(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014 년 10 월 23 일 (23.10.2014)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2014/171583 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 35/56 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2013/005301

(22) 국제출원일: 2013 년 6 월 17 일 (17.06.2013)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2013-0042048 2013 년 4 월 17 일 (17.04.2013) KR

(71) 출원인: **(주)뉴메드 (NEUMED)** [KR/KR]; 130-831 서울시 동대문구 이문로 88, 301 호 302 호, Seoul (KR).

(72) 발명자: **최진규 (CHOI, Jin Gyu)**; 143-193 서울시 광진구 자양 3 동 현대 8 차아파트 804 동 501 호, Seoul (KR). **이동헌 (LEE, Donghun)**; 158-751 서울시 양천구 목 5 동 목동아파트 114 동 403 호, Seoul (KR). **박주연 (PARK, Juyeon)**; 472-719 경기도 남양주시 진건읍 용정리 369-1 금강아파트 103 동 1202 호, Gyeonggi-do (KR). **송정빈 (SONG, Jungbin)**; 133-858 서울시 성동구 왕십리 2 동 966-32, Seoul (KR). **김호철 (KIM, Hocheol)**; 130-730 서울시 동대문구 이문 2 동 삼성래미안 1 차 204 동 1103 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **안소영 (AHN, So-Young)**; 137-881 서울시 서초구 서초동 1676-1 신승빌딩 10 층 안소영 국제특허법률사무소, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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.

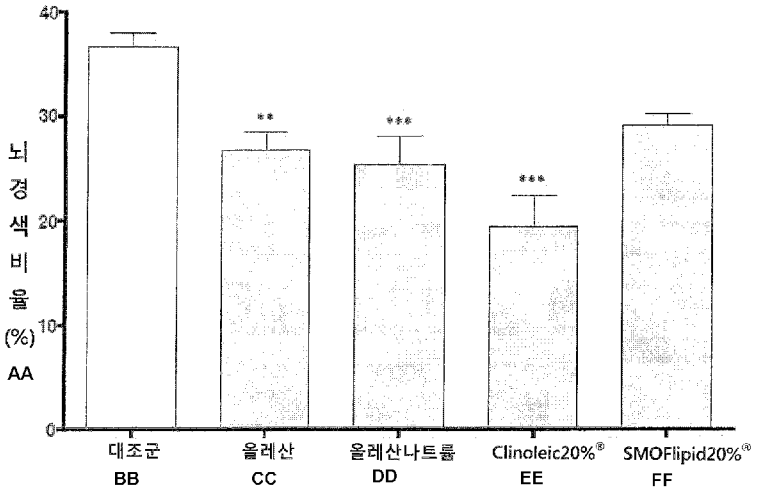
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, 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 제 21 조(3))

(54) **Title**: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING STROKE OR DEGENERATIVE BRAIN DISEASE

(54) **발명의 명칭** : 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 조성물



AA ... Percentage of ischemic stroke (%)
BB ... Control group
CC ... Oleic acid
DD ... Sodium oleate
EE ... Clinoleic 20%^{R}
FF ... SMOFlipid 20%^{R}

(57) **Abstract**: The present invention relates to a composition for preventing and/or treating a stroke or a degenerative brain disease comprising: at least two substances selected from the group consisting of egg yolk lecithin, glycerol, sodium oleate, medium chain triglyceride and refined fish oil; olive oil; and soybean oil. The composition of the present invention has an excellent neuronal cell protective effect but no toxicity or side effects, and thus can be effectively and safely used for preventing, treating or ameliorating a stroke or a degenerative brain disease.

(57) **요약서**: 본 발명은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2 종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 및/또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 가지면서도 독성 및 부작용이 없어, 효과적이고 안전하게 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방, 치료 또는 개선을 위해 사용할 수 있다.

WO 2014/171583 A1

명세서

발명의 명칭: 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 통계청에서 2010년 발표한 자료에 따르면, 우리나라는 2011년 65세 이상 노령인구가 총인구에서 차지하는 비중이 11.4%에 이르렀고, 2050년에는 37.4%가 되어 초고령화 사회에 진입할 것으로 전망되고 있다. 이와 같이 최근 고령화 문제가 사회적인 이슈로 대두됨에 따라 고령인구의 특성이나 주거, 보건, 문화, 여가 등 노인복지 등에 대한 국민의 관심이 높아지고, 이에 대한 통계 수요도 늘어나고 있다. 이러한 변화의 핵심은 노령화 인구의 증가로 인해서 지난 50여 년간 사망의 주된 원인이 되었던 급성 전염성 질병보다는 만성 퇴행성 질병이 더욱 큰 문제로 대두되고 있다는 점이다. 특히, 만성 퇴행성 질병 중에서 뇌혈관 질환에 의한 사망은 단일질환에 의한 사망률 중에서 2위를 기록하고 있는 매우 중요한 질환이다.

[3] 이러한 뇌혈관 질환은 크게 2가지 형태로 분류될 수 있다. 하나는 뇌출혈 등에서 볼 수 있는 출혈성 뇌질환이고, 다른 하나는 뇌혈관의 폐쇄 등에 의해 나타나는 허혈성 뇌질환이다. 출혈성 뇌질환은 교통사고 등에 의해서 주로 나타나며, 허혈성 뇌질환은 주로 노인에게 자주 나타나는 질환이다.

