

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

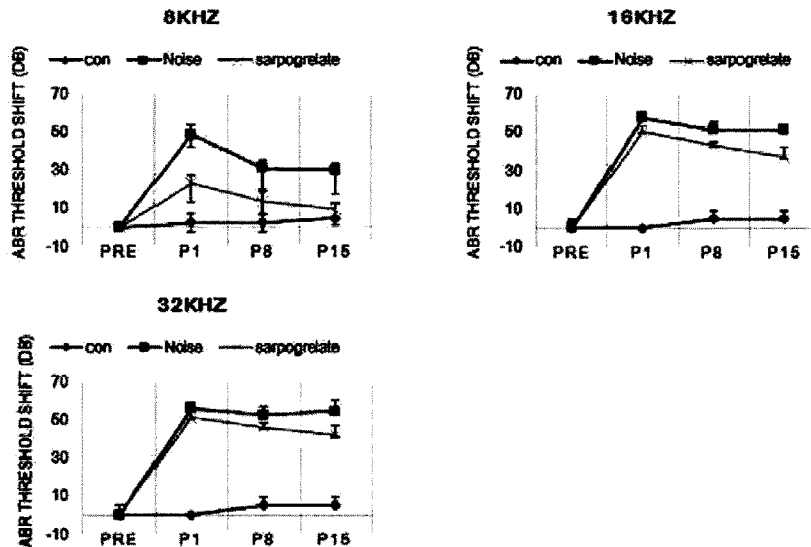
(43) 국제공개일  
2018년 10월 18일 (18.10.2018) WIPO | PCT

WO 2018/190608 A1

- (51) 국제특허분류:  
*A61K 31/225* (2006.01)      *A61K 36/87* (2006.01)  
*A61K 36/258* (2006.01)      *A23L 33/10* (2016.01)  
*A61K 36/16* (2006.01)      *A23L 33/105* (2016.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/004184
- (22) 국제출원일: 2018년 4월 10일 (10.04.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2017-0046741 2017년 4월 11일 (11.04.2017) KR
- (71) 출원인: 아주대학교산학협력단 (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 16499 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 정연훈 (CHOUNG, Yun-Hoon); 05507 서울시 송파구 올림픽로 435 226-804, Seoul (KR). 김영선 (KIM, Young Sun); 18444 경기도 화성시 메타폴리스로 6 310-1501, Gyeonggi-do (KR). 박영준 (PARK, Young-Joon); 06583 서울시 서초구 동광로27길 91 202호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 이처영 등 (LEE, Cheo Young et al.); 06133 서울시 강남구 테헤란로 123 11층, 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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, 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,

(54) Title: COMPOSITION, CONTAINING SARPOGRELATE AS ACTIVE INGREDIENT, FOR PREVENTING OR TREATING SENSORINEURAL HEARING LOSS

(54) 발명의 명칭: 사포그렐레이트를 유효성분으로 포함하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition, containing sarpogrelate or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, for preventing, alleviating, or treating sensorineural hearing loss. The sarpogrelate according to the present invention protects against hearing loss caused by noise through the suppression of auditory cell apoptosis and the expression increase of antioxidant enzyme in auditory cells, and thus can be advantageously used in the prevention and alleviation of sensorineural hearing loss.

(57) 요약서: 본 발명은 사포그렐레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 사포그렐레이트는 청각세포 사멸의 억제 및 청각세포 내 항산화 효소의 발현 증가 등을 통해 소음에 의해 유발되는 난청을 보호하므로, 감각신경성 난청의 예방 및 개선에 유용하게 이용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]

WO 2018/190608 A1

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))

## 명세서

### 발명의 명칭: 사포그릴레이트를 유효성분으로 포함하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 사포그릴레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청을 예방, 개선 또는 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

- [3] 청각소실, 즉 난청은 전 인구의 약 15-20%가 가지고 있는 아주 흔한 질환이다. 현대사회의 환경오염과 고령화로 인해 난청인구는 더욱 증가하는 추세이며, 청각 장애는 영구적이므로 발생하기 전에 예방을 하는 것이 매우 중요하다. 난청의 발생은 대부분이 돌발성, 약물성 (아미노글리코시드 등의 항생제, 항암제), 소음성, 외상성, 노인성, 선천성 등의 환경적 요인과 유전적 요인들에 의해 형성되며, 주로 청각세포의 손상 및 죽음을 특징으로 하는 감각신경성 난청에 의해 발생한다.

- [4] 감각신경성 난청의 치료를 위한 내이유모세포 (inner ear hair cell) 재생, 유모세포의 증식 (proliferation)과 분화 (differentiation)에 관여하는 신호경로 기전들이 많이 밝혀졌으며 유전자치료 (Gene editing) 혹은 세포이식 (cell transplantation)을 할 수 있는 기술들이 개발되면서 최근 수년간 유모세포재생 연구에 큰 진전을 이루어 내고 있으나, 아직까지 명확한 난청 억제 및 예방에 관한 기전이나 예방 및 치료제 개발은 미미한 실정이다 (Hanyang Med Rev, 2015).

- [5] 사회가 산업화되면서 최근에는 소음으로 인한 난청인구 역시 급격히 증가하고 있다. 소음환경에서 일하는 근로자들의 직업적 소음성 난청뿐만 아니라 문화 및 여가생활에 의한 소음성 난청도 증가하고 있다. 인간의 청각기관은 75 dBA 이상의 소음에서는 영향을 받는 것으로 보고되어 있으며, 75 dBA의 소음은 차들이 다니는 도로변의 소음정도로 산업사회에서는 모든 사람들이 청각기관에 해로운 정도의 소음 속에서 생활하는 것으로 볼 수 있다. 어쩔 수 없이 듣게 되는 환경소음 외에 MP3 사용 등을 포함한 여가생활에서도 큰 소리에 노출되는 경우가 많아 최근 소음성 난청은 다양한 연령대에서 나타나고 있다. 젊은 시절의 소음성 난청은 노화가 병행되었을 때는 점점 더 난청의 정도가 심해지게 된다. 즉, 현재 소음성 난청을 경험하는 젊은 세대가 노인이 되었을 때는 난청의 정도가 더 심해지게 되고, 난청은 노인부터 젊은이들까지 다양한 세대의 삶의 질에 중요한 영향을 미친다.

- [6] 소음성 난청 예방 및 치료를 위해 시도된 연구들은 주로 항산화제를 이용한

“항산화 요법 (antioxidant therapy)”이 추가 되어 왔으며, 이 중에 비타민 E, 아스피린, N-acetylcysteine이 아미노글리코사이드 항생제에 의한 이독성 감소에 효과를 보인 바 있으나, 아직 뚜렷한 예방 약제가 없다. 그 외에 난청의 예방 및 치료를 위해 시도된 많은 연구들에도 불구하고, 난청의 명확한 분자기전 및 예방과 치료 방안이 아직까지 제시되고 있지 못하는 실정이다.

