 탈크 | 10 mg |
- [0122] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.
- [0123] 2. 정제의 제조
- | | | |
|--------|------------|--------|
| [0124] | IinQ | 10 mg |
| [0125] | 옥수수전분 | 100 mg |
| [0126] | 유당 | 100 mg |
| [0127] | 스테아린산 마그네슘 | 2 mg |
- [0128] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.
- [0129] 3. 캡슐제의 제조
- | | | |
|--------|------|-------|
| [0130] | IinQ | 10 mg |
|--------|------|-------|

[0131]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0132]	락토오스	14.8 mg
[0133]	마그네슘 스테아레이트	0.2 mg
[0134]	통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.	
[0135]	<u>4. 주사제의 제조</u>	
[0136]	IinQ	10 mg
[0137]	만니톨	180 mg
[0138]	주사용 멸균 증류수	2974 mg
[0139]	Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	26 mg
[0140]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.	
[0141]	<u>5. 액제의 제조</u>	
[0142]	IinQ	20 mg
[0143]	이성화당	10 g
[0144]	만니톨	5 g
[0145]	정제수	적량
[0146]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0147]	제제예 2. 식품 제제의 제조	
[0148]	<u>1. 건강식품의 제조</u>	
[0149]	IinQ	100 mg
[0150]	비타민 혼합물	적량
[0151]	비타민 A 아세테이트	70 g
[0152]	비타민 E	1.0 mg
[0153]	비타민 B1	0.13 mg
[0154]	비타민 B2	0.15 mg
[0155]	비타민 B6	0.5 mg
[0156]	비타민 B12	0.2 g
[0157]	비타민 C	10 mg
[0158]	비오틴	10 g
[0159]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0160]	엽산	50 g
[0161]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0162]	무기질 혼합물	적량
[0163]	황산제1철	1.75 mg
[0164]	산화아연	0.82 mg

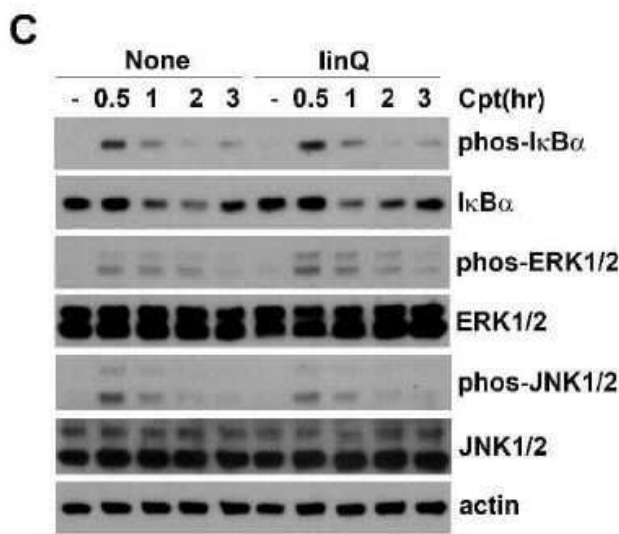
[0165]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0166]	제1인산칼륨	15 mg
[0167]	제2인산칼슘	55 mg
[0168]	구연산칼륨	90 mg
[0169]	탄산칼슘	100 mg
[0170]	염화마그네슘	24.8 mg
[0171]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	
[0172]	<u>2. 건강음료의 제조</u>	
[0173]	LinQ	100 mg
[0174]	비타민 C	15 g
[0175]	비타민 E(분말)	100 g
[0176]	젖산철	19.75 g
[0177]	산화아연	3.5 g
[0178]	니코틴산아미드	3.5 g
[0179]	비타민 A	0.2 g
[0180]	비타민 B1	0.25 g
[0181]	비타민 B2	0.3 g
[0182]	물	정량
[0183]	통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.	
[0184]	상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.	

