(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월17일
(11) 등록번호 10-1319075
(24) 등록일자 2013년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/56 (2006.01) *A61K 33/06* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7022478
(22) 출원일자(국제) 2009년04월09일
심사청구일자 2010년10월12일
(85) 번역문제출일자 2010년10월07일
(65) 공개번호 10-2010-0127265
(43) 공개일자 2010년12월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/040021
(87) 국제공개번호 WO 2009/126778
국제공개일자 2009년10월15일
(30) 우선권주장
61/043,557 2008년04월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1019960010009 A
KR1020070018116 A
전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
마린 바이오 컴퍼니, 리미티드
일본 도쿄 101-0036 치요다-쿠 키타노리모노-쵸 1 이케다 빌딩 7층
(72) 발명자
소메야, 시니치
미국 위스콘신 53705, 메디슨, 아파트먼트 씨, 5 유니버시티 하우스
(74) 대리인
손민

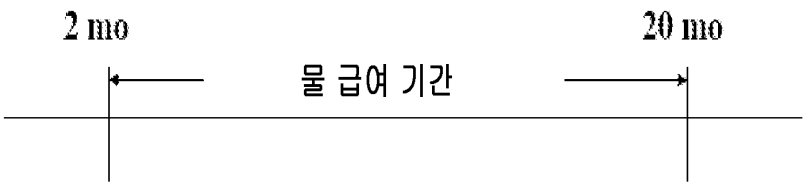
심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 노인성 난청의 치료 및 예방을 위한 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

7.0 내지 9.0의 pH를 가진 산호(coral)의 물 추출물(water extract)을 유효 성분으로서 포함하는, 노인성 난청(presbycusis)의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 추출물의 pH가 8.0인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 추출물의 칼슘 함량이 14.30 mg/L인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 추출물의 마그네슘 함량이 5.4 mg/L인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 추출물의 소듐 함량이 1.06 mg/L인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 추출물의 포타슘 함량이 0.28 mg/L인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 물이 여과수(filtered water) 또는 증류수인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 추출물의 경도(hardness)가 58 mg/L인 약학 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 추출물은 하기 단계의 방법에 의해 제조되는 약학 조성물:

a) 산호 과립을 순수에 침지시키는 단계;

b) 물의 pH를 8.0±0.5로 조정하는 단계.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 추출물은 산호 과립을 포함하는 정제 카트리지에 물을 통과시킴으로써 제조되는 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 추출물은 1.4 mg/L 내지 140 mg/L의 칼슘 함량, 0.54 mg/L 내지 54 mg/L의 마그네슘 함량, 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L의 소듐 함량, 0.03 mg/L 내지 30.0 mg/L의 포타슘 함량, 및 5.8 mg/L 내지 580 mg/L의 경도를 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 추출물은 14.3 mg/L의 칼슘 함량, 5.4 mg/L의 마그네슘 함량, 1.06 mg/L의 소듐 함량, 0.28 mg/L의 포타슘 함량, 및 58 mg/L의 경도를 가지는 약학 조성물.

청구항 18

노인성 난청을 예방 또는 경감시키기에 충분한 용량으로 산호의 물 추출물을 포함하며, 상기 추출물은 1.4 mg/L 내지 140 mg/L의 칼슘 함량, 0.54 mg/L 내지 54 mg/L의 마그네슘 함량, 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L의 소듐 함량, 0.03 mg/L 내지 30.0 mg/L의 포타슘 함량, 및 5.8 mg/L 내지 580 mg/L의 경도를 포함하며 pH가 7.0 내지 9.0인 식료품.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2008년 4월 9일자 출원된 미국 특허 가특허출원 제61/043,557호의 우선권을 주장하며, 그의 전체 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 발명은 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 노인성 난청(presbycusis)의 치료 및 예방을 위한 조성물을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 연령 관련 청력 손실 또는 노인성 난청은 인도적 및 경제적으로 막대한 사회적 문제를 제기한다. 미국에서는 65 내지 75세 연령자의 23 퍼센트, 및 75세 이상 연령자의 40%가 노인성 난청을 가지고 있는 것으로 추산되며, 노령 인구의 증가에 따라 이 장애를 가진 사람의 수가 급격하게 증가할 것으로 예상된다(Someya et al., Neurobiol. Aging 20:1613 [2007]).

[0003] 노인성 난청은 연령이 높아짐에 따라 대부분의 사람들에게 점진적으로 나타나는 청력의 손실이다. 청력 손실은 연령에 연계된 일반적 장애이다. 노인성 난청에 연계된 손실은 일반적으로 고음 또는 고진동수의 소리에 있어서 더 크다.

[0004] 노인성 난청의 원인은 여러 가지이다. 가장 일반적으로, 이는 연령이 높아짐에 따라 사람의 내이의 병리학적 변화로부터 일어나지만, 중이의 병리학적 변화 또는 뇌로 통하는 신경 경로 상의 복잡한 병리학적 변화로부터 노인성 난청이 유발될 수 있다. 노인성 난청은 대부분 양쪽 귀에 발생하여 이들을 동일하게 손상시킨다. 손실 과정이 점진적이므로, 노인성 난청을 가진 사람은 청력의 저하를 의식하지 못할 수 있다. 노인성 난청이 있으면 종종 소리가 명료하지 않고 음량이 작게 느껴진다. 이 때문에 말을 듣고 이해하기가 어려워진다.

[0005] 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)은 내이 또는 청각신경의 장애에 의해 유발된다. 노인성 난청은 통상적으로 감각신경성 난청이다. 가장 일반적으로, 이는 내이에서의 점진적 변화에 의해 유발된다. 일상적인 교통 소음 또는 건설 공사, 소란한 사무실, 소음이 발생하는 장비, 및 시끄러운 음악에 반복하여 노출됨에 의한 누적 효과가 감각신경성 난청을 유발할 수 있다. 감각신경성 난청은 대부분 유모 세포(hair cell)(내이의 감각 수용체) 및 나선 신경절 세포(spiral ganglion cell)(와우 뉴런(cochlear neuron))의 손실에 기인한다. 이는 유전적 요인과 더불어 노화, 다양한 건강 상태, 및 일부 의약품(아스피린 및 특정 항생제)의 부작용에 의해 발생할 수 있다.

[0006] 노인성 난청은 심장 질환, 고혈압, 당뇨병에 기인하는 맥관(혈관 관련) 병태, 또는 다른 순환기 문제로 인해 귀로 가는 혈액 공급이 변화함에 의해 유발될 수 있다. 손실은 가벼운 정도, 중간 정도 또는 심한 정도일 수 있다.