[4] 대뇌에 일시적인 뇌허혈이 유발되는 경우, 산소와 포도당의 공급이 차단되어 신경세포에서는 ATP 감소 및 부종(edema)이 발생하며, 결국 뇌의 광범위한 손상이 유발된다. 신경세포의 사멸은 뇌허혈이 있은 후 상당한 시간 경과 후에 나타나는데, 이를 지연성 신경세포사(delayed neuronal death)라고 한다. 지연성 신경세포사는 몽골리안 저빌(Mongolian gerbil)을 이용한 일과성 전뇌 허혈모델(transient forebrain ischemic model)을 통한 실험에서 살펴보면, 5분간 뇌허혈 유도 4일 후 해마(hippocampus)의 CA1 영역에서 신경세포사가 관찰되는 것으로 보고되고 있다(Kirino T, Sano K. Acta Neuropathol., 62: 201-208, 1984; Kirino T. Brain Res., 239: 57-69, 1982).

[5] 지금까지 가장 널리 알려진 뇌허혈에 의한 신경세포사 기전으로는 2가지가 있다. 하나는 뇌허혈에 의해서 세포 바깥에 과도한 글루타메이트(glutamate)가 축적되게 되며, 이러한 글루타메이트가 세포 내로 유입되어 결국 과도한 세포 내 칼슘의 축적으로 신경세포사가 유발된다는 흥분성 신경세포사 기전(Kang TC, et al., J. Neurocytol., 30: 945-955, 2001)이고, 다른 하나는 허혈-재관류시에 갑작스러운 산소 공급으로 인한 생체 내 라디칼의 증가로 인해 DNA 및 세포질에 손상을 입어 유발된다는 산화성 신경세포사이다(Won MH, et al., Brain Res., 836:

70-78, 1999; Sub AY., Chen YM., J. Biomed. Sci., 5: 401-414, 1998; Flowers F, Zimmerman JJ. New Horiz. 6: 169-180, 1998).

[6] 이러한 기전적인 연구를 바탕으로 해서 뇌허혈시에 나타나는 신경세포사를 효과적으로 억제하는 물질을 탐색하거나, 물질에 대한 기전을 밝히는 연구가 많이 수행되고 있다. 그러나 아직까지 효과적으로 뇌허혈에 의한 신경세포사를 억제하는 물질은 거의 없는 실정이다.

[7] 지금까지 유일하게 뇌허혈 치료제로 FDA 공인 시판 중인 조직 플라즈미노겐 활성자(tissue plasminogen activator)는 혈전용해제로서 뇌허혈을 유발시키는 혈전을 녹여 빠른 산소 및 포도당의 공급을 유도하는 물질이다. 따라서 직접적으로 신경세포를 보호하는 것이 아니기 때문에 빠른 사용이 필요하며, 혈전용해제라는 특징 때문에 과량으로 사용 또는 자주 사용하는 경우에는 혈관벽이 얇아져 결국 출혈성 뇌혈관질환을 유발하게 된다. 또한, 초기의 칼슘 유입을 효과적으로 억제하기 위한 칼슘채널 억제제(calcium channel blocker)인 MK-801의 경우 임상적 테스트가 실행되었으나 그 부작용으로 인해 약품을 폐기한 바 있다. 일본에서는 미츠비시사의 에다라본(edaravone)이라는 합성 항산화제가 일본 내에서 임상시험에 성공함으로써 전 세계 하나 밖에 없는 중풍 치료제로서 일본에서만 처방되고 있으며, 년간 3,000억원의 매출을 보이고 있는데, 부작용이 우려되고 있음에도 불구하고 약의 부재로 인하여 사용되고 있다고 할 수 있다.

[8] 이와 같은 개발 실패의 원인으로 많은 분석이 이루어지고 있으나 대체적으로 천연 자원에서 유래되지 않은 합성 물질인 것이 중요한 이유로 설명되고 있다. 따라서 천연물에 존재하는 후보 물질을 이용한 개발이 매우 중요하다고 할 수 있다. 본 발명자들은 HP074 85% 알콜 추출물 및 그 헥산 분획물이 흰쥐를 이용한 일시적 국소뇌허혈 모델과 일시적 전뇌허혈 모델에서 유의한 보호 효능이 있음을 확인하였다(대한민국 특허출원 제10-2005-0076324). 또, 헥산 분획물의 성분인 올레산이 국소 뇌허혈 모델에서 우수한 신경보호효능이 있음을 확인하였으며 또한 in vivo 와 in vitro 상에서 그 기전을 확인하였다.

[9] 본 발명자는 올레산이 독성으로 인해 사망률을 증가시킨다는 것을 확인하였고, 그 원인은 여러 동물모델에서 폐부종을 일으킨다는 수많은 문헌에 의한 근거로써 추정된다(Mediators Inf.lamm. 2012;2012:956509. doi: 10.1155/2012/956509. Epub 2012 Nov 13)(Chin Med J 2011;124(21):3476-3480). 올레산을 이용한 폐부종유발모델에 관한 문헌도 보고되어있다. 생체외 시험에서 올레산은 적혈구세포의 파괴(용혈현상)를 일으키며, 따라서 올레산을 과량 섭취하거나 정맥주사시 유해할 수 있다(Pharm Res 1994; 11: 513 517). 또한 올레산의 LD50 값은 정맥내의 랫트 2.4 mg/kg의 낮은 편으로 독성이 알려져있다. 올레산은 유리지방산 형태이며, 올리브유에 포함된 올레산은 트리글리세라이드로 존재하는데 유리지방산 증가는 포도당 신생(gluconeogenesis)을 촉진하고 간과 근육의 인슐린 저항성을 유도하며

인슐린 분비 장애를 초래하는데 이처럼 유리지방산으로 인한 장애가 지질독성(lipotoxicity)이다(Endocrinology 2013 154: 89-101). 또한 비용과 안전성면에서 실용화 하는데에는 여전히 해결해야 할 문제점들이 많이 남아있다.

