



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0107597
(43) 공개일자 2022년08월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/10 (2022.01) A23K 20/116 (2016.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2022.01)
A23K 20/116 (2016.05)
- (21) 출원번호 10-2021-0010390
- (22) 출원일자 2021년01월25일
심사청구일자 2021년01월25일
- (71) 출원인
한국과학기술연구원
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
- (72) 발명자
박기덕
서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
박중현
서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
김현정
서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
- (74) 대리인
특허법인한얼

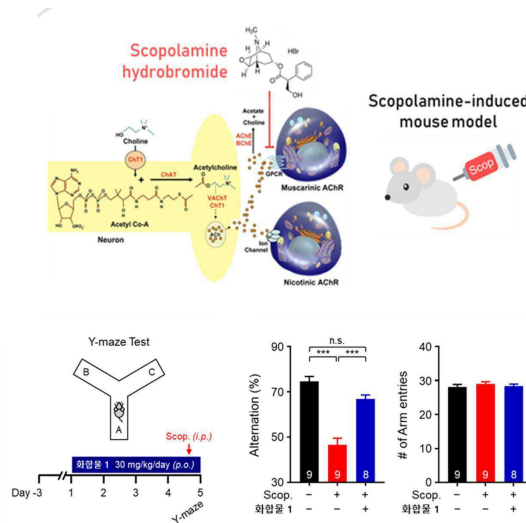
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 인지 장애 예방 또는 개선용 조성물

(57) 요약

본 발명은 (E)-4-(3-(4-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰닐)페녹시)프로필)몰포린 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 인지 장애 예방, 개선, 또는 치료 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

- A61K 31/5377 (2013.01)
- A61P 25/28 (2018.01)
- A23V 2002/00 (2013.01)
- A23V 2200/322 (2013.01)
- A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|-------------|--------------------------|
| 과제고유번호 | 1711121937 |
| 과제번호 | CRC-15-04-KIST |
| 부처명 | 과학기술정보통신부 |
| 과제관리(전문)기관명 | 국가과학기술연구회 |
| 연구사업명 | 미래선도형 융합연구사업 |
| 연구과제명 | 교세포의 반응성 조절을 통한 치매치료제 개발 |
| 기여율 | 1/2 |
| 과제수행기관명 | 한국과학기술연구원 |
| 연구기간 | 2019.12.01 ~ 2020.11.30 |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|-------------|---|
| 과제고유번호 | 1711081977 |
| 과제번호 | 2018M3A9C8016849 |
| 부처명 | 과학기술정보통신부 |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단 |
| 연구사업명 | 바이오. 의료기술개발(R&D) |
| 연구과제명 | S1P1 수용체의 편향적 리간드 기반 차세대 다발성 경화증 치료 후보물질 개발 |
| 기여율 | 1/2 |
| 과제수행기관명 | 한국과학기술연구원 |
| 연구기간 | 2019.01.01 ~ 2019.12.31 |

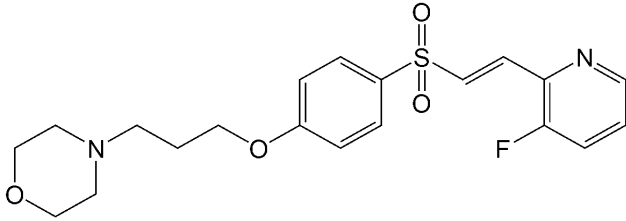
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 염산염의 형태인 것인, 식품 조성물.

청구항 3

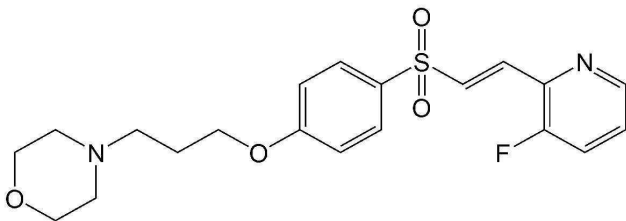
제1항에 있어서,

상기 인지 장애는 경도 인지 장애인 것인, 식품 조성물.