[0007] 때때로 노인성 난청은 전도성 난청(conductive hearing disorder)일 수 있으며, 이는 외이 및/또는 중이의 이상에 의해 소리에 대한 감수성의 손실이 유발됨을 의미한다. 이러한 이상은 고막(귀청)의 기능 저하 또는 고막으로부터 내이로 음파를 전달하는 중이 내의 3개 작은 뼈의 기능 저하를 포함할 수 있다.

[0008] 노인성 난청을 가진 사람을 지원하기 위한 다수의 전략이 있다. 일부 개인에게는 보청기(hearing aid)를 추천할 수 있다. 특정 상황하에서는 보조 청각 장치(assistive listening device)가 청력을 추가로 개선할 수 있다. 이러한 장치의 일례는 내장형 전화 증폭기(built-in telephone amplifier)이다. 또 다른 예는 보청기에 의해 또는 보청기 없이 라디오처럼 음파를 전달함으로써 소리를 명료하게 하는 FM 시스템이다. 독화(speechreading)(시각적 신호를 사용하여 말의 내용을 결정함) 훈련은 노인성 난청을 가진 사람들이 대화 또는 발표의 내용을 더 잘 이해하도록 보조할 수 있다.

[0009] 그럼에도 불구하고, 노인성 난청에 대한 예방적 또는 치료적 중재(intervention)는 개발되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 노인성 난청의 치료 및 예방을 위한 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서는 다른 신경퇴행성 질환을 치료한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 영양 보충제(nutritional supplement), 식료품 및 약제학적 조성물, 및 신경퇴행성 질환의 예방 또는 경감을 위한 화합물을 포함하는 상기 제품의 투여 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 일부 구체예에서 본 발명은, 신경퇴행성 질환의 증상을 가지고 있거나 신경퇴행성 질환의 위험이 있는 대상에게, 증상이 예방 또는 경감되는 조건하에, 산호 추출물(coral extract)을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 신경퇴행성 질환(예를 들어, 노인성 난청)을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서 산호 추출물은 수성 액체(예를 들어 MiliQ 물 또는 증류수)이다. 일부 구체예에서 산호 추출물은 약 7.0 내지 9.0의 pH를 가진다(예를 들어, 8.0). 일부 구체예에서 산호 추출물은 약 1.4 mg/L 내지 140 mg/L(예를 들어, 7 mg/L 내지 21 mg/L, 8.5 mg/L 내지 19.5 mg/L, 10 mg/L 내지 18 mg/L, 11 mg/L 내지 17 mg/L, 12.8 mg/L 내지 15.8 mg/L, 13.6 mg/L 내지 15 mg/L, 13.9 mg/L 내지 14.7 mg/L, 14 mg/L 내지 14.6 mg/L, 14.2 mg/L 내지 14.5 mg/L, 또는 약 14.30 mg/L)의 칼슘 함량을 가진다. 일부 구체예에서 산호 추출물은 약 0.54 mg/L 내지 54.0 mg/L(예를 들어, 2.7 mg/L 내지 8.1 mg/L, 3.2 mg/L 내지 7.6 mg/L, 3.8 mg/L 내지 7 mg/L, 4.3 mg/L 내지 6.5 mg/L, 4.9 mg/L 내지 5.9 mg/L, 5.1 mg/L 내지 5.7 mg/L, 5.2 mg/L 내지 5.6 mg/L, 5.3 mg/L 내지 5.5 mg/L, 5.35 mg/L 내지 5.45 mg/L, 또는 약 5.4 mg/L)의 마그네슘 함량을 가진다. 일부 구체예에서 산호 추출물은 약 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L(예를 들어, 0.53 mg/L 내지 1.59 mg/L, 0.76 mg/L 내지 1.46 mg/L, 0.86 mg/L 내지 1.26 mg/L, 0.96 mg/L 내지 1.16 mg/L, 1.0 mg/L 내지 1.1 mg/L, 1.03 mg/L 내지 1.09 mg/L, 1.04 mg/L 내지 1.08 mg/L, 1.05 mg/L 내지 1.07 mg/L, 1.055 mg/L 내지 1.065 mg/L, 또는 약 1.06 mg/L)의 소듐 함량을 가진다. 일부 구체예에서 산호 추출물은 약 0.03 mg/L 내지 30.0 mg/L(예를 들어, 0.14 mg/L 내지 0.42 mg/L, 0.17 mg/L 내지 0.53 mg/L, 0.2 mg/L 내지 0.36 mg/L, 0.22 mg/L 내지 0.34 mg/L, 0.25

mg/L 내지 0.31 mg/L, 0.27 mg/L 내지 0.29 mg/L, 0.275 mg/L 내지 0.285 mg/L, 0.272 mg/L 내지 0.288, 0.277 mg/L 내지 0.283 mg/L, 또는 약 0.28 mg/L)의 포타슘 함량을 가진다. 일부 구체예에서 액체는 약 5.8 mg/L 내지 580 mg/L(예를 들어, 29 mg/L 내지 87 mg/L, 35 mg/L 내지 81 mg/L, 41 mg/L 내지 75 mg/L, 47 mg/L 내지 69 mg/L, 52 mg/L 내지 64 mg/L, 55 mg/L 내지 61 mg/L, 56 mg/L 내지 60 mg/L, 57 mg/L 내지 59 mg/L, 57.5 mg/L 내지 58.5 mg/L 또는 약 58 mg/L)의 경도(hardness)를 가진다. 일부 구체예에서 산호 추출물의 투여는 대상 내에서 나선 신경절 세포 손실의 예방 또는 경감을 유발한다.

[0012] 일부 구체예에서 산호 액체는, 산호 입자(coral grain)을 정제수에 침지시키고 물의 pH를 8.0±0.5로 조정하는 방법에 의해 제조된다. 일부 구체예에서 산호 액체는, 산호 과립을 포함하는 정수 카트리지(예를 들어 가정용 또는 산업용 정수 시스템)에 물을 통과시킴으로써 제조된다.

[0013] 본 발명은, 약 1.4 mg/L 내지 140 mg/L의 칼슘 함량, 약 0.54 mg/L 내지 54 mg/L의 마그네슘 함량, 약 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L의 소듐 함량, 약 0.03 mg/L 내지 30.0 mg/L의 포타슘 함량, 및 약 5.8 mg/L 내지 580 mg/L의 경도를 포함하며 pH가 약 7.0 내지 9.0인 자연석(natural stone) 추출물을 신경퇴행성 질환의 증상을 가진 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에서 자연석은 석회석, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 등이다.