도면

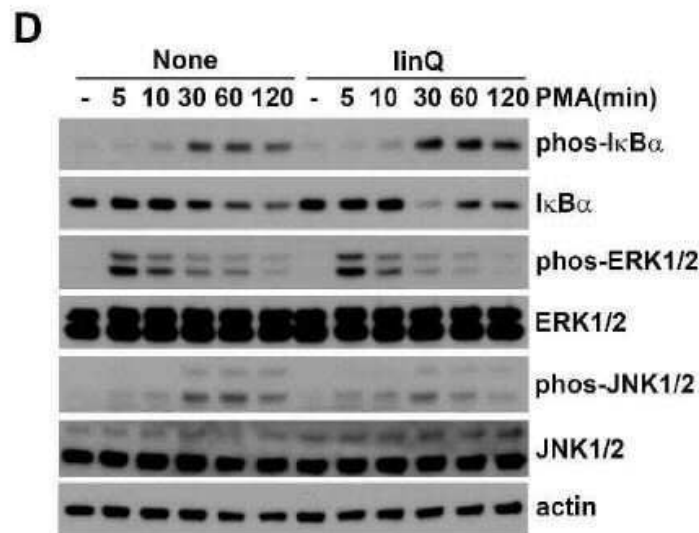
도면1



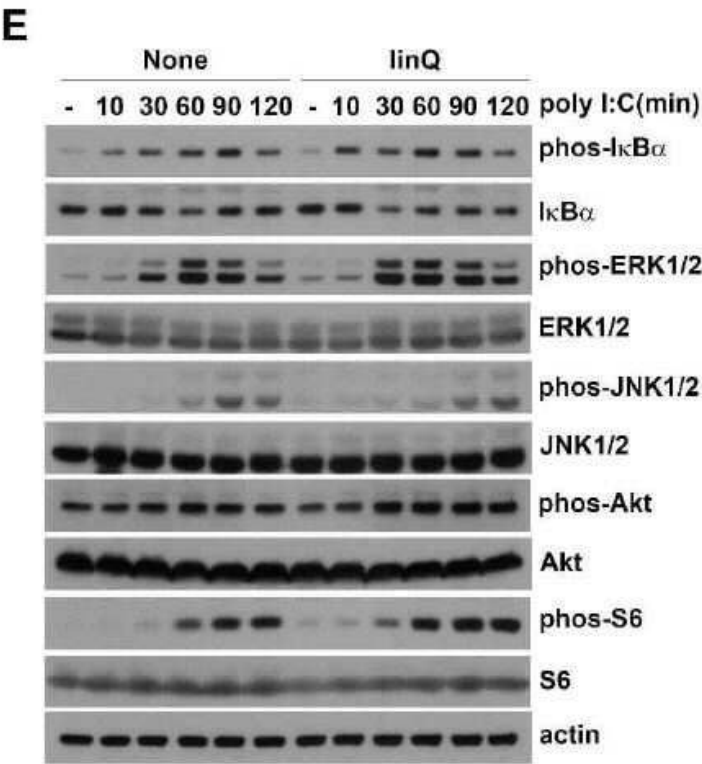
도면2c



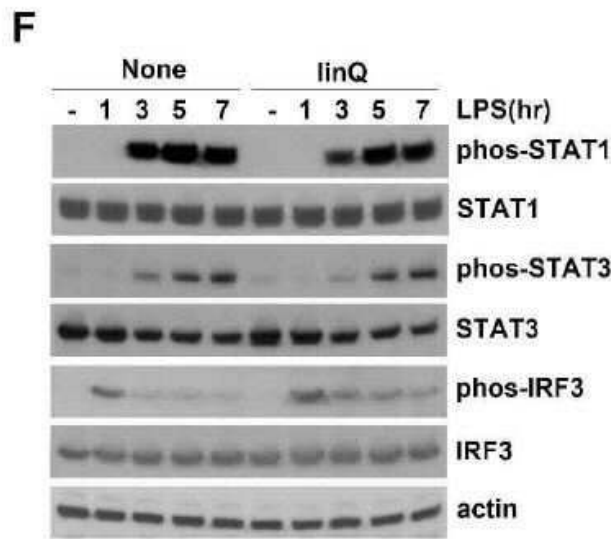
도면2d