청구항 4

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 개선용 사료 조성물:

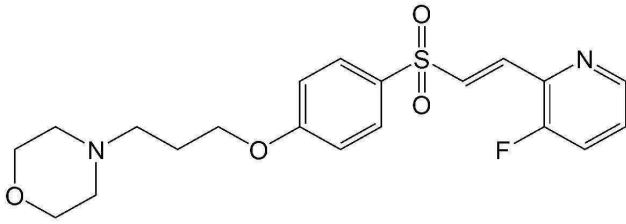
[화학식 1]



청구항 5

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (E)-4-(3-(4-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰일)페녹시)프로필)몰포린 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 인지 장애 예방, 개선, 또는 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 최근 다양한 원인에 의한 기억력 감퇴 및 인지기능 손실 질환의 발병률이 크게 증가하고 있다. 예컨대, 고령화에 따른 인지 장애를 포함하여, 외상 후 스트레스는 물론 다양한 질환으로 인한 인지기능 손실 질환이 급격히 증가하고 있다. 특히, 최근 코로나19와 같은 바이러스 감염 후 완쾌되었다 하더라도 인지 기능 장애를 수반하는 브레인 포그(brain fog) 현상 등의 후유증을 호소하는 사례가 보고되어 큰 문제로 대두되고 있다. 그러나 이와 같은 인지 장애에 대한 근원적인 치료제나 예방약은 개발되어 있지 않고, 단지 단기적으로 증상만 완화시키는 대증요법제만 시장에 출시되어 있는 상황이다.

[0004] 현재 시판중인 인지 기능 개선 치료제로는 타크린(TACKRIN[®], Warner-Lambert사), 아리셉트(ARICEPT[®], Eisai사) 및 엑셀론(EXELON[®], Novartis사) 등이 있다. 그러나 이들 약의 작용기전은 아세틸콜린에스테라제를 억제함으로써 시냅스 내의 신경신호 전달물질인 아세틸콜린 농도를 증가시켜 인지 기능을 단기적으로 개선하는 것이다.

[0005] 최근에 많은 글로벌 제약회사에서 막대한 개발비를 투자하여 고령화 사회의 사회 문제 해결을 위한 인지 개선 치료제 개발에 박차를 가하고 있으나 현재까지 승인 약물이 없는 실정이다.

[0007] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 인지 장애의 발병 기전을 연구하여 이를 근본적으로 차단함으로써 인지 장애를 예방 또는 치료할 수 있는 물질을 발굴하고자 예의 연구 노력한 결과, (E)-4-(3-(4-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰일)페녹시)프로필)몰포린이 인지 장애 치료에 우수한 효과를 나타냄을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

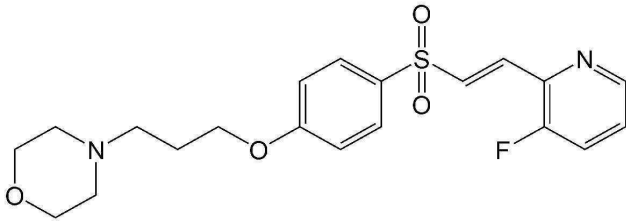
[0009] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2127407호(2020.02.26).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 하나의 목적은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다:

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인지 장애 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.

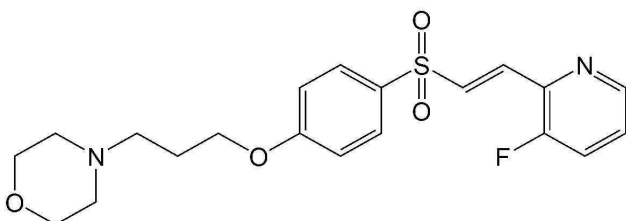
[0018] 또한, 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 통상의 실험만을 사용하여 본 발명에 기재된 본 발명의 특정 양태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있다. 또한, 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0019] 아울러, 본 발명의 명세서 전체에 있어서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0021] 이하, 본 발명을 보다 자세히 설명한다.