[10] 천연물로써 올리브유는 올레산을 주성분으로 하고 있으며 일반적으로 비자극성이고 독성이 없는 물질로써 받아들여진다. 올리브유의 LD50값은 정맥내의 마우스 1320 mg/kg 로써 올레산에 비해 아주 높아 안전하다고 평가할 수 있다. 또 올리브유의 주성분인 올레산 은 트리글리세라이드 형태로써 유리지방산 형태에 비해 안전하다고 알려져 있다. 올리브유를 섭취하면 혈장 내의 올레산 농도가 높아져 뇌졸중의 위험이 감소된다는 역학조사논문이 보고되어있다(Neurology. 2011 Aug 2;77(5):418-25). 또한 올리브유 섭취 후 항산화, 항염증의 효과와 혈소판 응집을 감소시킨다는 문헌이 보고되어있다(The Scientific World JOURNAL (2010) 10, 1180.1191), (Neuroscience Letters 471 (2010) 89.93). 따라서 올리브유의 뇌신경보호효과는 올레산의 활성 때문임을 알 수 있으며, 올레산의 약리학적 기전은 문헌에 보고하였다(Neuroscience Letters 464 (2009) 93.97).

[11] 이에 본 발명자는 올리브유를 함유하는 조성물로서 안전하고 효과적인 치료제를 개발하고자 연구한 결과 본 발명을 완성하게 되었다.

[12]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명의 목적은 독성과 부작용이 없어 안전한 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[14] 본 발명은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[15] 본 발명은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[16] 난황 레시틴은 난황에서 얻은 인지질 성분인 레시틴을 말한다.

[17] 글리세롤은 시성식 $CH_2OHCH(OH)CH_2OH$, 분자량 92.09382g/mol, 비중 1.2644g/cm^3(15℃), 녹는점 17.8℃, 끓는점 290℃의 물질이다. 무색 투명하고 단맛이 나는 끈기 있는 액체로 흡습성이 강하다.

[18] 올레산나트륨은 올레산의 나트륨염을 말한다.

[19] 중쇄트리글리세라이드는 탄소수가 8-12개인 지방산으로서, 글리세롤에 3분자의 지방산이 에스테르 합한 것을 말한다.

[20] 정제어유는 수산동물 유지를 정제한 것을 말한다.

[21] 올리브유는 올리브나무(감람나무)의 과실에 함유된 기름으로 과육을 직접 압착 또는 추출하여 얻은 식물성 기름이다. 올리브유의 지방산 조성은 불포화지방산인 올레산(oleic acid)의 함량이 약 76%, 리놀레산이 약 8%, 포화지방산인 팔미트산이 약 12%, 스테아르산이 약 2% 포함되어 있다.

[22] 대두유는 대두(함유량 18~20%)에서 채유되는 반 건성유이다. 대두유의 지방산 조성은 불포화 지방산인 리놀레산이 약 55% 포함되어 있다.

[23] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 조성물은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %, 및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 조성물은 올리브유 6 중량 %, 대두유 6 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 6 중량 %, 및 정제어유 3 중량 %를 포함한다. 상기 조성 비율은 본 발명자들이 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 발휘하면서 낮은 독성 및 부작용을 나타내는 조성 비율에 대해 연구한 결과 발견한 조성 비율에 해당한다. 본 발명의 가장 바람직한 조성물로서 프레지니우스카비코리아 사에서 제조/판매하는 스모프리피드 20% 주사(SMOFlipid20% Injection)을 사용할 수 있다.

[24] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 조성물은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 조성물은 올리브유 16 중량 %, 대두유 4 중량 %, 난황 레시틴 1.2 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.03 중량 %를 포함한다. 상기 조성 비율은 본 발명자들이 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 발휘하면서 낮은 독성 및 부작용을 나타내는 조성 비율에 대해 연구한 결과 발견한 조성 비율에 해당한다. 본 발명의 가장 바람직한 조성물로서 박스터 사에서 제조/판매하는 클리노레익 20% 주사 (Clinoleic 20% Injection)을 사용할 수 있다.

[25] 상기 퇴행성 뇌질환은 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 피크(Pick)병 및 크로이펠츠-야콥(Creutzfeld-Jacob)병으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다. 그러나 퇴행성 뇌질환의 종류는 이에 해당되지 않으며, 본 발명의 조성물의 뇌신경 보호 효과로 혜택을 볼 수 있는 질병은 모두 포함된다.

[26] 본 발명은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[27] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 건강기능식품은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %,

및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 건강기능식품은 올리브유 6 중량 %, 대두유 6 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 6 중량 %, 및 정제어유 3 중량 %를 포함한다. 상기 조성 비율은 본 발명자들이 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 발휘하면서 낮은 독성 및 부작용을 나타내는 조성 비율에 대해 연구한 결과 발견한 조성 비율에 해당한다. 본 발명의 가장 바람직한 건강기능식품으로서 프레지니우스카비코리아 사에서 제조/판매하는 스모프리피드 20% 주사(SMOFlipid20% Injection)을 사용할 수 있다.

[28] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 건강기능식품은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 건강기능식품은 올리브유 16 중량 %, 대두유 4 중량 %, 난황 레시틴 1.2 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.03 중량 %를 포함한다. 상기 조성 비율은 본 발명자들이 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 발휘하면서 낮은 독성 및 부작용을 나타내는 조성 비율에 대해 연구한 결과 발견한 조성 비율에 해당한다. 본 발명의 가장 바람직한 건강기능식품으로서 박스터 사에서 제조/판매하는 클리노레익 20% 주사 (Clinoleic 20% Injection)을 사용할 수 있다.