- [7] 사포그릴레이트 (sarpogrelate)는 혈소판 및 혈관의 세로토닌 수용체 (serotonin receptor, 5-HT<sub>2</sub>)를 선택적으로 길항하는 새로운 작용기전을 가지는 혈소판응집 억제제로서 혈소판을 활성화시키는 여러 agonist 중 하나이다. 혈소판내 저장되었다가 분비되어 혈소판을 활성화시키는 동시에 혈관수축과 평활근세포 증가를 자극하여 혈전형성과 혈관폐쇄를 유발하는 5-HT의 대사과정을 차단하는 것으로 알려져 있다. 아울러, 난청의 여러 원인 중 미세혈관장애와 혈관수축에 의해서도 청신경과 청각세포의 기능을 떨어뜨려 난청이 발생한다고 알려져 있다.
- [8] 이에, 본 발명자들은 소음에 의해 유발되는 난청의 분자기전을 밝히고 난청을 예방 및 치료하고자 예의 노력한 결과, 미세혈관장애를 개선하는 사포그릴레이트가 소음성 난청 동물모델 및 세포주모델에서 난청을 개선하고 청력저하를 억제할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[9]

[10] **발명의 요약**

- [11] 본 발명의 목적은 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청 치료용 조성물, 상기 조성물 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청 치료용 복합제제 및 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 제공하는데 있다.

- [12] 본 발명의 다른 목적은 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 조성물, 상기 조성물 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제 및 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 치료방법을 제공하는데 있다.

- [13] 본 발명의 또 다른 목적은 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 조성물, 상기 조성물 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제 및 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 감각신경성 난청 치료에 사용하는 용도를 제공하는데 있다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 조성물, 상기 조성물 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제 및 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물의 용도를 제공하는데 있다.
- [15]
- [16] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [17] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청 치료용 복합제제를 제공한다.
- [18] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 제공한다.
- [19] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [20] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 투여하는 단계를

포함하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

- [21] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 치료방법을 제공한다.
- [22] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 조성물을 병용투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 치료방법을 제공한다.
- [23] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 감각신경성 난청의 예방 또는 치료에 사용하는 용도를 제공한다.
- [24] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제를 감각신경성 난청의 치료에 사용하는 용도를 제공한다.
- [25] 본 발명은 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 감각신경성 난청의 치료에 사용하는 용도를 제공한다.
- [26] 본 발명은 또한, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 조성물의 용도를 제공한다.
- [27] 본 발명은 또한, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제의 용도를 제공한다.
- [28] 본 발명은 또한, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물의 용도를 제공한다.
- [29]

## 도면의 간단한 설명

- [30] 도 1은 Balb / c 마우스를 이용한 인비보 (in-vivo) 실험에 대한 개략도를 나타낸 것이다.
- [31] 도 2는 사포그릴레이트 전처리 후, 노이즈 노출 전, 노출 1일, 1주, 2주일 후에 좌, 우 ABR (청성뇌간반응)을 측정한 결과이다.
- [32] 도 3은 소음성 난청이 있는 마우스의 와우 내 나선신경절 (apex, middle 및 base)에서 사포그릴레이트에 의한 항산화 물질 (카탈라아제: 그린, SOD2: 레드, DAPI: 블루)의 발현을 확인한 것이다.
- [33] 도 4는 소음성 난청이 있는 마우스의 와우 내 청각유모세포에서 사포그릴레이트에 의한 항산화 물질 (카탈라아제: 그린, SOD2: 레드, DAPI: 블루)의 발현을 확인한 것이다.
- [34] 도 5는 청각세포주인 HEI-OC1세포에 사포그릴레이트 전처리 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 처리에 의한 세포독성 및 사멸 억제를 WST-1 분석으로 확인한 것이다.
- [35] 도 6은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 사포그릴레이트를 처리한 청각세포내 항산화 물질 (카탈라아제 및 SOD2)의 mRNA 발현을 quantitative real-time PCR 통해 확인한 것이다.
- [36] 도 7은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 사포그릴레이트를 처리한 청각세포내 항산화 물질 (카탈라아제 및 SOD2)의 단백질 발현을 western blot으로 확인한 것이다.

[37]

## [38] 발명의 상세한 설명 및 바람직한 구현예

- [39] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술 분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.

[40]

- [41] 본 발명에서는 소음성 난청 마우스모델 및 소음성 난청 세포주를 확립한 후, 사포그릴레이트 (sarpogrelate)를 처리하여, 세포사멸 억제 및 세포 내 항산화 효소의 발현을 통해 청력 감소가 억제 및 개선되는 것을 확인하였다. 즉, 사포그릴레이트에 의한 감각신경성 난청의 예방, 개선 및 치료 효과를 확인하였다.

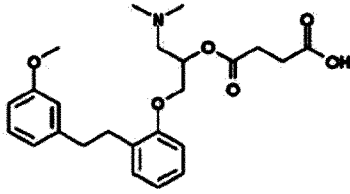
- [42] 따라서, 본 발명은 일관점에서 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

- [43] 본 발명의 사포그릴레이트(sarpogrelate)는 하기 화학식 1로 표시되며, IUPAC 명칭은 4-[2-(디메틸아미노)-1-((2-[2-(3-메톡시페닐)에틸]페녹시)메틸)에톡시]-4-옥소부탄산인 것을 특징으로 할 수 있다.

[44]

[45] 화학식 1

[46]



[47]

[48] 상기 사포그릴레이트는 혈소판 및 혈관 평활근의 세로토닌 수용체에 특이적인 길항작용을 하여 항혈소판 작용 및 혈관수축 억제작용을 나타낸다. 건강한 성인 및 만성동맥폐색증환자에서 세로토닌과 콜라겐 동시 첨가에 의한 혈소판 응집 억제 반응을 확인할 수 있으며, 콜라겐에 의한 혈소판응집 및 ADP 또는 에피네프린 (epinephrine)에 의한 혈소판의 2차 응집을 억제하며, 콜라겐에 의한 혈소판응집은 세로토닌에 의해 증강되는데 이 증강된 혈소판 응집을 사포그릴레이트가 억제한다. 또한, 사포그릴레이트는 말초동맥폐색증모델 (라우린산주입에 의한 랫트 말초동맥색전)에서 병태의 발증을 억제하고, 동맥혈전모델 (혈관내피손상에 의한 마우스 동맥혈전, 폴리에틸렌튜브 치환 랫트동맥혈전)에서 혈전의 형성을 억제하는 항혈전작용을 한다. 랫트의 혈관평활근을 이용한 in vitro 실험에서는 사포그릴레이트가 세로토닌에 의한 혈관평활근의 수축을 억제하며, 혈소판 응집에 수반하여 혈관평활근이 수축될 때 이 수축을 억제하는 혈관수축억제작용을 한다.

