



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월08일

(11) 등록번호 10-1417201

(24) 등록일자 2014년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/385 (2006.01) A61K 31/122 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7015422

(22) 출원일자(국제) 2008년12월31일

심사청구일자 2010년07월12일

(85) 번역문제출일자 2010년07월12일

(65) 공개번호 10-2010-0098553

(43) 공개일자 2010년09월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/088660

(87) 국제공개번호 WO 2009/088939

국제공개일자 2009년07월16일

(30) 우선권주장

61/018,594 2008년01월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20020177558 A1*

US20060078549 A1*

US20030055099 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

마린 바이오 씨오., 엘티디.

미국 위스콘신 53705, 메디슨, 아파트먼트 씨, 유니버시티 하우스 5

(72) 발명자

소메야, 시니치

미국 위스콘신 53705, 메디슨, 아파트먼트 씨, 유니버시티 하우스 5

(74) 대리인

특허법인무한

전체 청구항 수 : 총 7 항

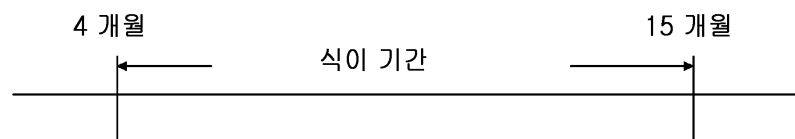
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 신경변성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 신경변성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 노인성 난청을 치료 및 예방하기 위한 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



연구 설계

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 3종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 노인성 난청의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 3종 이상의 화합물이 α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA) 및 코엔자임 Q10(CQ); α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA) 및 페닐알라닌(PA); 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA); 및 α -리포산(ALA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 3종 이상의 화합물이 α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)인 것인 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 투여로 인해 나선 신경절 세포의 소실이 예방되거나 감소되는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 약학적 조성물의 투여로 인해 나선 신경절 세포의 수준 감소를 예방하는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 3종 이상의 화합물을 포함하는, 노인성 난청의 예방 또는 개선용 식품.

청구항 12

α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 3종 이상의 화합물을 포함하는, 노인성 난청의 예방 또는 개선용 영양 보충제.

청구항 13

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 그의 전체내용이 본 원에 참고로 포함되는, 2008년 1월 2일 출원된 미국 가출원 제61/018,594호를 우선권으로 주장한다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본 발명은 신경변성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 노인성 난청을 치료 및 예방하기 위한 조성물을 제공한다.

배경기술

[0004] 연령 관련 청력 소실 또는 노인성 난청은 사회에 막대한 인도적 및 경제적 문제를 제기한다. 미국에서, 65 내지 75세 사이인 사람의 23% 및 75세가 넘는 사람의 40%가 노인성 난청을 앓고 있는 것으로 추정되고, 노인 집단이 증가함에 따라 이러한 질환으로 고통 받는 사람의 수는 현저히 증가할 것으로 예상된다(Someya et al., Neurobiol. Aging 20:1613 [2007]).

[0005] 노인성 난청은 대부분의 개인에게서 늙어감에 따라 점차적으로 나타나는 청력 소실이다. 청력 소실은 연령과 관련된 흔한 장애이다. 노인성 난청과 관련된 소실은 보통 아주 높은 음 또는 고주파 음에 대해 심하다.

[0006] 노인성 난청의 원인은 다양하다. 대개는, 나이가 들어감에 따라 내이내의 병리적 변화에 기인하여 생기지만, 노인성 난청은 또한 중이의 병리적 변화 또는 뇌에 이르는 신경로를 따른 복합적인 병리적 변화에 기인할 수 있다. 노인성 난청은 대개는 양쪽 귀에서 일어나 동등하게 영향을 미친다. 소실 과정은 점진적으로 진행되기 때문에, 노인성 난청이 있는 사람은 그의 청력이 감퇴되는 것을 깨닫지 못할 수도 있다. 노인성 난청이 있으면, 소리가 덜 명확하고, 음량이 더 적은 경우가 많다. 이에 따라 듣고 말을 이해하는 것이 어려워진다.

[0007] 감각신경 청력 소실은 내이 또는 청신경의 장애가 원인이다. 노인성 난청은 일반적으로 감각신경의 청력 장애이다. 이는 대개 내이의 점진적인 변화에 기인한다. 일상적인 교통음 또는 건설 공사, 시끄러운 사무실, 소음을 내는 장비 및 커다란 음악소리에 반복적으로 노출되는 누적 영향이 감각신경의 청력 소실을 야기할 수 있다. 감각신경의 청력 소실은 대개 털세포(내이의 감각 수용체) 소실에 기인한다. 이는 노화, 각종 건강 상태 및 일부 약물(아스피린 및 특정 항생제)의 부작용뿐 아니라 유전 인자의 결과로 발생할 수 있다.

