

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 2월 15일 (15.02.2024)



(10) 국제공개번호
WO 2024/035015 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/445 (2006.01)

A23L 33/10 (2016.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/011489

(22) 국제출원일:

2023년 8월 4일 (04.08.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0101395 2022년 8월 12일 (12.08.2022) KR

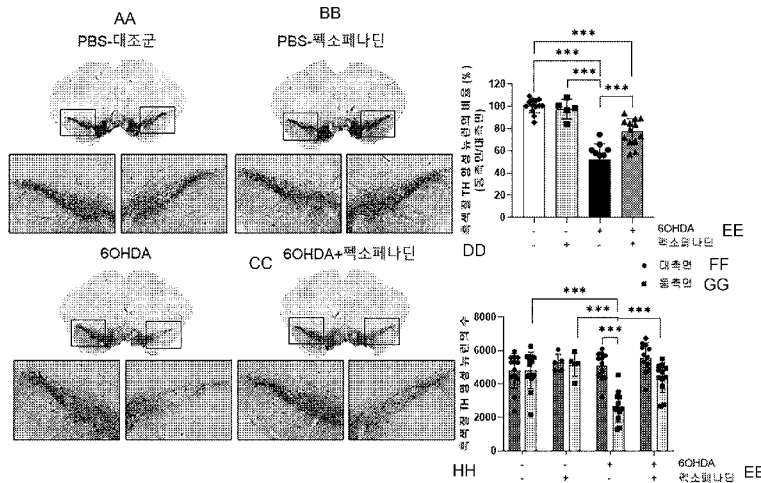
(71) 출원인: 아주대학교산학협력단 (AJOU UNIVERSITY
INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 16499 경기도 수원시 영통구
월드컵로 206, Gyeonggi-do (KR). 주식회사 스탠다임

(STANDIGM INC.) [KR/KR]; 06234 서울특별시 강남구
논현로85길 70, 3층, Seoul (KR).

(72) 발명자: 박상면 (PARK, Sang Myun); 16512 경기도
수원시 영통구 범조로 134, 3005동 2803호, Gyeong-
gi-do (KR). 윤덕용 (YOON, Duk Yong); 16222 경기도
수원시 영통구 웰빙타운로 70, 8702동 1403호, Gyeong-
gi-do (KR). 김수정 (KIM, Soojong); 02454 서울특별시
동대문구 경희대로3길 64-1, 208호, Seoul (KR). 하태영
(HA, Tae Young); 16493 경기도 수원시 팔달구 권광로
373, 114동 1305호, Gyeonggi-do (KR). 김재봉 (KIM,
Jae Bong); 16497 경기도 수원시 팔달구 아주로27번길
10-15, 3층 301호, Gyeonggi-do (KR). 김동규 (KIM,
Dongkyu); 05021 서울특별시 광진구 광나루로20가길
13, 405호, Seoul (KR). 김유정 (KIM, Yujeong); 16995
경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 363, 지하1층,
Gyeonggi-do (KR). 소민영 (SO, Minyoung); 06234
서울특별시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul (KR).

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTION, ALLEVIATION, OR TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES,
COMPRISING FEXOFENADINE

(54) 발명의 명칭: 펙소페나딘을 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물



AA ... PBS-Control group
BB ... PBS-Fexofenadine
CC ... 6OHDA+Fexofenadine
DD ... Ratio of substantia nigra TH positive neurons (%) (ipsilateral/contralateral)
EE ... Fexofenadine
FF ... Contralateral
GG ... Ipsilateral
HH ... Number of substantia nigra TH positive neurons

(57) Abstract: The present invention relates to a composition for prevention, alleviation, or treatment of neurodegenerative diseases, comprising fexofenadine. Fexofenadine, a compound already commercialized for pharmacological purposes, has proven to be safe, demonstrated significant improvements in behavioral abilities when administered to a neurodegenerative disease model, and exhibits neuroprotective effects of inhibiting the death of dopaminergic neurons, reducing damage to inflammation-mediated neurons or neuronal degeneration, preventing the formation of alpha-synuclein aggregates, and suppressing the abnormal increase and activation of astrocytes, and has the effect of extending the lifespan in the degenerative neurological disease model. Thus, the composition according to the present invention can be advantageously used for preventing, alleviating, or treating neurodegenerative diseases.

[다음 쪽 계속]

구회정 (KOO, Hee Jung); 06234 서울특별시 강남구
논현로85길 70, 3층, Seoul (KR). 한대희 (HAN, Daehee);
06234 서울특별시 강남구 논현로85길 70, 3층, Seoul
(KR).

(74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEEON
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575
서울특별시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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,
ME, 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 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 펙소페나딘을 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 펙소페나딘은 이미 약학적 용도로 상용화된 화합물로 그 안전성이 입증되어 있으며, 퇴행성 신경질환 모델에 펙소페나딘을 투여하는 경우 뚜렷한 행동 능력의 개선이 확인되고, 도파민성 신경세포의 사멸 억제, 염증-매개 신경세포의 손상 또는 신경세포의 퇴화 억제, 알파-시누클레인 응집물 형성 억제, 별아교세포 수의 비정상적인 증가 및 활성화 억제와 같이 신경세포를 보호하는 효과를 발휘하며, 퇴행성 신경질환 모델의 수명을 연장시키는 효과를 발휘하는바, 본 발명에 따른 조성물은 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

명세서

발명의 명칭: 펙소페나딘을 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 펙소페나딘을 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 연령이 고령화될수록 치매, 뇌혈관 질환, 파킨슨병, 우울증, 알츠하이머병과 같은 다양한 신경계 및 뇌 관련 질환이나 퇴행성 신경질환이 높은 빈도로 관찰되고 고령화 사회에 접어들어 그 유병율은 더욱 증가할 것으로 예상된다. 퇴행성 신경질환 (Neurodegenerative diseases)은 신경세포의 사멸을 포함하여 신경세포의 구조 또는 기능의 점진적인 손실과 관련된 질환이다. 특히, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 파킨슨병 (Parkinson's disease)과 같은 퇴행성 신경질환의 발병은 신경세포의 사멸과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.
- [3] 특히, 파킨슨병(Parkinson's disease)은 간뇌의 변성 또는 동맥경화적인 변화를 주로 한 중추신경계의 퇴행성 질환으로, 운동장애가 주증상이며, 정상인의 뇌에서 흑색질이라는 부위의 신경세포들이 변성되고 이 곳에서 만들어지는 신경전달 물질인 도파민이 결핍되어 초래된다. 파킨슨병은 도파민(Dopamine)을 만드는 신경세포가 손상되어 도파민이 부족해지면서 균형을 유지하던 아세틸콜린이 우세하여 나타나는 만성, 진행성 운동신경계 질환이며, 이러한 질환의 주요증상은 손이나 팔, 다리, 얼굴 등이 떨리는 진전이나 팔다리가 몸이 뻣뻣해지는 경직, 움직임이 느려지는 운동완서, 균형을 잡지 못하는 자세 불안정 등으로 나타난다.
- [4] 또한, 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 노인에서의 치매의 원인 중 가장 흔한 형태로, 뇌의 전반적인 위축, 뇌실의 확장, 신경섬유의 다발성 병변 (Neurofibrillary tangle)과 초로성 반점(Neuritic plaque) 등의 병리조직학적 특징을 나타내며, 점진적인 기억, 판단, 언어능력 등 지적인 기능의 감퇴와 일상생활능력, 인격, 행동양상의 장애를 초래한다
- [5] 현재, 퇴행성 신경질환을 치료하기 위해 세포 이식, 외과적 수술 등 다양한 치료법이 제시되고 있으나, 대부분은 위험요소와 부작용을 가지며, 세포 손상 기전의 복잡성 등으로 인해 실질적으로 신경세포의 손상이나 사멸을 억제하는 치료제는 아직까지 개발되지 못하고 있다.
- [6] 한편, 펙소페나딘은 계절성 알레르기 및 만성 두드러기와 같은 알레르기 증상의 치료에 사용되는 항히스타민제 의약품으로(Compalati, E et al., (2011). International Archives of Allergy and Immunology. 156 (1): 1-15.), 알레그라(Allegra)라는 상품명으로 현재 판매되고 있다. 치료학적으로 펙소페나딘은 선택적 말초

H1 차단제로 작용하며, 이는 1세대 항히스타민제에 비해 혈뇌장벽을 통과하지 못하고 진정작용이 적어 2세대 항히스타민제로 분류된다.

- [7] 본 발명에서는 이미 항히스타민제로 FDA 승인되어 안전성이 입증된 펙소페나딘이 신경세포의 손상이나 사멸을 억제할 수 있음을 퇴행성 신경질환의 동물모델인 파킨슨 동물모델의 조직학적 분석을 통해 확인하였으며, 펙소페나딘을 투여한 퇴행성 신경질환의 동물모델에서 실제로 행동 능력이 개선될 수 있음을 확인함으로써, 펙소페나딘의 퇴행성 신경질환의 치료 효과를 최초로 입증하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명은 펙소페나딘의 신규한 용도를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [9] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 펙소페나딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [10] 본 약학적 조성물에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 루게릭병, 척수근위축증, 니만-픽병, 시누클레인병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [11] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [12] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 신경세포 독성으로부터 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [13] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은
- [14] (i) 도파민성 신경세포의 사멸 억제;
- [15] (ii) 염증-매개 신경세포의 손상 또는 신경세포의 퇴화 억제;
- [16] (iii) 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성 억제; 및/또는
- [17] (iv) 별아교세포 수의 비정상적인 증가 및/또는 활성화 억제;를 통하여 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [18] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은, 상기 약학적 조성물이 투여된 개체의
- [19] (i) 운동능력을 개선; 및/또는
- [20] (ii) 수명을 연장;시키는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [21] 본 발명은 또한, 펙소페나딘을 포함하는 식품 조성물을 제공한다.
- [22] 본 식품 조성물에 있어서, 상기 식품은 퇴행성 신경질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [23] 본 식품 조성물에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 근위축성측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 루게릭병,

척수근위축증, 니만-픽병, 시누클레인병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [24] 본 발명은 또한, 펙소페나딘을 유효성분으로 포함하는 신경세포 보호용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [25] 본 발명에 따른 펙소페나딘은 이미 약학적 용도로 상용화된 화합물로 그 안전성이 입증되어 있으며, 퇴행성 신경질환 모델에 펙소페나딘을 투여하는 경우 뚜렷한 행동 능력의 개선이 확인되고, 도파민성 신경세포의 사멸 억제, 염증-매개 신경세포의 손상 또는 신경세포의 퇴화 억제, 알파-시누클레인 응집물 형성 억제, 및/또는 별아교세포 수의 비정상적인 증가 및/또는 활성화 억제와 같이 신경세포를 보호하는 효과를 발휘하며, 퇴행성 신경질환 모델의 수명을 연장시키는 효과를 발휘하는바, 본 발명에 따른 조성물은 퇴행성 신경질환의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [26] 도 1은 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스 제작을 위한 6-OHDA를 주입한 부위 및 펙소페나딘 투여 및 분석 스케줄을 나타낸 것이다.
- [27] 도 2a는 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위한 브릿지 테스트의 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).
- [28] 도 2b는 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위한 폴 테스트의 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).
- [29] 도 2c는 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위한 실린더 테스트의 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).
- [30] 도 3은 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 흑색질에서 TH-양성 뉴런의 비율과 TH-양성 뉴런의 개수를 분석한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; 및 Scale bar: 50 μm).
- [31] 도 4는 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 선조체에서 TH-양성 뉴런의 밀도를 분석한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; 및 Scale bar: 50 μm).
- [32] 도 5는 파킨슨병 모델 (6-OHDA 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 Iba-1 염색을 통해 활성화된 미세아교세포의 수를 분석한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; 및 Scale bar: 50 μm).
- [33] 도 6은 파킨슨병 모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 마우스 제작을 위한 알파-시누클레인을 주입한 부위 및 펙소페나딘 투여 및 분석 스케줄을 나타낸 것이다.
- [34] 도 7a는 파킨슨병 모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 알파-시누클레인을 주입한 동측면

(Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)의 cingulate cortex (Cg), primary motor cortex (M1), secondary motor cortex (M2), caudate putamen (CPu), perirhinal cortex (PRh), midbrain reticular nucleus (MRN), substantia nigra pars compacta (SNc)에서 알파 시누클레인 Ser-129 인산화 응집물을 염색한 결과이다 (Scale bar: 50 μ m).