[49] 따라서, 사포그릴레이트는 염산염의 형태로 만성 동맥폐색증 (버거씨병, 폐색성동맥경화증, 당뇨병성말초혈관병증 등)에 의한 괴양, 동통 및 냉감 등의 허혈성 제증상 개선을 위한 약물로 시판되고 있다. 그러나, 현재까지 사포그릴레이트와 난청과의 직접적인 연관관계를 보여주는 문헌은 전혀 보고된 바가 없다.

[50] 본 발명에 있어서, 상기 사포그릴레이트 (sarpogrelate)를 함유하는 조성물은 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도열 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 추가로 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[51] 본 발명의 '고려홍삼 (Korean red ginseng)'은 한국에서 생산되는 인삼을 일컫으며, 대표적인 약용식물로서 떡잎식물 사형화목 두릅나무과 여러해살이풀을 의미하고, 바람직하게는 본 발명에서 고려홍삼은 고려인삼학회에서 수득한 고려홍삼을 의미하나, 이에 한하지 않는다. 또한, 고려홍삼은 수삼과 홍삼, 백삼으로 분류되는 것을 모두 포함한다. 고려홍삼의 원형이 그대로 유지된 것을 분삼류라하고, 가공 처리하여 원형이 그대로 유지되지 않는 인삼은 가공제품이라고 한다.

[52] 고려홍삼의 분류는 제조방법과 외관에 따라 차이가 있는데 수삼을 증숙처리한 후 건조한 것을 홍삼, 수삼을 그대로 건조한 것을 백삼, 이들을 원료로 하여

가공한 제품을 각각 홍삼제품 및 백삼제품으로 분류하고, 본 발명의 고려홍삼은 이들 모두를 포함하나, 이에 한하지 않는다.

- [53] 본 발명의 홍삼 추출물은 물 또는 알코올과 같은 유기용매를 추출 용매로 이용하여 추출할 수 있다. 구체적으로는, 물, 탄소수 1~4의 합수 또는 무수 저급 알코올, 상기 저급 알코올과 물과의 혼합 용매, 또는 아세톤, 에틸아세테이트, 클로로포름, 1,3-부틸렌글리콜, 부틸 아세테이트 등의 추출 용매를 이용하여 수득될 수 있다. 바람직하게는, 홍삼 추출물은 합수 저급 알코올, 가장 바람직하게는 에탄올을 이용하여 제조할 수 있다. 본 발명의 추출물은 상기한 추출 용매뿐만 아니라 다른 추출 용매를 이용하여 제조한 실질적으로 동일한 효과를 나타내는 홍삼 추출물을 포함하는 것이다.
- [54] 또한, 본 발명의 홍삼 추출물은 상술한 추출 용매에 의한 추출물뿐만 아니라, 통상적인 정제 과정을 거친 추출물도 포함한다. 예컨대, 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외여과막을 이용한 분리, 다양한 크로마토그래피 (크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리 등 추가적으로 실시된 다양한 정제 방법을 통해 얻어진 활성 분획도 본 발명의 홍삼 추출물에 포함되는 것이다. 또한, 본 발명의 홍삼 추출물은 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 분말 상태로 제조될 수 있다.
- [55] 본 발명의 '은행잎추출물 (Ginkgo biloba Extract, GbE)'은 EGb761인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 은행잎추출물은 24%의 플라보노이드와 6%의 테르페노이드로 구성되어 있으며, 기관지 천식과 기관지염, 말초 혈액장애 및 뇌기능부전증 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.
- [56] 본 발명의 '레스베라트롤 (resveratrol) (3, 5, 4-trans-trihydroxy stilbene, Resveratrol)'은 식물에서 발견되는 항산화물질인 폴리페놀(polyphenol) 계열에 속하는 물질로 항암, 항산화 작용을 하며 심장 동맥 손상을 줄여주고 심장발작과 뇌졸중을 일으키는 위험한 현상인 혈액응고를 방지하는데 효과적인 것으로 알려져 있다. 또한, 본 발명의 '유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)' 역시 항산화 물질을 많이 함유하는 것으로 알려져 있다. 레스베라트롤은 하이드록실 라디칼을 소거하는데 있어서 비타민 C보다 더 효과적이고, 비타민 A에 레스베라트롤을 부가하면 부가 효과를 가질 수 있다. 다른 항산화제 (비타민 A, C 또는 E가 아닌, 혈관확장제 마그네슘이나 다른 혈관 확장제 물질이 아닌)와 조합하여 레스베라트롤의 이용은 노화와 연관된 난청을 감소시키는 것으로 공지되어 있다.
- [57] 난청의 여러 원인 중 흡연과 음주는 만성질환의 주요 악화 요인으로 미세혈관장애를 유발해 난청이 발생하기 쉬우며, 혈관수축을 유발하는 스트레스도 청신경과 청각 세포의 기능을 떨어뜨려 청력에 나쁜 영향을 준다고 알려져 있다. 즉, 미세혈관장애와 혈관수축에 의해서 난청이 발생할 수 있으므로, 혈소판응집억제제인 사포그릴레이트을 이용한 난청 유발 기전에

대한 다양한 접근과 소음성 난청을 예방하는 약제의 개발은 환자의 삶의 질 뿐만 아니라, 난청 치료 효과의 극대화를 기대할 수 있다.