[0023] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애(cognitive impairment) 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다:

[0024] [화학식 1]



[0025]

[0027] 상기 화학식 1의 화합물은 (E)-4-(3-(4-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰닐)페녹시)프로필)몰포린((E)-4-(3-(4-(2-(3-fluoropyridin-2-yl)vinylsulfonyl)phenoxy)propyl)morpholine)의 IUPAC 명을 갖는 화합물이다.

[0028] 상기 화합물의 구체적인 약리활성에 대해서는 아직 연구가 진행 중이나, 직접적으로 인지 장애의 예방 및 치료

효과를 갖는지 여부에 대해서는 밝혀진 바가 없다.

- [0030] 본 발명의 식품 조성물에 유효성분으로 함유되는 상기 화학식 1의 화합물은 식품학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 상기 염으로는 식품학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "식품학적으로 허용가능한 염"이란 개체에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 상기 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0031] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 몰중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- [0032] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만테르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0033] 또한, 염기를 사용하여 식품학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0034] 본 발명의 화합물의 식품학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 식품학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 식품학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [0035] 또한, 상기 화합물은, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물을 제한없이 포함한다. 상기 화합물의 용매화물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0036] 나아가, 상기 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 결정 형태로 제조될 경우 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 상기 화합물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.
- [0037] 구체적으로, 본 발명의 식품학적 조성물에 포함되는 화학식 1의 화합물은 염산염의 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 한편, 본 발명의 식품 조성물에 사용되는 (E)-4-(3-(4-(2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰일)페녹시)프로필)몰포린 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염의 획득 방법에 특별히 한정되지 않으며, 당업계에 공지된 방법으로 화학적으로 합성하거나, 시판되는 물질을 사용할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 용어, "인지 장애(cognitive impairment 또는 cognitive disorder)"는 고령화에 따른 기억력 및 인지 기능의 감퇴를 동반하는 질환을 포괄적으로 지칭하는 것으로, 인지 기능 장애라고도 한다. 이는 신경계의 일부에서 신호전달능력이 저해되어 발생하는 것으로, 신체적(physical), 정신적(mental), 때로는 정신과적(psychiatric) 문제를 포함한 넓은 범위의 징후 및 증상을 유발할 수 있다. 구체적인 임상적 발현 징후는 기억

력 손실, 인지 능력 상실, 감각 증상 장애, 및 정서 질환을 포함할 수 있다.

