



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0131797  
(43) 공개일자 2013년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/70 (2006.01) A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0055639

(22) 출원일자 2012년05월24일

심사청구일자 2013년07월22일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(주) 렉스진바이오텍

충청북도 청원군 오창읍 각리1길 94

(72) 발명자

오세관

서울시 강서구 염창동 288 현대아파트 101동 703호

정재철

충청남도 천안시 서북구 쌍용동 주공9단지아파트 406동 1405호

(74) 대리인

손민

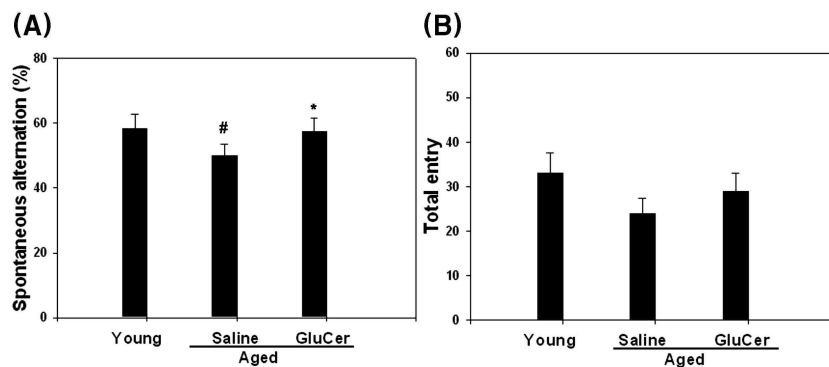
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 당세라마이드 유도체를 포함하는 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 치료 효과를 나타내는 약학적 조성물

### (57) 요약

본 발명의 당세라마이드는 기억력을 개선하여 치매를 치료하는 효과를 나타내며 해마부위에서 염증효소의 생성을 저하하는 효과가 있다. 따라서, 본 발명의 당세라마이드 및 이의 유도체는 기억력 개선, 치매 치료 및 예방을 위한 약학적 조성물 및 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품으로 유용하게 사용할 수 있다.

### 대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|        |                         |
|--------|-------------------------|
| 과제고유번호 | 70008698                |
| 부처명    | 지식경제부                   |
| 연구사업명  | 지역산업기술개발사업              |
| 연구과제명  | 효모유래 기억력 개선 기능성식품 개발    |
| 기 여 율  | 1/1                     |
| 주관기관   | 주식회사 렉스진바이오텍            |
| 연구기간   | 2010.05.01 ~ 2012.04.30 |

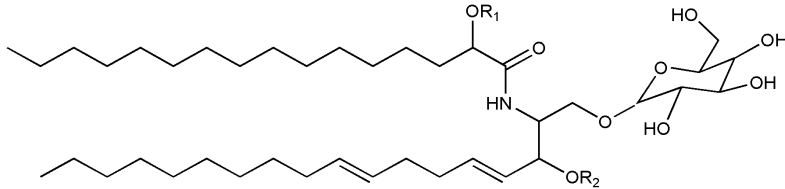
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 치료 효과를 나타내는 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서, R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노즈, 람노즈 또는 만노즈기이고,

R<sub>2</sub>는 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노즈, 람노즈 또는 만노즈기이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

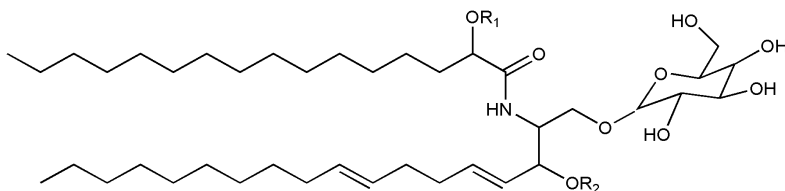
### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 뇌의 아세틸콜린계 기능을 향진시켜 기억력을 개선시키는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

### 청구항 4

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품:

[화학식 1]



상기 식에서, R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노즈, 람노즈 또는 만노즈기이고,

R<sub>2</sub>는 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노즈, 람노즈 또는 만노즈기이다.

### 청구항 5

제4항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소인 것을 특징으로 하는 기능성 건강보조식품.