- [58] 난청은 아직까지 확실한 치료제가 개발되지 않았으며, 상당한 시간이 소요되는 신약개발의 기간과 임상시험기간의 극복을 위해 현재 임상에서 쓰이는 약물의 새로운 적응증을 찾는 신약제 창출을 활용하여 혈소판응집 억제제인 사포그릴레이트를 소음성 난청예방 및 치료에 적용할 수 있다. 또한, 사포그릴레이트의 작용 기전을 응용하여 다른 이독성난청, 돌발성난청, 노화성난청의 예방 및 치료제 개발이 가능하며 난청 환자에게 다른 치료 방법과 함께 병용치료법으로 사용이 가능하다. 이러한 점은 다른 원인에 의한 청각소실에 대한 예방 및 치료약제로 개발이 역시 가능하다.
- [59] 본 발명의 용어 "감각신경성 난청 (sensorineural hearing loss)"은 내이(inner ear)의 성분 또는 동반되는 신경 성분이 영향을 받는 경우에 발생하며, 뇌의 청신경 또는 청신경 경로가 영향을 받는 경우 신경 또는 감각 성분을 포함할 수 있다. 감각성 난청은 유전일 수 있거나, 또는 음향성 외상 (예, 폭발음과 같은 매우 큰 소음), 바이러스 감염, 약물 유도성 또는 메니에르 병이 원인일 수 있다. 신경성 난청은 뇌종양, 감염 또는 각종 뇌 및 신경 장애, 예컨대 뇌졸중으로 인해 생길 수 있다. 일부 유전 질환, 예컨대 레프섬 병 (분지형 지방산의 결함성 축적)도 역시 난청에 영향을 주는 신경성 질환을 일으킬 수 있다. 청각 신경경로는 탈수초성 질환, 예를 들어 특발성 염증성 탈수초성 질환 (다발성 경화증 포함), 횡단성 척수염, 테빅병, 진행성 다병소성 백질뇌증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 및 항-MAG 말초 신경병증에 의해 손상을 받는다.
- [60] 본 발명에 있어서, 감각신경성 난청은 소음성 난청 (noise-induced hearing loss), 이독성 난청, 돌발성 난청 또는 노화성 난청인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 감각신경성 난청은 내이의 유모세포 및 주변조직의 손상에 기인한 것을 특징으로 할 수 있다.
- [61] 본 발명의 "소음성 난청"은 장기간 동안 큰 소음, 예컨대 큰 소리의 음악, 중장비 또는 기계장치, 비행기, 포격 또는 다른 인간에 의해 발생하는 소음에 노출되어도 난청이 생길 수 있다. 난청은 내이의 유모 세포 수용체의 파괴로 인해 생긴다. 이러한 난청은 흔히 이명을 수반한다. 종종 영구적인 난청 손상을 진단받는다. 현재 소음성 난청 치료법은 없지만, 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF-1)를 이용한 치료를 포함하여, 몇몇 치료법이 실험적으로 개발 중에 있다 (Lee et al. *Otol. Neurotol.* 28:976-981, 2007).
- [62] 본 발명의 "노화성 난청 또는 노인성 난청"은 연령 관련 난청으로서, 정상적인 노화의 일부로서 발생하며, 내이의 코르티 나선 기관에서 수용체 세포의 변성으로 생긴다. 다른 원인은 와우의 기저막의 유연성 상실뿐 아니라, 전정와우 신경의 신경섬유수의 감소에 기인할 수 있다. 노인성 난청 또는 과도한 소음으로 인한 영구적 청력 손상에 대한 치료법은 현재 알려진 것이 없다.

- [63] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 청각세포의 세포사멸 억제 또는 청각세포 내 항산화 효소의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [64] 본 발명의 용어 “와우”는 청력과 관련된 내이 부분이다. 와우는 달팽이를 닮은 형상으로 감겨있는 나선형의 관 유사 구조물이다. 와우의 내부는 3개 영역으로 나뉘어 있고, 전정막과 기저막의 위치에 의해 구분된다. 전정막 위의 부분은 전정계인데, 난원창으로부터 와우의 정점까지 연장되어 있고 칼륨 함량은 낮고 나트륨 함량은 높은 수성 액체인 외림프액을 함유한다. 기저막은 고실계 영역을 한정하는데, 이는 와우의 정점으로부터 정원창으로 연장되어 있고, 역시 외림프액을 함유한다. 기저막은 수 많은 강직 섬유를 함유하는데, 이는 정원창으로부터 와우의 정점까지 그 길이가 점차적으로 증가한다. 기저막의 섬유는 소리에 의해 활성화되면 진동된다. 전정계와 고실계 사이에 와우관이 위치하며, 이의 말단은 와우의 정점에서 밀폐 낭으로 되어 있다. 와우관은 내림프액을 함유하는데, 이는 뇌척수액과 유사하고 칼륨 함량이 높다.
- [65] 청각 기관인 “코르티 기관”은 기저막 상에 위치하고 와우관으로 상방으로 연장되어 있다. 코르티 기관은 자유면으로부터 연장되는 털같은 돌출부를 가지는 유모 세포를 함유하며, 덮개막이라고 불리는 젤라틴 표면과 접촉한다. 유모 세포가 축삭을 갖지 않지만, 이들은 전정와우 신경 (뇌신경 VIII)의 와우 가지를 형성하는 감각 신경섬유로 둘러싸여 있다.
- [66]
- [67] 본 발명은 다른 관점에서, 사포그렐레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도열 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 복합제제에 관한 것이다.
- [68] 본 발명에 있어서, 상기 복합제제는 정제, 발포정, 과립제, 산제, 주사제, 환제 또는 캡슐제인 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [69] 두 활성성분을 단일제제로 제형화 함에 있어서 두 활성성분의 물리화학적 특성, 두 활성성분 사이의 체내/외(In vivo/in vitro) 상호반응으로 인한 생체이용률 및 안정성에 대한 영향이 중요하게 고려되어야 한다.
- [70] 본 발명에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염은 무독성 무기산염 및 유기산염이 모두 포함될 수 있으며, 예를 들어 염산염, 황산염, 메실산염, 말산염, 말레인산염, 메실레이트염, 베실레이트염, 황산수소염, 옥살산염, 푸마르산염, 타타르산염, 시트르산염, 숙신산염, 아세트산염 및 인산염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 염인 것이 바람직하며, 염산염이 가장 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [71] 상기 사포그렐레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 상업적으로 입수하거나 당업계에 공지된 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다 (유럽 특허공개 제0072942호)

- [72] 본 발명의 다른 구체예에서, 사포그릴레이트 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 율활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 율활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [73] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 율활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 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, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [74] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로(예를 들면, 복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로(예를 들면, 주사, 침착, 이식, 좌약) 투여될 수 있으며, 주사는 예를 들면, 정맥주사, 피하주사, 근육내주사 또는 복강내주사일 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 투여 경로에 따라, 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸래 (fine subtilae), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 율탁액제, 현탁액제, 시럽제, 분무제 등으로 제형화될 수 있다. 상기 여러 가지 형태의 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 각 제형에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하여 공지기술에 의해 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 부형제, 결합제, 붕해제(disintegrating agent), 율활제, 방부제, 항산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기재(base), 분산제, 습윤제, 현탁화제, 안정제, 착색제 등을 포함한다.
- [75] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약제의 형태에 따라 다르지만, 본 발명의 화합물(사포그릴레이트)을 약 0.01 내지 95 중량%로 포함한다.
- [76] 본 발명에 따른 약학조성물의 율효성분인 사포그릴레이트의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 질환에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로,

바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.

[77] 또한, 본 발명에 따른 사포그릴레이트의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[78] 상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[79] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[80]

[81] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물에 관한 것이다.