[0008] 노인성 난청은 심장 질환, 고혈압, 당뇨병으로 인한 맥관(혈관과 관련한) 이상 또는 기타 순환 문제 때문에 귀로 가는 혈액 공급에 변화가 생겨 일어날 수 있다. 소실 정도는 경도, 중증도 또는 중증성일 수 있다.

[0009] 때때로 노인성 난청은 전도성 난청 장애로서, 음 감수성 상실이 외귀 및/또는 중귀의 이상에 기인함을 의미한다. 이러한 이상은 귀청(고막)의 기능 감소 또는 음파를 귀청으로부터 내이로 전달하는 중귀에 있는 세개의 소골 기능 감소를 포함할 수 있다.

[0010] 노인성 난청이 있는 사람들을 구제하려는 방법은 많이 있다. 일부 개인에게는 보청기가 추천될 수 있다. 청각 보조 장치가 특정 상황에서 청력을 더욱 향상시킬 수 있다. 이러한 장치의 일례는 내장된 전화기 증폭기이다. 또 다른 예는 라디오 등의 음파를 전달함으로써 보청기의 존재 또는 부재하에 음을 더 뚜렷하게 해 주는 FM 시스템이다. 독화법(말하는 것을 결정하기 위한 시각적 신호) 훈련이 대화나 발표에서 상대가 말하는 것을 더 잘 이해하도록 노인성 난청자에 도움을 줄 수 있다.

[0011] 그럼에도 불구하고, 노인성 난청을 위한 예방적 또는 치료적 개입이 아직 개발되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 발명은 신경변성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 노

인성 난청을 치료 및 예방하기 위한 조성물을 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 그밖의 다른 신경변성 질환이 치료된다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 영양 보충제, 식품 및 약학적 조성물, 및 신경변성 질환을 예방 또는 감소시키기 위해 이러한 제품들을 투여하기 위한 방법을 제공한다.

[0014] 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 α -리포산(ALA), 공액 리놀레산(CLA), 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA) 또는 그의 유도체, 모방체 또는 유사체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 신경변성 질환의 증상이 있는 개체에 증상이 감소되도록 하는 조건하에서 투여하는 것을 포함하여 신경변성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 화합물은 2종의 화합물(예: ALA 및 CLA; ALA 및 CQ; ALA 및 PA; CLA 및 CQ; CLA 및 PA; 또는 CQ 및 PA)이다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 화합물은 3종의 화합물(예: ALA, CLA, 및 CQ; ALA, CLA 및 PA; CLA, CQ 및 PA; 또는 ALA, CQ 및 PA)이다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 화합물은 ALA, CLA, CQ 및 PA이다. 일부 구체예에 있어서, 상기 임의의 것은 하나 이상의 추가의 성분(예컨대 보조제, 부형제, 약물, 영양 보충제, 담체 등)과 함께 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 신경변성 질환은 노인성 난청이다. 다른 구체예에 있어서, 신경변성 질환은 본원에 기술된 바와 같은 신경변성 질환이다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 화합물의 투여로 대상에서 나선 신경절 세포의 소실이 예방되거나 감소된다.

[0015] 본 발명은 또한 ALA, CLA, CQ 및 PA 또는 이들의 유도체, 모방체 또는 유사체로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 대상에서 신경변성 질환이 예방되도록 하는 조건하에 대상에 투여하는 것을 포함하여 신경변성 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 하나 이상의 화합물의 투여로 대상에서 나선 신경절 세포 수준의 감소가 예방된다,

[0016] 본 발명은 또한 ALA, CLA, CQ 및 PA 또는 이들의 유도체, 유사체 또는 모방체로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 식품을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 ALA, CLA, CQ 및 PA 또는 이들의 유도체, 유사체 또는 모방체로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 영양 보충제를 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 ALA, CLA, CQ 및 PA 또는 이들의 유도체, 유사체 또는 모방체로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하거나 이로 이루어진 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 본 발명의 추가의 구체예는 본원 명세서에 기재되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 본 발명의 구체예를 개발하는 과정에서 수행한 일부 실험의 연구 설계를 나타낸다.

도 2는 대조군, ALA, CLA, CQ 및 PA 마우스에 대한 평균 ABR 역치를 나타낸다.

도 3은 대조군, ALA, CQ 및 PA 마우스의 와우 기저 회전 현미경사진을 나타낸다.

도 4는 대조군, ALA, CQ 및 PA 마우스 와우의 평균 나선 신경절 세포 밀도를 나타낸다.

정의

본 발명의 이해를 돕기 위해, 이하 다수의 용어 및 문구가 정의된다:

본원 명세서에서 사용되는 용어 "대상"은 특정 치료를 받게 되는 인간, 인간 이외의 영장류, 설치류 등을 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 동물(예를 들면, 포유동물)을 의미한다. 전형적으로, 용어 "대상" 및 "환자"는 인간 대상과 관련하여 본원 명세서에서 상호호환적으로 사용된다.