[0014] 본 발명은, 약 1.4 mg/L 내지 140 mg/L의 칼슘 함량, 약 0.54 mg/L 내지 54 mg/L의 마그네슘 함량, 약 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L의 소듐 함량, 약 0.03 mg/L 내지 30.0 mg/L의 포타슘 함량, 및 약 5.8 mg/L 내지 580 mg/L의 경도를 포함하며 pH가 약 7.0 내지 9.0인 화학적 화합물의 추출물을 신경퇴행성 질환의 증상을 가진 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에서 화학적 화합물은 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 또는 이들 화합물의 혼합물이다.

[0015] 본 발명은 신경퇴행성 질환을 예방 또는 경감시키기에 충분한 투여량으로 산호 추출물을 포함하는 식료품, 영양 보충제 또는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명은 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 노인성 난청과 같은 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료를 위한 조성물, 약제학적 조성물, 식료품, 영양 보충제, 및 조성물의 투여 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 구체예의 개발 과정에서 실행된 실험에 사용된 예시적 연구 설계를 나타낸다.

도 2는 20 월령 대조군 및 CW 마우스의 체중을 나타낸다.

도 3은 산호 칼슘수에 의한 노인성 난청의 예방을 나타낸다.

도 4는 대조군(A-C) 및 CW(D-F)로부터의 와우 기저부 회전(cochlear basal turn)을 보여주는 현미경 사진이다. 화살표는 나선 신경절 및 유모 세포를 나타낸다. 축척 막대 = 50 ㎛(좌측 패널). 축척 막대 = 100 ㎛(중간 및 우측 패널).

도 5는 산호-처리수에 의한 나선 신경절 신경 세포 손실의 예방을 나타낸다. 오차 막대는 S.E.M을 의미한다.

도 6은 산호-처리수에 의한 유모 세포 손실의 예방을 나타낸다. 오차 막대는 S.E.M을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명의 추가적 구체예를 본 명세서에 기술한다.

[0019] **정의**

[0020] 본 발명의 이해를 증진하기 위하여 하기와 같이 여러 용어 및 구문을 정의한다:

[0021] 본 명세서에서 용어 "대상"은, 특정 치료의 수용자가 되는 인간, 비인간 영장류, 설치류, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 동물(예를 들어, 포유류)을 지칭한다. 통상적으로, 용어 "대상" 및 "환자"는 인간 대상에 관련하여 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.

[0022] 본 명세서에서 용어 "비인간 동물"은, 설치류, 비인간 영장류, 양, 소, 반추류, 토끼, 돼지, 염소, 말, 개, 고양이, 조류 등과 같은 척추동물을 포함하나 이에 한정되지 않는 모든 비인간 동물을 지칭한다.

[0023] 본 명세서에서 용어 "시험관내(*in vitro*)"는 인공적 환경 및 인공적 환경 내에서 일어나는 과정 또는 반응을 지칭한다. 시험관내 환경은 시험관 및 세포 배양으로 구성될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 용어 "생체내(*in vivo*)"는 천연 환경(예를 들어, 동물 또는 세포) 및 천연 환경 내에서 일어나는 과정 또는 반응을 지칭한다.

[0024] 용어 "시험 화합물" 및 "후보 화합물"은 신체 기능의 질환, 병, 질병 또는 장애(예를 들어, 노인성 난청)를 치료 또는 예방하는데 사용되는 후보물질인 임의의 화학 물질, 약제, 약물 등을 지칭한다. 시험 화합물은 공지 및 잠재적 치료용 화합물 양자 모두를 포함한다. 본 발명의 스크리닝 방법을 사용하는 스크리닝에 의해 시험 화합물이 치료제로 결정될 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 용어 "시료"는 가장 넓은 의미로 사용된다. 한 가지 의미에서, 이는 생물학적 및 환경적 시료와 더불어 임의의 공급원으로부터 얻어진 표본 또는 배양물을 포함한다. 생물학적 시료는 동물(인간을 포함)로부터 얻어질 수 있으며 또한 유체, 고체, 조직 및 기체를 포함한다. 생물학적 시료는 혈장 및 혈청 등과 같은 혈액 산물을 포함한다. 환경적 시료는 지표 물질, 토양, 물 및 산업적 시료와 같은 환경적 재료를 포함한다. 그러나 상기 시료가 본 발명에 적용할 수 있는 시료 유형을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0026] "제조된 식료품(prepared food product)"은 인간 섭취용으로 승인된 임의의 사전 포장 식품(pre-packaged food)을 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 용어 "생리학적으로 허용되는 담체"는, 유성 약제에 통상적으로 사용되는 임의의 담체 또는 부형제를 지칭한다. 이러한 담체 또는 부형제는 오일, 전분, 수크로즈 및 락토즈를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0028] 본 명세서에서 용어 "경구 전달 비히클"은 약제를 경구로 전달하는 임의의 수단을 지칭하며 캡슐, 환제, 정제 및 시럽을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0029] 본 명세서에서 용어 "식료품"은 인간, 비반추 동물(non-ruminant animal) 또는 반추 동물이 섭취하기에 적합한 임의의 식품 또는 사료를 지칭한다. "식료품"은 제조 및 포장된 식품(예를 들어, 마요네즈, 샐러드 드레싱, 빵 또는 치즈 식품) 또는 동물 사료(예를 들어 사출 및 펠렛화된 동물 사료 또는 굵은 혼합 사료(coarse mixed feed))일 수 있다.

[0030] 본 명세서에서 용어 "영양 보충제"는 식이의 일부로 사용되는 식이 및 영양 보충제로서 제형화된 식료품을 지칭한다.

[0031] 본 명세서에서 용어 "유사체(mimetic)"는, 리간드가 그의 표적에 결합 또는 상호작용하는 것을 모방하거나 화합물의 생리학적 효과를 모방하는 소분자 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 화합물의 유사체는 상기 화합물과 동일한 생리학적 효과(예를 들어, 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료)를 가진 소분자이다.

