



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0100838
(43) 공개일자 2018년09월12일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/4745</i> (2006.01) <i>A23L 33/10</i> (2016.01)
 <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 8/49</i> (2006.01)
 <i>A61Q 19/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/4745</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/10</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-0027140
 (22) 출원일자 2017년03월02일
 심사청구일자 없음</p> | <p>(71) 출원인
 인하대학교 산학협력단
 인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)</p> <p>(72) 발명자
 홍순선
 인천광역시 중구 서해대로 366 (신흥동3가)
 정경희
 인천광역시 중구 서해대로 366 (신흥동3가)
 김주영
 인천광역시 중구 서해대로 366 (신흥동3가)</p> <p>(74) 대리인
 김순용</p> |
|--|---|

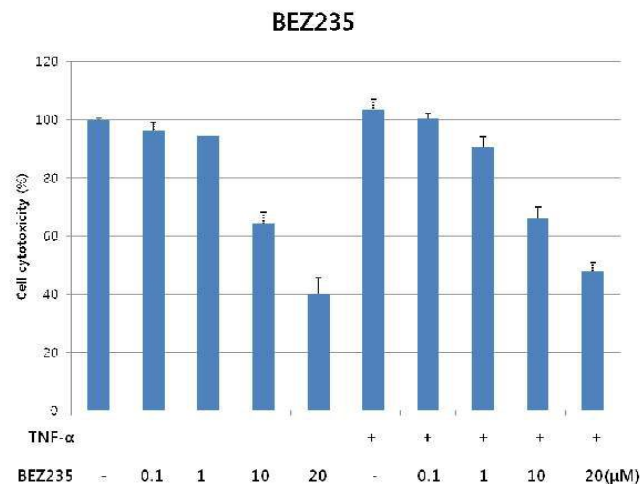
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 PI3K 및 mTOR에 대해 이중 저해 활성을 갖는 저해제, BEZ235는 관절염 세포의 증식을 감소시키는 효과가 우수하므로, 염증성 질환, 특히 관절염의 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 8/49 (2013.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015M3A9A8032178

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 바이오, 의료기술개발사업

연구과제명 Class II PI3K-gamma의 질환 타겟으로서의 검증

기 여 율 40/100

주관기관 인하대학교 산학협력단

연구기간 2015.07.31 ~ 2017.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2014M3C1A3051476

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 첨단융합기술개발사업

연구과제명 세포내 단백질 타겟 항체의 임상적 적용 기술

기 여 율 30/100

주관기관 인하대학교 산학협력단

연구기간 2016.03.01 ~ 2020.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2015M3A9C4075818

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 전통천연물기반유전자-동의보감사업

연구과제명 간질환 대사체 MCMT 바이오마커 발굴

기 여 율 30/100

주관기관 인하대학교 산학협력단

연구기간 2015.12.01 ~ 2018.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

PI3K(Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase) 및 mTOR(mammalian target of rapamycin)에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 저해제는 BEZ235, XL765, GDC0941, PX866 및 SF1126으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 염증성 질환은 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 염증성 장 질환, 복막염, 골수염, 봉소염, 채장염, 피부염, 알레르기, 아토피, 결막염, 치주염, 비염, 중이염, 인후염, 편도염, 폐렴, 위궤양, 위염, 크론병, 대장염, 치질, 통풍, 강직성 척추염, 류마티스 열, 루푸스, 섬유근통(fibromyalgia), 건선관절염, 골관절염, 건관절주위염, 건염, 건초염, 건주위염, 근육염, 간염, 방광염, 신장염, 쇼그렌 증후군(sjogren's syndrome), 다발성 경화증 및 염증성 피부질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 4

PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 5

PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물.