- [0041] 구체적으로, 노화에 따른 인지 기능 감퇴에 '양성노인건망증(benign senescent forgetfulness)', '노화에 의한 기억저하(age-associated memory impairment', '노화에 의한 인지기능저하(age-associated cognitive decline)', '인지저하는 있지만 치매는 아닌 상태(cognitive impairment-no dementia, CIND)'와 같은 용어를 사용하여 왔다. 이들 용어는 정상 노화과정에 수반되는 기억기능 저하부터 치매진단단계에 해당하는 인지장애까지 포함하는 포괄적인 개념으로 알츠하이머나 파킨슨병, 치매와는 구별된다. 이들 용어는 노화 또는 노인의 인지 기능 변화에 국한하여 사용되나, 최근 DSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition)에서 제시한 신경 인지 장애(neurocognitive disorder, NCD)는 모든 연령에서 다양한 원인에 의해 발생한 후천적인 인지 저하를 포괄적으로 의미한다. 상기 신경 인지 장애는 인지 장애 정도에 따라, 독립적인 일상생활능력에 지장이 있고 치매 개념을 포함하는 중증신경인지장애(major NCD)와 예전보다 노력과 보완이 더 많이 필요하지만 아직 독립생활이 가능한 경증 신경 인지 장애(mild NCD)로 분류하며 경증 신경 인지 장애는 전형적인 경도 인지 장애의 개념과 같다. 경도 인지 장애는 정상과 치매를 연결하는 인지기능 연장선에서 중간 단계에 해당하며 기본개념은 '인지기능 감퇴가 예상보다 심하지만 치매라고 할 정도는 아닌 상태'이다. 경도 인지 장애와 치매의 구분은 인지 기능 저하가 기능적인 장애를 초래할 정도로 심한 지에 따라 결정된다. 경도인지장애는 치매로 진행할 가능성이 상대적으로 높고 경도 인지 장애 연구를 통해 치매 발생 진단단계에서 치매 발병 이전에 대한 통찰력을 제공할 수 있다는 점에서 임상적으로 중요하다. 특히, 노령 인구에서 정상인에서 치매 발생율은 1 내지 2%인데 비해 경도 인지 장애를 가진 환자에서의 치매 발생율은 10 내지 15%에 달하며, 6년 장기 추적 결과 80%가 치매로 진행되었다. 이와 같이 경도 인지 장애는 정상인에 비해 인지 저하가 빠르고 치매로 진행할 가능성이 높으므로 예방하거나 이미 발병하였을 경우 빠르게 진단하고 치료하는 것이 중요하다.
- [0042] 그러나 경도 인지 장애로 진단되었다고 해서 모두 치매로 진행되는 것은 아니다. 경도인지장애는 임상양상과 원인이 매우 다양하여 이질적인 질환이다. 기억장애 유무에 따라 기억상실형(amnestic MCI)과 비기억상실형(non-amnestic)으로 분류하며 손상된 영역의 수에 따라 다시 단일영역과 다영역으로 구분할 수 있다. 이중 기억상실형 경도 인지 장애는 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 높으며, 비기억상실형 경도 인지 장애는 레비소체치매나 전두측두엽변성 같은 비알츠하이머성 치매로 진행할 가능성이 높다.
- [0043] 따라서, 경도 인지 장애를 진단하고 치료하는 것은 중요하다. 경도인지장애는 원인이나 임상양상이 매우 다양하므로, 진단을 위해서는 인지기능, 일상생활능력 또는 도구일상생활능력, 복용약물, 신경 또는 정신기능, 검사실 검사를 포함한 종합적인 평가를 통하여 정상 노화 또는 치매와 경도 인지 장애를 구분하고 우울증이나 다른 질환에 의한 가역적인 경도 인지 장애가 아닌 지 확인할 필요가 있다.
- [0044] 그러나, 현재까지 경도 인지 장애에 효과가 입증된 약물은 보고된 바 없다. 알츠하이머 등의 치매에 치료 효과가 있는 것으로 알려진 콜린에스테라아제 억제제의 경우 경도 인지 장애가 1 내지 3년 안에 치매로 진행되는 것에 대한 위험을 낮추지 못하였을 뿐만 아니라 단기간(12개월 미만) 인지 기능 개선 효과도 뚜렷하지 않았으며 일부 메타분석 연구에 의하면 오히려 부작용의 위험성이 높았다. 다른 알츠하이머 치료제인 메만틴(memantine) 역시 경도 인지 장애에 대해서는 예방 또는 치료 효과를 나타내지 못하였다.
- [0045] 본 발명의 조성물로 예방 또는 개선할 수 있는 인지 장애는 경도 인지 장애일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0047] 본 발명의 구체적인 실시예에서는, 행동실험 및 수동회피 실험을 통해, 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 스코폴라민 유도 인지 장애 모델 마우스에 투여하였을 때, 약물 비투여 대조군에 비해 인지 기능 회복이 촉진되고, 기억력이 향상되어 정상군과 유사한 수준까지 개선되는 것을 확인하였다(도 1). 이는 본 발명의 조성물이 인지 장애에 의한 기능 저하를 예방 또는 개선할 수 있음을 나타낸다.
- [0049] 본 발명의 용어, "예방"이란 본 발명의 식품 조성물을 이용하여 인지 장애의 발생, 진행 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "개선"이란 본 발명의 식품 조성물을 이용하여 상기 질환이 의심되거나 발병된 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0051] 본 발명에 따른 식품 조성물은 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명

의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있다.