- [35] 도 7b는 파킨슨병 모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 알파-시누클레인을 주입한 동측면 (Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)의 다양한 부위의 뇌 조직에서 pSer129 a-syn pathology의 수를 정량 분석한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).
- [36] 도 8은 파킨슨병 모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 알파-시누클레인을 주입한 동측면 (Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)의 피질, 선조체, 흑색질에서 GFAP 염색한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; 및 Scale bar: 50 μ m).
- [37] 도 9는 파킨슨병 모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 마우스에서 펙소페나딘 투여에 따른 치료 효과를 확인하기 위하여 알파-시누클레인을 주입한 동측면 (Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)의 피질, 선조체, 흑색질에서 Iba-1 염색을 통해 활성화된 미세아교세포의 수를 분석한 결과이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; 및 Scale bar: 50 μ m).
- [38] 도 10a는 BIFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델에서 펙소페나딘이 알파-시누클레인의 응집체 형성을 억제하는지 여부를 단위면적 당 Venus 형광으로 확인한 결과이다 (* $p < 0.05$).
- [39] 도 10b는 BIFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델에서 펙소페나딘이 알파-시누클레인의 응집체 형성을 억제하는지 여부를 Venus 형광 강도로 확인한 결과이다 (* $p < 0.05$).
- [40] 도 10c는 BIFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델에서 펙소페나딘이 운동능력을 회복시키는지 확인하고자 인두 펌핑 분석 (Pharyngeal pumping analysis)한 결과이다 (* $p < 0.05$).
- [41] 도 10d는 BIFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델에서 펙소페나딘 처리가 *C. elegans* 파킨슨병 모델의 수명에 미치는 영향을 확인하고자 수명 분석 (Life-span analysis)한 결과이다 (* $p < 0.05$).

[42]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

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

[44]

[55] 본 발명에 있어서, "약학적으로 허용가능한 염"은 생물학적으로 바람직하지 않거나 또는 달리 바람직하지 않은 경우가 아닌, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 상기 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산 및 인산 등, 특히 염산, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔섧

폰산, 살리실산, 및 N-아세틸시스테인 등으로 형성된다. 또한, 상기 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 및 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 자연 발생적 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 및 폴리이민 수지 등을 포함하는 1차, 2차, 및 3차 아민, 치환된 아민의 염을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

- [56] 본 발명의 화합물은 여러 비대칭 중심을 함유할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 예컨대, 예를 들어 라세미체, 광학적으로 순수한 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체의 혼합물, 부분입체 이성질체 라세미체 또는 부분 입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 협약에 따르면, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열될 수 있다.
- [57] 본 발명에서, "퇴행성 신경질환"은 신경세포의 손상, 신경세포의 퇴화, 신경세포의 기능 상실, 및/또는 신경세포의 사멸에 의해 나타나는 증상들과 관련된 질환을 의미하며, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펬트-야콥병, 루게릭병, 척수근위축증, 니만-픽병, 시누클레인 병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [58] 본 발명에 있어서, 상기 치매는 노인성 치매, 당뇨병성 치매, 알코올성 치매 또는 혈관성 치매일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [59] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하여 다양한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태로서, 본 발명의 약학적 약학적 조성물은 그 필요에 따라 대상체에게 투여하는 방법으로 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 인간에게 투여할 수 있다.
- [60] 본 발명의 약학적 조성물은 환자에게 단독 투여 또는 공동 투여될 수 있다. 공동 투여 (Coadministration)는 개별적으로 또는 (하나 이상의 화합물 또는 작용제) 조합으로 화합물의 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 제제 (Preparation)는 또한 원하는 경우 다른 활성 물질과 결합될 수 있다.
- [61] 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다.
- [62] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여 (예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강내 또는 국소에 적용)할 수 있다.
- [63] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을

섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다.

[64] 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[65] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[66] 상기 약학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서의 멸균 주사용 제제일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예, 트윈 80) 및 현탁화제를 사용하여 본 분야에 공지된 기술에 따라 제형화 될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사용액 또는 현탁액(예, 1,3-부탄디올중의 용액)일 수 있다. 허용적으로 사용될 수 있는 비히클 및 용매로는 만니톨, 물, 링겔 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 불휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하여 자극성이 적은 어떠한 불휘발성 오일도 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산이 약학적으로 허용되는 천연오일(예, 올리브유 또는 피마자유), 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 것과 마찬가지로 주사 제제에 유용하다.

[67] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 실온에서 고형이지만 직장 온도에서는 액상인 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[68] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 비경구 투여는 목적하는 치료가 국소 적용으로 접근이 용이한 부위 또는 기관과 관련이 있을 때 특히 유용하다. 피부에 국소적으로 적용하는 경우, 약학적 조성물은 담체에 현탁 또는 용해된 활성성분을 함유한 적합한 연고로 제형되어야 한다. 본 발명의 화합물을 국소 투여하기 위한 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 광유, 유동 파라핀, 백색 와셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함된다. 다른 양태로서, 본 발명의 약학적 조성물은 담체에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유한 적합한 로션 또는 크림으로 제형될 수 있다. 적합한 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물이 포함된다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 좌제에 의해 또한 적합한 관장제로 하부 장관으로 국소 적용할 수 있다. 국소 적용된 경피 패치가 또한 본 발명에 포함된다.

- [69] 본 발명의 약학적 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 본 기술분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조하며 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용율을 증강시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 본 분야에 알려진 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조할 수 있다.
- [70] 본 발명의 약학적 조성물 내 활성 성분, 약학적 허용 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대량은 치료 대상체의 동일성, 크기, 및/또는 장애에 따라 그리고 조성물이 투여되는 경로에 따라 변할 것이다. 예로서, 본 발명의 약학적 조성물에 포함된 상기 활성 성분의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 최종 조성물 총중량을 기준으로 0.0001 내지 100 중량%, 예컨대, 0.001 내지 50 중량%, 보다 바람직하게는 0.01 내지 10 중량%의 함량으로 포함할 수 있다.
- [71] 본 발명에 있어서, 약학적 허용 가능한 부형제는 특정한 투여 형태 목적에 적합한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 레밍턴(Remington)의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]은 약학적 조성물 조제에 사용된 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 원하지 않는 생물학적 효과를 제공하거나 다르게는 약학적 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 그 유도체와 공존할 수 없는 것을 제외하고, 임의의 통상적인 담체 배치가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려한다. 제약상 허용되는 부형제는 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 순수하다.
- [72] 상기 부형제는 인간 및 수의학적 용도에서 승인되어 있다. 일부 실시예에서, 부형제는 미국식품의약품국에 의해 승인되어 있다. 일부 실시예에서, 부형제는 제약 등급이다. 일부 실시예에서, 부형제는 미국 약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전, 및/또는 국제 약전(EP)의 표준을 충족한다.
- [73] 약학적 조성물의 제조에 사용된 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [74] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 칼슘 히드로젠 포스페이트, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말형 당, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [75] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 생성물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교-결합형 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸전분 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교결합형 소

뉘 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [76] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 촌드릭스(Chondrux), 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어 벤토나이트 [규산알루미늄] 및 비검 [규산알루미늄마그네슘]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체 (예를 들어 카르복시 메틸 셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [트윈 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [트윈 60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 [트윈 80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스판 40], 소르비탄 모노스테아레이트 [스판 60], 소르비탄 트리스테아레이트 [스판 65], 글리세릴 모노올레에이트, 소르비탄 모노올레에이트 [스판80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [미르즈 45], 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어 크레모포르), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리즈 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 올레산나트륨, 칼슘 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉 F68, 폴록사머 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

- [77] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당 (예를 들어 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 덱스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨); 천연 및 합성 검 (예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 새티 검, 이사폴 후스크스의 점액, 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검), 및 라치 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥시드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알콜; 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[78] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 항진균 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제를 포함할 수도 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및 아황산나트륨을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 1수화물, 이나트륨 에데테이트, 이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 소듐 에데테이트, 타르타르산, 및 트리소듐 에데테이트를 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸알콜, 페닐질산수은 (Phenylmercuric nitrate), 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록시메 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔드 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 칼륨 술파이트, 메타중아황산칼륨, 글리단트 플러스, 페노립, 메틸파라벤, 저물 115, 게르마벤 II, 네올론, 카톤, 및 에옥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시예에서, 보존제는 항-산화제이다. 다른 실시예에서, 보존제는 킬레이트화제이다.

[79] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충 용액, 아세테이트 완충 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루세페이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 칼슘 레불리네이트, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화칼슘 포스페이트, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 피로젠-자유수, 등장성 염수, 링거(Ringer's) 용액, 에틸 알콜, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [80] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [81] 예시적인 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수야자, 베르가모트, 흑색 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 카라웨이, 카르나우바, 카스토르, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 에뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 아마 씨, 게라니올, 호박, 포도 종자, 개암, 히습, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카데미아 너트, 아욱, 망고 종자, 메도우폼 종자, 밉크, 너트맥, 올리브, 오렌지색의 오렌지색 라피, 팜, 팜핵, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비 종자, 호박 종자, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 쓰바키, 베티버, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [82] 이러한 부형제는 임의로 본 발명의 제제에 포함될 수도 있다. 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 펄프제는 조제사의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.
- [83] 본 발명의 용어 "예방"은, 포유류, 특히 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 이에 걸리기 쉬운 상태일 수 있지만 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개체에게서, 향후 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것을 포함한다.
- [84] 본 발명의 용어 "치료"는,
- [85] (1) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것(예컨대, 질병의 발병, 또는 유지 치료의 경우 임상적 또는 준임상적인 증상 중 적어도 하나의 재발을 억제, 감소 또는 지연시키는 것); 및/또는
- [86] (2) 상태, 장애 또는 병태를 완화시키는 것(즉, 상태, 장애 또는 병태, 또는 이의 임상적 또는 준임상적인 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발시키는 것)를 포함한다.
- [87] 치료받을 환자에게 주는 이득은 통계적으로 유의적이거나, 또는 적어도 상기 환자나 의사가 인지할 수 있을 것이다. 하지만, 질병을 치료하기 위해 약물이 환자에게 투여될 때, 결과가 항상 효과적인 치료가 아닐 수 있음을 본 기술분야의 통상의 기술자는 이해할 것이다.
- [88] 본 발명에서 제공되는 약학적 조성물은 원칙적으로 인간에게 투여하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기 적합함을 이해할 것이다. 즉, 본 발명에 따른 약

학적 조성물은 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 가축 (예: 개, 고양이 등), 농장 동물 (예: 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물 (예: 쥐, 생쥐, 기니피그 등)과 같은 다른 포유 동물에게도 투여될 수 있다. 다양한 동물에게 투여하기 위한 약학적 조성물의 변형을 잘 이해하고, 숙련된 수의학 약리학자는 필요하다면 단순히 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[89] 본 발명에서 기술한 약학적 조성물은 약리학 분야에 알려져 있거나 이후 내용에서 전개되는 임의의 방법에 의해 제조될 수도 있다. 일반적으로, 이러한 정제 용 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 연관시키는 단계를 포함하고, 이어서 필요하거나 원하는 경우 생성물을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[90] 본 발명의 약학적 조성물은 단일 단위 용량 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 제조, 포장, 및/또는 포장하지 않은 채로 판매될 수도 있다. 본 발명에서 사용하는 바와 같이, "단위 용량"은 사전 설정된 양의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 대상체에게 투여되는 활성 성분의 투여량 및/또는 그러한 투여량의 편리한 분획 예컨대 예를 들어 투여량의 1/2 또는 1/3과 일반적으로 동일하다

[91] 본 발명에서 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 약학적 조성물의 투여 경로는 약물이 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여도 투여될 수 있다. 투여 경로는 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비강내 투여, 폐내 투여, 직장 내 투여 등이 될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다

[92] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다.

[93] 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 "치료적 유효량 (Therapeutically-effective amount)"을 의미할 수 있으며, 이는 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 화합물 또는 조성물 (예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 조성물)의 양을 지칭한다. 약학적으로 유효한 양은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있으며 특정 제제 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[94] 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명의 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.

[95] 본 발명의 약학적 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.

[96] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중독도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당

업자가 결정할 수 있다. 참고로, 알레그라는 타블렛 형태로 1일 1회 120mg 물과 함께 경구 투여한다.

[97]

[98] 본 발명에 있어서, 펙소페나딘을 유효성분으로 하는 본 발명에 따른 약학적 조성물은 신경세포 독성으로부터 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[99] 예컨대, 상기 약학적 조성물은

[100] (i) 도파민성 신경세포의 사멸 억제;

[101] (ii) 염증-매개 신경세포의 손상 또는 신경세포의 퇴화 억제;

[102] (iii) 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성 억제; 및/또는

[103] (iv) 별아교세포 수의 비정상적인 증가 및/또는 활성화 억제;를 통하여 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[104] 예를 들어, 본 발명에서 펙소페나딘은 미세아교세포의 활성화를 억제함으로써 염증-매개 신경세포의 손상과 신경세포의 퇴화를 억제하고 신경세포를 보호하는 효과를 발휘하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[105] 또한, 본 발명에서 펙소페나딘을 유효성분으로 포함하는 상기 약학적 조성물은, 이에 한정되지는 않으나, 상기 약학적 조성물이 투여된 개체의 (i) 운동능력을 개선; 및/또는 (ii) 수명을 연장;시키는 것을 특징으로 할 수 있다.

[106]

[107] 본 발명은 다른 관점에서, 펙소페나딘을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[108] 본 발명은 또 다른 관점에서, 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 펙소페나딘의 용도에 관한 것이다.

[109] 본 발명은 또 다른 관점에서, 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료용 약물의 제조를 위한 펙소페나딘의 용도에 관한 것이다.

[110] 본 발명의 용어 "개체"란 퇴행성 신경질환이 이미 발병하였거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 조성물을 개체에게 투여함으로써, 상기 질환을 효과적으로 예방 및/또는 치료할 수 있다.