청구항 6

PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 류마티스 관절염은 만성 염증성 자가면역 질환으로 윤활막염과 이의 결과로 발생하는 뼈와 연골의 파괴를 특징으로 한다. 정확한 병인은 밝혀지지 않았으나 유전적 소인과 환경적인 자극이 자가면역 반응을 촉발하여 자가항체 생산을 유발하고 윤활막염이 발생하며, 이 과정에 많은 면역 세포와 시토카인이 서로 유기적 영향 관계를 가지면서 염증 반응을 악화시키며 결과적으로 인접한 연골과 뼈를 파괴하게 된다. 이러한 병인에 착안하여 개발된 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 저해제, 인터루킨(IL)-6 차단제 그리고 다양한 면역 세포 저해제와 같은 생물학적 제제의 도입으로 근 20년간 류마티스 관절염에 대한 치료는 획기적인 변화를 맞게 되었다. 기존의 항류마티스 제제에 불충분한 반응을 보이는 환자에게 우수한 임상적 효과를 보였고, 관절 파괴에 대한 뼈와 연골의 보호 효과를 나타내었으며, '임상적 관해'로 이르는 치료 목표를 위해 조기 진단과 초기의 적극적인 약물 병합요법이라는 치료 패러다임의 변화로 인해 류마티스 관절염의 분류 기준까지 바뀌게 되었다.
- [0003] 그러나 이러한 생물학적 제제에도 반응하지 않는 환자가 적지 않게 존재한다는 점, 감염이나 종양 위험성 등의 부작용, 주사를 이용해야 하는 투여 방법의 침습성과 불편성, 높은 약제 가격 등의 문제점을 안고 있다. 이에 비해 소분자 억제제(small molecular inhibitor)는 대부분 세포내 신호 전달 과정이나 케모카인과 수용체의 결합 작용을 억제하는 약물로, 대표적으로 Janus kinase (JAK) 저해제와 spleen tyrosinekinase (Syk) 저해제가 임상 사용의 승인을 받았거나 임상 연구가 거의 종료 단계에 있다. 이 약물들은 메토티렉세이트의 병합 투여 없이도 생물학적 제제에 버금가는 관절염 조절 효과를 보일 뿐 아니라, 경구 투여가 가능해 투여가 편리하고, 비교적 저렴한 비용으로 이러한 화합물의 생산이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 현재 S1P lyase 저해제인 LX3305와 케모카인 수용체 저해제인 CCX354-C 등의 소분자 억제제가 임상 연구 중에 있으며, 병인에 기초한 연구를 통해 지속적으로 새로운 약물들이 개발되고 있다.
- [0004] 이에, 세포내 신호 전달 물질 중 하나인 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)가 면역계를 조절하는 작용과 류마티스 관절염 병인에 관여하는 기전에 대해 알아보고, 이 물질에 대한 소분자 억제제가 이 질환 치료의 새로운 방법이 될 수 있음을 밝히고자 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명자들은 염증성 질환, 특히, 류마티스 관절염의 치료제를 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 PI3K 및 mTOR의 이중 저해 활성을 가지고 있는 저해제를 류마티스 관절염 세포인 MH7A 세포주에 처리하였을 때 관절염 세포의 생존율이 유의하게 감소되는 세포사멸 효과가 우수하게 달성됨을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0006] 따라서, 본 발명의 일 목적은 PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0007] 또한, 본 발명의 다른 목적은 PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0008] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0009] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 PI3K 및 mTOR 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0010] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.
- [0011] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분