[0052] 본 발명의 식품 조성물에서 포함할 수 있는 필수 성분으로 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염의 함유 외에는 다른 성분에는 제한이 없으며 통상의 식품과 같이 여러 생약추출물, 식품 보조 첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0053] 또한, 상기 식품 보조 첨가제는 당업계에 통상적인 식품 보조 첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제 등을 포함한다.

[0054] 상기 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외에 향미제로서 천연 향미제(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.

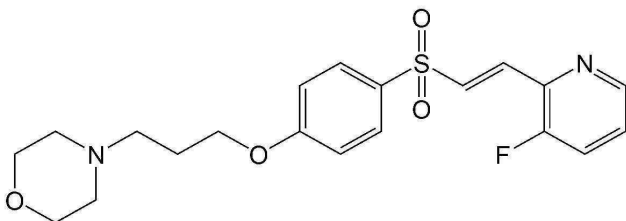
[0055] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0056] 본 발명에서 상기 식품 조성물은 건강기능식품 및 건강보조식품 등을 포함한다.

[0057] 상기 건강 기능(성) 식품(functional food)이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및/또는 가공한 식품으로서, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능(성)"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 이상과 같이 인체에 유용한 성분을 포함하는 식품으로서 식약처가 그 기능과 안정성을 인정한 식품을 건강기능식품이라 하며, 이의 식약처의 허가를 받지 않았으나, 인체에 유리한 효과를 갖는 식품으로 여겨지는 것을 건강(보조)식품이라 구분한다. 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나다.

[0059] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 사료학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다:

[0060] [화학식 1]



[0061] 상기 "인지 장애", "예방", 및 "개선"은 상기에서 설명한 바와 같다.

[0063] 또한, 본 발명의 용어, "사료학적으로 허용 가능한 염"은 전술한 식품학적으로 허용 가능한 염과 동일하게 정의될 수 있다.

[0064] 본 발명의 용어, "사료"는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다.

[0065] 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있

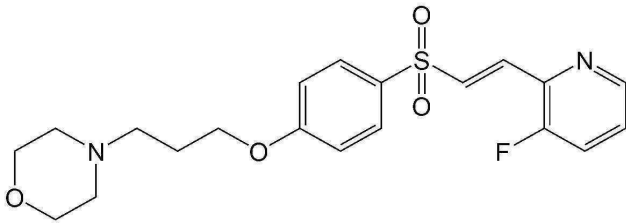
다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[0066] 본 발명의 사료는 분말 사료, 고형 사료, 모이스트 펠릿 사료, 드라이 펠릿 사료, EP(Extruder Pellet) 사료, 날떡이 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본 발명의 사료용 조성물은 품질 저하를 방지하기 위하여 첨가하는 결합제, 유화제, 보존제 등이 있을 수 있으며, 상기 사료용 조성물은 사료 첨가제를 포함할 수 있다. 효용 증대를 위하여 사료에 첨가하는 아미노산제, 비타민제, 효소제, 향미제, 비단백질태질소화합물, 규산염제, 완충제, 추출제, 올리고당 등이 있을 수 있다. 그 외에도 사료 혼합제 등을 추가로 포함할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0069] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 인지 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0070] [화학식 1]



[0071]

[0072] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인지 장애 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0073] 본 발명의 인지 장애 예방 또는 치료 방법은 재활훈련과 병행할 수 있다.

[0074] 상기 "인지 장애", 및 "예방"은 상기에서 설명한 바와 같다.

[0075] 또한, 본 발명의 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 전술한 식품학적으로 허용 가능한 염과 동일하게 정의될 수 있다.

[0076] 본 발명의 용어, "치료"란 본 발명의 약학적 조성물의 투여로 인지 장애의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0077] 본 발명의 구체적인 일 구현예에서, 상기 치료는 인지 장애 징후의 감소 또는 완화, 상기 질병의 정도의 축소, 질병의 지연 또는 완행(slowing), 질병 상태의 일시적 완화(palliation) 또는 안정화, 및 그 외 이로온 결과를 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본 발명의 용어, "개체"란, 인지 장애가 발병하였거나 발병할 수 있는, 인지 장애가 의심되는 개체로서, 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 이들 개체에게 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치료제와 병행하여 투여함으로써 시너지적인 효과를 나타낼 수 있다.