[82] 본 발명은 기존의 단일제제 각각을 병용투여하는 것이 바람직하며, 상기 사포그릴레이트는 상기 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과 자유롭게 병용투여 하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[83] 본 발명에 있어서, 상기 병용투여는 순차적, 동시 또는 역순으로 수행되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[84] 상기 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

[85]

[86] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 투여하는

- 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.
- [87] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제를 투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 치료방법에 관한 것이다.
- [88] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 조성물을 병용투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청의 치료방법에 관한 것이다.
- [89] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 감각신경성 난청의 예방 또는 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [90] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제를 감각신경성 난청의 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [91] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물을 감각신경성 난청의 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [92] 본 발명은 또 다른 관점에서, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [93] 본 발명은 또 다른 관점에서, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제의 용도에 관한 것이다.
- [94] 본 발명은 또 다른 관점에서, 감각신경성 난청 치료용 약제의 제조를 위한 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물의 용도에 관한 것이다.

[95]

[96] 본 발명은 또 다른 관점에서, 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

[97] 본 발명에서 있어서, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 추가로 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[98] 본 발명에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 소음성 난청 (noise-induced hearing loss), 이독성 난청, 돌발성 난청 또는 노화성 난청인 것을 특징으로 할 수 있으며, 상기 감각신경성 난청은 내이의 유모세포 및 주변조직의 손상에 기인한 것을 특징으로 할 수 있다.

[99] 본 발명에 있어서, 식품학적으로 허용되는 첨가제를 더 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[100] 상기 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강식품은 유효성분인 사포그릴레이트 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를 들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[101] 상기 식품 조성물에 함유된 사포그릴레이트의 유효용량은 상기 약학조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다.

[102] 상기 식품 조성물의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함하는 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[103] 상기 식품 조성물은 건강 음료 조성물을 포함할 수 있고, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다.

[104]

[105] 실시예

[106] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는

오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[107]

[108] 실시예 1: 소음성 난청 동물모델을 이용한 인비보 (in-vivo) 실험

[109] 1-1: 소음성 난청 동물모델 확립

[110] 선천적 비정상 청력을 가진 마우스를 배제하기 위해, 실험 전 모든 마우스의 사전 청력검사를 시행하였다. 총 24마리 7주령 수컷 Balb/c 마우스의 청성뇌간반응 (Auditory brainstem response; ABR) 검사를 시행한 다음, 소음 노출 전 사포그릴레이트 (50 mg/kg)를 투여한 실험군 12마리와 사포그릴레이트를 투여하지 않은 대조군 12마리로 각각 분류하였다.

[111] 사포그릴레이트 (50 mg/kg)는 1일 1회 7일간 복강투여 하였으며, 투여 후 백색 잡음 (white noise) 100dB을 50분 동안 노출시켜 소음성 난청이 유발된 동물모델을 확립하였다 (도 1).

[112]

[113] 1-2: 사포그릴레이트에 의한 청력 보호

[114] 사포그릴레이트 (50 mg/kg) 투여 7일 후, 청성뇌간유발반응 검사 (Auditory brainstem response; ABR test)를 수행하여 청각기능을 분석하였다.

[115] TDT (Tucker-Davis Technologies) ABR 기기를 이용하여 8 kHz, 16 kHz, 32 kHz의 단음 (tone burst)을 주어 파장 V (wave V)의 파형이 나오는 최소자극음 크기 (dB)를 청력역치로 판정하며, 소음 노출 전 사포그릴레이트 약물을 투여한 실험군과 약물을 투여하지 않은 대조군의 청력을 측정하여 사포그릴레이트의 소음성 난청 예방효과를 비교 분석하였다.

[116] 그 결과, 소음 노출 후 1일, 7일, 14일에서 청력 역치가 증가하는 것이 관찰되었다. 하지만, 사포그릴레이트를 전처리한 실험군은 대조군에 비해 청력 역치가 유의하게 감소된 것을 확인할 수 있었다 (도 2). 즉, 사포그릴레이트가 소음에 의한 청력 감소를 예방 및 보호하는 것을 알 수 있었다.

[117]

[118] 실시예 2: 소음성 난청 동물모델의 조직염색 분석

[119] 실시예 1의 소음성 난청이 유발된 동물모델의 와우 내 나선 신경절 및 코르티기관 (Corti) 청각유모세포의 형태학적 분석을 위한 주사전자현미경 (Scanning electron microscope; SEM)과 면역염색을 수행하였다.

[120] 사포그릴레이트를 전처리한 실험군 및 대조군의 와우 내 apex, middle 및 base의 나선 신경절 및 청각유모세포에서 조직면역염색을 통해 항산화 관련 단백질의 발현을 관찰하였다. 동물의 조직을 고정한 후 파라핀으로 포매하여 조직절편으로 만들어서 1차로 항산화관련 단백질 항체를 붙이고 2차로 형광항체를 붙여서 조직면역염색 (Immunohistochemistry)을 실시하여 항산화 관련 단백질의 발현 양상을 분석하였다. 항체는 항산화요소인 catalase (Abcam,

ab1877, Cambridge, UK)와 SOD2 (Santa Cruz, CA, USA) 및 DAPI (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 이용하여 조직염색을 하였다.

[121] 그 결과, 사포그릴레이트를 전처리한 실험군에서 항산화효소인 카탈라아제 및 SOD2의 발현이 유의하게 증가함을 알 수 있었다 (도 3 및 도 4). 즉, 사포그릴레이트가 소음에 의한 난청을 보호하는 것을 알 수 있었다.

[122]

[123] 실시예 3: 사포그릴레이트에 의한 청각세포주의 세포사멸 억제

[124] 청각 유전자들을 발현하는 청각세포주 (HEI-OC1; House-Ear Institute-organ of Corti 1)를 사용하였으며, 33°C, 10% CO<sub>2</sub> 조건에서 고농도의 글루타민이 첨가된 DMEM 배지(Dulbecco's modified Eagle's Medium)에 10% 소태아혈청(fetal bovine serum, FBS)와 25 U/ml의 인터페론 감마를 첨가하고, HEI-OC1 세포를 배양하였다.

[125] 소음에 의한 난청유발 과정에서 일어나는 산화 스트레스에 의한 산소종 (ROS)을 생성하기 위해 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 처리하여 소음성 난청 세포주를 확립하였다.

[126] 사포그릴레이트 0.1, 1, 10 및 25µM을 24시간 동안 처리한 후, 사포그릴레이트의 세포독성을 WST-1 분석으로 측정하였다. 또한, 사포그릴레이트 0.1, 1, 10 및 25 µM을 1시간 동안 전처리 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 500µM을 24시간 동안 처리하여 WST-1 (Takara-Bio, Tokyo, Japan) 분석을 통해 정량적으로 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 세포독성 및 세포사멸 효과를 평가하였다.

[127] 그 결과, 사포그릴레이트에 의한 세포독성은 나타나지 않았으며, 사포그릴레이트는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 청각세포의 세포사멸을 억제하는 효과를 나타냈다 (도 5).