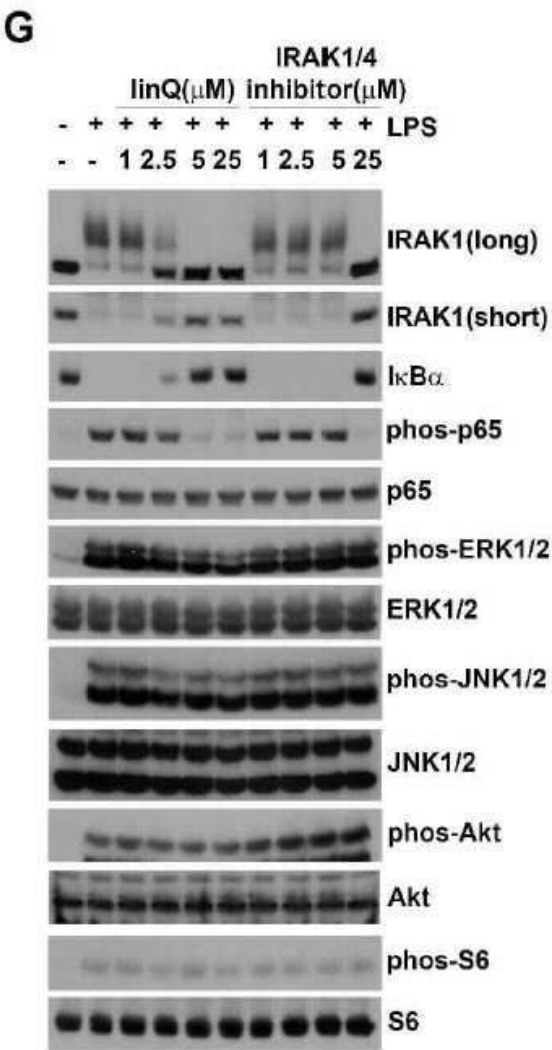
도면2e



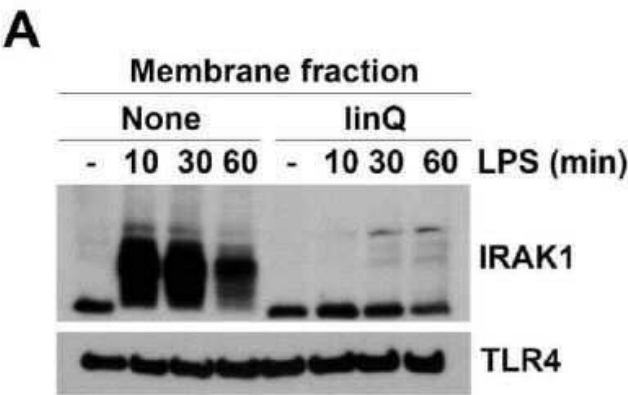
도면2f



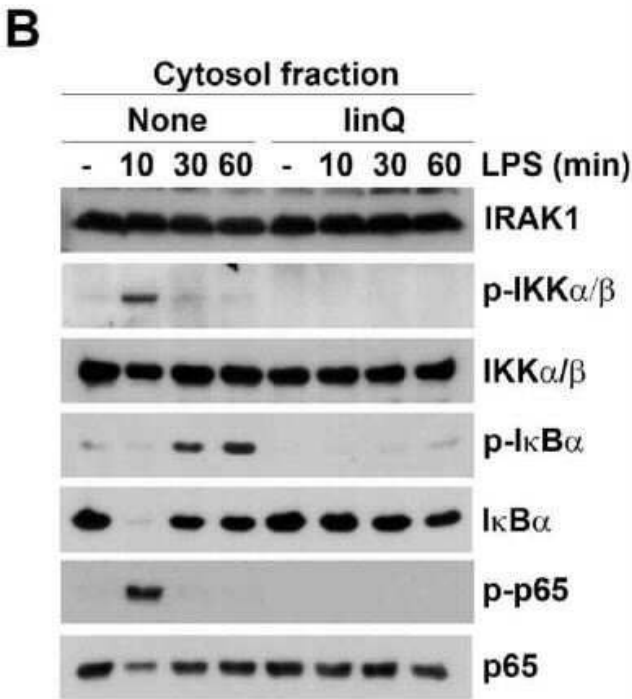
도면2g