[0032] 본 명세서에서 용어 "산호수(coral water)"는 액체 또는 용매에 노출된 산호의 추출 산물을 지칭한다. 일부 구체예에서 상기 산호는 대양저로부터 수확된 화석화 산호(fossilized coral) 과립이다. 일부 구체예에서는 추출 전에 상기 산호를 분말화하거나 별도로 건조한다. 일부 구체예에서는 상기 액체는 수성(예를 들어 정제수 또는 증류수 등의 물)이다. 일부 구체예에서는 상기 추출물이 염 및 무기질을 포함한다. 일부 구체예에서는 상기 산호 추출물이 약 7.0 내지 9.0(예를 들어, 8.0)의 pH를 가진다. 정확한 조성을 알아야 할 필요는 없지만, 일부 구체예에서는 추출물이 약 1.4 mg/L 내지 140 mg/L(예를 들어, 7 mg/L 내지 21 mg/L, 8.5 mg/L 내지 19.5 mg/L, 10 mg/L 내지 18 mg/L, 11 mg/L 내지 17 mg/L, 12.8 mg/L 내지 15.8 mg/L, 13.6 mg/L 내지 15 mg/L, 13.9 mg/L 내지 14.7 mg/L, 14 mg/L 내지 14.6 mg/L, 14.2 mg/L 내지 14.5 mg/L, 또는 약 14.30 mg/L)의 칼슘 함량, 약 0.54 mg/L 내지 54.0 mg/L(예를 들어, 2.7 mg/L 내지 8.1 mg/L, 3.2 mg/L 내지 7.6 mg/L, 3.8 mg/L 내지 7 mg/L, 4.3 mg/L 내지 6.5 mg/L, 4.9 mg/L 내지 5.9 mg/L, 5.1 mg/L 내지 5.7 mg/L, 5.2 mg/L 내지 5.6 mg/L, 5.3 mg/L 내지 5.5 mg/L, 5.35 mg/L 내지 5.45 mg/L, 또는 약 5.4 mg/L)의 마그네슘 함량, 약 0.1 mg/L 내지 50.0 mg/L(예를 들어, 0.53 mg/L 내지 1.59 mg/L, 0.76 mg/L 내지 1.46 mg/L, 0.86 mg/L 내지 1.26 mg/L, 0.96 mg/L 내지 1.16 mg/L, 1.0 mg/L 내지 1.1 mg/L, 1.03 mg/L 내지 1.09 mg/L, 1.04 mg/L 내지 1.08 mg/L, 1.05 mg/L 내지 1.07 mg/L, 1.055 mg/L 내지 1.065 mg/L, 또는 약 1.06 mg/L)의 소듐 함량, 약 0.03 mg/L 내지

30.0 mg/L(예를 들어, 0.14 mg/L 내지 0.42 mg/L, 0.17 mg/L 내지 0.53 mg/L, 0.2 mg/L 내지 0.36 mg/L, 0.22 mg/L 내지 0.34 mg/L, 0.25 mg/L 내지 0.31 mg/L, 0.27 mg/L 내지 0.29 mg/L, 0.275 mg/L 내지 0.285 mg/L, 0.272 mg/L 내지 0.288, 0.277 mg/L 내지 0.283 mg/L, 또는 약 0.28 mg/L)의 포타슘 함량, 및 약 5.8 mg/L 내지 580 mg/L(예를 들어, 29 mg/L 내지 87 mg/L, 35 mg/L 내지 81 mg/L, 41 mg/L 내지 75 mg/L, 47 mg/L 내지 69 mg/L, 52 mg/L 내지 64 mg/L, 55 mg/L 내지 61 mg/L, 56 mg/L 내지 60 mg/L, 57 mg/L 내지 59 mg/L, 57.5 mg/L 내지 58.5 mg/L 또는 약 58 mg/L)의 경도를 포함한다.

[0033] 본 발명은 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명의 일부 구체예는, 노인성 난청과 같은 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료를 위한 조성물, 약제학적 조성물, 식료품, 영양 보충제, 및 상기 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0034] 예를 들어, 신뢰 가능한 노인성 난청의 동물 모델에서 생체내 실험을 수행한 결과, 연령 관련 청력 손실이 15 월령 만큼 늦게 발병하였고(Keithley et al., Hear Res. 188:21 [2004]) SGC 및 유모 세포의 유의적 손실이 12 월령 만큼 늦게 나타났다(Keithley et al., [2004], supra).

[0035] 본 발명의 구체예의 개발 과정에서 수행된 실험 도중에, 노인성 난청의 예방 및 치료에 대한 산호-처리 음용수의 효과를 동물 모델에서 평가하였다. 청력 기능 시험 결과, 대조군 동물은 8, 16, 32 kHz에서 중증의 청력 손실을 나타내는 반면, 산호-처리(CW: coral-treated) 마우스는 8, 16, 32 kHz에서 정상 청력 또는 경도 청력 손실을 나타내며(*P<0.05, n=7), 이는 산호-처리수에 의한 청력 기능의 유의적 보존을 입증한다. 조직학적 분석 결과, 대조군 동물의 와우(cochleae)에서는 나선 신경절 뉴런 및 유모 세포에 중증의 손실을 나타내는 반면, CW 동물의 와우에서는 나선 신경절 뉴런 및 유모 세포에 경도 또는 더 적은 손실이 나타내며, 이는 산호-처리수에 의한 와우 세포 손실의 예방을 입증한다. 또한, CW 동물에서 첨부(apical), 중간부(middle) 및 기저부(basal) 회전의 평균 나선 신경절 세포(SGC) 밀도는 대조군 동물의 경우보다 유의적으로 높으며, 이는 처리수에 의한 나선 신경절 신경 세포 손실의 예방을 입증한다(*P<0.05, n=4-5). CW 마우스에서 중간부 및 기저부 회전의 평균 외유모 세포(outer hair cell) 생존율은 대조군 마우스의 경우보다 유의적으로 높으며, 이는 산호-처리수에 의한 외유모 세포 손실의 예방을 입증한다(*P<0.05, n=4-5). 종합하면, 산호-처리수의 섭취가 노인성 난청의 예방 및 치료를 유발하며 또한 다양한 신경퇴행성 질환 및 병태에 연관하는 생리학적 손상을 예방 또는 치료한다는 것을 실험적으로 확인하였다. 따라서, 일부 구체예에서 본 발명은 산호 추출물(예를 들어, 물 추출물)을 사용하여 노인성 난청과 같은 신경퇴행성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0036] I. 산호 추출물

[0037] 상기한 바와 같이 일부 구체예에서 본 발명은 산호 추출물을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서 상기 추출물은 수용액 상태이다. 예를 들어, 일부 구체예에서는 산호 입자 또는 분말을 사용하여 산호 처리수를 제조한다. 비제한적 인 방법의 일례는 다음과 같다: 산호 입자 또는 분말을 수 분 내지 수 년의 기간 동안(예를 들어, 1 시간 내지 1 년, 1 시간 내지 1 개월, 1 시간 내지 1 주, 2 시간 내지 2 일, 12 시간 내지 36 시간, 또는 약 24 시간) 증류수 또는 순수에 침지시킨 후에 NaOH 또는 HCl을 사용하여 물의 pH를 8.0±0.5로 조정한다. 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 철, 아연, 셀레늄, 망간, 크롬 등을 포함하는 무기질이 산호 입자에 풍부하므로, 산호-처리수에는 이들 무기질이 풍부하며 알칼리성이다.