## 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 건강보조식품은 뇌의 아세틸콜린계 기능을 향진시켜 기억력을 개선시키는 것을 특징으로 하는 기능성 건강보조식품.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 당세라마이드 및 이의 유도체를 포함하는 기억력 개선, 치매 치료 및 예방을 위한 약학적 조성물 및 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 치매는 정신기능의 광범한 장애를 수반하는 증후군이다. 치매 발증률은 65세 이상에서 10%정도, 80세 이상에서 20%에 달한다고 추정되고 있다. 치매의 원인은 여러가지가 있다고 보고되고 있으며, 뇌의 기타의 변성질환 즉 파킨슨병, 혈장장애, 그리고 저빈도의 중독성이나 대사이상도 치매의 원인이 된다. 알츠하이머병의 발증 기구에서의 인과관계의 수립은 이하의 3가지 이유에서 곤란했다. 1) 원인과 결과 사이의 시간적 거리가 수십 년에 이른다. 2) 인간 특이적 질환이다. 3) 병리학적·생화학적 해석이 사후 뇌에 있어서만 가능하다.

[0003]

[0004] 알츠하이머병은 기억력의 저하에서 시작되어 진행성 기억인지장애를 거쳐 최종적으로는 고도의 치매상태에 이른다. 전 세계적으로 1000만~1500만 명의 환자가 존재하며, 그 수는 해마다 증가하고 있는 것으로 추정된다. 알츠하이머병의 병리학적 특징은 노인반 (senile plaques) 및 신경원섬유 (neurofibrillary tangle) 변화인데, 이들을 확인하기 위해서는 뇌의 조직표본을 조직화학적으로 관찰할 필요가 있으며, 생검 또는 부검을 행하지 않으면 안 되므로, 임상 현장에서는 실용적이지 못하다. 따라서 알츠하이머병에 특징적인 증상 (기억이나 인식기능 악화·치매증상)의 유무를 바탕으로 진단이 내려진다. 1980년경까지는 주로 알츠하이머병 환자의 병리학적 해석이 이루어져 2대 특징으로서 노인반과 신경원섬유 변화가 인정되었다. 그 후 병리학적 해석에 의해 이들 물질적 실체가 동정되어, 전자는 베타 아미로이드( $A\beta$ ) 펩타이드로, 후자는 타우 단백질로 이루어진다는 사실이 밝혀졌다.

[0005] 상기 베타 아미로이드( $A\beta$ )는 정상인의 경우에도 인체 곳곳에서 소량 만들어지고 베타 아미로이드가 신경세포를 보호하는 역할을 한다는 보고가 있기는 하지만 그 정확한 기능은 밝혀지지 않았다. 정상인의 경우에는 베타 아미로이드가 만들어진 후 빠르게 분해되어 인체 내에 쌓이지 않게 되나, 알츠하이머병 환자의 뇌 조직을 살펴보면 베타 아미로이드가 비정상적으로 많이 생성되어 해마 또는 대뇌피질에 과다하게 쌓여 있게 된다. 축적된 베타 아미로이드는 주변 세포들에 염증반응을 일으키고 따라서 신경세포가 손상되고 점점 뇌의 정상적인 기능을 유지하는 신경회로망이 훼손되게 된다. 또한 축적된 베타 아미로이드는 신경세포를 죽이는 신호 체계를 가동시켜서 활성산소를 과량 만들어 내게 된다.

[0006]

[0007] 알츠하이머병은 기억장애가 질환의 초기징후이고, 파킨슨병의 예에서도 그렇듯이, 신경의 변성이 현저하지 않은 초기단계의 환자는 약물요법에 잘 반응한다. 또한 콜린계 약물이 기억장애의 개선에 도움이 된다는 이론적 근거가 보고된 바 있다 (Corina Bejar, Eur J Pharmacol 383, 231-240, 1999). 따라서 콜린계약물을 알츠하이머 환자에 사용하여 기억력을 개선하려는 시도가 주로 있어 왔다.

[0008] 또한, 알츠하이머 환자에서는 해마와 측두엽의 콜린계의 장애가 특히 현저하고, 이들 영역의 장애와 기억장애가 관계가 있다고 하는 신경심리학적 증거가 보고된 바 있다. 또한, 스코폴라민 (scopolamin)과 같은 항콜린계 약은 사람의 기억을 나쁘게 하고, 반면 피조스티그민 (physostigmine)과 같은 콜린계 약물의 투여는 사람의 기억을 개선한다고 보고된 바 있다(Davis KL, Science 201, 272-274, 1978, Corina Bejar, Eur J Pharmacol 383,

231-240, 1999).