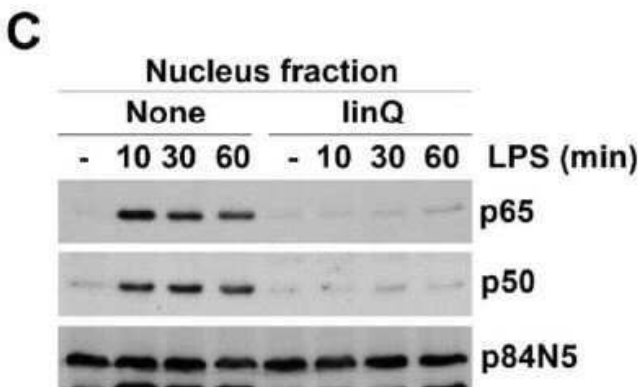
도면3a



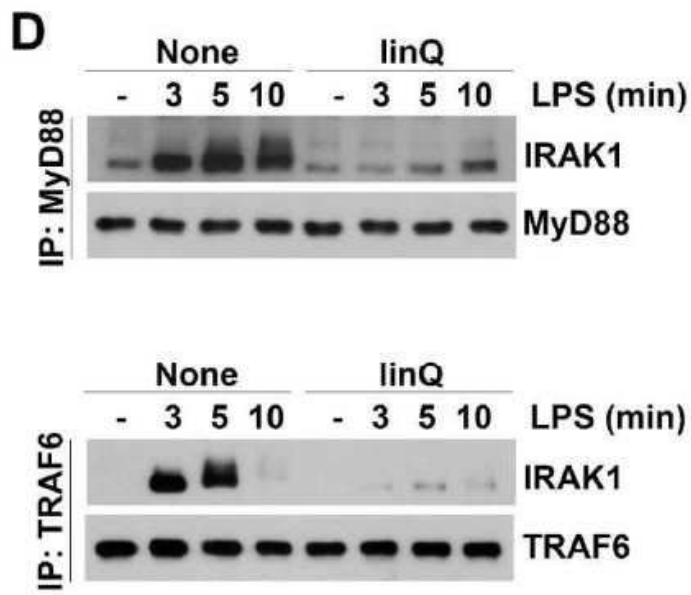
도면3b



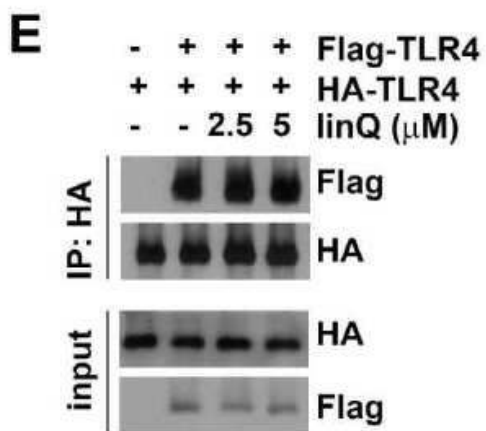
도면3c