본원 명세서에서 사용되는 용어 "인간 이외의 동물"은 설치류, 인간 이외의 영장류, 양, 소, 반추 동물, 토끼, 돼지, 염소, 말, 개, 고양이, 조류 등과 같은 척추동물을 포함하나 이들에 한정되지 않는 인간 이외의 모든 동물을 의미한다.

본원 명세서에서 사용되는 용어 "시험관내(*in vitro*)"는 인공 환경 및 인공 환경내에서 일어나는 과정 또는 반응을 가리킨다. 시험관내 환경은 시험관(test tube) 및 세포 배양으로 구성될 수 있으나 이들에 한정되지는 않는다. 용어 "생체내(*in vivo*)"는 자연 환경(예를 들면, 동물 또는 세포) 및 자연 환경내에서 일어나는 과정 또는 반응을 가리킨다.

용어 "시험 화합물" 및 "후보 화합물"은 신체 기능의 질환, 질병, 병 또는 장애(예: 청력 소실)를 치료하거나 예방하는데 사용하기 위한 후보가 되는 임의의 화학 물질, 약제, 약물 등을 의미한다. 시험 화합물은 공지 화합

물 및 잠재적인 치료 화합물을 둘 다 포함한다. 시험 화합물은 본 발명의 스크리닝 방법을 이용하여 스크리닝함으로써 치료적인 것으로 결정될 수 있다.

본 원 명세서에서 사용되는 용어 "샘플"은 그의 가장 넓은 의미로 사용된다. 어떤 의미에서, 이는 생물학적 및 환경 샘플뿐 아니라 임의의 공급원으로부터 얻은 검체 또는 배양물을 포함하고자 의도된다. 생물학적 샘플은 동물(인간 포함)로부터 얻을 수 있고, 유체, 고체, 조직 및 가스를 망라한다. 생물학적 샘플은 혈장, 혈청 등과 같은 혈액 산물을 포함한다. 환경 샘플은 표면 물질, 토양, 물, 결정 및 공업적 샘플과 같은 환경 물질을 포함한다. 그러나, 이러한 예시가 본 발명에 적용될 수 있는 샘플 타입을 한정하는 것으로 해석하여서는 안된다.

"가공 식품"은 인간 소비용으로 승인된 임의의 사전 포장된 식품을 의미한다.

본 원 명세서에서 사용되는 용어 "생리적으로 허용되는 담체"는 보통 유성 약제와 함께 사용되는 임의의 담체 또는 부형제를 가리킨다. 이러한 담체 또는 부형제에는 오일, 전분, 수크로스 및 락토스가 포함되나 이들에 한정되지는 않는다.

본 원 명세서에서 사용되는 용어 "경구 전달 비히클"은 캡슐제, 환제, 정제 및 시럽을 포함하나 이들에 한정되지 않는, 약제를 경구적으로 전달하기 위한 임의의 수단을 가리킨다.

본 원 명세서에서 사용되는 용어 "식품"은 인간, 반추 동물 이외의 동물 또는 반추 동물이 소비하기에 적합한 임의의 음식 또는 사료를 가리킨다. "식품"은 가공 및 포장 식품(예: 마요네즈, 샐러드 드레싱, 빵 또는 치즈 식품) 또는 동물 사료(예: 압축 및 펠렛화 된 동물 사료 또는 거친 혼합 사료)일 수 있다.

본 원 명세서에서 사용되는 용어 "모방체"는 화합물의 생리 효과를 표적 또는 모방하면서 리간드의 결합 또는 상호작용을 모방하는 소형 분자 화합물을 가리킨다. 예를 들어, 본 원 명세서에 기술된 화합물의 모방체는 화합물과 동일한 생리 효과(예를 들면, 신경변성 질환의 예방 또는 치료)를 가지는 소형 분자이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 발명의 상세한 설명

[0022] 본 발명은 신경변성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 구체예는 노인성 난청을 예방 및 치료하기 위한 조성물, 약학적 조성물, 식품, 영양 보충제 및 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0024] 본 발명을 개발하는 과정에서 수행한 실험에서는 다수의 식이 화합물에 대한 효과를 평가하고, 신경변성 질환을 예방 및 치료하는데 유용한 네가지 화합물(α -리포산(ALA), CLA, 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA))을 확인하였다. 예를 들어, 노인성 난청 모델로서 널리 사용되고 있고, 15 개월령에 지발성 연령 관련 청력 소실을 나타내며(Keithley et al., Hear Res. 188:21 [2004]), 12 개월령에 SGC 및 텔세포가 상당히 소실된(Keithley et al., [2004], 상동) C57BL/6 (B6) 마우스에서 실험을 수행하였다.