[111]

[112] 본 발명은 또 다른 관점에서, 펙소페나딘을 포함하는 식품 조성물에 관한 것이다.

[113] 바람직한 일 양태로서, 상기 식품은 퇴행성 신경질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품일 수 있다.

[114] 본 발명의 용어 "개선"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[115] 본 발명에 따른 식품 조성물에서, "퇴행성 신경질환"은 신경세포의 손상, 신경세포의 퇴화, 신경세포의 기능 상실, 및/또는 신경세포의 사멸에 의해 나타나는 증상들과 관련된 질환을 의미하며, 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성 측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수근위축증, 니

만-픽병, 시누클레인병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

- [116] 본 발명에 따른 식품 조성물에 있어서, 상기 치매는 노인성 치매, 당뇨병성 치매, 알코올성 치매 또는 혈관성 치매일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [117] 본 발명의 식품 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량% 이하, 바람직하게는 10중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나 건강을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 5중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 첨가될 수 있다.
- [118] 본 발명의 식품 조성물은, 식품 첨가제 (Food additives), 영양 보조제(Nutritional supplement), 건강기능식품 (Health functional food) 등의 모든 형태로 제조할 수 있다.
- [119] 예를 들면, 건강기능식품으로는 본 발명의 조성물을 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 하거나, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 건강 음료(알코올성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지, 콘비프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 옻, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 조성물을 첨가하여 제조할 수 있다.
- [120] 펙소페나딘이 건강음료에 함유되어 제조되는 경우, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.
- [121] 상기 외에 본 발명의 식품 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, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.

[122]

[123] 본 발명은 또 다른 관점에서, 펙소페나딘을 유효성분으로 포함하는 신경세포 보호용 조성물에 관한 것이다.

[124]

[125] 본 발명에 따른 다양한 구현예의 조성물에서 펙소페나딘의 예방, 치료, 개선 효과는 다양한 원인에 의하여 발병되는 퇴행성 신경질환에 동등하게 적용될 수 있다.

[126]

[127] 본 발명에서, "개체 (Individual)", "환자 (patient)" 및 "대상체 (Subject)"는 상호 교환적으로 사용되며 포유류, 예를 들어 마우스, 쥐, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 인간을 포함한 영장류를 포함하여 임의의 동물을 포함한다

[128]

[129] 실시예

[130]

[131] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[132]

[133] 실시예 1. 파킨슨병 동물모델(6-OHDA 모델) 제작 및 약물 투여

[134]

[135] 6-하이드록시도파민(6-OHDA) 또는 2,4,5-트리하이드록시페네틸아민으로도 알려진 옥시도파민은 연구자들이 뇌의 도파민성 및 노르아드레날린성 뉴런을 선택적으로 파괴하는데 사용하는 신경독성 합성 유기 화합물로, 파킨슨병에 대한 신약 및 치료법을 개발 및 테스트하기 위해 사용되며, 흑색질의 도파민 작용성 신경세포를 손상시켜 실험 동물에서 파킨슨병을 유도하는 것으로 알려져 있다(Simola, Nicola et al. (2007). "The 6-Hydroxydopamine model of parkinson's disease". Neurotoxicity Research. 11 (3): 151-167. 참조). 이에, 6-OHDA를 주입하여 파킨슨병 동물 모델을 제작하였다.

[136] 구체적으로, 8주령된 C57BL/6 마우스 (대한바이오링크, 충북 음성, 한국)는 2,2,2-트리브로모에탄올(Sigma-Aldrich) 200mg/kg을 복강내(i.p.) 주사하여 마취시키고, 마우스 어댑터가 있는 정위(Stereotaxic) 기구(David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA)에 넣어두었다. 해밀턴 주사기(Hamilton, Bonaduz, Switzerland)를 사용하여 0.02% 아스코르브산 중의 6-OHDA-HCl 용액(2mg/ml)(Sigma Aldrich) 2 μ l를 오른쪽 선조체(Striatum)의 다음과 같은 정위 좌표(전정점으로부터 mm)에 주입하였다: AP +1.0; ML -1.8; DV -3.2. 피부를 봉합하고, 동물을 정위 기구에서 빼내어, 가열 패드 위에 30분 동안 방치하였다. 질병 마우스 모델에 대한 정상 대조군 마우스는 6-OHDA-HCl 용액 대신 Vehicle(0.02% 아스코르브산)을 주입하였다.

[137] 이후, 상기 질병 모델 또는 정상 대조군 마우스 수술 후 3일의 회복기를 거친 후, 1일 1회 PBS (약물 대조군) 또는 PBS에 용해된 펙소페나딘 20mg/kg (Sigma Aldrich)을 경구 투여하고 실험을 진행하였다. 6-OHDA를 주입한 후 18일에 행동학적 실험을 수행하였고, 6-OHDA를 주입한 후 21일에 마우스를 희생시킨 후 조직학적 분석을 진행하였다.

[138]

[139] 실험은 다음의 4 그룹으로 나누어 진행하였다:

[140] 정상 마우스 대조군(PBS-Control): Vehicle 주입 후 PBS 투여 (n=13),

[141] 정상 마우스 약물 투여군(PBS-펙소페나딘): Vehicle 주입 후 펙소페나딘 투여 (n=5),

[142] 질병 마우스 대조군(6OHDA): 6-OHDA 주입 후 PBS 투여 (n=12), 및

[143] 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘): 6-OHDA 주입 후 펙소페나딘 투여 (n=13)

[144]

[145] 실시예 2. 파킨슨병 동물모델(6-OHDA 모델)에서 행동학적 실험(Behavior test)

[146]

[147] 2-1. 브릿지 테스트

[148] 동물모델의 균형 감각을 테스트하기 위해, 1m 되는 막대 위를 한쪽 면에서 다른 면까지 지나가는데 걸리는 시간 (횡단 시간, Acrossing time)을 측정하는 브릿지 테스트를 수행하였다.

[149] 그 결과, 도 2a에서와 같이 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 비교하여 횡단 시간(Acrossing time)이 2배 정도 증가하였으나, 파킨슨병 동물모델에 펙소페나딘 약물을 투여한 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 횡단 시간이 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 유사한 수준으로 회복되었다.

[150] 한편, 정상 마우스에 펙소페나딘을 투여한 정상 마우스 약물 투여군(PBS-펙소페나딘)의 횡단시간은 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 비교하여서도 횡단시간(Acrossing time)이 개선되는 효과가 확인된 바, 펙소페나딘은 정상 개체에 대해서도 균형 감각을 향상시키는 효과가 있음을 알 수 있었다.

[151]

[152] 2-2. 폴 테스트

[153] 직경 8mm, 길이 55cm의 막대 위에 마우스를 올려 놓고, 마우스의 네 발이 바닥으로 내려오는 데 걸리는 시간 (착지 시간)을 측정하는 폴 테스트를 수행하였다.

[154] 그 결과, 도 2b에서와 같이 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 마우스의 착지 시간이 약 8 내지 9초 소요되어, 정상 마우스 대조군(PBS-Control)에서의 착지 시간 약 6초와 비교하여 착지 능력이 현저히 감소하는 것으로 나타났으며, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 착지 시간이 약 6초로 나타나, 펙

소페나딘 약물의 투여가 파킨슨병 모델 마우스의 착지 능력을 정상 수준으로 회복시키는 것을 확인할 수 있었다.

- [155] 한편, 정상 마우스 약물 투여군(PBS-펙소페나딘)의 착지 시간은 약 4.5초로 나타나 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 비교하여서도 착지 능력이 개선되는 것으로 확인되어, 펙소페나딘은 정상 개체에 대해서도 행동 능력을 향상시키는 효과가 있음을 다시 한 번 확인하였다.

[156]

[157] 2-3. 실린더 테스트

- [158] 직경 20 cm, 높이 40 cm의 비이커 내에 마우스를 넣고 몸을 일으켜 비이커 벽을 딛는 앞발의 횟수를 기록하는 실린더 테스트를 수행하였다. 결과는 손상되지 않은 선조체의 반대편 앞발에 비해 손상된 선조체의 반대편 앞발이 딛는 횟수를 %로 나타내었다.

- [159] 그 결과, 도 2c에서와 같이 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 비교하여 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 손상되지 않은 선조체의 반대편 앞발에 비해 손상된 선조체의 반대편 앞발이 딛는 횟수가 10% 가까이 감소하였으나, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 정상 마우스 대조군(PBS-Control) 수준으로 운동 능력이 회복되는 것을 확인할 수 있었다.

[160]

[161] 실시예 3. 파킨슨병 동물모델(6-OHDA 모델)에서 조직학적 분석

[162]

[163] 3-1. 흑색질(Substantia Nigra) 및 선조체(Striatum)에서의 TH(tyrosine hydroxylase) 염색 결과

- [164] Tyrosine hydroxylase (또는 tyrosine 3-monooxygenase라 칭함)는 아미노산 L-티로신을 L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-DOPA)으로 전환하는 촉매 작용을 하는 효소로, 도파민, 노르에피네프린 및 에피네프린 함유(카테콜아민) 신경세포 및 내분비 세포에 대한 마커로 알려져 있다. 파킨슨병 동물모델에서 펙소페나딘 투여에 의해 도파민성 신경세포가 보호되는지 확인하고자 TH 양성 세포를 염색하는 실험을 진행하였다.

- [165] 구체적으로, 실시예 1의 마우스를 우레탄(Urethane)으로 마취시킨 후 흉부를 절개하여 심장의 좌심실을 통해 관류액을 2분 동안 흐르게 하여 관류(perfusion)하고 마우스 뇌를 분리하였다. 마우스 뇌는 4% 파라포름알데하이드에 담궈 고정시키고, 30% sucrose에 옮겨 탈수과정을 거친 후, 동결 마이크로톰에서 35 μ m 두께로 관상 절편으로 잘라 동결방지제(25% ethylene glycol, 25% glycerol 및 0.05M phosphate buffer)에 담궈 보관하였다. 조직은 선조체를 포함하는 부위(정수리점부터 0.98 mm에서 -0.10 mm)와 흑색질을 포함하는 부위(정수리점부터 -2.80 mm에서 -3.88 mm)에서 마우스 당 6장씩 사용하여 염색을 진행하였다.

- [166] 뇌 조직절편은 면역 염색 전에 24-well에서 PBS로 3번 세척한 다음, 내인성 과산화효소 활성을 제거하기 위해 5분 동안 3% 과산화수소로 처리하였다. 이후, 도

파킨성 신경세포 염색을 위해, 0.2% Triton X-100 및 1% BSA가 포함된 PBS에 1차 토끼 항-TH 항체(Abcam, ab137721, 1:1000 희석)를 넣은 후 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이후, 2차 항체(비오티ن화된 항-토끼 IgG, 1:1000 희석)로 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 실온에서 ABC 용액을 넣고 추가 1시간 동안 인큐베이션하였다. 조직절편은 DAB으로 2분간 발색시킨 후 젤라틴으로 코팅된 슬라이드에 부착하고, 70% 에탄올을 시작으로 80, 90, 100%로 에탄올 농도를 증가시키며 탈수시키고, 자일렌(Xylene)에 하루 반응시킨 후 마운팅(mounting)하였다.

[167] 이미지는 광학 현미경(Olympus Microscope System BX51; Tokyo, Japan)을 사용하여 촬영하였고, Image J 소프트웨어(Bethesda, MD, 미국)로 정량화하였다. 광학 밀도 측정 또는 세포 개수 측정은 마우스당 조직의 여섯 부분의 값의 평균값으로 사용하였고, 6-OHDA로 손상을 주지 않은 대측면(Contralateral)의 TH-양성 신경세포에 비해 손상을 준 오른쪽 동측면(Ipsilateral)의 TH-양성 신경세포의 밀도 또는 개수의 비율로 나타내었다

[168] 그 결과, 도 3에서와 같이 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 흑색질의 대측면 대비 동측면의 TH-양성 신경세포의 비율이 50% 가량 감소하였으나, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 흑색질의 대측면 대비 동측면의 TH-양성 신경세포의 비율이 80% 가까이 회복되는 것을 확인하였다.

[169] 또한, 질병 마우스 대조군(6OHDA)은 정상 마우스 대조군(PBS-Control)에 비해 흑색질의 동측면에서 TH-양성 신경세포의 개수가 현저히 감소된 반면, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 TH-양성 신경세포의 개수가 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 유사한 수준으로 회복되는 것을 확인하였다.

[170] 한편, 도 4에서와 같이, 선조체에서도 유사한 양상이 확인되었는데, 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 대측면 대비 동측면의 TH-양성 신경세포의 밀도가 정상 마우스 대조군(PBS-Control)에 비해 50% 정도로 감소한 반면, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 대측면 대비 동측면의 TH-양성 신경세포의 밀도가 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 비교하여 80% 가까이 회복된 것을 확인하였다.

[171] 상기와 같은 결과로부터, 펙소페나딘은 신경세포 독성에 대해 도파민성 신경세포의 사멸을 억제하거나 도파민성 신경세포를 보호하는 효과가 있음을 알 수 있었다.