- [0009] 다만, 현재 치매 개선약물로서 아세틸콜린 에스테라아제(acetylcholine esterase) 저해제인 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine) 및 리바스티그민(rivastigmine) 등이 임상에서 사용되고 있으나 치료효율이 낮고 부작용이 심하여 효과적인 치료제가 없는 실정이다.
- [0010] 약물의 연구에서 기억력 개선을 평가하기 위한 기억시험법은 다음과 같이 존재한다. 방향 또는 장소를 찾거나 인식하는 이른바 공간인지 기억능을 평가하는 방사미로(放射迷路)나 모리스 수미로(Morris water maze) 시험은 콜린 신경계 기능감퇴와 관련되는 인식기능 결손에 매우 민감한 시험방법으로 알려진 바 있다.
- [0011] 종래에는 C2-세라마이드가 글루타메이트, FeSO<sub>4</sub> 및 Aβ에 의해 유도된 세포 사멸을 방지하여 래트 해마 신경세포를 보호하는 효과, 즉 항산화 활성을 가지는 것이 공개된 바 있다(Journal of Neurochemistry, Vol. 66, 869-872, 1996). 또한 정맥 투여된 세라마이드가 허혈에 대한 내성을 유도하며, 세포 투과성 외인성 세라마이드가 자발적 고혈압 래트에서 경색의 크기를 감소시킨다고 보고된 바 있다(Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism, Vol. 21, 226-232, 2001).
- [0012] 한편, 아팍토시스를 유발하는 세라마이드에 세라마이다제(ceramidase)가 작용할 경우 세라마이드에서 지방산이 떨어져 나가면서 스핑고신(sphingosine)이 생성된 후 스핑고신은 스핑고신 카이네이즈(sphingosine kinase)의 작용으로 인산화 스핑고지질의 일종인 스핑고신-1-포스페이트(sphingosine-1-phosphate, SIP)로 전환(turnover)되며, 상기 SIP는 세라마이드와 반대 작용을 하여 아팍토시스를 억제하는 작용을 한다고 알려져 있다. 또한, 세포 내 세라마이드에 세라마이드 카이네이즈(ceramide kinase)가 작용할 경우 세라마이드-1-포스페이트(ceramide-1-phosphate)로 전환되어 세라마이드에 의하여 유발된 세포사멸을 억제하고, 세포생존과 증식 작용을 나타낸다고 알려져 있다. 또한 인산화스핑고지질은 스핑고신 카이네이즈 및 세라마이드 카이네이즈가 활성화하여 스핑고신(sphingosine) 및 세라마이드(ceramide)가 인산화되어 생성되는 것으로, 세포내에서 생성되는 인산화스핑고지질이 세포 증식과 생존에 관여하는 등 다양한 생리활성을 나타내는 것이 알려져 있다. 또한, 세라마이드 및 스핑고신의 생성은 아팍토시스를 유발한다고 알려져 있다. 따라서 이들 지질 성분간의 세포내 균형이 세포의 생사를 좌우하는 중요한 요소이다.
- [0013] 그러나, 상기의 종래 연구에서는 세포 투과 합성 세라마이드를 이용한 것으로 본 발명에서의 당세라마이드와는 상이하다. 따라서 아직까지 당세라마이드가 기억력증진 및 치매의 치료 또는 예방용으로 사용될 수 있다는 것이 밝혀진 예는 없다.
- [0014] 이에, 본 발명자들은 기억력 개선 및 치매 치료제로서 당세라마이드의 가능성을 밝히기 위해 연구하던 중, 신규한 당세라마이드 유도체로서 노령마우스에 나타나는 기억력저하가 개선되고 기억을 관장하는 해마에서 염증관련 효소인 iNOS와 COX-2가 감소됨을 확인하여 항치매효과를 보임을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

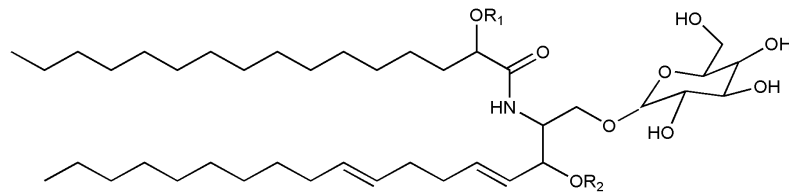
- [0015] 본 발명은 신규한 당세라마이드 유도체를 포함하는 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 치료 효과를 나타내는 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다. 또한, 본 발명은 신규한 당세라마이드 유도체를 포함하는 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품을 제공하기 위한 것이다.