[0025] I. 치료 방법

[0026] 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 노인성 난청을 포함하나 이로만 한정되지 않는 신경변성 질환을 예방 및 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 원 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물을 환자에 투여함으로써, 화합물이 작용하여 질환 및 병태가 예방 및/또는 치료될 수 있다. 마찬가지로, 화합물의 유사체 또는 유도체가 환자에 투여될 수 있다. 노인성 난청은 주로 와우에 있는 텔세포 또는 신경 세포의 퇴행으로 일어난다. 본 발명이 특정 메카니즘으로 한정되는 것은 아니다. 실제로, 메카니즘을 이해하는 것이 본 발명을 실시하는데 필요하지 않다. 그렇기는하지만, ALA 및 CQ는 둘 다 항산화제이며, 이들은 본 원 명세서에 기술된 이점을 이루기에 충분한 수준으로 와우 세포를 산화 피해로부터 보호할 수 있을 것으로 판단된다. PA(L-페닐알라닌)는 L-티로신으로 전환된 다음에, L-DOPA로 전환되고, 이어서 와우내 신경전달에 필요한 도파민, 노르에피네프린(노르아드레날린) 및 에피네프린(아드레날린)으로 더 전환될 수 있다. 칼로리 제한(CR)은 포유동물에서 노인성 난청을 완벽하게 예방한다(Someya et al., [2007], 상동). CR 마우스는 마른 상태로 있고 젊은 마우스와 동일한 수준으로 체중을 유지한다. CLA는 체중 감소 유도체이고, 따라서 CR과 유사한 노화 방지 효과를 모방할 것으로 여겨진다. 즉, 이와 같은 임의의 한 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물을 제공하는 것이 화합물 효과로 노인성 난청을 예방 및 치료할 수 있는 또 다른 방법이다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 후술하는 질환들이 포함되나 이들로만 한정되

지 않는 다른 연령 관련 신경변성 질환을 예방 및 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0027] **A. 조성물**

[0028] 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 신경변성 질환(예: 노인성 난청)을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 하나 이상의 α -리포산(ALA), CLA, 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)을 제공한다. 리포산은 호기성 생물체에 필수적이다. 리포산은 호기적 대사에서 보조 인자, 구체적으로 피루베이트 데하이드로게나제 복합체로 작용한다. 리포에이트는 글리신 절단 복합체 및 2-옥소산 데하이드로게나제에서 아실 또는 메틸아민기의 전달에 참여한다. CLA는 리놀레산에 대한 이성체의 한 부류를 가리킨다. CLA는 반추 동물의 반추 내용물에서 미생물에 의해 생산된다. CQ는 벤조퀴논이다. CQ는 모든 인간 세포에 존재하며, 모든 신체의 자체 에너지 생산에 관여한다. 인간 체내 ATP의 95%는 CQ를 사용함으로써 전환된다. PA는 비극성 α -아미노산이다. PA는 동물이 만들 수 없는 필수 아미노산이다. PA는 식물 및 미생물에 의해 시키메이트 경로상의 중간체인 프레헤네이트(prephenate)로부터 생산된다.

[0029] 일부 구체예에 있어서, ALA, CLA, CQ 또는 PA중 하나가 대상에 투여하기 위한 조성물중에 제공된다. 다른 구체예에 있어서, ALA, CLA, CQ 또는 PA중 2종(예를 들면, ALA 및 CLA, ALA 및 CQ, ALA 및 PA, CLA 및 CQ, CLA 및 PA, 또는 CQ 및 PA)이 제공된다. 또 다른 구체예에 있어서, 3종 이상의 ALA, CLA, CQ 또는 PA(예를 들면, ALA, CLA 및 CQ, ALA, CLA 및 PA, CLA, CQ 및 PA, 또는 ALA, CQ 및 PA)이 제공된다. 그밖의 다른 구체예에 있어서, ALA, CLA, CQ 및 PA가 제공된다.

[0030] 본 발명의 바람직한 구체예에 있어서, 신경변성 질환(예: 노인성 난청)을 예방 또는 치료하기 위해 안전한 영양적 또는 치료적 유효량의 하나 이상의 ALA, CLA, CQ 및 PA가 동물(인간 포함)에 경구적으로 투여된다. 하나 이상의 ALA, CLA, CQ 및 PA는 무독성 천연 산물이고 약물이 아니기 때문에, 이들은 정상적인 식사의 일부로서 소비될 수 있으며, 신경변성 질환을 치료하거나 예방하기를 원하는 사람에게서 일상적인 영양분의 일부로 이용될 수 있다. 영양적 또는 치료적 유효량은 정제된 형태나 식품 보조제로서 섭취되는 경우 신경변성 질환을 예방하거나, 신경변성 질환의 증상을 감소시키는 양이다.

