(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0045605
(43) 공개일자 2013년05월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0109910
(22) 출원일자 2011년10월26일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산 남구 무거2동 산29
(72) 발명자
윤승용
서울특별시 서초구 명달로9길 61-13, 유림빌라 201호 (방배동)
김동호
서울특별시 서초구 양재동 우성아파트 112-101호
김인기
서울특별시 강동구 암사동 롯데캐슬 119동 701호
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **부토코나졸을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명에서는 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 퇴행성 신경질환, 특히 알츠하이머의 예방 또는 치료효과가 우수함으로, 상기 조성물을 의약품 또는 건강 보조 식품으로 응용할 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2010-0002859
부처명	교육과학기술부
연구사업명	신진연구자지원사업
연구과제명	알츠하이머 치매의 신경 회로학적 발병기전 연구를 통한 조기진단 마커 및 치료물질 개발
주관기관	울산대학교 산학협력단
연구기간	2010.05.01 ~ 2013.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	2010-0029490
부처명	교육과학기술부
연구사업명	선도연구센터(ACE)육성사업 기초의약학분야(MRC)
연구과제명	인슐린 저항성 신경퇴행성질환의 세포기능장애 기전연구
주관기관	울산대학교 산학협력단
연구기간	2010.09.01 ~ 2013.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호	A100047 (원내번호: 2010-9035)
부처명	보건복지부
연구사업명	보건의료연구개발사업 중개연구자 양성/신경계통의 질환
연구과제명	당뇨병이 알츠하이머 치매에 미치는 영향에 대한 기전 연구와 당뇨 약제 기반의 치매 치료제 개발
주관기관	서울아산병원
연구기간	2010.07.01 ~ 2011.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환은 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 및 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병, 루게릭병에서 선택되는 1종 이상의 질환인, 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사람의 수명이 늘어나고, 고령화 사회로 진행하면서, 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 헌팅턴병, 루게릭병과 같은 퇴행성 신경질환이 늘어가고 있다. 신경 퇴행성 질환은 뇌조직에 beta-amyloid (Aβ)라는 플라크 (senile plaque)(Aβ-플라크)가 축적되고 뇌세포중에 신경섬유성 엉김 (neurofibrillary tangle, NFT)이 나타나며, 이로 인하여 뇌조직 전반에 퇴행성 위축이 일어나고 이와 관련한 각종 증상이 발생한다.

[0003] 파킨슨병 (Parkinson's disease)은 대뇌 기저핵 (basal ganglia)내 흑질 (substantia nigra, pars compacta)의 도파민 신경세포 (dopaminergic neuron)가 서서히 퇴행성 변화를 일으켜 선조체 (corpus striatum)의 신경전달물질인 도파민 (dopamine)의 결핍으로 생겨나며, 선조체 전체의 70-80% 이상이 소실되면 진전 (tremer), 서동 (bradykinesia), 경직 (rigidity) 등의 특징적인 운동장애를 나타내는 질환이다(Fearney et al., 1991).

[0004] 파킨슨병의 병인론에 관해서는 유전적인 요인, 산화적 스트레스 (Jenner et al., 1996), 유전적 민감성 (Bandmann et al., 1998), 세포의 괴사 (Ziv et al., 1998) 등을 포함한 다양한 내적, 외적발병 원인들이 거론되고 있으나 아직 정확한 기전은 밝혀져 있지 않다 (Calne and Langston, 1983).

[0005] 알츠하이머병 (Alzheimer's disease; AD)은 기억력, 행동, 언어 및 시공간능력이 점진적으로 감퇴하여 결국 사망에 이르며 여러 가지 요인으로 인한 복잡한 신경 퇴행성 질환이다. 환자의 뇌는 세포 외 플라크 (plaque) 베타-아밀로이드 (아베타, Abeta) 펩티드 및 과인산화 (hyperphosphorylated) 형태의 타우 (tau)를 함유한 PHFs (paired helical filaments)로 이루어진 세포 내 신경섬유엉킴 (neurofibrillary tangles)이 축적되는 특징이 있다.