[0079] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 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, 폐내투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 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, 피로

아황산나트륨, 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.

[0080] 예컨대, 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있으며, 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0081] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.

[0082] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0083] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 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 위캡슐, 마크로콜, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.

[0084] 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있으며 활성 성분을 약 0.1 내지 75 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 50 중량%의 범위에서 함유할 수 있다. 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 대한 단위 제형은 약 10 내지 200 mg의 활성성분을 함유한다.

[0085] 이때, 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학 적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0086] 예컨대, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0087] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0089] 본 발명의 인지 장애 예방 또는 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 봉입시킬 수 있다.

[0090] 이에 따라, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있으며, 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하

거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [0091] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0092] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0093] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 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 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로세라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0094] 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있으며 활성 성분을 약 0.1 내지 75 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 50 중량%의 범위에서 함유할 수 있다. 약 50 내지 70 kg의 포유동물에 대한 단위 제형은 약 10 내지 500 mg의 활성성분을 함유한다.
- [0095] 이때, 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학 적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0096] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0097] 예컨대, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0099] 또한 본 발명의 약학적 조성물은 인지 장애의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다. 본 발명의 목적상, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 인지 장애의 치료에 통상적으로 사용되는 하나 이상의 추가적인 약물과 병용 투여될 수 있다.
- [0100] 본 발명에 따른 약학적 조성물을 인지 장애의 치료를 위해 투여하는 경우, 인지 장애의 치료 또는 예방에 효과가 있는 성분 및/또는 약제 1종 이상과 병용 및/또는 조합하여 투여할 수 있다. 이때 전술한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0101] 구체적으로 상기 병용 및/또는 조합 투여는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 상기 하나 이상의 추가적인 약물을 각각 동시, 순차적, 또는 역순으로 투여할 수 있으며, 적절한 유효량의 조합으로 동시에 투여하거나, 각각 별도의 용기에 보관한 후 동시, 순차적 또는 역순으로 병용 투여할 수 있다.

발명의 효과

- [0103] 본 발명의 조성물은 인지 장애로 인한 증상인 시공간적 인지 능력 및 기억력 저하를 현저히 회복시키는 효과를

나타내므로 인지 장애의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0105] 도 1 및 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 스코폴아민 유도 인지 장애 실험 동물 모델에서 행동실험을 통한 화합물 1의 투여에 의한 인지 기능 개선을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0108] 제조예 1: 투여 약물 준비

[0110] 투여 대상 약물인 (E)-4-(3-(4-((2-(3-플루오로피리딘-2-일)비닐설폰) 페녹시)프로필)몰포린 염산염(이하, **화합물 1**)을 본 발명자의 선행특허인 한국등록특허 제10-2127407호의 실시예 15에 기재된 방법으로 합성하여 준비하였다.

[0112] 실시예 1: 인지 장애 동물 모델을 이용한 행동 실험

[0114] 인지 장애 동물 모델 제작을 위해 스코폴아민을 사용하였다. 구체적으로, 마우스에 2 mg/kg 용량으로 스코폴아민을 복강주사하여 스코폴아민 유도 인지 장애 마우스 모델을 제작하였다. 상기 제조예 1에 따라 준비한 화합물 1을 하루 30 mg/kg 용량으로 5일 동안 경구투여 하고, 4일째 되는 날 추가로 스코폴아민을 처리하였다. 상기 실험 동물 모델 제작 방법을 도 1의 상단에 개략적으로 나타내었다.