[0038] 산호 처리 추출물의 임의의 여러 제형이 본 발명의 구체예의 조성물 및 방법에 사용하기에 적합하다. 일부 구체예에서, 투여는 경구적이다. 본 발명의 구체예의 조성물은 수성 용액, 유성 용액, 또는 본 명세서에 논의된 임의의 다른 형태로 제공될 수 있다. 본 조성물은 또한, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 뇌실내, 경피, 피하, 복강내, 비내, 소화관내, 국소, 설하 또는 직장내 수단을 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 임의의 여러 경로에 의해 제공될 수 있다. 제형화 및 투여에 관한 추가의 세부 사항 및 기술은 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co., Easton, Pa.)의 최신판에서 찾을 수 있다.

[0039] 일부 구체예에서 조성물은 단독으로 또는 다른 성분과의 배합으로 영양 보충제로서 제공된다. 일부 구체예에서 영양 보충제는, 보충제의 투여 시점 및 용량을 기술하는 지침서를 포함할 수 있는 용기 또는 병에 포장된다.

[0040] 어떤 구체예에서 본 발명의 산호 추출물은, 상기 추출물을 포함하는 식료품으로서 제공된다. 예를 들어, 일부 구체예에서 산호수는 인간 또는 동물 섭취용 병입수(bottled water)로서 제공된다. 다른 구체예에서는, 감귤류 주스, 야채 주스 및 유사(like) 과일 음료 및 야채 주스, 콜라 드링크, 진저엘, 소다수 및 유사 탄산 음료, 스포츠 드링크 및 유사 소프트 드링크, 커피, 홍차, 맛차(maccha) 및 유사 차-기본 음료, 코코아, 유산균 음료 및

유사 우유 음료, 시루코(siruko), 젠자이(zenzai)(진한 아주키 콩국(thick azuki bean soup)), 견과(예를 들어, 아몬드 또는 땅콩) 음료, 맥아 음료, 호프(hop) 음료, 차 이외의 식물로부터 제조된 차-유사 음료(보리차, 허브차, 중국 마트리머니빈(Chinese matrimoneyvine)차, 토쿠(tochu)(두충)차, 두유 및 두유-함유 음료, 대용식 음료, 에너지 드링크, 다이어트 드링크, 및 다른 일반 음료를 포함하나 이에 한정되지 않는 제조된 음료 제품에 산호 추출물을 첨가한다.

[0041] 일부 구체예에서 음료는, 탄산수, 식용 전분(예를 들어, 변성 전분), 고과당 옥수수 시럽 및/또는 수크로즈 및/또는 당, 소듐 벤조에이트, 카페인, 나무 수지(wood resin)의 글리세롤 에스테르, 향료, 색소(color), 보존제, 부가적 항산화제, 유화제, 완충제, 착색제(colorant), 향료, 비타민, 무기질, 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드, 약제학적 약제, 농후화제 및 안정화제 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 부가적 성분을 포함한다. 일부 구체예에서 조성물은, 레시틴, 토코페롤, 아스코르베이트, 아스코르빌 팔미테이트 또는 향신료 추출물, 예를 들어 로즈마리 추출물과 같은 적합한 항산화제가 함유된 인간 섭취용 포장이다.

[0042] 일부 구체예에서 음료는 비타민을 포함한다. 예를 들어, 비타민 제제로서 사용되는 다양한 물질을 포함하여 수용성 또는 지용성, 천연 또는 합성을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 천연 수용성 비타민의 예는 비타민 B1, B2, B6, B12, 니아신, 판토텐산, 바이오틴, 엽산, 리포산, 이노시톨, 비타민 C 등을 포함한다. 천연 지용성 비타민의 예는 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K 등을 포함한다. 합성 비타민으로서 통상적으로 사용되는 비타민 제제의 예는 비타민 A 제제, 예를 들어 레티놀, 비타민 D 제제, 예를 들어 에르고칼시페롤 및 디하이드로타키스테롤; 비타민 B1 제제, 예를 들어 티아민 하이드로클로라이드 및 티아민 니트레이트; 비타민 B1 유도체 제제, 예를 들어 옥토티아민, 디세티아민 하이드로클로라이드, 티아민 디설파이드, 비스벤티아민, 푸르설티아민 및 벤포티아민; 비타민 B2 제제, 예를 들어 플라빈 아데닌 디뉴클레오티드, 리보플라빈 부티레이트, 리보플라빈 및 리보플라빈 소듐 포스페이트; 비타민 B6 제제, 예를 들어 피리독신 하이드로클로라이드, 피리독신 포스페이트 및 피리독살 포스페이트; 비타민 B12 제제, 예를 들어 코바마미드, 시아노코발라민, 하이드록소코발라민 아세테이트, 메코발라민; 비타민 E 제제, 예를 들어 토코페롤 칼슘 숙시네이트 및 토코페롤 아세테이트; 비타민 K 제제, 예를 들어 파이오나디온, 및 메나테트레논을 포함한다.

[0043] 일부 구체예에서는 산호를 사용하지 않고 액체에 성분들을 첨가함으로써 산호 추출물의 성분을 포함하는 조성물을 제조한다(예를 들어, 상술한 산호 추출물 조성물).

[0044] 일부 구체예에서는, 자연석 또는 화학적 화합물(예를 들어, 석회석, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 등)로부터, 단독으로 또는 다른 무기질과 배합하여, 상기 성분을 가진 추출물을 제조한다.

[0045] 일부 구체예에서는, 산호 또는 다른 자연석을 포함하는 정수 시스템을 통해 산호 추출물을 제공한다. 예를 들어, 일부 구체예에서는 가정용 정수 시스템(예를 들어, 물 주전자용 여과기, 수도꼭지용 여과기, 또는 싱크대 설치 여과기)이 정제 카트리지 또는 여과기의 산호 컴포넌트 또는 산호 카트리지를 포함한다. 다른 구체예에서는 산업용 정수 시스템(예를 들어, 상업적 생산용 또는 정제수 또는 정제수를 포함하는 음료).

[0046] II. 치료적 방법

[0047] 일부 구체예에서 본 발명은, 노인성 난청 및 다른 신경퇴행성 질환 및 병태의 예방 및 치료를 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 일부 구체예에서는 노인성 난청을 예방하기 위해 대상에게 산호 추출물(예를 들어, 산호 처리수)을 투여한다. 다른 구체예에서는 노인성 난청으로 진단받은 대상에게 치료로서 산호 추출물을 투여한다. 일부 구체예에서는 연장된 기간 동안(예를 들어, 수 주, 수 개월 또는 수 년) 일일 기준으로(또는 더 높거나 낮은 빈도로) 산호 추출물을 투여한다. 일부 구체예에서는 산호 처리수를 즉시 음용할 수 있는 물병으로서 제공한다. 다른 구체예에서는 다른 음료 또는 식료품(예를 들어, 상술한 것들)과 혼합하는 농축 추출물로서 산호 추출물을 제공한다.