[0031] 일부 구체예에 있어서, 본 발명의 화합물은 성인에 주 1회 이상 내지 1일 1회 이상으로 투여된다(예를 들면, 하나 이상의 동등 용량 또는 비동등 용량으로). 일부 구체예에 있어서, 투여량은 마우스 연구에서 사용된 투여량으로부터 추정된다. 예를 들어, 60 kg의 성인을 가정으로 할 때, mg/kg의 마우스 용량에 0.081을 곱해 FDA 가이드라인에 따라 인간 등가 용량(HED)을 mg/kg으로 구한다.

[0032] 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, ALA는 약 0.1 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 6 내지 6000 mg이 하나 이상(예를 들면, 30 내지 3000 mg, 15 내지 1500 mg 또는 약 60 mg)의 용량으로 1일 1회 이상 투여되고, CLA는 약 0.5 내지 5000 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 30 내지 300,000 mg이 하나 이상(예를 들면, 1000 내지 100,000 mg, 1,500 내지 150,000 mg 또는 약 3,000 mg)의 용량으로 1일 1회 이상 투여되며, CQ는 약 0.03 내지 33.3 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 2 내지 2000 mg이 하나 이상(예를 들면, 10 내지 1000 mg, 5 내지 500 mg 또는 약 20 mg)의 용량으로 1일 1회 이상 투여되고, PA는 약 0.2 내지 166.6 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 10 내지 10,000 mg이 하나 이상(예를 들면, 50 내지 5000 mg, 25 내지 2500 mg 또는 약 100 mg)의 용량으로 1일 1회 이상 투여되나, 이보다 높거나 낮은 용량도 사용될 수 있다.

[0033] 체중, 기초 대사, 운동량 및 기타 식습관과 같은 파라미터에 개인차가 있기 때문에 효과는 약간 달라질 수 있을 것으로 예상된다.

[0034] 본 발명은 또한 ALA, CLA, CQ 및 PA 유도체의 용도를 구상한다. 예를 들어, 화합물은 유리되었거나, 에스테르 결합을 통해 결합될 수 있다. 일부 구체예에 있어서, CLA는 CLA 트리글리세라이드를 함유하는 오일 형태로 제공된다. 이들 구체예에서, 트리글리세라이드는 글리세롤 백본에 부착된 CLA로 부분적으로 또는 전적으로 이루어질 수 있다. CLA는 또한 메틸에스테르 또는 에틸에스테르로서 제공될 수도 있다. 또한, CLA는 칼륨염 또는 나트륨염(예를 들면, 화학적으로 등가량의 자유산과 알칼리 수산화물이 pH 약 8 내지 9에서 반응하여 형성된 염)과 같은 무독성 염의 형태일 수 있다. 다른 구체예에 있어서, ALA, CLA, CQ 또는 PA의 추가 유도체, 모방체 및 변형체가 사용될 수 있다.

[0035] **B. 투여**

- [0036] 일부 구체예에 있어서, 투여는 경구에 의한다. 조성물은 전분, 수크로스 또는 락토스와 같은 적절한 담체와 함께 정제, 환제, 당의정, 캡셀제, 용액제, 액체, 슬러리, 현탁물 및 에멀전으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 구체예에 따른 조성물은 수용액, 유성 용액 또는 상술된 임의의 다른 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 구체예에 따른 정제 또는 캡셀제는 pH 약 6.0 내지 7.0에서 용해되는 장용 피복제로 피복될 수 있다. 소장에서 녹지만 위에서는 녹지 않는 적합한 장용 피복제는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트이다. 일부 구체예에 있어서, 조성물은 연질 젤라틴 캡셀로 제공된다. 조성물은 또한 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 수막강내, 뇌실내, 경피, 피하, 복막내, 비강내, 장내, 국소, 설하 또는 직장 수단을 포함하나 이들에 한정되지 않는 다수의 임의의 다른 경로로 제공될 수 있다. 제형화 기술 및 투여에 대한 기타 자세한 정보는 [Remington's Pharmaceutical Sciences(Maack Publishing Co., Easton, PA)]의 최신판에서 확인할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 제제는 하나 이상의 ALA, CLA, CQ 또는 PA를 단일 투여 용량에 단독으로 또는 배합하여 포함한다.
- [0037] ALA, CLA, CQ 또는 PA 조성물은 또한 각종 가공 식품 및 드링크제중에 보충제로 제공될 수 있다. 본 출원의 목적상, 가공 식품은 하나 이상의 ALA, CLA, CQ 또는 PA가 첨가된 임의의 천연, 가공, 다이어트 또는 비다이어트 식품을 의미한다. 조성물은 드링크, 바, 보충제, 가공 냉동 식품, 캔디, 스낵 제품(예: 칩), 가공 육류 제품, 우유, 치즈 또는 요구르트를 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 가공 식품에 직접 도입될 수 있다.
- [0038] 일부 구체예에 있어서, 조성물은 단독으로 또는 적절한 부형제(예를 들면, 상술한 것)와 함께 영양 보충제(예를 들면, 정제, 캡셀제, 액체 등)로서 제공된다. 일부 구체예에 있어서, 영양 보충제는 보충제의 투여 용량 및 시기를 적은 설명서를 포함하고 있는 용기 또는 병에 포장된다.
- [0039] 일부 구체예에 있어서, 조성물은 레시틴, 토코페롤, 아스코르베이트, 아스코르빌 팔미테이트와 같은 적절한 산화제 또는 로즈마리 추출물과 같은 향신료 추출물과 함께 인간이 이용할 수 있도록 포장된다.