[0115] 먼저, 스코폴아민 유도 인지 장애 모델 마우스에서 Y-미로(maze) 행동실험을 수행하고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1에 나타난 바와 같이, 정상군의 변경(alteration)은 70 내지 75%인데 반해, 인지 장애 마우스에서는 50% 이하로 현저히 낮아졌으나, 화합물 1을 처리한 실험군에서는 다시 70% 수준까지 증가하였다. 이는 화합물 1이 인지 기능 개선의 효능을 발휘함을 나타내는 것이다.

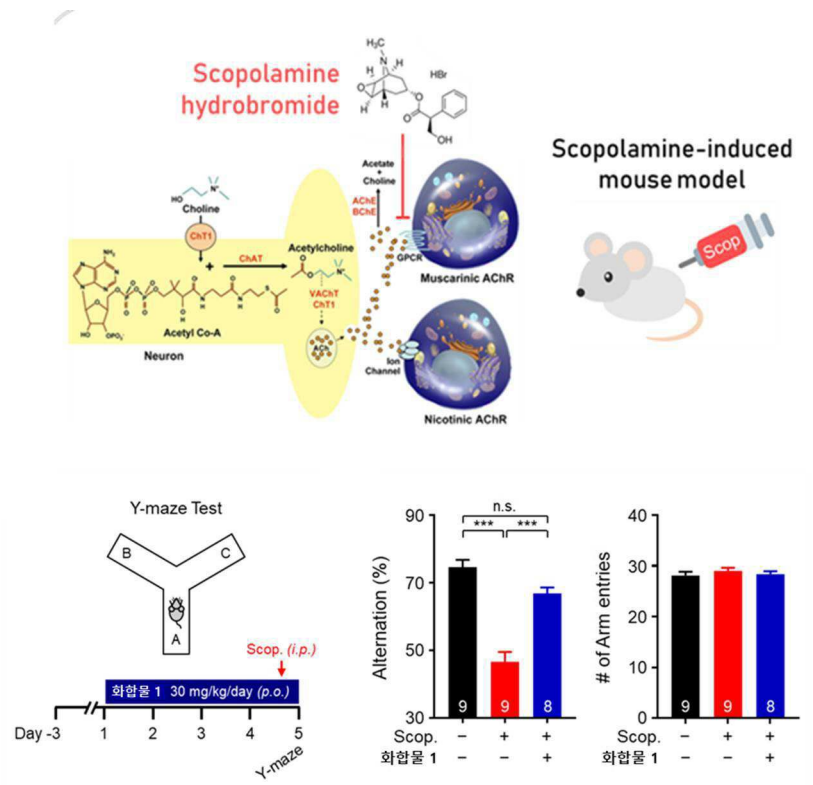
[0116] 나아가, 수동회피 실험을 통해 인지 장애 개선 효능을 추가로 검증하고, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 구체적으로, 정상군, 스코폴아민 유도 인지 장애 마우스 대조군 및 스코폴아민 유도 인지 장애 마우스에 화합물 1을 투여한 실험군을 밝은 방에 두고 관찰한 결과, 모든 군의 마우스는 빠른 시간 내에 어두운 방으로 이동하였으며, 이때, 어두운 방에 전기적 충격을 가하였다. 다음날 같은 실험을 반복하였을 때, 정상군은 어두운 방에서의 전기적 충격을 기억하고 오랜 시간 동안 어두운 방에 들어가지 않았으나, 스코폴아민 유도 인지 장애 마우스 대조군은 전일의 전기적 충격을 기억하지 못하고 수십초 안에 어두운 방으로 들어가는 것을 확인하였다. 반면, 스코폴아민 유도 인지 장애 마우스에 화합물 1을 투여한 실험군은 정상군과 유사하게 오랜 시간 어두운 방에 들어가지 않았으며, 이는 화합물 1의 투여에 의해 인지 장애가 개선되었음을 나타내는 것이다.

[0118] 종합적으로, 화합물 1의 투여는 인지 장애 모델에서 기억력 손실 및/또는 인지 기능을 개선하고, 발병을 지연시킬 수 있으므로, 화합물 1이 인지 장애 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 나타내는 것이다.

[0120] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