[0016]

## 과제의 해결 수단

[0017] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 치료 효과를 나타내는 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노스, 람노스 또는 만노스기이고,

[0021] R<sub>2</sub>는 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노스, 람노스 또는 만노스기이다.

[0022] 본 발명의 바람직한 예로, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소인 것이 바람직하다.

[0023] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물인 당세라마이드는 공지의 방법으로 미생물발효 또는 콩발효를 통해 제조하거나 상용화된 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0024] 본 발명에서 사용되는 용어 "치매(dementia)"는 뇌의 위축과 신경세포의 감소 및 노인 반(senile plaque)의 출현으로 인한 뇌신경의 비가역적인 파괴가 원인이 되어 기억력과 언어장애, 행동장애 등의 다양한 후천적 인지 기능 장애 증상을 수반하는 증후군을 일컫는다. 또한, 치매는 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 혈관성 치매 및 파킨슨 질환에 의한 퇴행성 질환, 갑상선 기능 감소증에 의한 대사성 질환, 뇌종양 또는 감염성 질환 등에 기인하는 기타 치매로 분류된다.

[0025] 본 발명에서, 용어 "기억력 개선"이란 치매의 증상 중의 하나인 기억력의 감퇴 증세가 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해서 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다. 또한 본 발명에서, 용어 "인지능력 개선"이란 치매의 증상 중의 하나인 인지능력의 감퇴 증세가 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해서 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다. 또한 본 발명에서, "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 치매를 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 치매에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0026] 본 발명에 있어서 상기 약학적 조성물은 뇌의 아세틸콜린계 기능을 향진시켜 기억력을 개선시킬 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 의하면, 노령마우스에 본 발명의 당세라마이드 처치시 기억력저하가 억제됨을 Y자 미로 시험(도 1) 및 수미로 시험(도 2,3)으로 확인하였다. 또한 당세라마이드 처치시 기억과 관련된 뇌부위인 해마에서 염증관련 효소인 iNOS와 COX-2가 저하됨을 확인하였다(도4).

[0027] 본 발명의 일 실시예에 따른 Y자 미로 시험 및 수미로 시험은 콜린 신경계 기능감퇴와 관련되는 인식 기능 결손에 매우 민감한 시험방법으로써 상기 실험을 통해서 본 발명의 당세라마이드 유도체의 투여로 뇌의 아세틸콜린계 기능이 향진되어 노령마우스에 있어서 기억력이 개선되는 효과를 확인 할 수 있다.

[0028]

[0029] 또한, 알츠하이머병 환자의 뇌 조직을 살펴보면 베타 아미로이드가 비정상적으로 많이 생성되어 해마 또는 대뇌 피질에 과다하게 쌓여 있게 되고 이러한 축적된 베타 아미로이드는 주변 세포들에 염증반응을 일으키고 따라서

신경세포가 손상되고 점점 뇌의 정상적인 기능을 유지하는 신경회로망이 훼손되게 되게 된다. 따라서 본 발명의 일 실시예에 따른 해마에서 염증관련 효소인 iNOS와 COX-2가 저하되는 효과를 통해서 알츠하이머병의 예방 또는 치료 효과를 확인할 수 있다.

[0030] 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 화합물의 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 활성을 보유하고 있고, 원하지 않는 독물학적 효과는 최소한으로 나타내는 모든 염을 의미한다. 예를 들어, 상기 화합물에 무기산(예: 염산, 히드로브롬산, 인산, 질산, 황산 등), 유기 카르복실산(예: 아세트산, 트리프루오로아세트산과 같은 할로 아세트산, 프로피온산, 말레산, 숙신산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 살리실산), 및 산성 당(예: 글루쿠론산, 갈락투론산, 글루콘산, 아스코르브산), 산성 폴리사카리드(예: 히알루론산, 콘드로이친 술페이트, 아르기닌산), 콘드로이친 술페이트와 같은 술폰산, 당 에스테르를 포함하는 유기 술폰산(예: 메탄 술폰산, p-톨루엔 술폰산) 등을 첨가하여 형성된 염이 될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.