[0040] C. 질환

- [0041] 본 발명의 조성물 및 방법은 임의의 수의 신경변성 질환을 치료하는데 적합하다. 예를 들어, 일부 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법은 노인성 난청을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 다른 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물 및 방법은 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 알렉산더병, 알퍼스병(Alper's disease), 혈관확장성 운동실조증, 바텐병(Batten disease)(스필메이어-포그트-쇼그렌-바텐병(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten disease)으로도 알려져 있음), 소해면양뇌증(BSE), 카나반병, 코케인 증후군, 피절기저 퇴화, 크로이즈펠트-야콥 병, HIV-관련 치매, 케네디병, 크라베병, 레비 소체 치매, 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease)(척수소뇌성 실조증 3형), 다발성 경화증, 다발성 전신 위축증, 기면증, 신경보렐리아증, 펠리체우스-메르츠바허병(Pelizaeus-Merzbacher disease), 피크병(Pick's disease), 원발성 측삭 경화증, 프리온병, 레프섬병(Refsum's disease), 샌드호프병(Sandhoff disease), 쉴더병(Schilder's disease), 악성 빈혈로 인한 척수의 아급성 연합성 변성, 정신분열병, 스피메이어-포그트-쇼그렌-바텐병(바텐병으로도 알려져 있음), 척수소뇌성 실조증(특성이 변하는 다발성 타입), 척수근육 위축증, 스틸-리차드슨-올스제위스키병(Steele-Richardson-Olszewski disease) 및 척수 매독을 예로 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 추가의 신경변성 질환을 치료하는데 사용된다.

[0042] 실험

- [0043] 이하, 실시예가 본 발명의 바람직한 특정 구체예 및 측면을 좀 더 상세히 예시하고 설명할 목적으로 제공되나, 본 발명의 영역을 한정하는 것으로 해석하여서는 안된다.

[0044] 실시예 1

[0045] 2. 재료 및 방법

[0046] 2.1. 동물 및 식이 조절

- [0047] C57BL/6 (B6) 근교계 수컷 마우스의 수용 및 식이(feed)에 이용된 방법에 대한 자세한 사항은 문헌(Pugh et al., Cancer Res. 59:1642 [1999])에 기술되어 있다. 요약하면, 마우스를 대조군, α-리포산(ALA), CLA, 코엔자임 Q10(CQ) 및 페닐알라닌(PA)의 다섯 그룹으로 분류하였다. 화합물 치료 그룹에 4 개월령에서 15 개월령까지

대조군과 동일한 칼로리 섭취량을 공급하였으나, ALA(150 mg/kg), CLA (5000 mg/kg), CQ(50 mg/kg) 및 PA(250 mg/kg)를 보충적으로 공급하였다(도 1).

2.2. 청력 평가

ABR 측정에 대한 자세한 프로토콜이 문헌(Yamasoba et al., Neurosci Lett. 395:18 [2005])에 기술되어 있다. 요약하면, ABR 기록 시스템(Intelligent Hearing System)을 이용하여 톤 버스트 자극음(tone burst stimulus)(4, 8 및 16 kHz)으로 ABR을 측정하였다. 마우스를 크실라진 하이드로클로라이드(10 mg/kg, i.m.) 및 케타민 하이드로클로라이드(40 mg/kg, i.m.)의 혼합물로 마취시켰다. 그룹당 5 내지 7 마리의 마우스를 본 연구에 사용하고, 동일한 마우스를 하기 조직병리학적 분석에 이용하였다. 데이터를 양방 표준 t-검정(two-tailed standard t-test)으로 조사하고, 일원 분산분석(One Way ANOVA) 검정(GraphPad Prism 5.0, San Diego, CA)을 이용하여 통계학적 유의성에 대해 검사하였다. 모든 데이터는 평균 $\pm$ S.E.M.으로 기록되었다.