[29] 본 발명은 또한 치료가 필요한 대상에게 치료학적으로 유효한 양의 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 조성물을 투여하여 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[30] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 조성물은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %, 및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 조성물은 올리브유 6 중량 %, 대두유 6 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 6 중량 %, 및 정제어유 3 중량 %를 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 조성물으로서 프레지니우스카비코리아 사에서 제조/판매하는 스모프리피드 20% 주사 (SMOFlipid20% Injection)을 사용할 수 있다.

[31] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 조성물은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함한다. 보다 바람직하게는 상기 조성물은 올리브유 16 중량 %, 대두유 4 중량 %, 난황 레시틴 1.2 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.03 중량 %를 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 조성물로서 박스터 사에서 제조/판매하는 클리노레익 20% 주사 (Clinoleic 20% Injection)을 사용할 수 있다.

[32] 여기에서 사용된 "치료학적으로 유효한 양"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 생각되는 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 성분 또는 약학적 조성물의 양을 의미하는 것으로, 이는 치료되는

질환 또는 장애의 증상 완화를 유도하는 양을 포함한다. 본 발명의 유효 성분에 대한 치료상 유효 투여량 및 투여횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다.

[33]

발명의 효과

[34] 본 발명의 조성물은 우수한 뇌신경세포 보호 효과를 가지면서도 독성 및 부작용이 없어, 효과적이고 안전하게 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방, 치료 또는 개선을 위해 사용할 수 있다.

[35]

도면의 간단한 설명

[36] 도 1은 중대뇌동맥폐쇄모델에서 랫트에 생리식염수를 투여한 대조군 및 올레산, 올레산나트륨 용액, Clinoleic20%®와 SMOFlipid20%®를 정맥투여한 실험군의 뇌조직 절편을 TTC 염색법으로 관찰한 결과를 나타내는 사진이다.

[37] 도 2는 중대뇌동맥폐쇄모델에서 대조군 및 올레산, 올레산나트륨 용액, Clinoleic20%®와 SMOFlipid20%®를 정맥투여한 실험군에서 뇌조직 손상율(뇌경색비율)을 비교한 그래프이다.

[38]

발명의 실시를 위한 형태

[39] 본 발명자들은 다양한 비율로 올리브유 및 기타 지질을 혼합하여 제조한 조성물들의 뇌신경 보호 효과를 관찰한 결과, 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 중대뇌동맥폐색모델(MCAo)에서 뇌허혈에 의한 신경세포 손상에 대하여 뇌신경세포 보호효과가 우수하고, 투여 후 사망률이 낮게 나타나 독성 및 부작용이 적은 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[40] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[41] <u>약학적 조성물</u>

[42] 본 발명의 약학적 조성물은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함한다.

[43] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 바람직하게는 비경구, 더욱 바람직하게는 정맥내로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 및 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[44] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제와 현탁용제로는

프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 및 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여시 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사를 통하여 투여될 수 있다.

[45] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르며, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서 본 발명의 조성물은 1일 0.1 내지 1000 mg/kg으로 투여하는 것이 바람직하다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 다만, 상기 투여량의 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[46] 본 발명의 조성물은 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[47] <u>건강기능식품</u>

[48] 본 발명은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 및 퇴행성 뇌질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[49] 본 발명의 건강기능식품은 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 함량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 구성 성분은 식품의 총중량에 대하여 0.01 내지 50 중량%로 첨가할 수 있다.

[50] 또한, 상기 식품의 종류에는 특별한 제한이 없다. 본 발명의 약학적 조성물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 음료, 껌, 비타민 복합제, 드링크제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[51] 본 발명의 음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 수크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트릴톨 등의 당알콜이다. 또한, 상술한 것 이외의 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다.

[52] 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제,

안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[53] **제조 방법**

[54] 본 발명의 약학적 조성물 및 건강기능식품은 통상의 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유, 선택적으로는 약학적 또는 식품학적으로 허용되는 부형제, 희석제 내지 기타 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다.

[55] 일례로,올리브유, 대두유, 중쇄트리글리세라이드, 및 정제어유와 증류수를 혼합하여 제조하였다. 상기 조성물을 균질기(homogenizer)를 이용해 혼합하였다. 그 후 고압균질기를 이용하여 수 회 더 혼합 과정을 거쳐 본 발명의 조성물을 제조하였다.

[56] 또 다른 예로서, 올리브유, 대두유, 난황 레시틴, 글리세롤, 및 올레산나트륨과 증류수를 혼합하여 제조하였다. 상기 조성물을 균질기를 이용해 혼합하였다. 그 후 고압균질기를 이용하여 수 회 더 혼합 과정을 거쳐 본 발명의 조성물을 제조하였다.

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

[58] **<실시예>**

[59] 본 발명의 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로부터 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상, 올리브유 및 대두유를 포함하는 조성물로서 프레지니우스카비코리아 사에서 제조/판매하는 스모프리피드 20% 주사액(SMOFlipid20% Injection, 이하 SMOFlipid20%®)및 박스터 사에서 제조/판매하는 클리노레익 20% 주사액 (Clinoleic 20% Injection, 이하 Clinoleic20%®)을 사용하였다. SMOFlipid20%® 100 ml 중에는 정제 대두유 6 g, 정제올리브유 6 g, 중쇄트리글리세라이드 6 g, 정제어유 3 g이 포함되어 있다. Clinoleic20%® 100 ml 중에는 정제 올리브유 16 g, 정제 대두유 4 g, 정제 난황레시틴 1.2 g, 글리세롤 2.25 g, 올레산나트륨 0.03 g 이 포함되어 있다.