[172]

[173] 3-2. 흑색질(Substantia Nigra) 및 선조체(Striatum)에서의 미세아교세포 염색 결과

[174] 미세아교세포는 정상상태에서 surveillance 모드를 나타내나, 활성화됨에 따라 염증기와 항염증기를 순차적으로 거치며, 염증-매개 신경세포의 손상과 신경세포의 퇴화를 유도하는 것으로 알려져 있다. 이에, 펙소페나딘이 미세아교세포 활성화에 미치는 영향을 분석하였다.

- [175] 활성화된 미세아교세포(Microglia)는 항-Iba-1 항체 (Wako, 019-19741, 1:1000 희석) 염색을 통해 분석하였다. 이를 위한 뇌 조직 준비 및 조직염색 방법은 실시예 3-1의 TH 염색법과 동일한 절차로 수행하였고, Axio scan.Z1 슬라이드 스캐너 (Carl Zeiss, Germany)를 사용하여 이미지를 분석하였다. 각 조직의 3장씩의 평균 값으로 세포수를 측정하여 분석하였다
- [176] 그 결과, 도 5에서와 같이, 질병 마우스 대조군(6OHDA)에서는 정상 마우스 대조군(PBS-Control)에 비해 선조체 및 흑색질의 동측면에서 Iba-1 양성 미세아교세포의 수가 증가된 반면, 질병 마우스 약물 투여군(6OHDA+펙소페나딘)에서는 Iba-1 양성 미세아교세포의 수가 정상 마우스 대조군(PBS-Control)과 유사한 수준으로 감소되었음을 확인하였다.
- [177] 상기와 같은 결과로부터, 펙소페나딘은 신경세포 독성에 대해 미세아교세포의 활성화를 억제함으로써 염증-매개 신경세포의 손상과 신경세포의 퇴화를 억제하고 신경세포를 보호하는 효과가 있음을 확인하였다.
- [178]
- [179] 실시예 4. 파킨슨병 동물모델 (알파-시누클레인 주입 모델) 제작 및 약물 투여
- [180] 마우스의 선조체 내로 제조합 단백질로 제조된 알파-시누클레인을 주입하면 마우스의 내인성 알파-시누클레인을 모집하여 파킨슨병을 유도하는 것으로 알려져 있다 (Luk et al. 2012, Science. 2012 Nov 16;338(6109):949-53). 따라서, 상기 문헌에 기재된 방법을 참조하여 알파-시누클레인을 주입하여 파킨슨병 동물 모델을 제작하였다.
- [181] 구체적으로, 8주령된 C57BL/6 마우스 (대한바이오링크, 충북 음성, 한국)는 2,2,2-트리브로모에탄올(Sigma-Aldrich) 200mg/kg을 복강내(i.p.) 주사하여 마취시키고, 마우스 어댑터가 있는 정위(Stereotaxic) 기구(David Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA)에 넣어두었다. 해밀턴 주사기(Hamilton, Bonaduz, Switzerland)를 사용하여 5mg/ml의 pRK172 a-synuclein 플라스미드에 의해 형질전환된 BL21 대장균주로부터 정제한 제조합 단백질로 제조된 알파 시누클레인 2 μ l를 오른쪽 선조체(Striatum)의 다음과 같은 정위 좌표(전정점으로부터 mm)에 주입하였다: AP +1.0; ML -1.8; DV -3.2. 피부를 봉합하고, 동물을 정위 기구에서 빼내어, 가열 패드 위에 30분 동안 방치하였다.
- [182]
- [183] 이후, 상기 질병 모델 마우스에, 수술 후 3일의 회복기를 거친 후, 1일 1회 PBS (약물 대조군) 또는 PBS에 용해된 펙소페나딘 20mg/kg (Sigma Aldrich)을 경구 투여하고 실험을 진행하였다. 30일에 마우스를 희생시킨 후 조직학적 분석을 진행하였다. 대조군 마우스는 알파-시누클레인 대신 Vehicle(PBS)를 주입하였다.
- [184]
- [185] 실험은 다음의 3 그룹으로 나누어 진행하였다:
- [186] 정상 마우스 대조군(PBS): Vehicle 주입 후 PBS 투여 (n=3),
- [187] 질병 마우스 대조군(PFF-PBS): 알파-시누클레인 주입 후 PBS 투여 (n=6), 및

- [188] 질병 마우스 약물 투여군(PFF-펙소페나딘): 알파-시누클레인 주입 후 펙소페나딘 투여 (n=7)
- [189]
- [190] 실시예 5. 파킨슨병 동물모델 (알파-시누클레인 주입 모델)에서 조직학적 분석
- [191]
- [192] 5-1. 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 염색 결과
- [193] 마우스의 선조체 내로 알파-시누클레인을 주입하면 마우스의 내인성 알파-시누클레인을 모집하여, 피질, 편도 및 흑색질에서 신경세포 내부에 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물을 형성시킴으로써 신경세포를 사멸하고 신경기능을 손상시키는 것으로 알려져 있다.
- [194] 이에, 실시예 4에서 제작된 파킨슨병 동물모델을 이용하여 펙소페나딘이 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성을 저해시킬 수 있는지 확인하고자 하였다.
- [195] 이를 위하여, 알파-시누클레인을 주입한 동측면 (Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)의 cingulate cortex (Cg), primary motor cortex (M1), secondary motor cortex (M2), caudate putamen (CPu), perirhinal cortex (PRh), midbrain reticular nucleus (MRN), substantia nigra pars compacta (SNc) 부위에서 pSer129 a-syn 항체 (Wako, 1:5,000 희석)를 이용하여 실시예 3-2에 기재된 방법과 동일한 방법으로 조직염색 하였다.
- [196] 또한, 알파-시누클레인을 주입한 동측면 (Ipsilateral) 및 대측면 (Contralateral)에 대해 다양한 위치의 뇌 조직을 분리하여 pSer129 a-syn pathology의 수를 Zenblue 3.1 소프트웨어를 사용하여 정량적으로 분석하였다.
- [197] 그 결과, 도 7a 및 도 7b에서와 같이, 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에서는 알파-시누클레인을 주입한 동측면 및 대측면의 다양한 뇌 조직에서 전반적으로 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물이 매우 높은 수준으로 확인되었으나, 질병 마우스 약물 투여군(PFF-펙소페나딘)에서는 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성이 억제되는 것으로 확인되었으며, 이러한 양상은 알파-시누클레인을 주입한 동측면에서 더 두드러지게 관찰되었다.
- [198] 상기와 같은 결과로부터, 펙소페나딘은 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성을 억제함으로써, 신경세포의 사멸과 신경기능의 손상을 억제할 수 있음을 알 수 있었다.
- [199]
- [200] 5-2. 피질(Cortex), 선조체(Striatum), 흑색질(Substantia Nigra)에서의 GFAP 염색 결과
- [201] Glial fibrillary acidic protein(GFAP)은 별아교세포의 중간미세섬유단백질로, GFAP의 발현은 여러 단계의 외상 후 신호와 신경활성도에 의해 조절되며, 특히 GFAP는 중추신경계(CNS)의 손상이나 스트레스 등에 의한 신경세포의 파괴에

기인한 별아교세포 수의 비정상적인 증가 또는 활성화(Astrogliosis)를 보여주는 마커로 이용되고 있다.

- [202] 이에, 실시예 4에서 제작된 파킨슨병 동물모델을 이용하여 펙소페나딘이 별아교세포 수의 비정상적인 증가 또는 활성화를 억제할 수 있는지 확인하고자 하였다.
- [203] 이를 위하여, 피질을 포함하는 부위 (정수리점으로부터 0.98 mm에서 -0.10 mm), 선조체를 포함하는 부위 (정수리점부터 0.98 mm에서 -0.10 mm)와 흑색질을 포함하는 부위(정수리점부터 -2.8 mm에서 -3.88 mm)에서 마우스 당 6장씩 사용하여 GFAP 항체 (Neuromics, Edina, MN, USA)를 이용하여 실시예 3-2와 동일한 방법으로 조직염색 하였다. Intensity는 ImageJ 소프트웨어를 사용해서 정상 마우스 대조군 대비 질병 마우스 대조군 또는 질병 마우스 대조군 대비 질병 마우스 약물 투여군에서의 차이를 측정하였다.
- [204] 그 결과, 도 8에서와 같이 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에서는 알파-시누클레인을 주입한 동측면 및 대측면의 피질, 선조체, 흑색질에서 정상 마우스 대조군(PBS)와 비교하여 GFAP 발현이 현저히 증가하였으나, 질병 마우스 약물 투여군(PFF-펙소페나딘)에서는 알파-시누클레인을 주입한 동측면 및 대측면의 피질, 선조체, 흑색질에서 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에 비해 GFAP 발현이 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었다.
- [205] 상기와 같은 결과로부터, 펙소페나딘은 신경세포의 파괴에 기인한 별아교세포 수의 비정상적인 증가와 활성화를 억제하여 신경세포를 보호하는 효과를 발휘함을 확인할 수 있었다.
- [206]
- [207] 5-3. 피질(Cortex), 선조체(Striatum), 흑색질(Substantia Nigra)에서의 미세아교세포 염색 결과
- [208] 실시예 4에서 제작된 파킨슨병 동물모델을 이용하여, 펙소페나딘이 미세아교세포 활성화에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.
- [209] 이를 위하여, 피질을 포함하는 부위 (정수리점으로부터 0.98 mm에서 -0.10 mm), 선조체를 포함하는 부위 (정수리점부터 0.98 mm에서 -0.10 mm)와 흑색질을 포함하는 부위(정수리점부터 -2.8 mm에서 -3.88 mm)에서 마우스 당 6장씩 사용하여 실시예 3-2와 동일한 방법으로 IBA-1 염색하였다.
- [210] 그 결과, 도 9에서와 같이 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에서는 알파-시누클레인을 주입한 동측면의 피질, 선조체, 흑색질에서 정상 마우스 대조군(PBS)와 비교하여 IBA-1 양성 세포의 밀도가 현저히 증가하였으나, 질병 마우스 약물 투여군(PFF-펙소페나딘)에서는 알파-시누클레인을 주입한 동측면의 피질, 선조체, 흑색질에서 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에 비해 IBA-1 양성 세포의 밀도가 유의하게 감소되는 것을 확인할 수 있었다.
- [211] 한편, 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에서는 알파-시누클레인을 주입한 대측면의 피질, 선조체에서도 정상 마우스 대조군(PBS)와 비교하여 IBA-1 양성 세포의

밀도가 현저히 증가하였으나, 질병 마우스 약물 투여군(PFF-펙소페나딘)에서는 질병 마우스 대조군(PFF-PBS)에 비해 IBA-1 양성 세포의 밀도가 감소되는 양상을 확인할 수 있었다.

- [212] 상기와 같은 결과로부터, 펙소페나딘은 신경세포 독성에 대해 미세아교세포의 활성화를 억제함으로써 염증-매개 신경세포의 손상과 신경세포의 퇴화를 억제하고 신경세포를 보호하는 효과가 있음을 추가로 입증할 수 있었다.

[213]

- [214] 실시예 6. BiFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델을 이용한 검증

- [215] 파킨슨병 환자의 중뇌 흑색질의 신경세포에는 루이소체라는 단백질 응집체가 형성되어 있으며, 루이소체에는 알파-시누클레인이 응집되어 신경독성이 유발되는 것으로 알려져 있다.

- [216] 한편, BiFC (Bimolecular Fluorescence Complementation) 분석은 형광단백질로부터 유래된 2개의 비형광 조각들이 재구성됨을 기초로 하는 방법으로, 비형광 단백질 조각들은 N-terminal Venus(VN) 조각과 C-terminal Venus(VC) 조각으로 나뉘어져, VN과 VC에 각각 연결된 A와 B가 결합함에 따라 하나의 형광단백질인 Venus로 재구성됨으로 인해 형광이 발현된다. 이 경우, VN과 VC에 각각 알파-시누클레인이 연결되도록 발현시키면 알파-시누클레인이 응집체를 형성함에 따라 형광이 발현된다.

- [217] 이에, 본 발명에서는 펙소페나딘이 알파-시누클레인의 응집체 형성을 억제하는지 BiFC-a-syn *C. elegans* 파킨슨병 모델을 이용하여 검증하고자 하였다.

- [218] 이를 위하여, VN과 연결된 알파-시누클레인이 인두 (Pharynx)의 근육세포에서, 그리고 VC와 결합된 알파-시누클레인은 근육세포와 시냅스를 이루는 신경세포에서 각각 과발현되는 플라스미드들을 Caenorhabditis Genetics Center (CGC, University of Minnesota, St. Paul, MN)로부터 구입한 야생형 Bristol N2 *C. elegans*에 도입하여 BiFC-a-syn을 발현하는 *C. elegans* 파킨슨병 모델 (Venus-αS)을 제작하였다 (Kim D-K et al., (2016). Autophagy. 12(10):1849-1863).