으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [0012] 본 발명의 상기 저해제는 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 한, 임의의 저해제도 이용할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, BEZ235, XL765, GDC0941, PX866 및 SF1126으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상이며, 가장 바람직하게는 BEZ235이다.
- [0014] 본 발명의 상기 염증성 질환은 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 염증성 장 질환, 복막염, 골수염, 봉소염, 췌장염, 피부염, 알레르기, 아토피, 결막염, 치주염, 비염, 중이염, 인후염, 편도염, 폐렴, 위궤양, 위염, 크론병, 대장염, 치질, 통풍, 강직성 척추염, 류마티스 열, 루푸스, 섬유근통(fibromyalgia), 건선관절염, 골관절염, 건관절주위염, 건염, 건초염, 건주위염, 근육염, 간염, 방광염, 신장염, 쇼그렌 증후군(sjogren's syndrome), 다발성 경화증 및 염증성 피부질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상일 수 있으며, 가장 바람직하게는 류마티스성 관절염이다.
- [0015] 따라서, 본 발명의 조성물의 가장 큰 특징은 mTOR와 PI3K 모두를 동시에 억제하는 화합물인 저해제가 PI3K 및 mTOR 경로의 복수의 지점에서 작용을 하기 때문에, 염증성 질환, 특히 류마티스성 관절염의 치료에 효과적이라는 것이다.
- [0016] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명의 유효성분인 상기 저해제는 관절염 세포 성장 및 생존율을 감소 또는 억제시킴으로써 치료 효과를 나타낸다.
- [0017] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0018] 본 명세서에서 사용된 용어, "약학적으로 허용되는 담체"는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0019] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물의 1일 투여량은 0.0001-1000 mg/kg이다.
- [0022] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적 유효량을 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 용어, "약학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 투여되는 저해제의 양이 치료하고자 하는 질환인 염증성 질환의 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감하는 것을 의미한다. 따라서, 약학적 유효량은, (1) 염증성 질환의 진행속도를 역전시키거나 (2) 염증성 질환의 그 이상의 진행을 어느 정도 금지시키게 하는 것을 의미하며, (3) 염증성 질환과 관련된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감(바람직하게는, 제거)하는 효과를 가지는 양을 의미한다.
- [0024] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 조성물은 염증성 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 건강기능식품에 첨가될 수 있다. 본 발명에서, "건강기능식품"이란, 염증성 질환의 예방 및 개선, 생체방어, 면역, 병후의 회복 등 생체조절 기능을 가지는

식품을 말하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해해야한다.

- [0026] 본 발명의 조성을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0027] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강 식품을 모두 포함한다.
- [0028] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1g 이다.
- [0029] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0030] 본 발명의 식품 조성물은 상술한 저해제를 포함하기 때문에, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공한다.
- [0032] 상기 저해제에 대해서는 상기에서 설명한 바와 같으며, 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 조성물은 염증의 예방 또는 개선을 목적으로 의약품 조성물에 첨가할 수 있다.
- [0033] 본 발명에서 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 섬유, 고무제품 또는 이와 유사한 것, 인체에 대한 작용이 약하거나 인체에 직접 작용하지 아니하며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 감염형 예방을 위하여 살균, 살충 및 이와 유사한 용도로 사용되는 제제 중 하나에 해당하는 물품으로서, 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것 및 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적 영향을 줄 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것을 제외한 물품을 의미한다.
- [0034] 본 발명의 조성물을 의약품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성을 그대로 첨가하거나 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 의약품 조성물은 이에 제한되지는 않으나, 바람직하게는 소독청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 가습기 충전제, 마스크, 연고제 또는 필터충진제일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.
- [0037] 상기 화장료 조성물은, 예를 들면 용액, 겔, 고체 또는 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜), 비이온형의 소낭 분산제의

형태, 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 포말(foam)의 형태 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 제조될 수 있다.

[0038] 또한, 상기 화장품 조성물은 본 발명의 조성물에 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.

[0039] 본 발명의 화장품 조성물은 상술한 저해제를 포함하기 때문에, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

[0040] 본 발명에 따른 PI3K 및 mTOR에 대해 이중 저해 활성을 갖는 저해제, BEZ235는 관절염 세포의 증식을 감소시키는 효과가 우수하므로, 염증성 질환, 특히 관절염의 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 관절염이 유도된 MH7A세포에서 본 발명의 BEZ235에 의한 관절염 세포증식 억제활성을 MTT 분석법으로 측정한 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하, 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0043] 실시예 1. PI3K 및 mTOR 저해제가 염증성 질환에 미치는 효과

[0044] 본 발명자들은 PI3K 및 mTOR에 대하여 이중 저해 활성을 나타내는 저해제에 의한 염증성 질환의 치료 효과를 확인하기 위하여, 이중 저해제 중 BEZ235(NVP-BEZ235, Dactolisib)를 류마티스 관절염 활막 세포주인 MH7A에 처리하여 MTT 분석법으로 세포 생존율을 확인하였다.