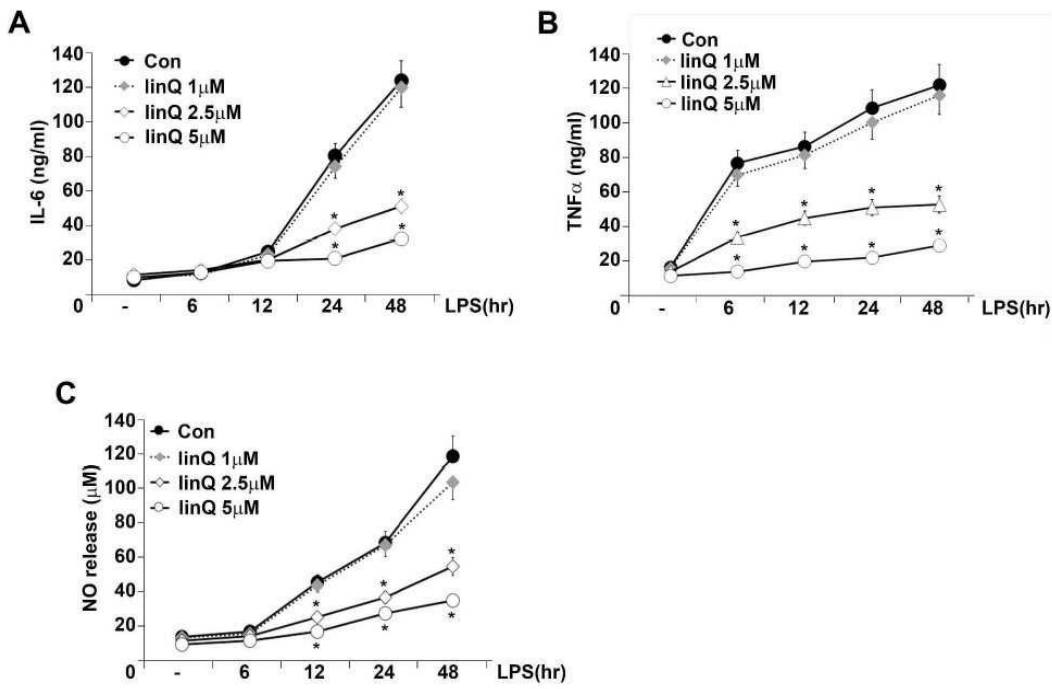
도면3d



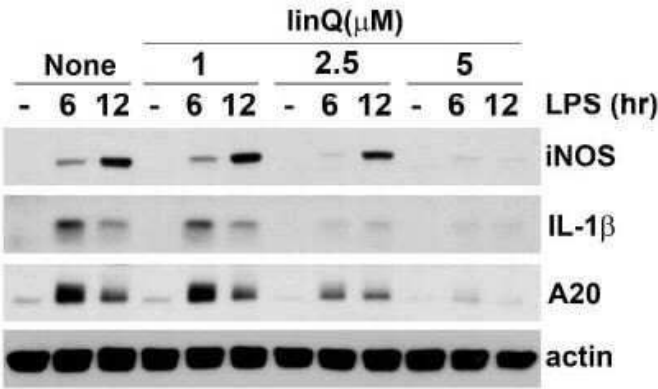
도면3e



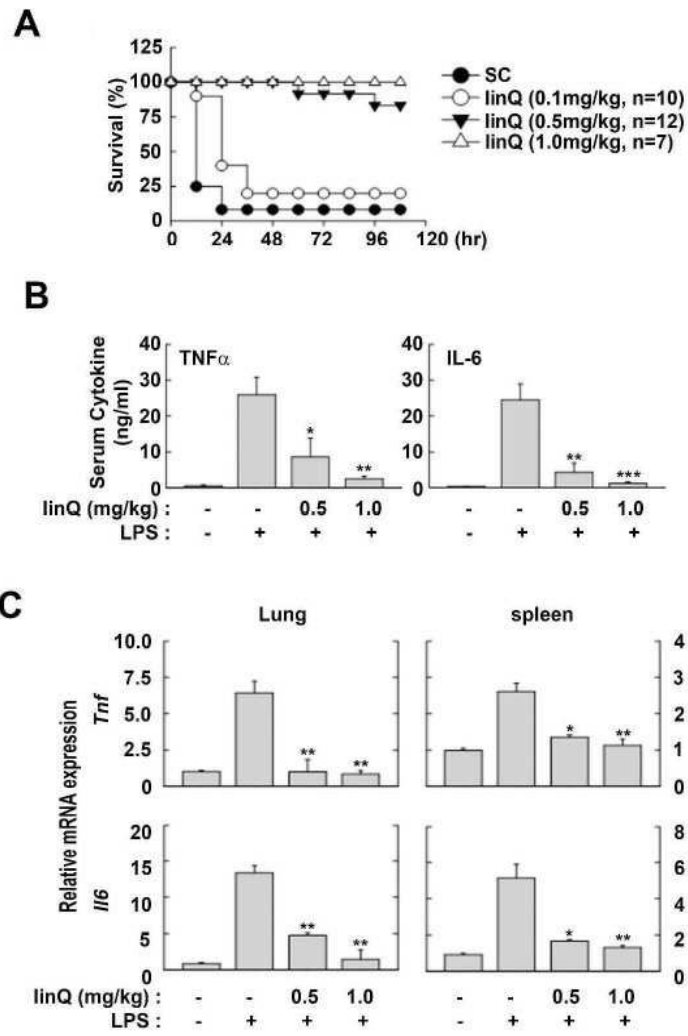
도면4



도면5



도면6



도면7