- [219] BiFC-a-syn을 발현하는 L4 단계의 *C. elegans* (Venus-αS) 모델들을 DMSO (Dimethyl sulfoxide) 또는 50μM 펙소페나딘 약물이 포함된 플레이트에 옮겨 20°C 인큐베이터에서 2일 동안 배양하였다. 대조군 그룹과 펙소페나딘 약물 처리된 *C. elegans* 그룹을 10mM 소듐 아자이드 (Sodium azide)가 함유된 M9 버퍼 (22 mM KH₂PO₄, 22 mM Na₂HPO₄, 85 mM NaCl, 1 mM MgSO₄)에 넣어 고정시키고 96-well 플레이트에 분주한 이후, VENUS 형광의 세기 강도를 인셀 형광 스캐닝 장비 (Cytiva)를 사용하여 측정하였다.

- [220] 그 결과, 도 10a와 도 10b에서와 같이 펙소페나딘을 처리하지 않은 대조군의 Venus 형광 강도와 비교했을 때 펙소페나딘을 처리한 *C. elegans* 그룹에서 Venus 형광 강도가 유의미하게 감소되어, 펙소페나딘이 알파-시누클레인의 전이응집체 형성을 억제하는 것을 확인할 수 있었다.

[221]

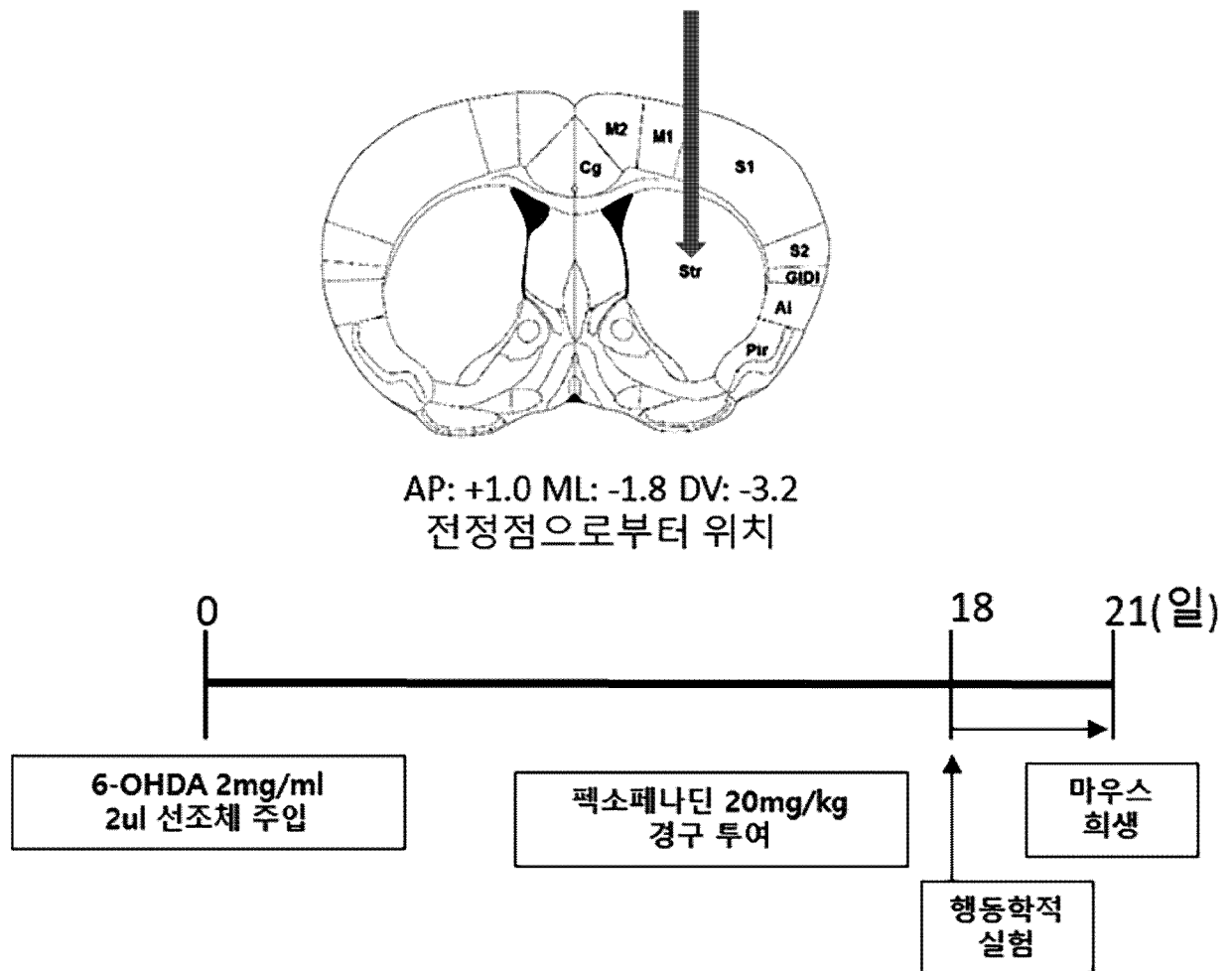
- [222] 한편, 펙소페나딘 처리가 *C. elegans* 파킨슨병 모델에서 손상된 운동능력을 회복시키는지 확인하고자 인두 펌핑 분석 (Pharyngeal pumping analysis)을 진행하였다. 인두 펌핑은 펙소페나딘 처리 8일 후 광학 현미경을 사용하여 실온에서 1분 동안 계수하고, 데이터는 PPM(분당 펌프)으로 표시하였다.
- [223] 그 결과, 도 10c에서와 같이 *C. elegans* 파킨슨병 모델에서는 야생형 N2와 비교하여 *C. elegans*의 인두 펌핑 능력이 급격히 떨어졌으나, *C. elegans* 파킨슨병 모델에 펙소페나딘을 처리한 경우 *C. elegans*의 인두 펌핑 능력이 야생형 N2와 유사한 수준으로 회복되는 것을 확인하였다. 흥미롭게도, *C. elegans* 야생형 N2에 펙소페나딘을 처리하는 경우에도 *C. elegans*의 인두 펌핑 능력이 개선됨을 확인하였다.
- [224]
- [225] 마지막으로, 펙소페나딘 처리가 *C. elegans* 파킨슨병 모델의 수명에 미치는 영향을 확인하고자, 수명 분석 (Life-span analysis)을 진행하였다. 이를 위하여 성충이 낳은 알을 20°C에서 *E. coli* OP50(CGC)이 접종된 NGM 플레이트에서 L4 유충 단계까지 성장시켰다. L4 단계에 도달하면 100mM 5-플루오로-2'-데옥시우리딘 (Sigma-Aldrich, F0503)이 포함된 NGM 플레이트로 옮겨 자손을 생성하는 것을 방지하였다. 살아 있거나 죽은 *C. elegans*의 수를 1일 또는 2일마다 기록하였다. 파열되거나, 파묻히거나, 플레이트 밖으로 기어 나온 벌레도 계수하였다. 생존 자료는 OASIS2 (수명분석의 생존분석 온라인 신청 <http://sbi.postech.ac.kr/oasis/surv/>)를 이용하여 분석하였다.
- [226] 그 결과, 도 10d에서와 같이 *C. elegans* 야생형 N2의 수명은 약 15일인 반면, *C. elegans* 파킨슨병 모델의 수명은 약 12일 정도로 단축되었으나, 펙소페나딘 처리한 *C. elegans* 파킨슨병 모델의 수명은 약 14일 정도로 나타나, 펙소페나딘이 *C. elegans* 파킨슨병 모델의 수명을 연장시키는 것을 확인하였다. 흥미롭게도, *C. elegans* 야생형 N2에 펙소페나딘을 처리하는 경우에도 *C. elegans*의 수명이 추가로 연장되는 것을 확인하였다.
- [227]
- [228] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 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.
- [229]
- [230] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]
- [231] [과제고유번호] 1711161142
- [232] [과제번호] 2019R1A5A2026045
- [233] [부처명] 과학기술정보통신부
- [234] [과제관리(전문)기관명] 한국연구재단
- [235] [연구사업명] 선도연구센터지원사업 기초의과학분야(MRC)

- [236] [연구과제명] 뇌질환 융합연구센터
- [237] [기여율] 1/1
- [238] [과제수행기관명] 아주대학교
- [239] [연구기간] 2019.06.01 ~ 2026.02.28

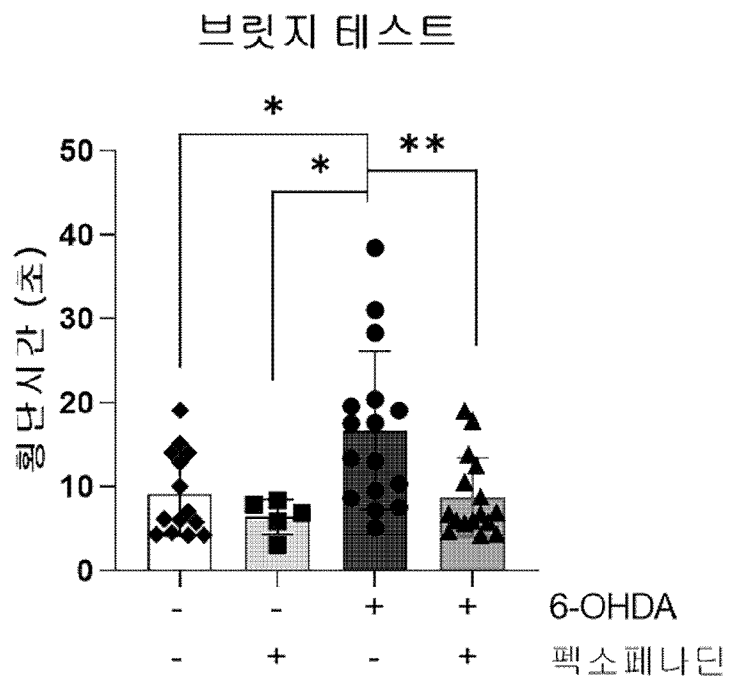
청구범위

- [청구항 1] 펙소페나딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수근위축증, 니만-픽병, 시누클레인병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 신경세포 독성으로부터 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 약학적 조성물은
 (i) 도파민성 신경세포의 사멸 억제;
 (ii) 염증-매개 신경세포의 손상 또는 신경세포의 퇴화 억제;
 (iii) 알파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물 형성 억제; 및/또는
 (iv) 별아교세포 수의 비정상적인 증가 및/또는 활성화 억제;를 통하여 신경세포를 보호하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은, 상기 약학적 조성물이 투여된 개체의
 (i) 운동능력을 개선; 및/또는
 (ii) 수명을 연장;시키는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 펙소페나딘을 포함하는 식품 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 식품은 퇴행성 신경질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 근위축성측색경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수근위축증, 니만-픽병, 시누클레인병증 및 치매로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.
- [청구항 10] 펙소페나딘을 유효성분으로 포함하는 신경세포 보호용 조성물.

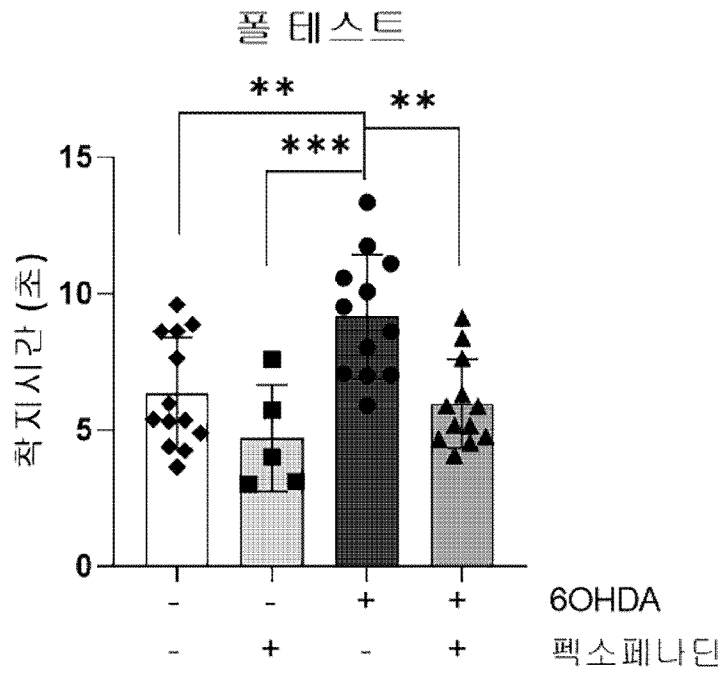
[도1]