[128]

[129] 실시예 4: 사포그릴레이트에 의한 청각세포 내의 항산화 효과

[130] 실시예 3의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 처리에 의한 소음성 난청 세포주 내에서 사포그릴레이트에 의한 항산화작용을 분석하였다.

[131] 사포그릴레이트 1, 10, 25 및 50µM을 1시간 동안 전처리 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 250µM을 24시간 동안 처리하여 항산화효소인 카탈라아제 (catalase) 및 SOD2 (superoxide dismutase 2)의 mRNA 및 단백질 발현을 확인하였다. mRNA 발현은 총 RNA를 추출하며 cDNA를 합성한 후 quantitative real-time PCR 통해 측정하였다. 단백질 발현은 RIPA buffer로 총 단백질을 추출한 후 SDS-PAGE로 단백질을 크기순으로 분리한 후 카탈라아제 (catalase, Abcam, ab1877, Cambridge, UK) 및 SOD2 (superoxide dismutase 2, Santa Cruz, CA, USA) 항체를 붙여서 단백질 발현을 확인하였다.

[132] 그 결과, 사포그릴레이트를 처리한 군에서 카탈라아제, SOD2의 mRNA 및 단백질의 발현이 증가된 것을 확인할 수 있었다 (도 6 및 도 7). 즉, 청각세포주를 이용한 인-비트로 (in-vitro) 결과 또한 소음성 난청 유도 동물실험 결과와 마찬가지로 사포그릴레이트에 의해 청력이 보호되는 효과를 알 수 있었다.

[133] 또한, 사포그릴레이트 (sarpogrelate)는 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract), 몬테루카스트 (montelukast) 등과의 병용투여, 즉 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청 치료용 조성물 및 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol), 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract), 몬테루카스트 (montelukast)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 복합제제의 병용투여에 의한 감각신경성 난청 치료의 시너지 효과를 얻을 수 있다.

[134]

### 산업상 이용가능성

[135] 본 발명에 따른 사포그릴레이트(sarpogrelate)를 포함하는 조성물은 청각세포 사멸의 억제 및 청각세포 내 항산화 효소의 발현 증가 등을 통해 소음에 의해 유발되는 난청을 보호하므로, 감각신경성 난청의 예방 및 개선에 유용하게 이용될 수 있다.

[136]

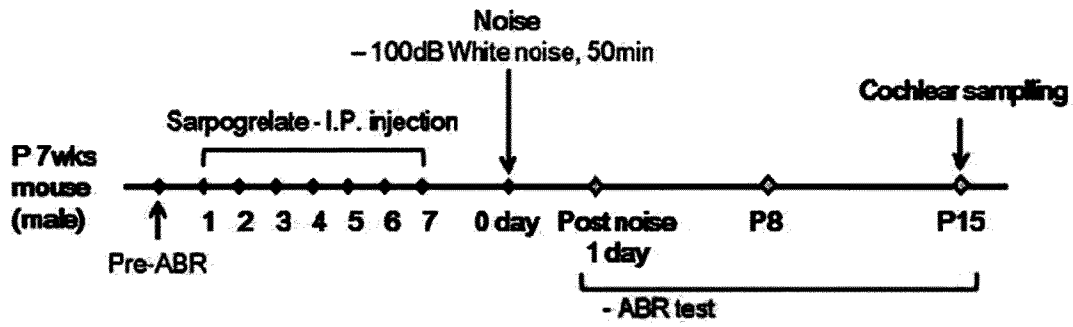
[137] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

## 청구범위

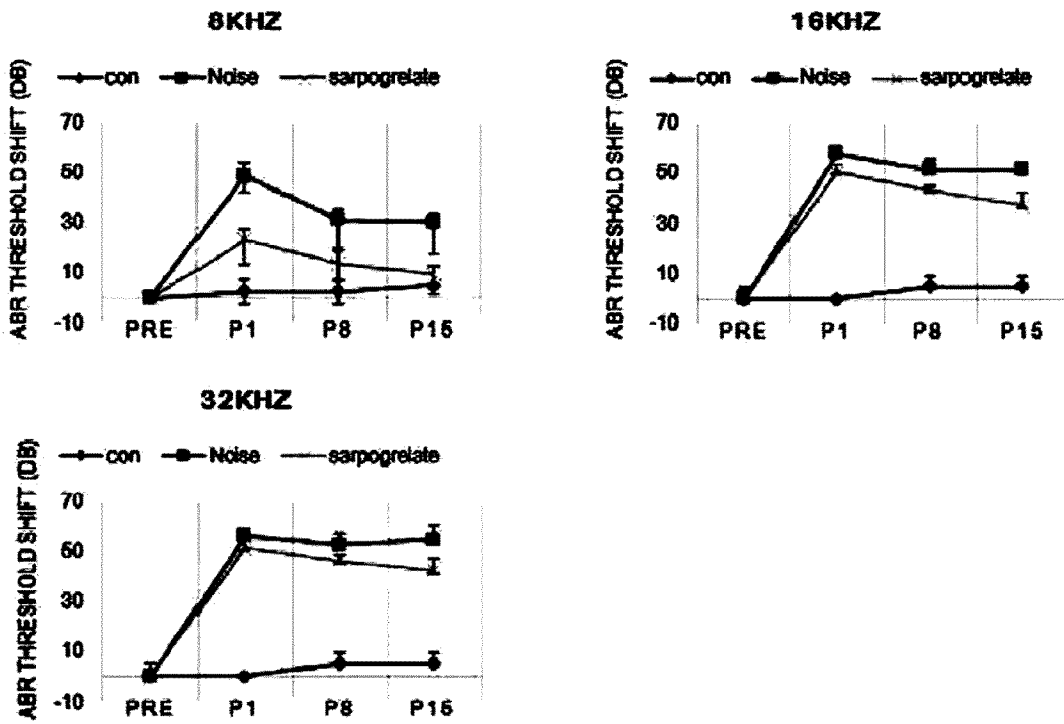
- [청구항 1] 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 소음성 난청 (noise-induced hearing loss), 이독성 난청, 돌발성 난청 또는 노화성 난청인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 내이의 유모세포 및 주변조직의 손상에 기인한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 청각세포의 세포사멸 억제 또는 청각세포 내 항산화 효소의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염, 황산염, 메실산염, 말산염, 말레인산염, 메실레이트염, 베실레이트염, 황산수소염, 옥살산염, 푸마르산염, 타타르산염, 시트르산염, 숙신산염, 아세트산염 및 인산염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 염인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 약학적으로 허용되는 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 첨가제는 부형제, 결합제, 활택제, 윤활제, 붕해제, 감미제, 향미제, 담체 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.
- [청구항 9] 제1항 또는 제2항의 조성물을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 치료용 복합제제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 정제, 발포정, 과립제, 산제, 주사제, 환제 또는 캡셀제인 것을 특징으로 하는 복합제제.
- [청구항 11] 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상과의 병용투여를 위한 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 병용투여는 순차적, 동시 또는 역순으로 수행되는 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 13] 사포그릴레이트 (sarpogrelate) 또는 그의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 감각신경성 난청의 예방 또는 개선용 식품

- 조성물.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤 (resveratrol) 및 유럽종 적포도잎 건조추출물 (vitis vinifera leaf dry extract)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 식품 조성물.
- [청구항 15] 제13항에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 소음성 난청 (noise-induced hearing loss), 이독성 난청, 돌발성 난청 또는 노화성 난청인 것을 특징으로 하는 식품 조성물.
- [청구항 16] 제13항에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 내이의 유모세포 및 주변조직의 손상에 기인한 것을 특징으로 하는 식품 조성물.
- [청구항 17] 제13항에 있어서, 식품학적으로 허용되는 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 식품 조성물.