[0048] 다른 구체예에서는, 와우의 신경퇴행에 연계된 다른 질환 또는 징후 또는 증상을 치료 및/또는 예방하기 위해 산호 처리수를 사용한다. 예를 들어, 일부 구체예에서는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 알렉산더병, 알퍼병, 모세관 확장 실조(Ataxia telangiectasia), 배튼병(스필마이어-보그트-쇼그렌-배튼병으로도 알려져 있음), 소해면양뇌증(BSE: Bovine spongiform encephalopathy), 캐너번병, 코카인 증후군, 피질 기저핵 변성(Corticobasal degeneration), 크로이츠펠트-야콥병, HIV-연계성 치매, 케네디병, 크라베병, 레비 소체 치매, 마카도-조셉병(척수소뇌성 실조증 유형 3), 다발

성 경화증, 다계통 위축증, 기면증, 신경 보렐리아증, 펠리체우스-메르츠바허병, 피크병, 원발성 측삭 경화증, 프리온병, 레프섬병, 샌드호프병, 쉴더병, 악성 빈혈에 속발된 척수의 아급성 연합성 변성, 정신분열증, 스필마이어-보그트-쇼그렌-배튼병(배튼병으로도 알려져 있음), 척수소뇌성 실조증(가변적 특징을 동반하는 다중 유형), 척수근 위축증, 스틸-리차드슨-올스젭스키병, 및 척수 매독을 치료 및/또는 예방하기 위하여 산호 처리수를 사용한다.

[0049] **실험 방법**

[0050] 하기 실시예들은 본 발명의 특정한 바람직한 구체예 및 실시태양을 예시하고 추가로 설명하기 위해 제공되는 것으로서, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0051] **실시예 1**

[0052] **A. 재료 및 방법**

[0053] 1.1. 물의 준비

[0054] 산호-처리수 및 대조군 물의 제조 방법은 하기와 같다: 100 g의 산호 과립을 2 L의 증류수에 24 시간 동안 침지시킨 후에 NaOH 또는 HCl을 사용하여 물의 pH를 8.0±0.5로 조정하였다. 대조군 물은 증류수를 사용하여 준비하였다. 실험실 마우스를 위한 표준 음용수는 pH가 약 3.0인 산성수이므로, NaOH 또는 HCl을 사용하여 대조군 물의 pH를 3.0±0.5로 조정하였다.

[0055] 1.2. 물의 조성

[0056] 유도결합 플라즈마 발광분석장치(inductively coupled plasma emission spectrometer)를 사용하여 칼슘 및 마그네슘 함량을 측정하였다(n=3). 소듐 및 포타슘 함량은 원자 흡수 분광법(atomic absorption spectrometry)으로 측정하였다(n=3). 양측 표준 t-검정(two-tailed standard t-test)을 사용하여 데이터를 시험하였다. 모든 데이터는 평균±S.E.M으로 보고하였다.

[0057] 1.3. 동물 및 식이 관리

[0058] 웅성 순계교배 C57BL/6(B6) 마우스의 상세한 사육 방법은 문헌(Pugh et al., 1999)에 기술되어 있다. 약술하면, 대조군 물(대조군) 및 산호-처리수(CW)의 2개 그룹으로 마우스들을 나누었다. CW 처리 마우스에게는 대조군과 동일한 식이 및 동일한 칼로리 섭취가 제공되었으나, 2 월령부터 20 월령까지 산호-처리수를 급여하였다(도 1). 대조군 마우스에게는 증류하여 산성화한 물(pH 3)을 급여하였다. 청력 시험은 20 월령에 실행하였다. 조직학 평가, 나선 신경절 세포 계수 및 유모 세포 계수에도 동일한 동물을 사용하였다.

[0059] 1.4. 청력 평가

[0060] ABR 측정의 상세한 프로토콜은 문헌(Yamasoba et al., 2005)에 기술되어 있다. 약술하면, ABR 기록 시스템(Intelligent Hearing System)을 사용하여 톤 버스트 자극(tone burst stimulus)(4, 8, 및 16 kHz)로 ABR을 측정하였다. 자일라진 하이드로클로라이드(10 mg/kg, i.m.) 및 케타민 하이드로클로라이드(40 mg/kg, i.m.)의 혼합물로 마우스를 마취시켰다. 그룹당 7 마리의 마우스를 본 연구에 사용하였으며, 동일한 마우스를 하기의 조직병리학적 분석에 사용하였다. 양측 표준 t-검정을 사용하여 데이터를 시험하였다. 모든 데이터는 평균±S.E.M으로 보고하였다.

[0061] 1.5. 조직병리학적 분석

[0062] 조직 처리를 위한 상세한 프로토콜은 문헌(Someya et al., 2007)에 기술되어 있다. 약술하면, 4% 파라포름알데히드-고정 및 파라핀-포매(包埋, embedded) 표본을 4 μm 절편으로 썰어 실란-코팅 슬라이드에 봉입하고 헤마톡

실린 및 에오신(HE)으로 염색한 후 광학 현미경(Leica Microsystems, Bannockburn, IL)으로 관찰하였다. 로젠탈 관(Rosenthal's canal)을 첨부, 중간부 및 기저부의 3개 영역으로 나누고(Keithley et al., 2004) 3개 영역을 사용하여 와우 조직병리학을 평가하였다. ABR 시험에 사용된 것과 동일한 마우스를 4 내지 5 마리씩 각 그룹에 사용하였다. 마우스당 하나의 일측 와우로부터의 5개 절편마다 얻어진 5개의 모듈 절편(modular section)을 평가하였다. 나선 신경절 세포 및 유모 세포 계수에 동일한 동물을 사용하였다.

[0063] 20X 대물렌즈를 사용하여 와우 개별 절편의 첨부, 중간부 및 기저부 회전의 각 단면에서 나선 신경절 세포(SGC)를 계수하였다. 핵의 존재에 의해 세포를 동정하였다. 각 관 프로파일의 디지털 현미경 사진상에서 로젠탈 관의 상응하는 면적을 측정하였다. 이미지J(ImageJ) 소프트웨어를 사용하여 커서로 관의 둘레를 추적하였다(Rasband, W. S., ImageJ, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 1997-2007.). 그 다음에 외곽선 내의 면적을 컴퓨터로 계산하였다. SGC 밀도는 $1mm^2$ 당 SGC의 수로서 계산되었다. 마우스당 하나의 와우에서 일측 첨부 회전의 5개 절편을 평가하였다. 양측 표준 t-검정을 사용하여 데이터를 분석하였다. 모든 데이터는 평균±S.E.M으로 보고하였다.