[60] **<비교예>**

[61] 본 발명의 Clinoleic20%®및SMOFlipid20%®와 효과를 비교하기 위한 조성물로서 올레산 및 올레산나트륨 용액을 사용하였다.

[62] 올레산은 Sigma aldrich korea로부터 구입하여 사용하였다(Catalog No. 01008).

[63] 올레산나트륨(sodium oleate)은 올레산의 나트륨 염이며 올레산과 달리 분말상이어서 올레산보다 수용성이 높다. 올레산나트륨은 Sigma aldrich korea로부터 구입하여 사용하였다(Catalog No. 07501). 올레산나트륨 10 mg에 글리세롤 0.25 ml을 넣고 vortex 후 및 3차 증류수 (Millipore DQ-3)와 혼합하여 총 부피 10 ml가 되도록 한 후 3시간 동안 초음파 분해기 (sonicator)를 이용하여

분쇄하여 올레산나트륨 용액을 제조하였다.

[64] **<실험예 1> 본 발명의 조성물의 뇌신경세포 보호효과 확인-중대뇌동맥폐색모델(MCAo)**

[65] **<1-1> 실험동물의 준비**

[66] 실험동물로 300 g 내외의 8주령의 스프라그-다울리계(sprague-dawly, 샘타코, 대한민국) 수컷 랫트를 구입하여 사료와 물을 충분히 공급하면서 실험환경에 적응하도록 하였다. 1주일 정도의 적응기간을 준 후, 동물실험을 수행하였다.

[67] **<1-2> 중대뇌동맥폐색모델의 제작**

[68] 국소 뇌허혈에 의한 신경세포 손상에 대하여 올레산, 올레산나트륨 용액, Clinoleic20% 및 SMOFlipid20% 의 뇌신경세포 보호 효과를 측정하기 위하여 응용된 혈관 내 봉합사 삽입법(intraluminal suture method)을 사용하였다(Zea Longa, *et al.*, *Stroke*, 20: 84-91, 1989).

[69] 구체적으로, 먼저 22 ㎜의 4-0 나이론 봉합사의 끝 부분에서 약 5-8 ㎜ 길이를 실리콘으로 코팅하되 지름이 0.36 ㎜가 되게 제작하여 실험에 사용하였다. 실시예 <1-1>에서 준비한 랫트를 70% N_2O와 30% O_2가 섞인 혼합가스에 5%의 이소플루란(isoflurane)으로 전신마취를 한 후, 한쪽은 채혈을 위한 주사기를, 다른 한쪽은 혈압측정용 프로브(probe)를 삽입하여 혈압을 관찰하였으며, 채혈을 한 후 혈당 및 혈액가스를 분석하여 관찰하였다.

[70] 목 전방 부위 중앙의 피부를 절개하고 오른쪽 경동맥과 외경동맥(ECA)을 분리하였다. 외경동맥 분지인 상부갑상선동맥과 후두동맥을 전기소작기로 소작하고 내경동맥의 분지인 익돌근구개동맥을 전기소작하고 외경동맥을 자르고 프로브를 외경동맥에서 내경동맥으로 삽입하되 총경동맥분지에서 약 18~19 ㎜ 정도 삽입한 후 실로 고정하였다. 피부절개부위를 다시 봉합한 후 마취에서 자연회복시켰다. 모든 실험군은 당일에 같은 마리수를 유발하였으며 수술은 체온이 37±0.5℃가 되게 유지하면서 관찰하였다. 수술 90분 후 상기와 같은 방법으로 재마취하여 프로브를 후퇴시켜 재관류시켰다.

[71] 재관류 후 24시간 후에 경추탈골 시키고, 2분 이내에 뇌를 적출하여 2 ㎜ 두께로 6개의 절편을 얻었다. 2% TTC(triphenyltetrazolium chloride) 용액이 들어 있는 12 웰 플레이트(well plate)에 조직을 충분히 담그고 37℃에서 30분 동안 방치한 후, 4% 파라포름알데하이드(paraformaldehide)로 고정시켜 조직을 관찰하였다. 모든 수술과정은 수술현미경하에서 시행하였으며, 마취는 이소플루란을 2%로 계속 유지하면서 체온이 37℃ 이하로 떨어지지 않도록 램프를 이용하여 체온을 유지시켰다. 염색된 뇌 조직은 디지털 카메라로 하나씩 촬영한 후 컴퓨터로 옮겼고, 이미지 분석프로그램인 옵티마스 6.5(Optimas 6.5, Bioscan)를 이용하여 뇌경색 비율(%)을 하기 수학식 1로 계산하였다. 이때, 교정된 뇌경색의 부피(㎣)는 하기 수학식 2로 계산하였다.

[72] [수학식 1]

[73] 뇌경색 비율(%) = (A-B/A)×100

[74] A: 정상 좌반구의 부피(㎣)

[75] B: 교정된 뇌경색의 부피 (㎣)

[76] [수학식 2]

[77] 교정된 뇌경색의 부피(㎣) = (정상 좌반구의 부피)-(손상 반구의 정상 부위 부피)

[78] **<1-3> Clinoleic20%, SMOFlipid20%, 올레산 및 올레산나트륨 용액의 투여**

[79] 허혈 유발 직후 실시예로서 Clinoleic20%® (지방산 기준) 200 mg/kg, SMOFlipid20%® (지방산 기준) 500 mg/kg, 비교예로서 올레산 100 mg/kg, 올레산나트륨 용액 3 mg/kg의 농도로 랫트 체중 100 g당 0.3 ㎖씩의 부피로 정맥 투여하였으며, 대조군은 같은 부피의 생리식염수를 투여하였다.