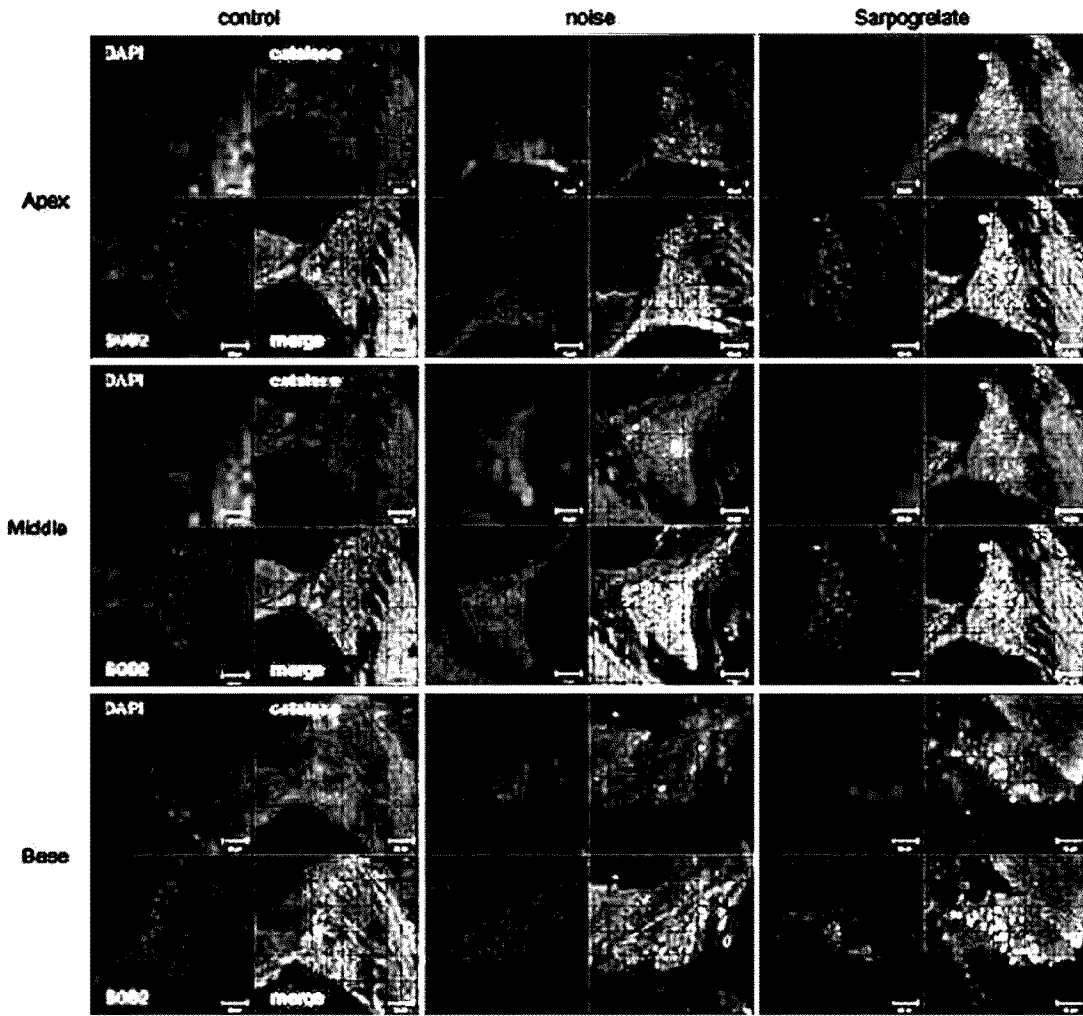
[도1]



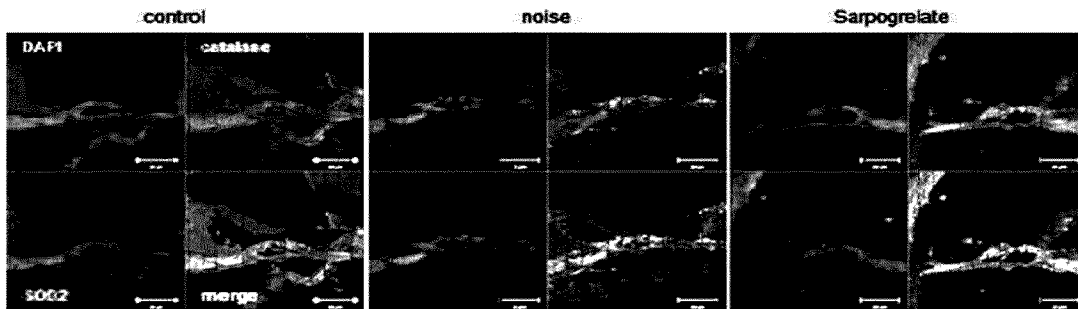
[도2]



[도3]

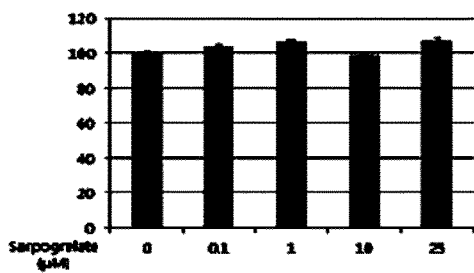


[도4]

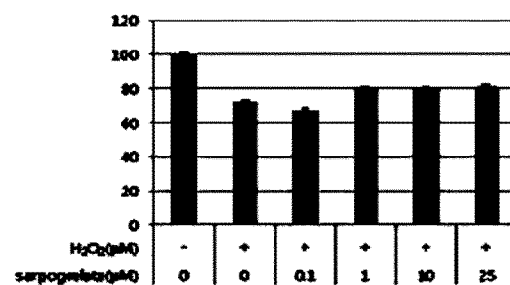


[도5]