[0045] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, BEZ235가 관절염 세포의 증식을 억제함으로써 관절염 세포를 효과적으로 사멸한다는 것을 확인하였다.

[0046] 즉, 본 발명의 PI3K 및 mTOR를 타겟으로 하는 억제제는, 관절염-특이 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0047] 하기에 본 발명의 조성물을 포함하는 약학조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0048] 제제예 1: 약학적 제제의 제조

[0049] 1-1. 산제의 제조

[0050] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 10 mg

[0051] 유당 1 g

[0052] 상기의 성분을 혼합하고, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

- [0053] 1-2. 정제의 제조
- [0054] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 10 mg
- [0055] 옥수수전분 100 mg
- [0056] 유당 100 mg
- [0057] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0058] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0059] 1-3. 캡슐제의 제조
- [0060] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 10 mg
- [0061] 옥수수전분 100 mg
- [0062] 유당 100 mg
- [0063] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0064] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0065] 1-4. 환의 제조
- [0066] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 10 mg
- [0067] 유당 1.5 g
- [0068] 글리세린 1 g
- [0069] 자일리톨 0.5 g
- [0070] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1 환 당 3 g이 되도록 제조하였다.
- [0071] 1-5. 과립의 제조
- [0072] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 10 mg
- [0073] 포도당 200 mg
- [0074] 전분 600 mg
- [0075] 상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.
- [0076] 제제예 2: 식품의 제조
- [0077] 본 발명의 화합물을 포함하는 식품들을 다음과 같이 제조하였다.
- [0078] 2-1. 밀가루 식품의 제조
- [0079] 본 발명의 PI3K 및 mTOR 이중 저해제 1 mg을 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.
- [0080] 2-2. 유제품(dairy products)의 제조

- [0081] 본 발명의 PI3K 및 mTOR 이중 저해제 1 mg을 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.
- [0082] 2-3. 선식의 제조
- [0083] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후, 분쇄기로 입도 60메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 썬서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60메쉬의 분말로 제조하였다. 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 PI3K 및 mTOR 이중 저해제를 하기 비율로 배합하여 제조하였다.
- [0084] 곡물류(현미 30중량%, 율무 15중량%, 보리 20중량%),
- [0085] 종실류(들깨 7중량%, 검정콩 8중량%, 검정깨 7중량%),
- [0086] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 (2중량%),
- [0087] 영지(0.5중량%),
- [0088] 지황(0.5중량%)
- [0089] 제제예 3: 음료의 제조
- [0090] 3-1. 건강음료의 제조
- [0091] PI3K 및 mTOR 이중 저해제 1 mg
- [0092] 구연산 1000 mg
- [0093] 올리고당 100 g
- [0094] 매실농축액 2 g
- [0095] 타우린 1 g
- [0096] 정제수를 가하여 전체 900 ml
- [0097] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.
- [0098] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [0099] 3-2. 야채주스의 제조
- [0100] 본 발명의 PI3K 및 mTOR 이중 저해제 1 mg을 토마토 또는 당근 주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 야채 주스를 제조하였다.
- [0101] 3-3. 과일 주스의 제조
- [0102] 본 발명의 PI3K 및 mTOR 이중 저해제 1 mg을 사과 또는 포도 주스 1,000ml에 가하여 건강 증진용 과일 주스를 제조하였다.
- [0103] 제제예 4: 화장품의 제조
- [0104] 본 발명의 화합물을 유효성분으로 함유하는 염증의 예방 또는 개선용 화장품으로 영양화장수, 크림, 에센스 등의 유화 제형의 화장품 및 유연화장수 등의 가용화 제형의 화장품을 제조하였다.