2.3. 조직병리학적 분석

조직 처리에 대한 자세한 프로토콜이 문헌(Someya et al., [2007], 상동)에 기술되어 있다. 요약하면, 4% 파라포름알데하이드-고정 및 파라핀-함몰 검체를 4 μ m 절편으로 슬라이싱하고, 실란-코팅 슬라이드상에 올려 놓은 후, 헤마톡실린 및 에오신(HE)으로 염색하여 광학 현미경(Leica Microsystems, Bannockburn, IL)하에 관찰하였다. 와우 나선관(Rosenthal's canal)을 정점부, 중간부 및 기저부의 세 부분(Keithley et al., [2004], 상동)으로 나누고, 이 세 부분을 와우의 조직병리학을 평가하는데 이용하였다. ABR 시험에서 사용한 것과 동일한 마우스인 다섯마리의 마우스를 각 그룹에 이용하였다. 마우스 한마리 당 하나의 편측 와우로부터 매 다섯번째 절편에서 얻은 다섯 축나선 절편들을 평가하였다. 동일한 동물에 대해서 나선 신경절 세포 계수를 수행하였다.

와우 절편의 정 회전, 중간 회전 및 기저 회전에 대해 40 배율의 대물렌즈를 사용하여 직접 관찰하여 보이는 0.3 μ m $\times$ 0.225 μ m 범위에서 나선 신경절 세포 (SGC)를 계수하였다. 핵 존재로 SGC를 확인하였다. 1 mm 당 SGC의 수로 SGC 밀도를 계산하였다. 마우스당 하나의 와우에서 편측 정회전의 다섯 절편을 평가하였다. 데이터를 양방 표준 t-검정으로 분석하였다. 모든 데이터를 평균 $\pm$ S.E.M.으로 기록하였다.

3. 결과

3.1. 청력 기능 및 와우의 조직병리학 평가

ALA, CLA, CQ 및 PA가 노인성 난청의 예방 및 치료에 미치는 효과를 알아보기 위하여, 이들 화합물이 B6 마우스에서 지발성 노인성 난청을 지연시키는지의 여부를 조사하였다. 이들 마우스로부터 측정된 ABR 역치는 대조군 마우스가 8, 16, 32 kHz(각각 저주파수, 중주파수 및 고주파수)에서 중등도의 연령 관련 청력 소실을 나타내는 것으로 입증되었다(도 2). 이에 반해, CQ 마우스는 8 및 32 kHz에서 정상 청력을 나타내었고, ALA, CLA 및 PA 마우스는 32 kHz에서 정상 청력을 나타내었는 바(*P<0.05, n = 5), 이는 이들 화합물이 상기 연령대에서 노인성 난청의 발현을 예방할 수 있음을 보여준다(도 2).

이어서, 화합물이 연령 관련 와우 퇴행에 미치는 효과에 대해 조사하였다. 병리 분석에 의하면, 대조군 마우스의 와우는 털세포 및 SGC를 상당한 정도로 소실한 것으로 나타난 반면(도 3A-B), ALA, CQ 및 PA 마우스의 와우는 털세포 및 SGC 소실이 전혀 없거나 단지 약간 소실한 것으로 나타났는 바(도 3C-H), 이는 화합물에 의해 와우 퇴행이 예방된다는 것을 제시한다. SGC 밀도 감소는 포유동물에서 노인성 난청의 특징중 하나이다(Keithley et al., [2004], 상동). ALA, CQ 및 PA 마우스의 평균 나선 신경절 세포 밀도 감소는 대조군 마우스의 것보다 상당히 높았으며(*P<0.05, n=5)(도 4), 이는 화합물에 의해 나선 신경절 신경 세포 소실이 예방됨을 제시한다. 종합하면, 본 실시예는 ALA, CLA, CQ 및 PA가 포유동물에서 노인성 난청을 예방 및 치료할 수 있고, 이들 화합물이 나선 신경절 뉴런과 같은 중요한 와우 세포를 연령 관련 변성으로부터 보호할 수 있음을 강력히 입증한다.

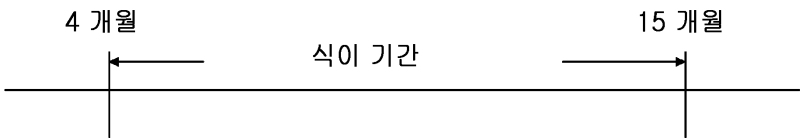
와우의 나선 신경절은 주로 뉴런(I 및 II형 신경 세포)으로 구성된다. 털세포는 소리를 수신하여 나선 신경절 뉴런으로 통과시키며, 소리 정보를 뇌로 전하는 것은 나선 신경절 뉴런이다.

상기 명세서에서 언급된 모든 문헌 및 특허들은 본 원 명세서에 참고로 인용된다. 본 발명의 범주 및 정신을 벗어나지 않고 본 발명에 기술된 방법 및 시스템에 다양한 변경 및 변형이 이루어질 수 있음은 당업자들에게 자명

할 것이다. 본 발명이 바람직한 특정 구체예와 관련하여 기술되었더라도, 청구된 발명이 이러한 특정 구체예로 과도하게 제한되지 않는 것으로 이해하여야 한다. 실제로, 관련 분야의 숙련자들에게 자명한, 본 발명을 수행하기 위해 기술된 방식의 다양한 변경들은 하기 청구범위의 영역에 속하는 것으로 의도된다.