[0006] β-아밀로이드의 존재는 상당한 생화학적인 과정을 변화시켜 다른 단백질의 침착화를 초래하고, 소교세포의 식작용을 활성화시켜 결과적으로 신경세포의 소멸과 결과적인 지각 손상을 가져온다. β-아밀로이드의 진단을 위한 '최소한의 미시적인 판단기준'은 뇌에서 발견되는 β-아밀로이드 침착의 양에 의존한다 (Khachaturian, Arch. Neurol., 1985, 42, 1097-1105). 이러한 신경염 침착의 아밀로이드는 주로 β-시트 구조로 배열되어있는, 39 ~ 43개의 아미노산으로 이루어진 β-아밀로이드라 알려진 펩타이드로 이루어져 있다

(Kirschner et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1986, 83, 503-507).

[0007] 타우 (tau) 단백질의 과인산화는 단백질 포스파테이즈2A (PP2A) 및 사이클릭 AMP-의존성 단백질 카이네이즈 (PKA), 글리코겐 합성 카이네이즈-3β (Glycogen synthase kinase-3β; GSK-3β), 미토젠-활성화된 단백질 카이네이즈 (MAPK), 사이클린 의존성 카이네이즈2 (CDK2), 사이클린 의존성 카이네이즈5 (CDK5), C-jun N-말단 카이네이즈 (JNK)를 포함한 몇가지 단백질 카이네이즈와 관련되는 것으로 알려져 있다.

[0008] 현재 베타아밀로이드 펩티드의 생성과 베타아밀로이드 펩티드-유도된 산화 스트레스를 저해 또는 억제시키기 위한 연구가 계속되고 있으나 개발된 신소재나 약은 없는 실정이다. 또한, 현재까지 알츠하이머병 약물개발의 주 표적은 병에서 나타나는 신경전달물질 이상으로 콜린성 신경 세포를 표적으로 한 콜린에스테라제 억제제들 (Aricept, Exelon, Reminyl 등)과 글루타메이트 길항제인 Memantine이 FDA 승인을 얻어 현재 시판 중에 있는 것이 전부이다. 하지만 상기 언급한 바와 같이 이들 약물은 일시적으로 증상만 완화시킬 뿐이므로 병을 근원적으로 치료하거나 병의 진행 자체를 억제하는 약물 개발 기술이 절실히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0011] 상기 퇴행성 신경질환은 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 및 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병, 루게릭병에서 선택되는 1종 이상의 질환일 수 있다.

[0012] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 부토코나졸은 퇴행성 신경질환을 예방 또는 치료하는 효과가 우수하므로, 해당 활성 물질의 순도에 따라 약리학적 조성물과 같은 의약품은 물론이고, 건강 보조식품 등으로 활용할 수 있어서, 건강 기능성 식품을 포함한 식품 산업 및 의약 산업에 응용될 경우 그 가치가 매우 높을 것으로 기대된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

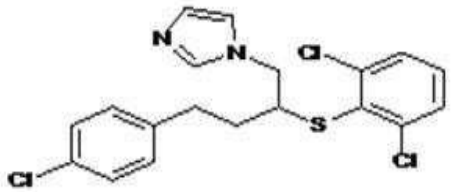
[0015] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0016] 상기 퇴행성 신경질환은 그 종류에 있어서 특별히 한정된 것은 아니며, 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 및 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병, 루게릭병에서 선택되는 1종 이상이 포함될 수 있으며, 바람직하게는 알츠하이머병일 수 있다.

[0017] 본 발명에서는, 부토코나졸 (Butoconazole), 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 퇴행성 신경질환을 예방 또는 개선시킴을 확인할 수 있었고, 일례로, 부토코나졸 나이트레이트 (Butoconazole nitrate)에 의한 항알츠하이머 효과는 실시예에 개시되어 있다.

[0018] 상기 부토코나졸 나이트레이트의 구조는 하기 화학식 1에 나타나 있다.

화학식 1

[0019] 

[0020] 상기 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 조성물은 약학 조성물, 건강식품 조성물 등 다양한 용도로 활용될 수 있다.