[0031] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 적절한 제제로 제형화되어 다양한 경로로 투여된다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다. 상기 담체는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제, 기제, 부형제, 윤활제 등 당업계에 공지된 것이라면 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화 할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 전형적으로 막을 통과한 이동을 용이하게 하는 사용가능한 계면활성제로는 스테로이드에서 유도된 것이나, N-[1-(2,3-디올레오일)프로필-N,N,N-트리메틸암모늄클로라이드](DOTMA) 등의 양이온성 지질, 또는 콜레스테롤 헤미숙시네이트 등이 있다.

[0032] 본 발명에서, 용어 "개체"란 치매질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 치매질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치매질환 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.

[0033] 본 발명의 용어 "투여"란, 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물 이외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로스, 또는 락토즈, 젤라틴 등을 섞어 조제한다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제도 사용된다. 경구 투여를 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. 그러나 경구 투여시, 펩타이드는 소화가 되기 쉽기 때문에 경구용 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화 하는 것이 바람직하다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 제라틴 등이 사용될 수 있다. 펩타이드의 안정성이나 흡수성을 증가시키기 위하여 글루코스, 수크로스, 텍스트란 등의 카보하이드레이트, 아스코르브산, 글루타치온 등의 항산화제, 킬레이팅 물질, 저분자 단백질 또는 다른 안정화제들을 사용할 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다.

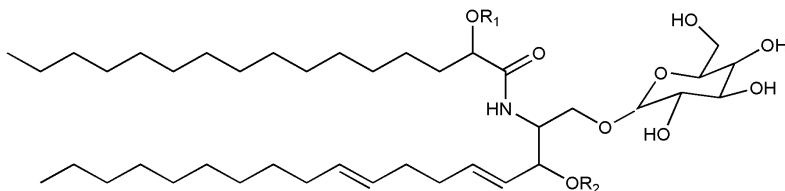
주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

[0035] 한편, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 상기 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 활성물질을 약 0.01 mg/kg/일 내지 1000 mg/kg/일의 용량으로 투여할 수 있다. 경구 투여하는 경우, 50 내지 500 mg/kg의 범위가 적합할 수 있으며, 1일 1회 이상 투여할 수 있다.

[0036] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 치매가 발현한 또는 발병 가능성이 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 치매의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[0037] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품을 제공한다. 즉, 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치매의 예방 또는 개선을 목적으로 식품에 첨가할 수 있다.

[0038] [화학식 1]



[0039] 상기 식에서, R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노스, 람노스 또는 만노스기이고,

[0041] R<sub>2</sub>는 수소, C<sub>1-30</sub> 알킬, 페닐, 글루코스, 아라비노스, 람노스 또는 만노스기이다.

[0042] 본 발명의 바람직한 예로, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소인 것이 바람직하다.

[0043] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물인 당세라마이드는 공지의 방법으로 미생물발효 또는 콩발효를 통해 제조하거나 상용화된 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0044] 본 발명의 건강보조식품을 통해 예방 또는 개선 가능한 치매는 상기 치매의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에서 설명한 바와 동일하다.

[0045] 또한, 본 발명에 있어서 상기 건강보조식품은 뇌의 아세틸콜린계 기능을 향진시켜 기억력을 개선시킬 수 있다.

[0046] 본 발명에서, "예방"이란 기능성 건강보조식품의 섭취에 의해 치매에 의한 증상을 억제시키거나 발병을 지연시

키는 모든 행위를 의미하며, "개선"이란 건강보조식품의 섭취에 의해 치매에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0047] 본 발명의 건강보조식품은 건강 기능성 식품, 영양 보조제, 영양제, 파머푸드(pharmafood), 건강 식품, 뉴트라슈티칼(nutraceutical), 디자인어 푸드, 식품 첨가제 등의 모든 형태에 해당한다.

[0048] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 건강보조식품의 첨가물로 사용할 경우, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방 또는 개선적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0049] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강보조식품을 모두 포함한다.

[0050] 또한 상기 건강보조식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0051] 상기 "식품첨가물공전"에 기재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고령색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합 제제류들을 들 수 있다.