[80] **<1-4> 뇌신경 보호 효과 확인**

[81] Clinoleic20%®, SMOFlipid20%®,올레산 및 올레산나트륨 용액 각각의 뇌조직 및 뇌신경세포 보호 효과를 측정한 결과, 대조군에 비하여 상기를 각각 투여한 군들은 신경세포가 사멸되어 TTC로 염색되지 않은 부위의 면적이 적었고, 신경세포가 손상되지 않아 TTC로 염색된 흑적색 부위의 면적이 넓은 것을 알 수 있었다. 참고로, TTC로 뇌조직을 염색하면 손상으로 인하여 조직이 사멸한 부위는 염색이 되지 않아 흰색으로 나타나며, 정상 부위의 조직은 염색이 되어 흑적색으로 나타난다(도 1).

[82] 중대뇌동맥 폐쇄로 유발한 뇌신경세포 사멸에 대한 보호 작용을 평가한 결과 모든 투여군에서 유의적인 효능이 나타났으나, 특히 Clinoleic20%® 투여군에서 47%의 높은 뇌신경 보호 효과가 나타났다($p<0001$)(도 2)

[83] **<실험예 2> 안전성 확인 - 개체 사망률 확인**

[84] 모든 투여군에서 퇴행성 뇌질환 유발 직후, 투여한 후부터 희생하기 전까지 사망한 동물 수를 측정하여 사망률을 계산하였다.

[85] 하기 표 1은 중대뇌동맥폐쇄모델에서 대조군 및 실험군에서 사망률을 나타낸 표이다.

[86] [표 1]

[87]

군	투여한 동물 수	사망한 동물 수	사망률
올레산	116	21	18.1%
올레산나트륨	37	8	21.6%
Clinoleic20%	114	5	4.3%
SMOFlipid20%	21	0	0%

[88] 표 1에 나타낸 바와 같이 뇌경색유발 랫트에 올레산을 투여한 실험군의 경우, 투여를 받은 116마리 중 21마리가 사망하여 사망률 18.1%를 나타내었고, 올레산나트륨 용액 투여를 받은 37마리 중 8마리 가 사망하여 사망률이 21.6%로써 높게 나타났다. 반면, Clinoleic20%®투여군은 88마리 중 2마리가

사망하여 사망률 4.3%를 나타내었고, SMOFlipid20%® 투여군은 한 마리도 사망하지 않았다.

청구범위

[청구항 1] 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유, 대두유, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유를 포함하는 조성물.

[청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %, 및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함하는 조성물.

[청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유, 대두유, 난황 레시틴, 글리세롤 및 올레산나트륨을 포함하는 조성물.

[청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함하는 조성물.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 피크(Pick)병 및 크로이펠츠-야콥(Creutzfeld-Jacob)병으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 약학적 조성물.

[청구항 7] 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

[청구항 8] 제 7항에 있어서, 상기 건강기능식품은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %, 및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함하는 건강기능식품.

[청구항 9] 제 7항에 있어서, 상기 건강기능식품은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함하는 건강기능식품.

[청구항 10] 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄트리글리세라이드 및 정제어유로 구성된 군으로부터 선택한 2종 이상의 물질, 올리브유 및 대두유를 포함하는 조성물을 대상에 투여하여 뇌졸중 또는 퇴행성 뇌질환을 예방, 개선 또는 치료하는 방법.

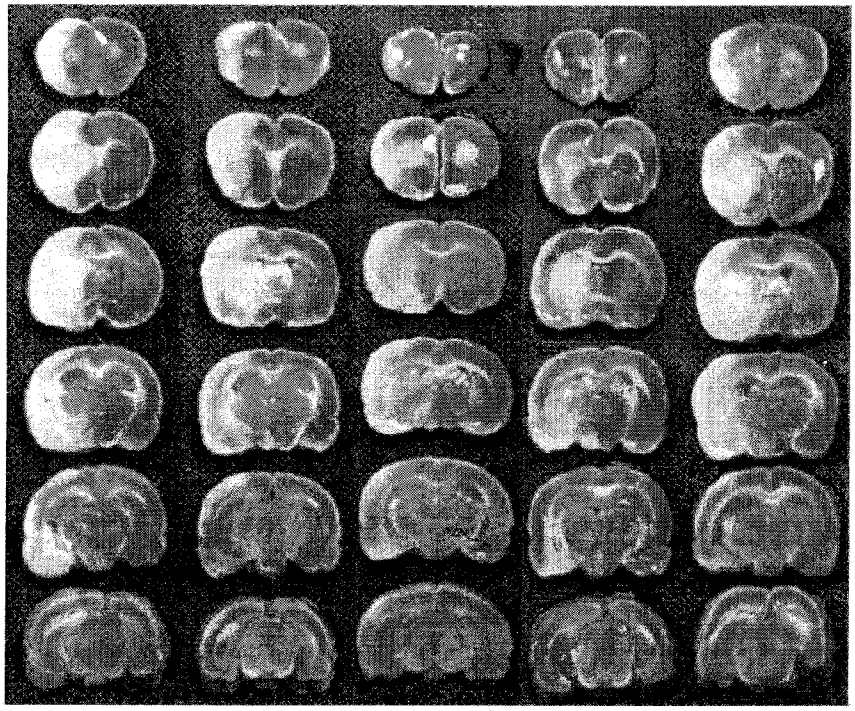
[청구항 11] 제 10항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유 0.1 내지 20 중량 %,

대두유 0.1 내지 20 중량 %, 중쇄트리글리세라이드 0.1 내지 20 중량 %, 및 정제어유 0.1 내지 10 중량 %를 포함하는 조성물인 방법.