[0021] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 퇴행선 신경질환 예방 및 치료용 조성물은 그 적용대상에 있어 특별히 한정된 것은 아니나 바람직하게는 포유동물에 적용될 수 있다.

[0023] 상기 퇴행성 신경질환은 그 종류에 있어서 특별히 한정된 것은 아니며, 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 및 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병, 루게릭병에서 선택되는 1종 이상이 포함될 수 있으며, 바람직하게는 알츠하이머병일 수 있다.

[0024] 또한, 투여방식은 특별히 한정된 것은 아니며 예상할 수 있는 모든 방식에 의할 수 있으며, 일례로, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의하여 투여될 수 있다.

[0025] 본 발명에서 사용되는 퇴행성 신경질환 예방 및 치료용 조성물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간 등에 따라 다르지만, 당업자에 의하여 적절하게 선택될 수 있으며, 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다.

[0026] 본 발명의 퇴행성 신경질환 예방 및 치료용 조성물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학으로 허용되는 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명의 퇴행성 신경질환 예방 및 치료용 조성물은, 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 약학적 제형으로 제조될 수 있다. 제형의 제조에 있어서, 활성 성분을 담체와 함께 혼합 또는 희석하거나, 용기 형태의 담체 내에 봉입시키는 것이 바람직하다.

[0028] 따라서, 본 발명의 퇴행성 신경질환 예방 및 치료용 조성물은, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있고, 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0029] 본 발명의 약학 조성물에 포함되는 약학으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하며, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0030] 본 발명의 조성물은 퇴행성 신경질환, 바람직하게는 알츠하이머 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 다른 약물 치료와 병용하여 사용할 수 있다.

[0031] 본 발명은 부토코나졸, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 퇴행성 신경질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0032] 상기 퇴행성 신경질환은 그 종류에 있어서 특별히 한정된 것은 아니며, 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 및 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병, 루게릭병에서 선택되는 1종 이상이 포함될 수 있으며, 바람직하게는 알츠하이머병일 수 있다.

[0033] 본 발명의 조성물은 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제, 향미제, 풍미제, 착색제, 충진제, 안정화제를 포함한다. 상술한 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 다이사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 사이클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 향미제로서 천연 향미제 [타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등]) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다. 상기 외에 본 발명의 건강 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0034] 이하, 하기 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[0035] **<실시예 1> 신경세포 배양**

[0036] 랫트 대뇌피질 신경세포의 초대배양은 태생 16일이 되는 랫트의 뇌로부터 준비되었다. 즉, 랫트의 대뇌피질을 칼슘 및 마그네슘 프리 HBSS (Hank's balanced salt solution)에서 절개하고 37℃에서 10분 동안 0.125% 트립신 용액에서 배양하였다. 트립신을 20% 태아소혈청을 함유한 DMEM으로 불활성화하고, 대뇌피질 조직을 파스퇴르 피펫을 이용하여 시리얼 마쇄에 의해 추가로 분리하였다. 얻어진 세포 현탁액을 B27 구성요소 (GibcoBRL, Grand Island, NY)로 보강된 NB 배지 (neurobasal medium)에서 희석하였고, 폴리-D-라이신-(Sigma, 50㎍/ml) 및 라미닌-(1㎍/ml, GibcoBRL, Grand Island, NY) 코팅된 48웰 세포의 밀도로 분주하였다. 신경세포는 오카다익산 및 부토코나졸 첨가 전 12시간 동안 37℃, 5% CO_2 분위기에서 유지되었다. 오카다익산 (1㎛M, Boehringer Mannheim, Germany)은 0.1% 디메틸설폭사이드(DMSO)에서 용해되었다.

[0037] **<실시예 2> MTT 분석**

[0038] MTT 용액은 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐-테트라아졸리움 브로마이드(3-(4,5-dimethylhiasol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetazolium bromide, MTT)를 PBS에 5mg/㎖의 농도로 충분히 잘 녹인 후 0.22㎛M 필터를 통해 여과하여 4℃에서 보관하면서 사용하였다.