[0052] 이때, 건강보조식품을 제조하는 과정에서 음료를 포함한 식품에 첨가되는 본발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 바람직하게는 식품 100 중량%에 1 내지 15 중량% 포함되도록 첨가하는 것이 바람직하다.

[0053] 그밖에 본 발명의 건강보조식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다

### 발명의 효과

[0054] 본 발명은 당세라마이드 유도체는 이를 노령마우스에 투여함으로써 기억력을 개선하여 치매를 치료하는 효과를 나타낸다. 또한 해마부위에서 염증효소의 생성을 저하시키는 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 당세라마이드 및 이의 유도체는 기억력 개선, 치매 치료 및 예방을 위한 약학적 조성물 및 기억력 개선, 인지능력 개선, 치매 예방 또는 개선용 기능성 건강보조식품으로 유용하게 사용할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0055] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따른 당세라마이드의 투여로 Y자 미로 시험에서 노화 마우스의 기억력증진 효과를 나타낸 것이다.

도 2는, 본 발명의 일 실시예에 따른 당세라마이드의 투여로 수미로 시험에서 노화 마우스를 4일간 트레이닝하며 기억력증진 효과를 나타낸 것이다.

도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 당세라마이드의 투여로 수미로 시험에서 트레이닝이 끝난 노화 마우스를 프로브 테스트를 통하여 기억력증진 효과를 나타낸 것이다.

도 4는, 본 발명의 일 실시예에 따른 당세라마이드를 노화마우스에 투여한 후 해마에서 iNOS 및 COX-2의 증가가 억제됨을 면역화학적으로 측정된 결과를 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의하여 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0057] 실시예 1: 본 발명의 화학식 1의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 수소인 당세라마이드의 이화학 분석자료

[0058] Mp: 195-196 °C; IR (neat, NaCl) 3353 (O-H), 2920 (C-H), 2851, 1726 (C=O), 1620 (C=C), 1530, 1466, 1406, 1378, 1264, 1182, 1168, 1040 (C-O), 721 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.60-5.52 (m, 2H), 5.42-5.28 (m, 2H), 5.01-4.87 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.54-3.28 (m, 6H), 2.50 (brs, 6H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 38H), 0.88-0.81 (m, 6H); <sup>13</sup>CNMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.75, 132.31, 130.23, 129.73, 127.76, 76.89, 76.53, 73.11, 71.59, 70.01, 33.91, 33.22, 32.54, 31.99, 31.29, 30.89, 29.03, 28.71, 28.58, 26.59, 25.21, 24.43, 22.09, 21.96, 14.11; HRMS calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>76</sub>NO<sub>9</sub>: 714.5520 [M+H]<sup>+</sup>, found: 714.5531.

[0059] 실시예 2: Y자 미로 시험 (Y-maze test)

[0060] Y자형 미로 측정 장치는 3개의 통로(arm)를 뺀 120° 각도로 알파벳 Y자 모양을 하고 있으며 각 가지는 길이 25 cm, 높이 14 cm, 폭 5 cm 이고 동일한 각도로 위치한다. 실험 장치는 검정색의 폴리비닐 플라스틱으로 구성하였다. 각 가지를 A, B, C로 정한 후 한쪽 가지에 마우스를 조심스럽게 놓고 8분 동안 자유롭게 움직이게 한 다음 마우스가 들어간 순서(예, ABCAB 등)를 기록하였다. 동물의 움직임을 기록하고 동물의 뒷발까지 통로로 들어간 경우를 통과한 것으로 본다. 동물의 움직임을 교차횟수(alteration number)로 나타내는데, 교차횟수란 동물이 연속적으로 3개의 통로를 통과하였을 때 (예, ABC, CAB, 또는 BCA) 한 번 교차한 것으로 정의된다. 자발적인 교차 행동양(%)은 실제 교차횟수와 최대 가능한 교차횟수 (즉, 총 교차횟수에서 2를 뺀 값)의 백분비이다. 각 가지를 출입한 횟수는 자발운동의 지수로 사용되기도 한다. 24개월 이상된 노령마우스에 본 발명의 당세라마이드를 50 mg/kg용량으로 3개월간 경구투여 한 후 Y maze 시험을 한 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 그 결과 작업기억력 (working memory) 증진 효과를 보였다(도 A). 또한 자발운동도 증가함을 보였다(도 B).