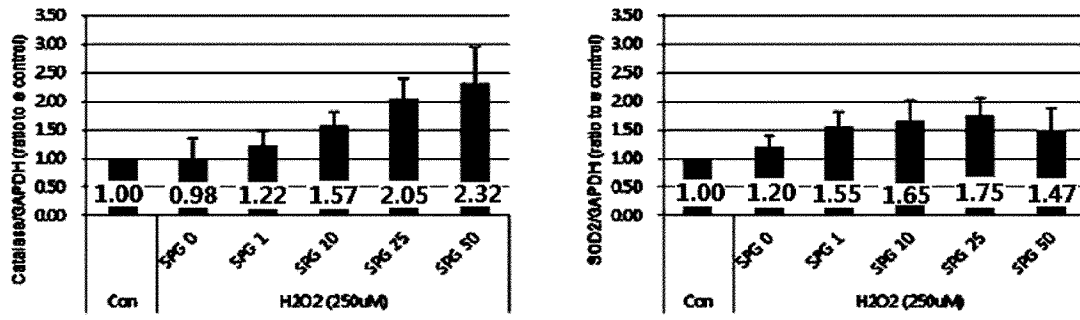
A. sarpogrelate for 24hr



B. pretreatment sarpogrelate for 1hr + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 500μM for 24hr

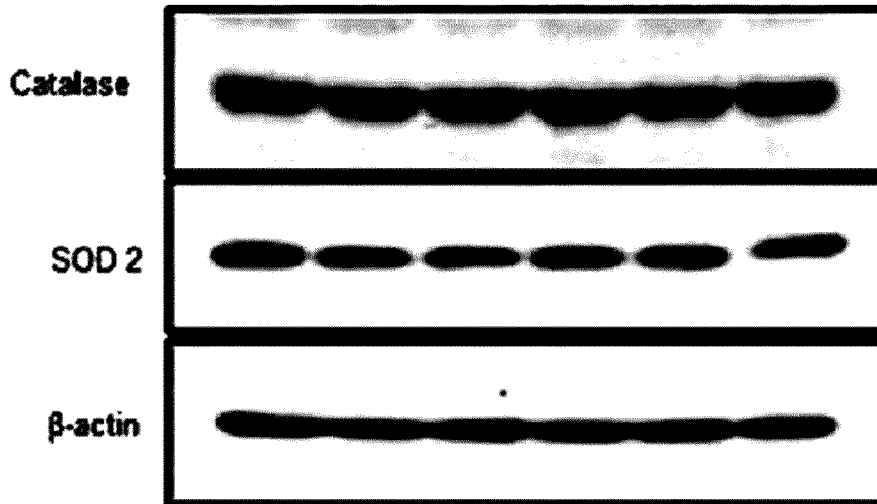


[도6]



[도7]


H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (250µm)	-	+	+	+	+	+
Sargogrelate(µm)	-	-	1	10	25	50



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/004184

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>A61K 31/225(2006.01)i, A61K 36/258(2006.01)i, A61K 36/16(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61K 36/87(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A23L 33/105(2016.01)i</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/225; A61K 36/16; A61K 9/22; A61K 47/34; A61K 47/38; A61K 31/44; A61K 36/258; A61K 31/05; A61K 36/87; A23L 33/10; A23L 33/105 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: sarpogrelate, sensorineural hearing loss, Goryeo red ginseng extract, ginkgo leaf extract, resveratrol, European-species red grape leaf dry extract		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHO, Chang Gun et al., "Evaluation of Anxiety and Depressive Levels in Tinnitus Patients", Korean Journal of Audiology, 2013, vol. 17, pages 83-89 See abstract; pages 84-85.	11,12
Y		1-10,13-17
Y	KWON, Ku Nam et al., "Clinical Characteristics of Tinnitus in Elderly", Korean Journal of Otorhinolaryngol-Head and Neck Surgery, 2011, vol. 54, pages 835-839 See abstract; pages 836-838.	1-10,13-17
X	KR 10-1612762 B1 (SK CHEMICALS CO., LTD.) 15 April 2016 See paragraphs [0016]-[0020].	11,12
A	KR 10-2011-0095194 A (DREAMPHARMA CORP.) 24 August 2011 See the entire document.	1-17
A	KR 10-2008-0015620 A (GL PHARMTECH CORP. et al.) 20 February 2008 See the entire document.	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <p style="text-align: center;">18 JULY 2018 (18.07.2018)</p>		Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">19 JULY 2018 (19.07.2018)</p>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer  Telephone No.

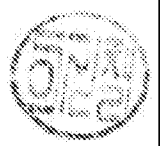
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/004184**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1612762 B1	15/04/2016	KR 10-2016-0052472 A KR 10-2016-0052473 A	12/05/2016 12/05/2016
KR 10-2011-0095194 A	24/08/2011	KR 10-1320802 B1	23/10/2013
KR 10-2008-0015620 A	20/02/2008	KR 10-1220643 B1	14/01/2013

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> <b>A61K 31/225(2006.01)i, A61K 36/258(2006.01)i, A61K 36/16(2006.01)i, A61K 31/05(2006.01)i, A61K 36/87(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A23L 33/105(2016.01)i</b>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/225; A61K 36/16; A61K 9/22; A61K 47/34; A61K 47/38; A61K 31/44; A61K 36/258; A61K 31/05; A61K 36/87; A23L 33/10; A23L 33/105 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: 사포그릴레이트, 감각신경성 난청, 고려홍삼추출물, 은행엽추출물, 레스베라트롤, 유럽종 적포도엽 건조추출물		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CHO, CHANG GUN 등, "Evaluation of anxiety and depressive levels in tinnitus patients", Korean Journal of Audiology, 2013, 17권, 페이지 83-89 요약; 페이지 84-85 참조.	11,12
Y		1-10,13-17
Y	KWON, KI NAM 등, "Clinical characteristics of tinnitus in elderly", Korean Journal of Otorhinolaryngol-Head and Neck Surgery, 2011, 54권, 페이지 835-839 요약; 페이지 836-838 참조.	1-10,13-17
X	KR 10-1612762 B1 (에스케이케미칼 주식회사) 2016.04.15 단락 [0016]-[0020] 참조.	11,12
A	KR 10-2011-0095194 A (주식회사 드림파마) 2011.08.24 전체 문헌 참조.	1-17
A	KR 10-2008-0015620 A (지엘팜텍 주식회사 등) 2008.02.20 전체 문헌 참조.	1-17
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2018년 07월 18일 (18.07.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 07월 19일 (19.07.2018)
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



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1612762 B1	2016/04/15	KR 10-2016-0052472 A KR 10-2016-0052473 A	2016/05/12 2016/05/12
KR 10-2011-0095194 A	2011/08/24	KR 10-1320802 B1	2013/10/23
KR 10-2008-0015620 A	2008/02/20	KR 10-1220643 B1	2013/01/14