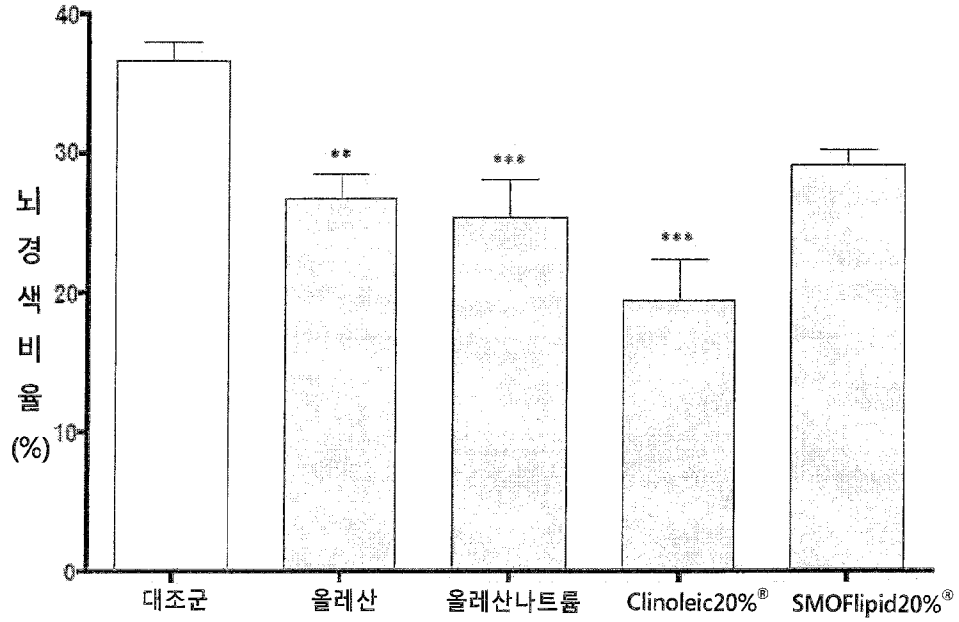
[청구항 12] 제 10항에 있어서, 상기 조성물은 올리브유 1 내지 50 중량 %, 대두유 0.1 내지 20 중량 %, 난황 레시틴 0.01 내지 5 중량 %, 글리세롤 2.25 중량 %, 및 올레산나트륨 0.01 내지 1 중량 %를 포함하는 조성물인 방법.

WO 2014/171583 PCT/KR2013/005301

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/005301

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 35/56(2006.01)i, A61K 35/60(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 35/56; A61K 31/201; A61K 31/19; A61K 31/185; A61P 25/28; A61K 31/20; A61K 38/21; A61K 35/60; A61K 31/41; A61P 25/00

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: lecithin of yolk, glycerol, sodium oleate, medium chain triglyceride, refined fish oil, olive oil, soybean oil, degenerative brain diseases, stroke

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011-133841 A2 (THE HENRY M. JACKSON FOUNDATION FOR THE ADVANCEMENT OF MILITARY MEDICINE, INC.) 27 October 2011 See claims 1, 7-10, 14; paragraph [0034].	1-9
Y	SAMIERI, C. et al., "Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence" Neurology. 2011, vol. 77, no. 5, pp. 418-425. See abstract, pages 423-424.	1-9
Y	KR 10-0756890 B1 (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY) 07 September 2007 See abstract, claims 1, 3, paragraphs [0018]-[0023].	4-5,9
A	US 2011-0044944 A1 (THEOHARIDES, T. C.) 24 February 2011 See abstract, claims 1, 7.	1-9
A	TOMSITS, E. et al., "Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: A randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition" Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2010, vol. 51, no. 4, pp. 514-521 See abstract, pages 518-520.	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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	Date of mailing of the international search report
30 DECEMBER 2013 (30.12.2013)	**30 DECEMBER 2013 (30.12.2013)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2013/005301

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10-12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10-12 pertain to a treatment method of the human, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2013/005301

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2011-133841 A2	27/10/2011	EP 2560633 A2	27/02/2013
		US 2013-0137770 A1	30/05/2013
		WO 2011-133841 A3	05/04/2012
KR 10-0756890 B1	07/09/2007	CN 101242823 A	13/08/2008
		CN 101242823 B	25/01/2012
		EP 1915142 A1	30/04/2008
		JP 04993515 B2	08/08/2012
		JP 2009-504725 A	05/02/2009
		US 2008-0227860 A1	18/09/2008
		US 8193245 B2	05/06/2012
		WO 2007-021061 A1	22/02/2007
US 2011-0044944 A1	24/02/2011	AU 2002-239841 A8	12/08/2002
		CN 1536382 A	13/10/2004
		EP 1122906 A2	08/08/2001
		EP 1122906 A3	09/11/2005
		EP 1365777 A2	03/12/2003
		EP 1365777 B1	19/04/2006
		EP 2229056 A1	22/09/2010
		EP 2282734 A2	16/02/2011
		JP 2001-274823 A	05/10/2001
		JP 2004-309648 A	04/11/2004
		US 2001-0021049 A1	13/09/2001
		US 2002-0176902 A1	28/11/2002
		US 2003-0099732 A1	29/05/2003
		US 2003-0104087 A1	05/06/2003
		US 2003-0104088 A1	05/06/2003
		US 2003-0113392 A1	19/06/2003
		US 2003-0232100 A1	18/12/2003
		US 2004-0005355 A1	08/01/2004
		US 2004-0043087 A1	04/03/2004
		US 2004-0180106 A1	16/09/2004
		US 2004-0238979 A1	02/12/2004
		US 2005-0042312 A1	24/02/2005
		US 2005-0220908 A1	06/10/2005
		US 2005-0220909 A1	06/10/2005
		US 2006-0013905 A1	19/01/2006
		US 2007-0077317 A1	05/04/2007
		US 2007-0141187 A1	21/06/2007
		US 2008-0153761 A1	26/06/2008
		US 2009-0148543 A1	11/06/2009
		US 2013-028864 A1	31/01/2013
		US 6624148 B2	23/09/2003
		US 6635625 B2	21/10/2003
		US 6641806 B2	04/11/2003
		US 6645482 B2	11/11/2003
		US 6689748 B1	10/02/2004
		US 6984667 B2	10/01/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2013/005301