[0064] 40X 대물렌즈를 사용하여 와우 개별 절편의 첨부, 중간부 및 기저부 회전의 각 단면에서 외유모 세포(OHC) 및 내유모 세포(IHC)를 계수하였다. 핵의 존재에 의해 세포를 동정하였다. 외유모 세포 생존율(%)은 다음과 같이 계산하였다. (OHC 갯수/3)×100. 내유모 세포 생존율(%)은 다음과 같이 계산하였다. (OHC 갯수/1)×100. 마우스당 하나의 와우에서 일측 첨부 회전의 5개 절편을 평가하였다. 양측 표준 t-검정을 사용하여 데이터를 분석하였다. 모든 데이터는 평균±S.E.M으로 보고하였다.

[0065] B. 결과

[0066] 2.1. 산호-처리수의 평가

[0067] CW의 칼슘 및 포타슘 함량은 대조군의 경우보다 유의적으로 높았다(표 1)(*P<0.05, n=5). CW의 경도 및 pH는 대조군의 경우보다 유의적으로 높았다(*P<0.05, n=3). 대조군 물에서 마그네슘 및 소듐은 검출되지 않았다.

[0068] 2.2. 청력 기능 및 와우 조직병리학의 평가

[0069] 노인성 난청의 예방 및 치료에 대한 산호-처리수 장기 섭취의 효과를 시험하기 위하여, B6 마우스에서 노인성 난청의 후기 발병이 이 물에 의해 지체되는지 여부를 시험하였다. 이들 마우스에서 ABR 역치를 측정한 결과, 대조군 마우스는 8, 16, 32 kHz에서 중증의 청력 손실을 나타내는 반면에 CW 마우스는 8, 16, 32 kHz에서 정상 청력 또는 경도 청력 손실을 나타내는 것으로 밝혀짐으로써(*P<0.05, n=7), 산호-처리수에 의한 청력 기능의 유의적 보존이 입증되었다(도 3).

[0070] 2.3. 와우 조직병리학의 평가

[0071] 연령 관련 와우 변성에 대한 물의 효과를 시험하였다. 대조군 마우스의 와우(A)는 나선 신경절 뉴런(B) 및 유모 세포(C)의 중증 손실을 나타내는 반면, CW 마우스의 와우(D)는 나선 신경절 뉴런 및 유모 세포의 경도 또는 약간의 손실만을 나타내며, 이는 산호-처리수에 의한 와우 세포 손실의 예방을 입증한다(도 4). CW 마우스의 첨부, 중간부 및 기저부 회전의 평균 나선 신경절 세포(SGC) 밀도가 대조군 마우스의 경우보다 유의적으로 높으며, 이는 처리수에 의한 나선 신경절 신경 세포 손실의 예방을 입증한다(도 5)(*P<0.05, n=4-5). CW 마우스의 중간부 및 기저부 회전의 평균 외유모 세포 생존이 대조군 마우스의 경우보다 유의적으로 높으며, 이는 산호-처리수에 의한 외유모 세포 손실의 예방을 입증한다(도 6)(*P<0.05, n=4-5).

표 1

[0072] 물 조성. CW의 칼슘 및 포타슘 함량은 대조군의 경우보다 유의적으로 높았다. 또한, CW의 경도 및 pH도 대조군의 경우보다 유의적으로 높았다. 대조군에서 마그네슘 및 소듐은 검출되지 않았다.

	대조군	CW
Ca(mg/L)	2.47 ± 0.77	14.30 ± 1.78*

Mg(mg/l)	ND	5.40 ± 0.43
Na(mg/L)	ND	1.06 ± 0.47
K(mg/L)	0.04 ± 0.02	0.28 ± 0.03*
경도(mg/L)	6.33 ± 1.86	58.00 ± 6.26*
pH	3.0 ± 0.1	8.0 ± 0.1*

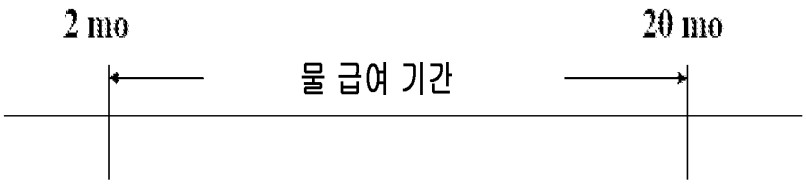
[0073] *P<0.05, n=3

[0074]

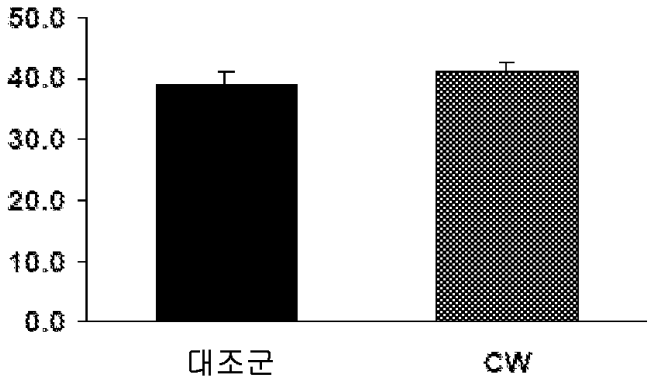
[0075] 상기 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허는 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 발명에 기술된 방법 및 시스템의 다양한 개질 및 변형은, 본 발명의 범위 및 저정신을 벗어나지 않으면서 당업자에게 자명할 것이다. 바람직한 구체예에 연관하여 본 발명을 기술하였으나, 청구된 본 발명을 이러한 구체예로 부당하게 한정할 수 없음이 인정되어야 한다. 본 발명의 실시에 있어서 기술된 양식의 다양한 개질로서 관련 분야의 당업자에게 명백한 것은 하기 청구범위 내에 포함됨을 분명히 하고자 한다.