[0061] 실시예 3: 수미로 시험 (Morris water maze test)

[0062] 원형의 물탱크에 온도 23 °C의 물을 플랫폼이 잠길 때까지 채웠다. 플랫폼은 전체 물탱크를 4 등분 중 하나의 부채꼴 중앙에 상단이 수면 0.5 cm 밑에 위치하도록 하였다. 이 장치를 위치를 확인할 만한 표식이 있는 실험실에 설치하였다. 이때 플랫폼이 보이지 않도록 하기 위해 물에는 식용색소를 넣어 뿌옇게 만들었다. 트레이닝 시도(training trial)를 1 일 3 회씩 5 일간 연속적으로 실시하였다. 일단 동물이 플랫폼을 찾으면 약 10 초간 플랫폼에 머무르도록 두었다가 원래의 케이지로 돌아가 있도록 한 5 분 후에 다음 시도를 실시하였다. 만일 생쥐가 120 초 이내에 플랫폼을 찾지 못하면 이를 플랫폼에 10 초간 두어 플랫폼의 위치를 적응시켜 동물이 플랫폼의 위치를 기억하도록 하였다. 트레이닝하는 4 일간 매일 기억력변화를 측정하였다(도 2). 트레이닝이 끝난 동물을 대상으로 마지막 트레이닝 시도 24 시간 후에 프로브 테스트를 실시하였다. 이때는 플랫폼을 제거하고 동

물이 90초 동안 플랫폼에 놓여있던 4 분원에 머무는 시간을 측정하여 백분율로 나타내었다(도 3).

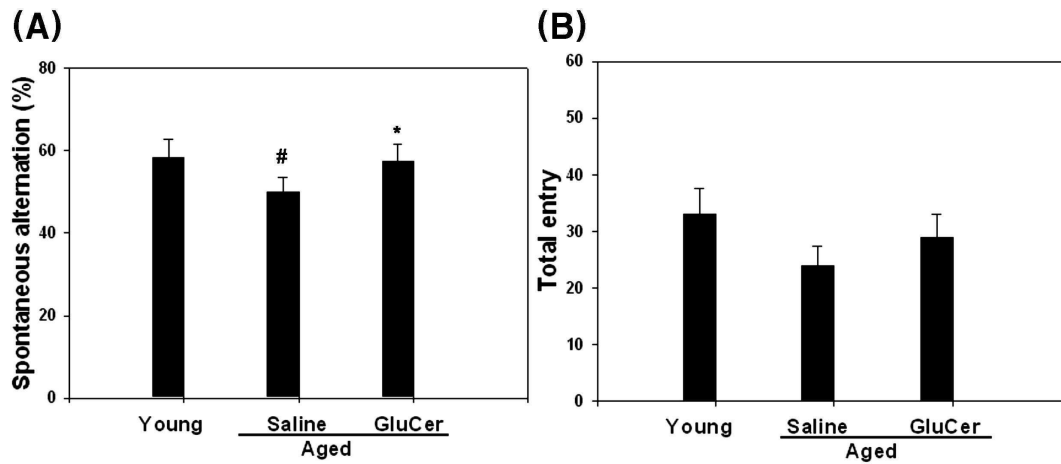
[0063] 본 발명의 당세라마이드 50 mg/kg을 3 개월 동안 24 개월 이상 된 노령마우스에 경구 투여 한 후 4 일간의 트레이닝 기간 동안 기억력 변화를 측정하였다. 트레이닝 4일째는 당세라마이드가 기억력저하 억제효과를 나타냈다(도 2). 트레이닝 4일 후 프로브를 치우고 기억력 변화를 측정한 결과 기억력이 증진됨을 확인할 수 있었다(도 3). 상기 실험결과로 공간기억력 (spatial memory)이 당세라마이드에 의해 증진되었음을 알 수 있었다.