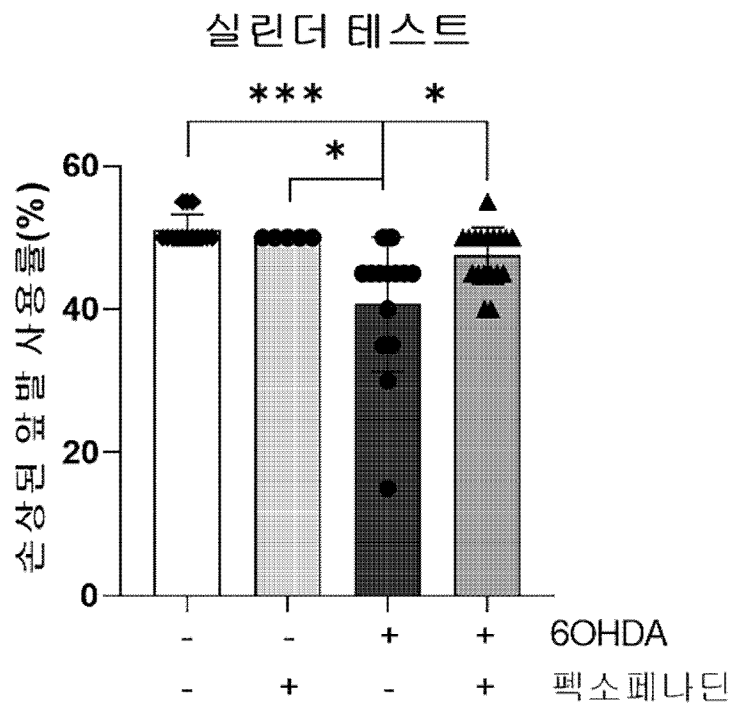
[도2a]



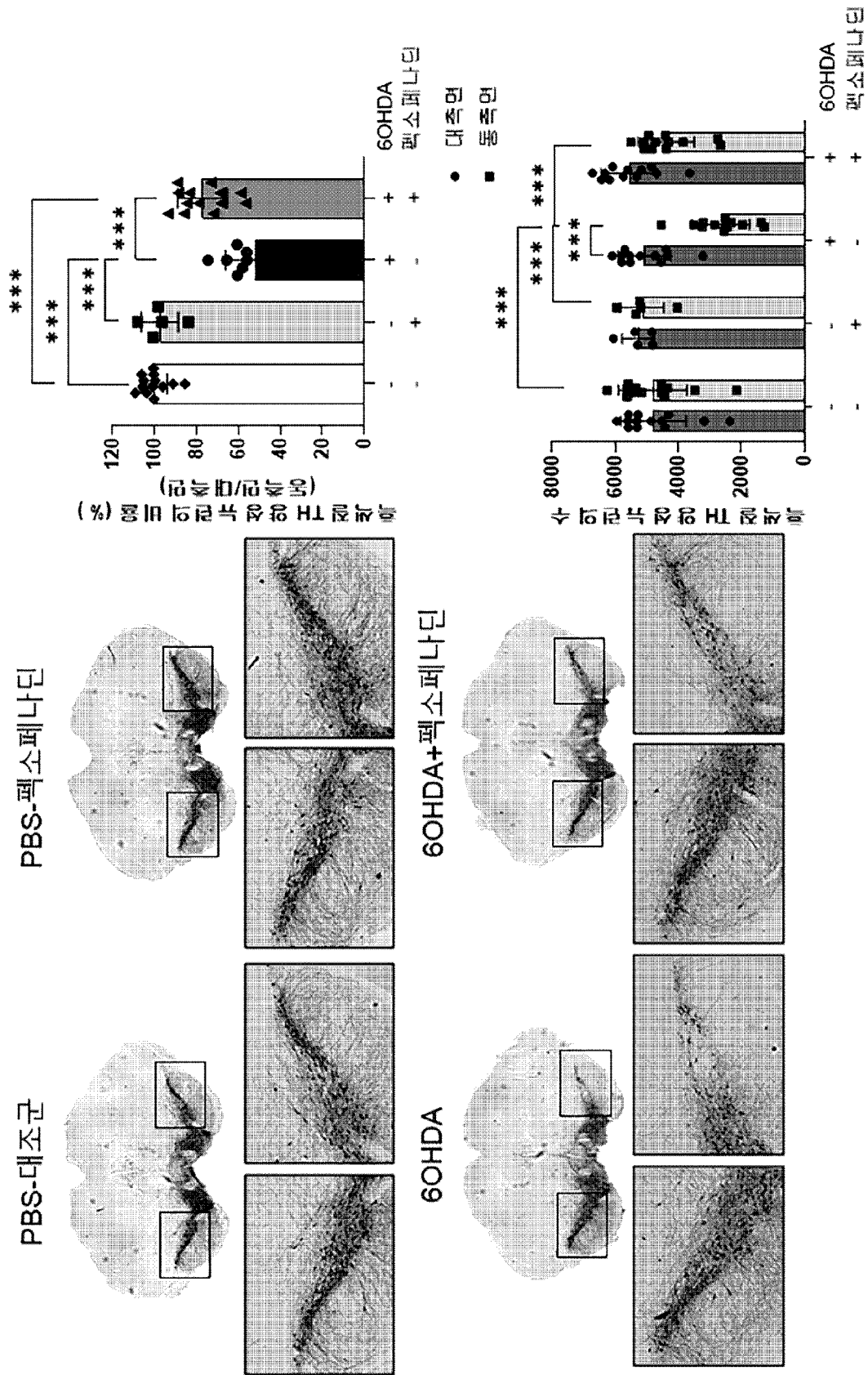
[도2b]



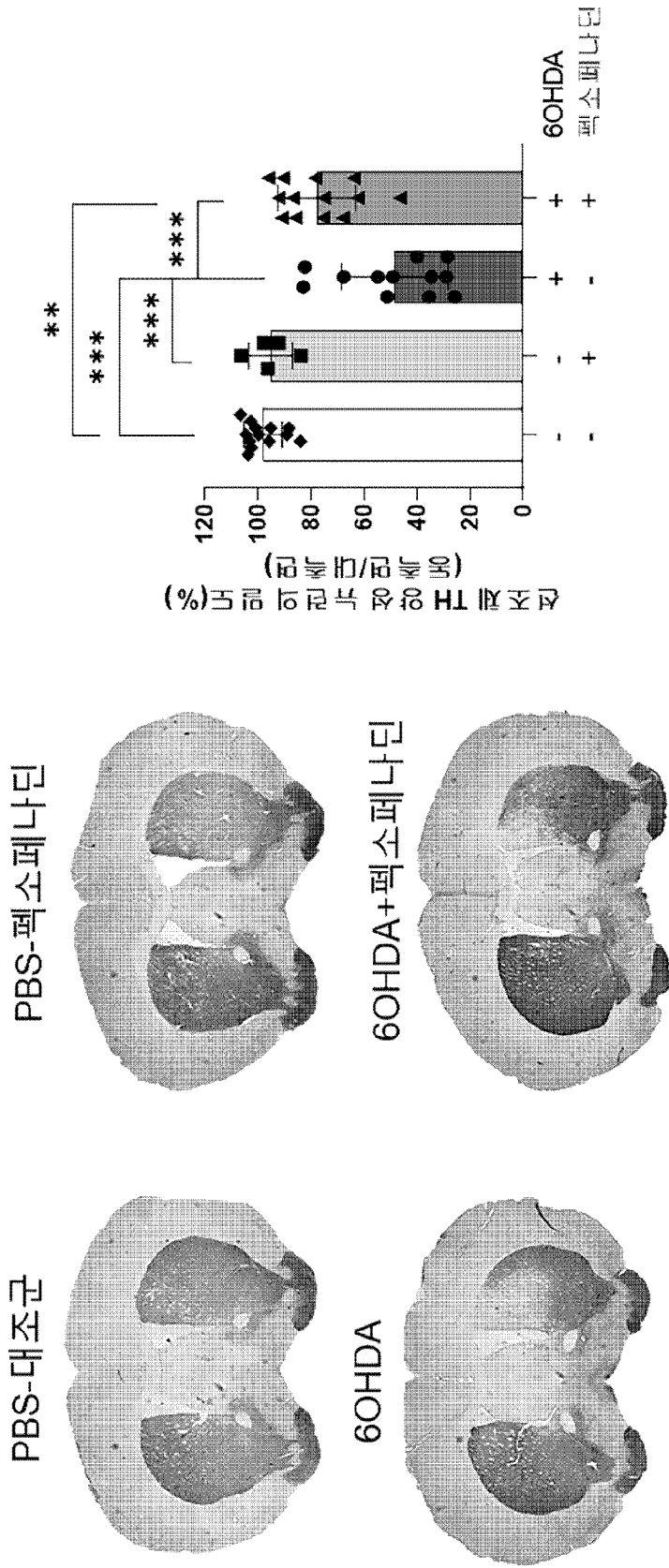
[도2c]



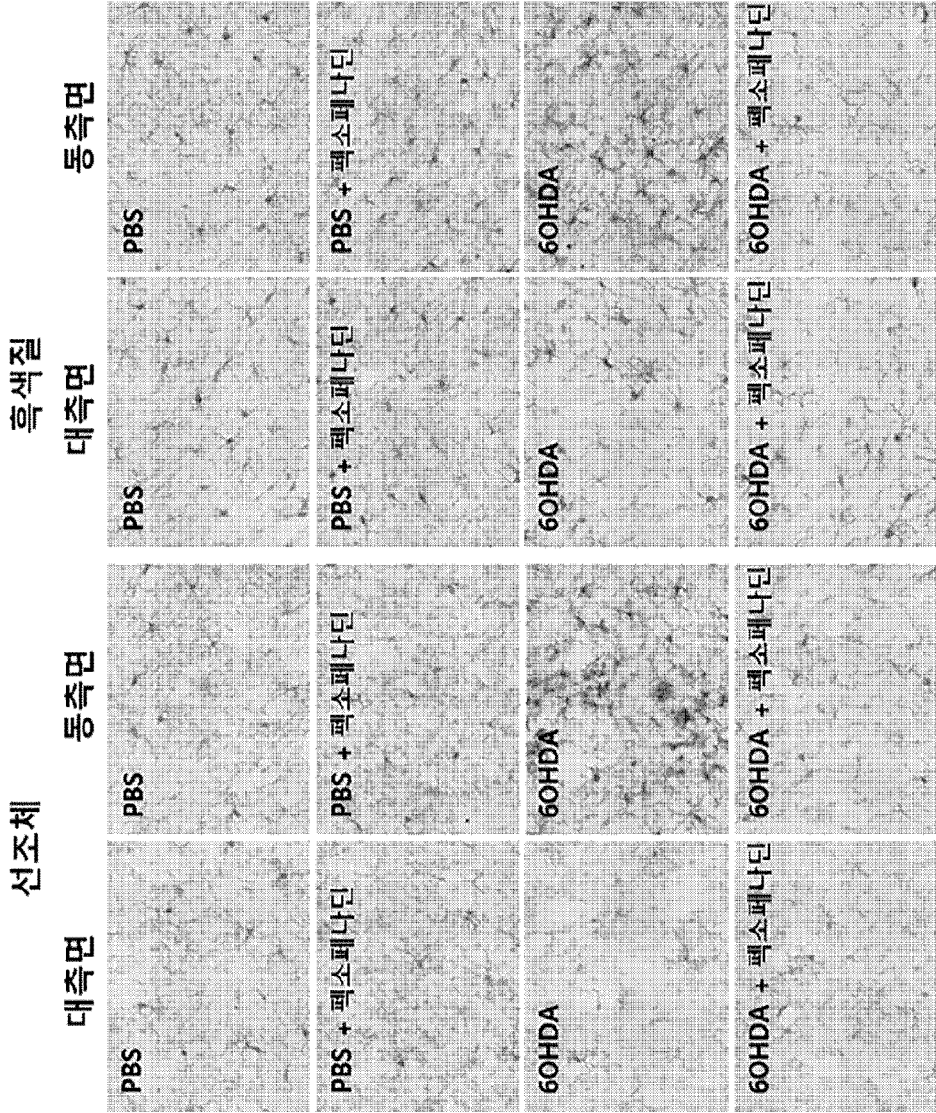
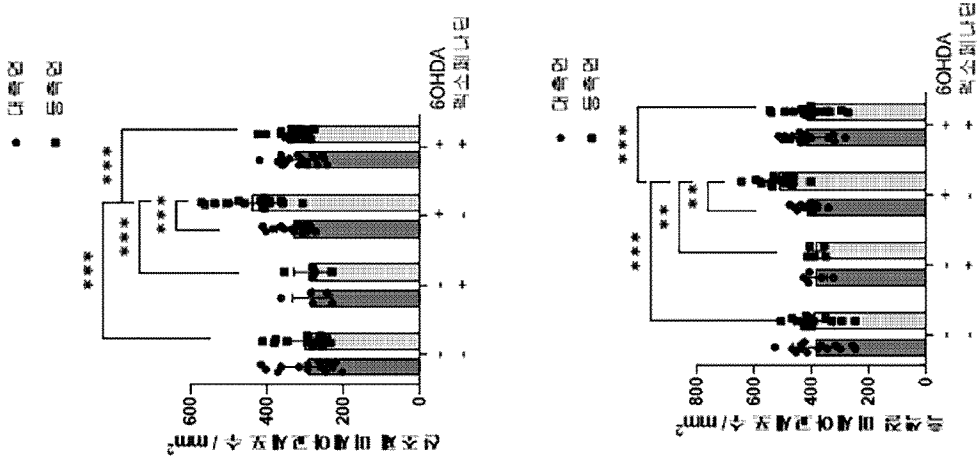
[도3]