도면

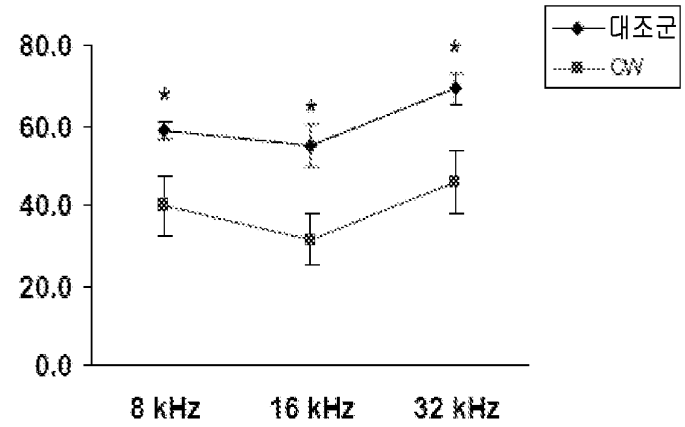
도면1



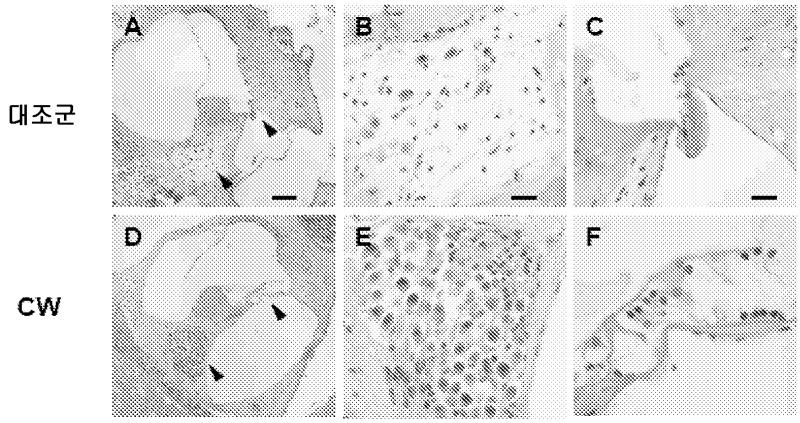
도면2



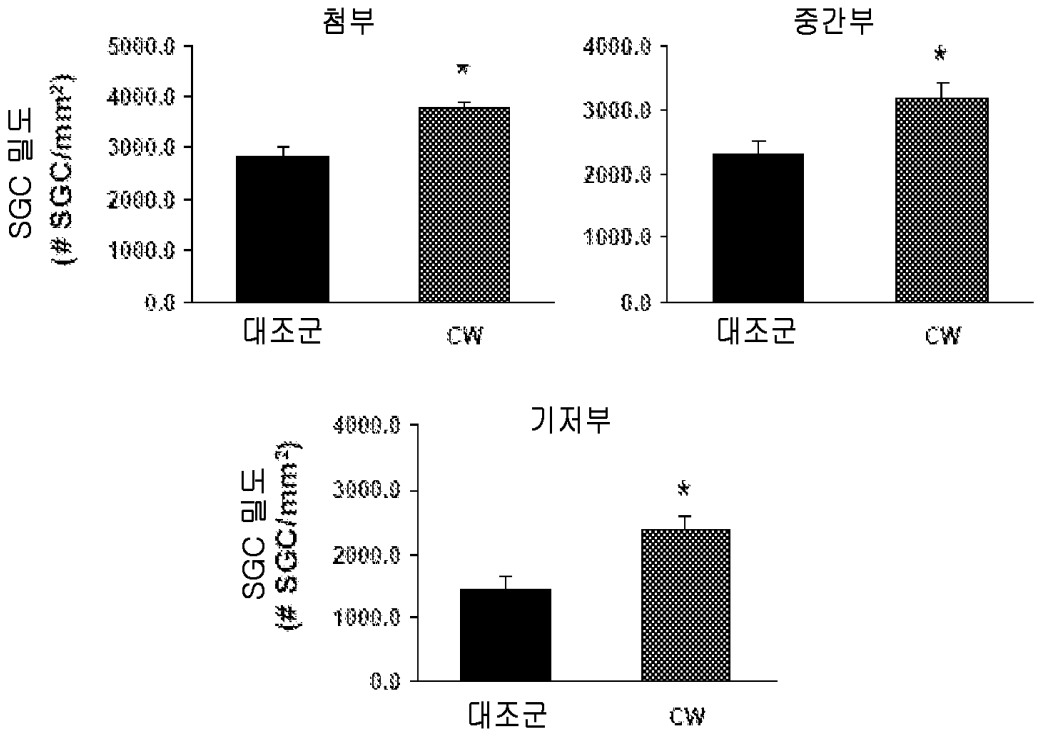
도면3



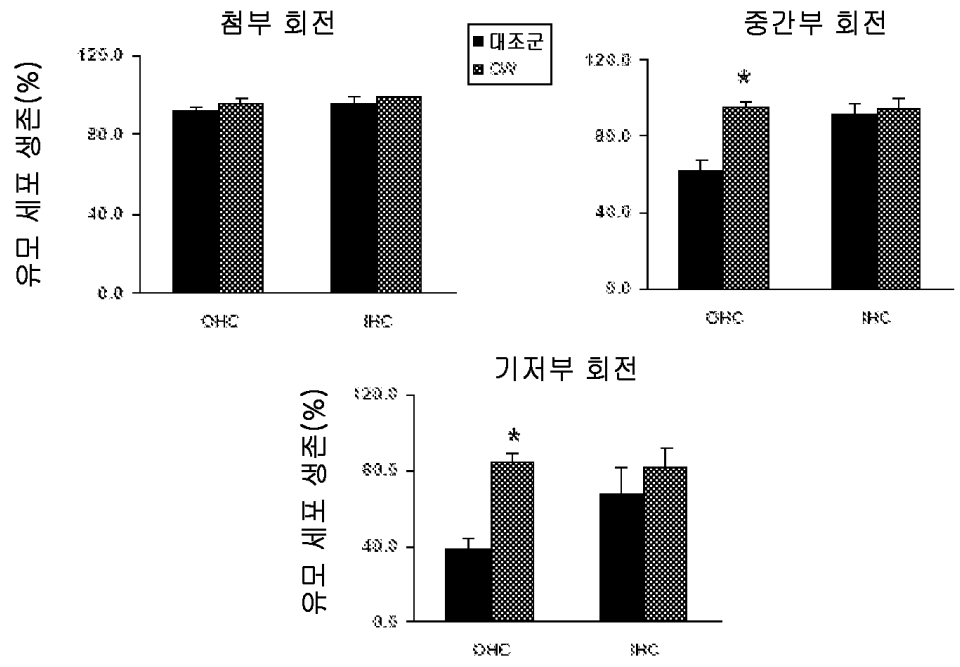
도면4



도면5


첨부
중간부
기저부
SGC 밀도
(# SGC/mm²)
5000.0
4000.0
3000.0
2000.0
1000.0
0.0
대조군
CW
*

도면6


첨부 회전
중간부 회전
기저부 회전
유모 세포 생존(%)
대조군
CW
OHC
IHC
*