- [0105] 4-1. 유화 제형의 화장품 제조
- [0106] 표 1에 기재된 조성으로 유화제형의 화장품을 제조하였다. 제조 방법은 하기와 같다.
- [0107] 1) 1 내지 9의 원료를 혼합한 혼합물을 65~70℃로 가열하였다.
- [0108] 2) 10의 원료를 상기 단계 1)의 혼합물에 투입하였다.
- [0109] 3) 11 내지 13의 원료의 혼합물을 65~70℃로 가열하여 완전히 용해시켰다.
- [0110] 4) 상기 단계 3)을 거치면서, 상기 2)의 혼합물을 서서히 첨가하여 8,000 rpm에서 2~3분간 유화시켰다.
- [0111] 5) 14의 원료를 소량의 물에 용해시킨 후 상기 단계 4)의 혼합물에 첨가하고 2분간 더 유화시켰다.
- [0112] 6) 15 내지 17의 원료를 각각 평량한 후 상기 단계 5)의 혼합물에 넣고 30초간 더 유화시켰다.
- [0113] 7) 상기 단계 6)의 혼합물을 유화 후 탈기과정을 거쳐 25~35℃로 냉각시킴으로써 유화제형의 화장품을 제조하였다.

표 1

조성		유화제형 1	유화제형 2	유화제형 3
1	스테아린 산	0.3	0.3	0.3
2	스테알리 알코올	0.2	0.2	0.2
3	글리세릴 모노스테아레이트	1.2	1.2	1.2
4	밀납	0.4	0.4	0.4
5	폴리옥시에틸렌솔비탄 모노라우린산 에스테르	2.2	2.2	2.2
6	파라옥시안식향산 메틸	0.1	0.1	0.1
7	파라옥시안식향산 프로필	0.05	0.05	0.05
8	세틸에틸헥사노에이트	5	5	5
9	트리글리세라이드	2	2	2
10	사이클로메티콘	3	3	3
11	증류수	~100	~100	~100
12	농글리세린	5	5	5
13	트리에탄올아민	0.15	0.15	0.15
14	폴리아크릴산 중합체	0.12	0.12	0.12
15	색소	0.001	0.001	0.001
16	향	0.1	0.1	0.1
17	실시예 1의 화합물	0.01	0.1	1

- [0114]
- [0115] 4-2. 가용화 제형의 화장품 제조
- [0116] 표 2에 기재된 조성으로 가용화 제형의 화장품을 제조하였다. 제조 방법은 하기와 같다.
- [0117] 1) 2 내지 6의 원료를 1의 원료 (정제수)에 넣고 믹서를 이용하여 용해시켰다.
- [0118] 2) 8 내지 11의 원료를 7의 원료(알코올)에 넣고 완전 용해시켰다.
- [0119] 3) 상기 단계 2)의 혼합물을 상기 단계 1)의 혼합물에 서서히 첨가하면서 가용화시켰다.

표 2

조성		가용화 제형 1	가용화 제형 2	가용화 제형 3
1	정제수	~100	~100	~100
2	농글리세린	3	3	3
3	1,3-부틸렌글리콜	2	2	2
4	EDTA-2Na	0.01	0.01	0.01
5	색소	0.0001	0.0002	0.0002
6	실시에 1의 화합물	0.1	1	1
7	알코올(95%)	8	8	8
8	파라옥시안식향산 메틸	0.1	0.1	0.1
9	폴리옥시에틸렌 하이드로제네이 디트에스테르	0.3	0.3	0.3
10	향	0.15	0.15	0.15
11	사이클로메티콘	-	-	0.2

도면

도면1