[0064] 실시예 4: 뇌의 해마부위에서의 iNOS 및 COX-2 발현의 면역학적 측정

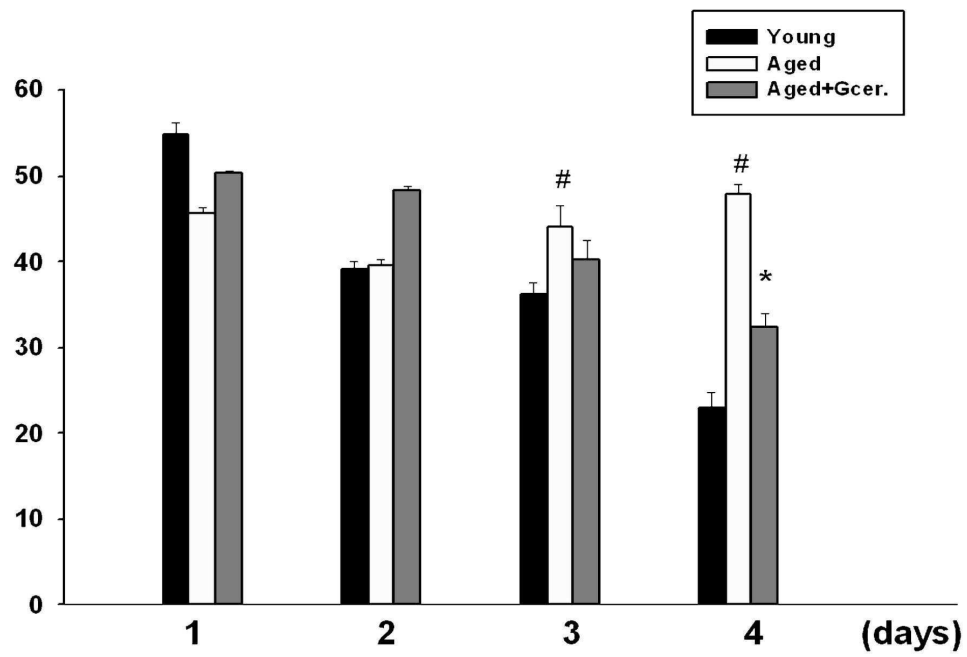
[0065] 당세라마이드 50 mg/kg을 3 개월 동안 24 개월 이상 된 노령마우스에 경구 투여 한 후 뇌의 부위 중 기억과 관련된 해마부위를 적출하여 분쇄한 후 단백질을 대상으로 염증과 관련된 iNOS와 COX-2의 항체를 이용하여 웨스턴 블랏(western blot)으로 측정한 결과 노화마우스에서 유의적으로 증가된 두 효소가 당세라마이드 처치로 크게 감소하였다(도 4).

도면

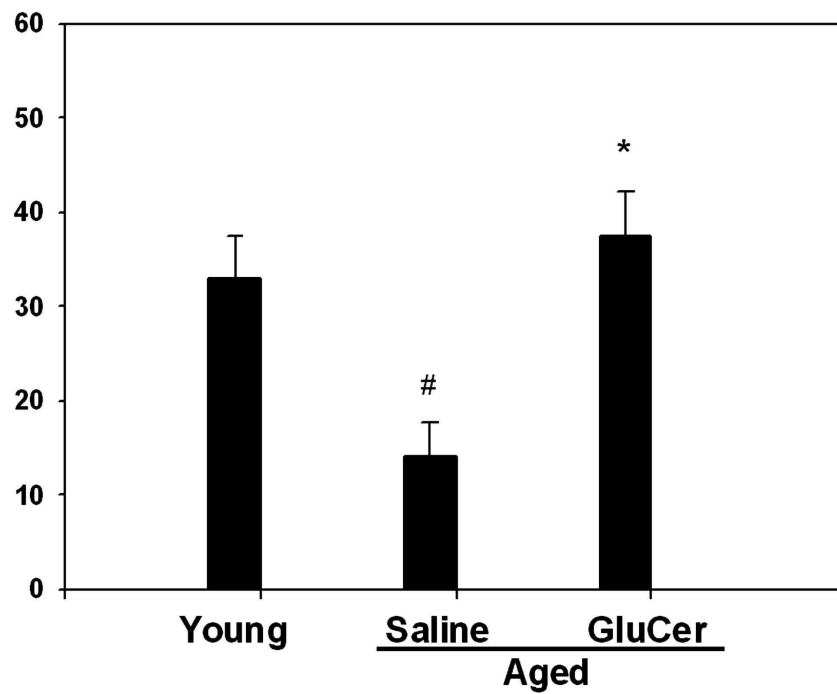
도면1



도면2



도면3



도면4