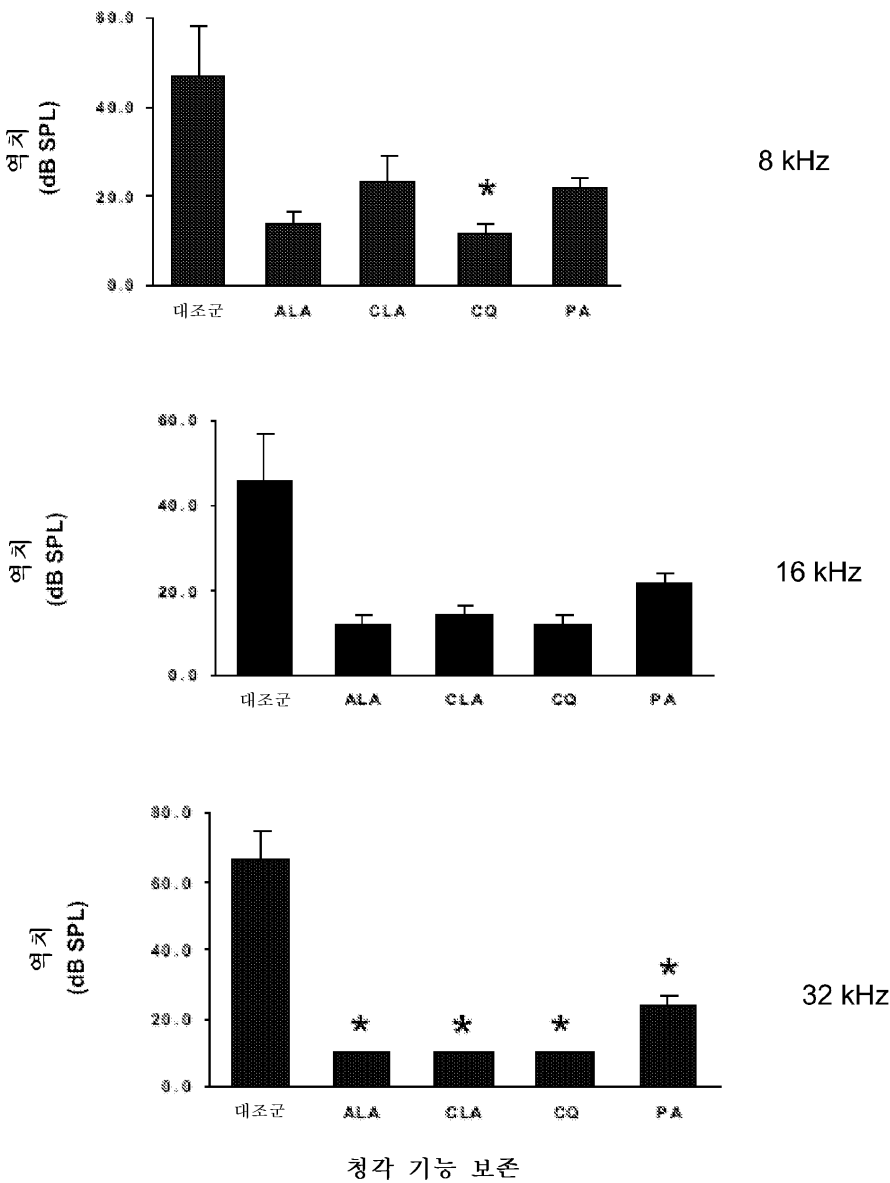
도면

도면1

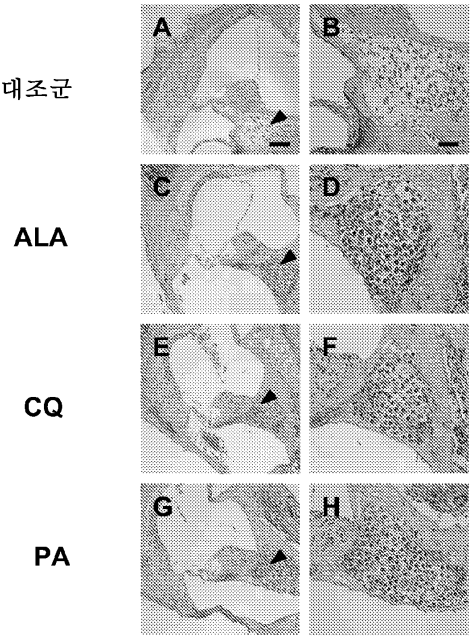


연구 설계

도면2



도면3



대조군 (A-B), ALA (C-D), CQ (E-F) 및 PA (G-H) 마우스의 와우 기저 회전 현미경사진

도면4