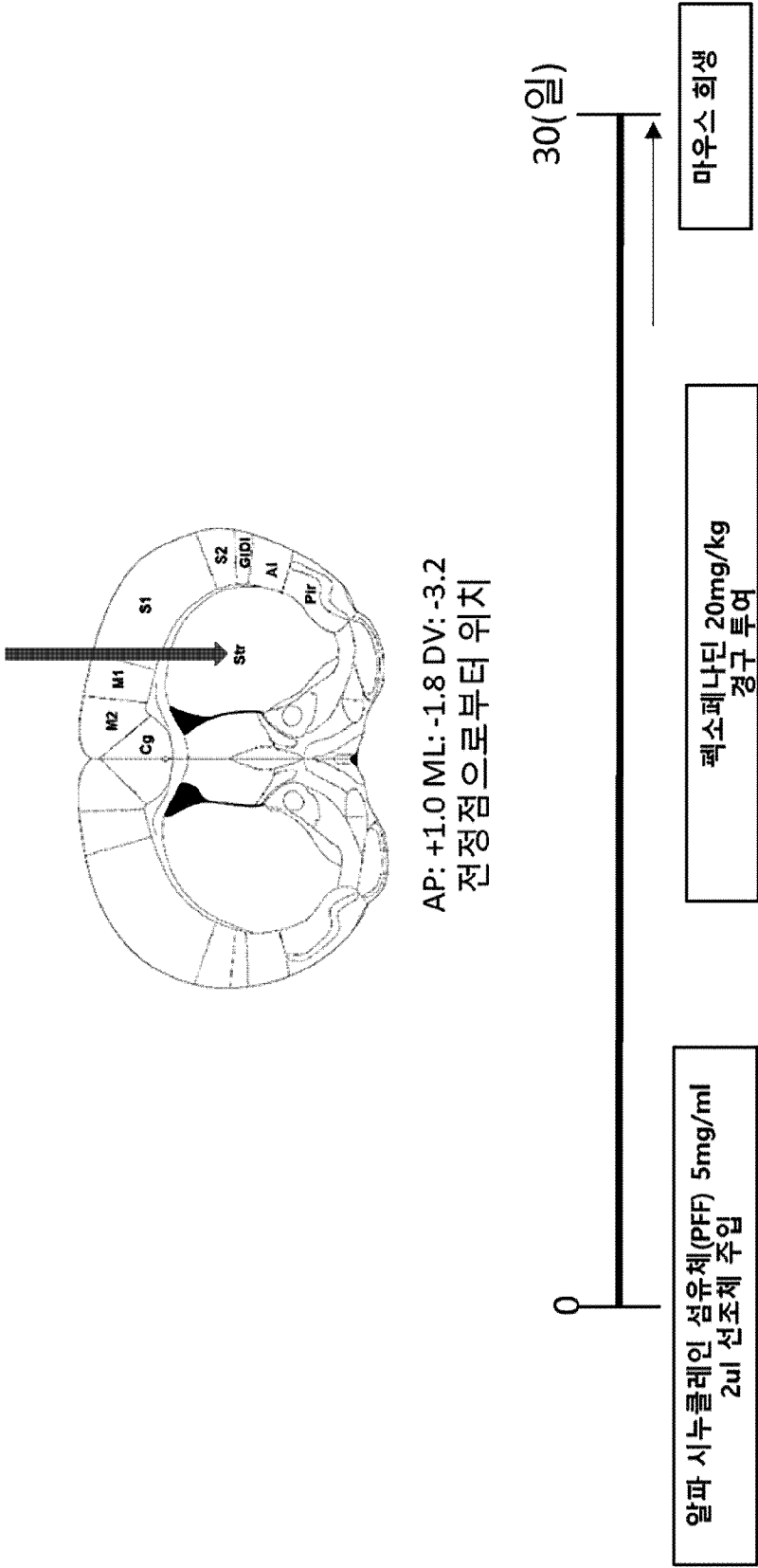
[도4]



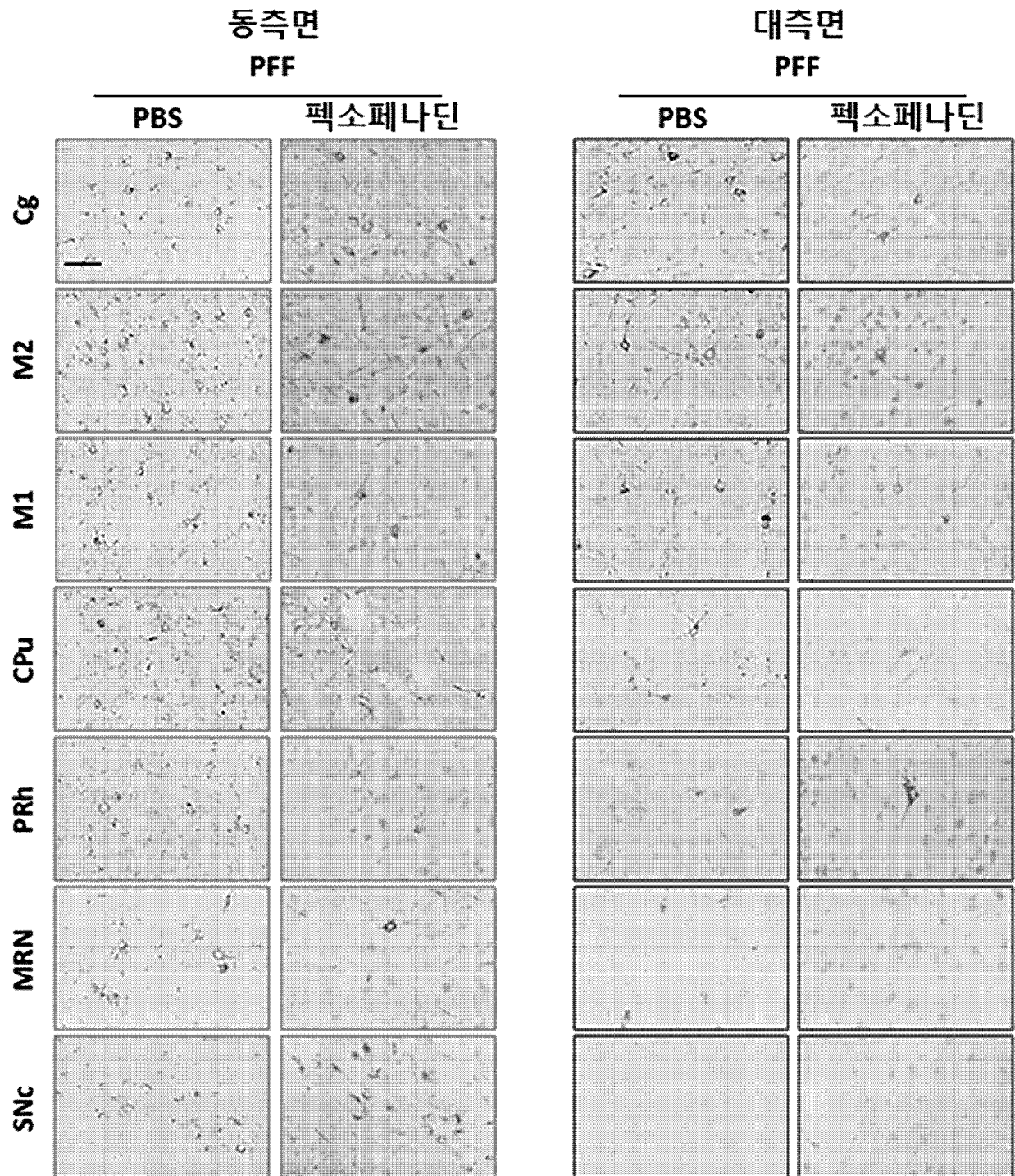
[도5]



[도6]

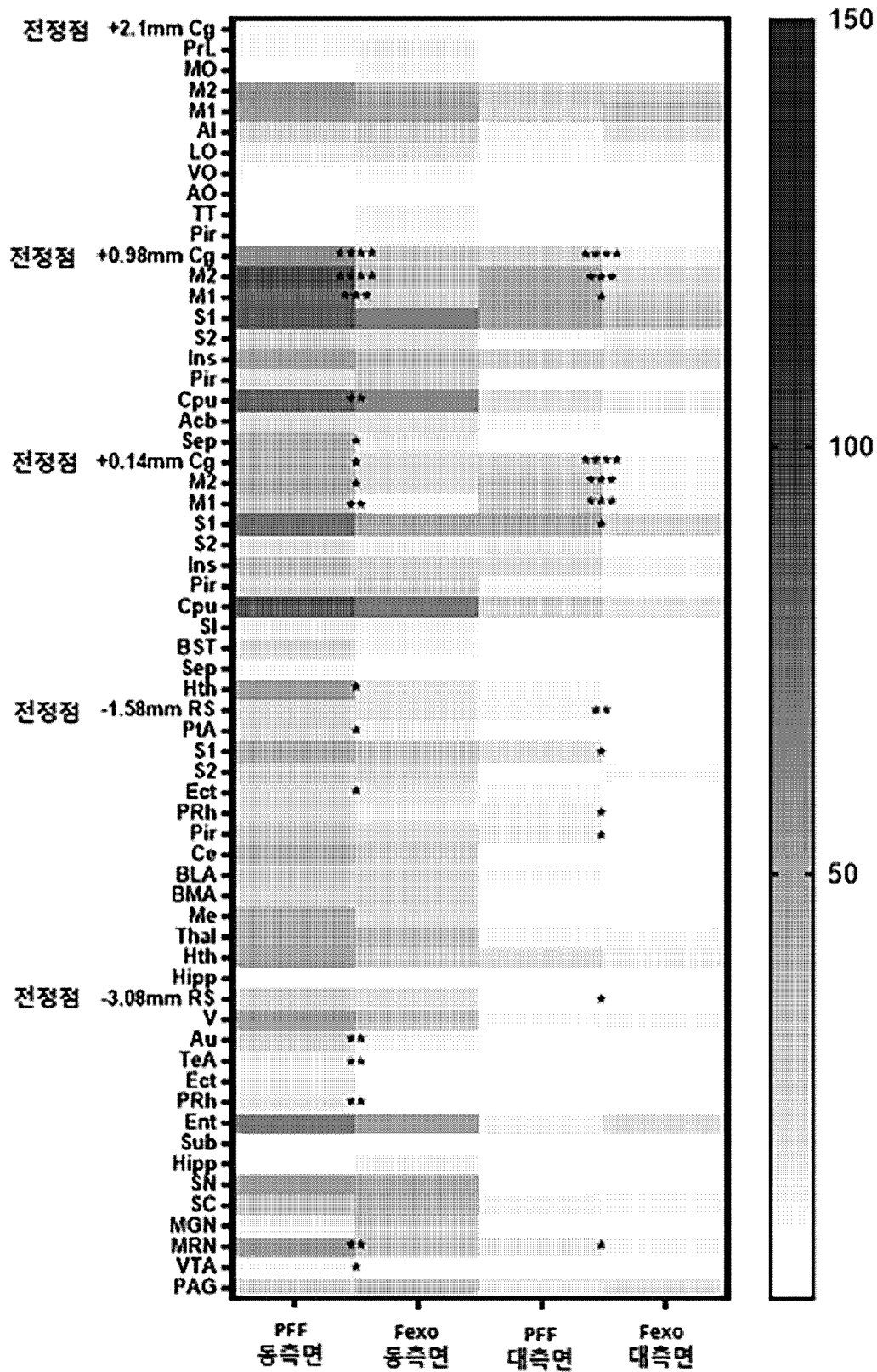


[도7a]