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		US 7054558 B2	30/05/2006
		US 7115278 B2	03/10/2006
		US 7759307 B2	20/07/2010
		US 7799766 B2	21/09/2010
		US 7906153 B2	15/03/2011
		US 7923043 B2	12/04/2011
		US 8268365 B2	18/09/2012
		WO 2009-076353 A1	18/06/2009
		WO 2009-137510 A2	12/11/2009

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/005301

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 35/56(2006.01)i, A61K 35/60(2006.01)i, A61K 31/41(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 35/56; A61K 31/201; A61K 31/19; A61K 31/185; A61P 25/28; A61K 31/20; A61K 38/21; A61K 35/60; A61K 31/41; A61P 25/00

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: 난황 레시틴, 글리세롤, 올레산나트륨, 중쇄 트리글리세라이드, 정제어유, 올리브유, 대두유, 퇴행성 뇌질환, 뇌졸중

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WO 2011-133841 A2 (THE HENRY M. JACKSON FOUNDATION FOR THE ADVANCEMENT OF MILITARY MEDICINE, INC.) 2011.10.27 청구항 1, 7-10, 14; 단락 [0034] 참조.	1-9
Y	SAMIERI, C. 외 7명, `Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence` Neurology. 2011, 77권, 5호, 페이지 418-425. 요약, 페이지 423-424 참조.	1-9
Y	KR 10-0756890 B1 (경희대학교 산학협력단) 2007.09.07 요약, 청구항 1, 3, 단락 [0018]-[0023] 참조.	4-5,9
A	US 2011-0044944 A1 (THEOHARIDES, T. C.) 2011.02.24 요약, 청구항 1, 7 참조.	1-9
A	TOMSITS, E. 외 5명, `Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: A randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition` Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2010, 51권, 4호, 페이지 514-521 요약, 페이지 518-520 참조.	1-9

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 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	국제조사보고서 발송일
2013년 12월 30일 (30.12.2013)	2013년 12월 30일 (30.12.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
최승희
전화번호 +82-42-481-8740

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/005301

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 10-12
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제10항 내지 제12항은 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT조약 제17조(2)(a)(i) 및 규칙39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2013/005301

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2011-133841 A2	2011/10/27	EP 2560633 A2	2013/02/27
		US 2013-0137770 A1	2013/05/30
		WO 2011-133841 A3	2012/04/05
KR 10-0756890 B1	2007/09/07	CN 101242823 A	2008/08/13
		CN 101242823 B	2012/01/25
		EP 1915142 A1	2008/04/30
		JP 04993515 B2	2012/08/08
		JP 2009-504725 A	2009/02/05
		US 2008-0227860 A1	2008/09/18
		US 8193245 B2	2012/06/05
		WO 2007-021061 A1	2007/02/22
US 2011-0044944 A1	2011/02/24	AU 2002-239841 A8	2002/08/12
		CN 1536382 A	2004/10/13
		EP 1122906 A2	2001/08/08
		EP 1122906 A3	2005/11/09
		EP 1365777 A2	2003/12/03
		EP 1365777 B1	2006/04/19
		EP 2229056 A1	2010/09/22
		EP 2282734 A2	2011/02/16
		JP 2001-274823 A	2001/10/05
		JP 2004-309648 A	2004/11/04
		US 2001-0021049 A1	2001/09/13
		US 2002-0176902 A1	2002/11/28
		US 2003-0099732 A1	2003/05/29
		US 2003-0104087 A1	2003/06/05
		US 2003-0104088 A1	2003/06/05
		US 2003-0113392 A1	2003/06/19
		US 2003-0232100 A1	2003/12/18
		US 2004-0005355 A1	2004/01/08
		US 2004-0043087 A1	2004/03/04
		US 2004-0180106 A1	2004/09/16
		US 2004-0238979 A1	2004/12/02
		US 2005-0042312 A1	2005/02/24
		US 2005-0220908 A1	2005/10/06
		US 2005-0220909 A1	2005/10/06
		US 2006-0013905 A1	2006/01/19
		US 2007-0077317 A1	2007/04/05
		US 2007-0141187 A1	2007/06/21
		US 2008-0153761 A1	2008/06/26
		US 2009-0148543 A1	2009/06/11
		US 2013-028864 A1	2013/01/31
		US 6624148 B2	2003/09/23
		US 6635625 B2	2003/10/21
		US 6641806 B2	2003/11/04
		US 6645482 B2	2003/11/11
		US 6689748 B1	2004/02/10
		US 6984667 B2	2006/01/10

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2013/005301

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 7054558 B2	2006/05/30
		US 7115278 B2	2006/10/03
		US 7759307 B2	2010/07/20
		US 7799766 B2	2010/09/21
		US 7906153 B2	2011/03/15
		US 7923043 B2	2011/04/12
		US 8268365 B2	2012/09/18
		WO 2009-076353 A1	2009/06/18
		WO 2009-137510 A2	2009/11/12