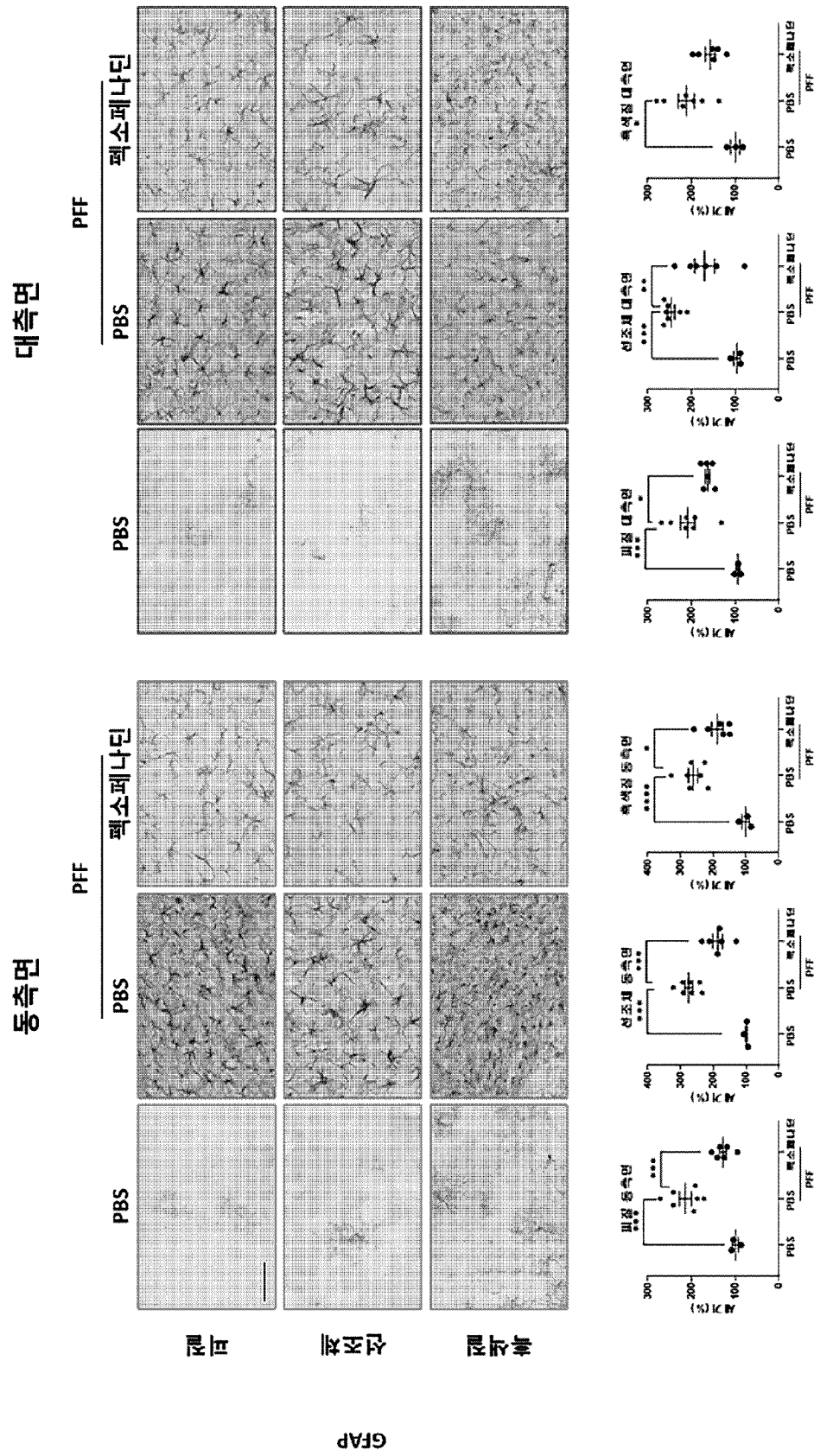


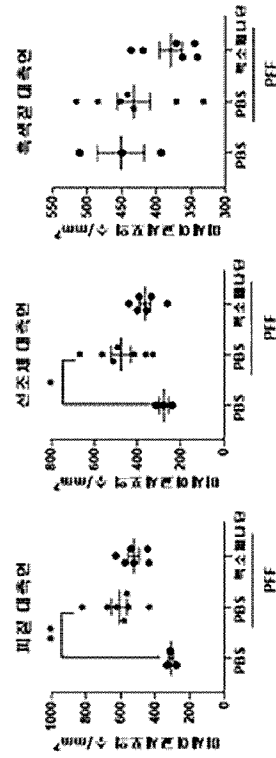
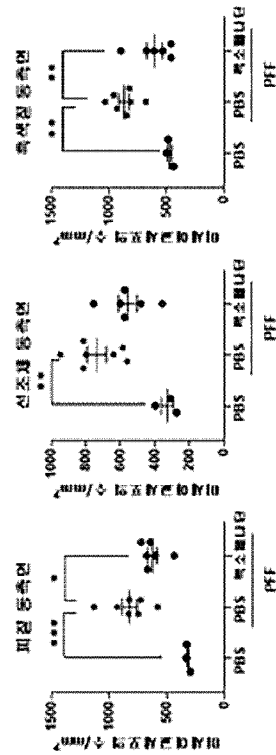
[도7b]

알 파-시누클레인 Ser-129 인산화 응집물의 수

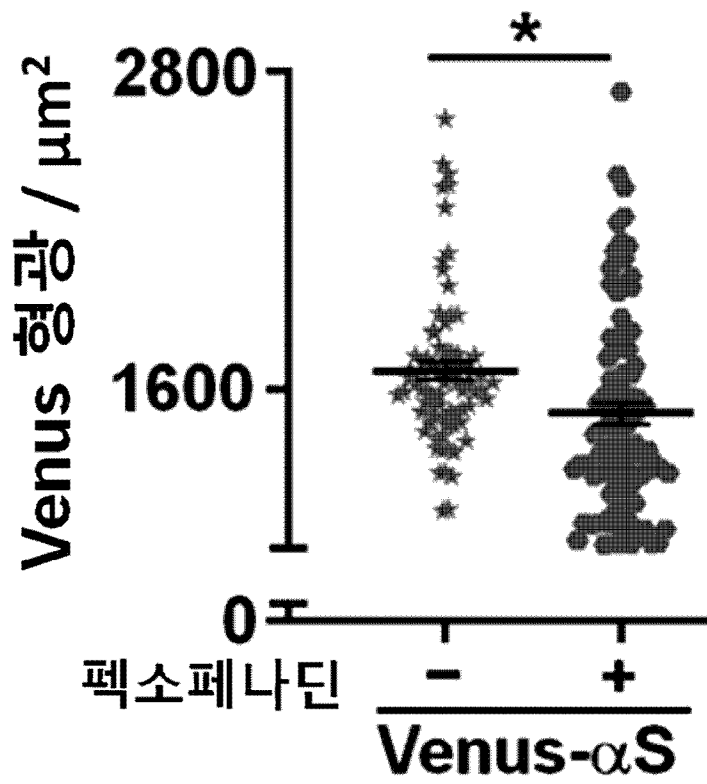


[도8]

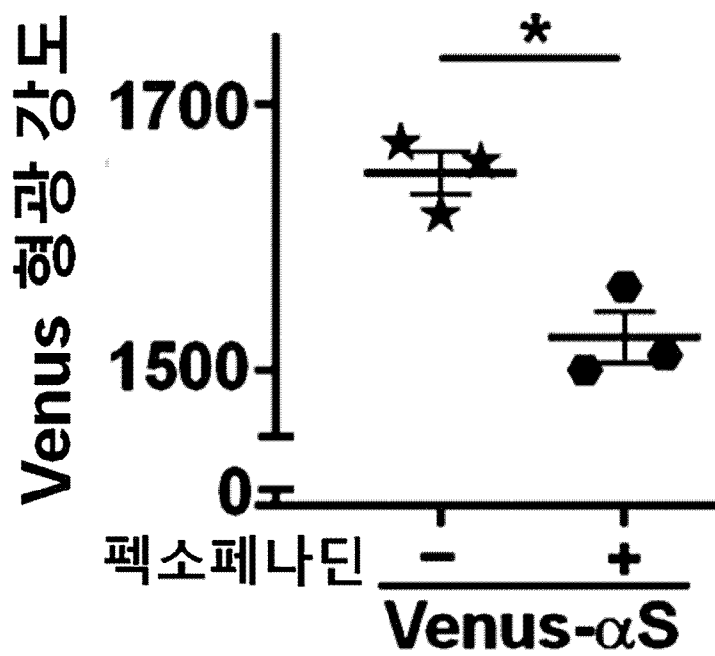




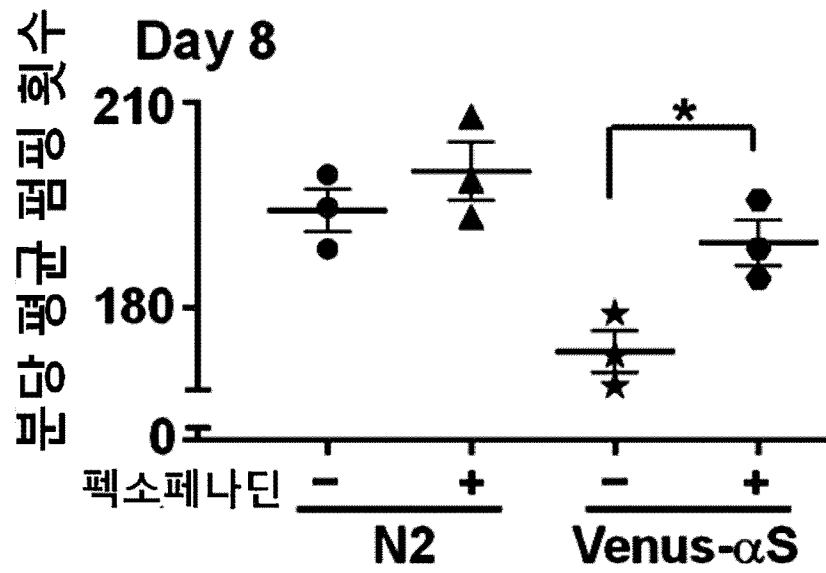
[도 10a]



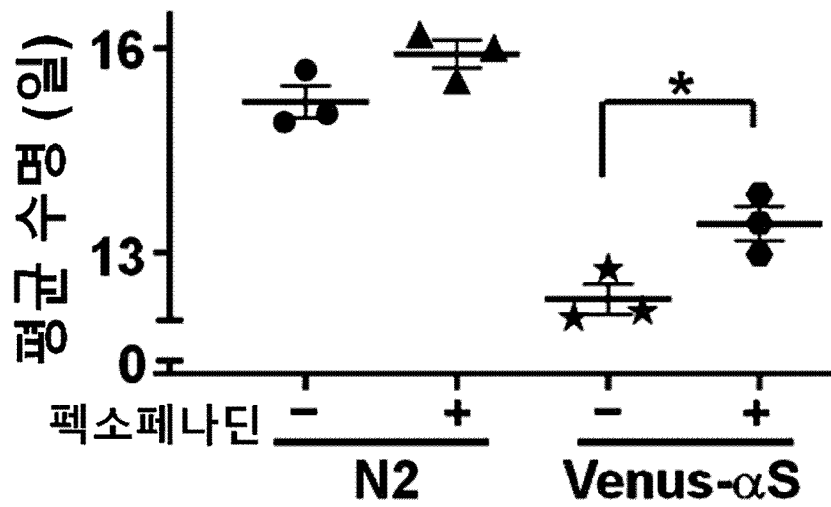
[도 10b]



[도10c]



[도10d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/011489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/445(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)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 31/445(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 35/12(2006.01); A61K 35/28(2006.01)

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: 팩소페나딘(fexofenadine), 퇴행성 신경질환(neurodegenerative diseases), 신경세포 독성(neuronal cytotoxicity)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 105456265 A (HAN, Ziqin) 06 April 2016 (2016-04-06) See abstract; and claims 1-5.	1,3-8
A		2,9,10
Y	KR 10-2017-0093737 A (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 16 August 2017 (2017-08-16) See claims 1 and 7.	1,3-8
A	RAO, J. et al. Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disease? Evidence from Age-Related Decline of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Brains of Schizophrenia Patients and Matched Nonpsychiatric Controls. Neurodegener. Dis. 2015, vol. 15, pp. 38-44. See entire document.	1-10
A	ERIKSSON, U. K. et al. Asthma, Eczema, Rhinitis and the Risk for Dementia. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2008, vol. 25, pp. 148-156. See entire document.	1-10



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

14 November 2023

Date of mailing of the international search report

15 November 2023

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/011489

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MELTZER, E. O. et al. Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2021, vol. 17, document 113, pp. 1-11. See entire document.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/011489

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105456265	A	06 April 2016	CN	105456265	B	13 March 2018
KR	10-2017-0093737	A	16 August 2017	EP	3412296	A1	12 December 2018
				EP	3412296	A4	11 September 2019
				KR	10-1865404	B1	07 June 2018
				US	11007228	B2	18 May 2021
				US	2019-0030082	A1	31 January 2019
				WO	2017-135753	A1	10 August 2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/445(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/445(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 35/12(2006.01); A61K 35/28(2006.01) 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: 페소페나딘(fexofenadine), 퇴행성 신경질환(neurodegenerative diseases), 신경세포 독성(neuronal cytotoxicity)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	CN 105456265 A (HAN ZIQIN) 2016.04.06 요약; 및 청구항 1-5	1,3-8
A		2,9,10
Y	KR 10-2017-0093737 A (경북대학교 산학협력단) 2017.08.16 청구항 1, 7	1,3-8
A	RAO, J. 등, 'Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disease? Evidence from Age-Related Decline of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Brains of Schizophrenia Patients and Matched Nonpsychiatric Controls', Neurodegener. Dis., 2015, 15권, 페이지 38-44 전체 문헌	1-10
A	ERIKSSON, U. K. 등, 'Asthma, Eczema, Rhinitis and the Risk for Dementia', Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008, 25권, 페이지 148-156 전체 문헌	1-10
A	MELTZER, E. O. 등, 'Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis', Allergy Asthma Clin. Immunol., 2021, 17권, 문헌 113, 페이지 1-11 전체 문헌	1-10
☐ 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 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 2023년11월14일(14.11.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년11월15일(15.11.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 105456265 A	2016/04/06	CN 105456265 B	2018/03/13
KR 10-2017-0093737 A	2017/08/16	EP 3412296 A1	2018/12/12
		EP 3412296 A4	2019/09/11
		KR 10-1865404 B1	2018/06/07
		US 11007228 B2	2021/05/18
		US 2019-0030082 A1	2019/01/31
		WO 2017-135753 A1	2017/08/10