



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0083904
(43) 공개일자 2023년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61P 27/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2021-0172347
(22) 출원일자 2021년12월03일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
(주)인비보텍
경기도 성남시 수정구 창업로 42, 6층 620호(시흥동, 판교 제2테크노밸리 경기 기업성장센터)
(72) 발명자
홍빛나
경기도 성남시 분당구 판교원로82번길 30, 1304동 901호
(74) 대리인
김경교, 양용

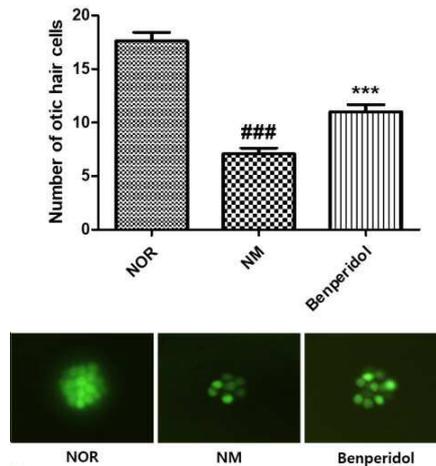
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 27/16 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

명세서

청구범위

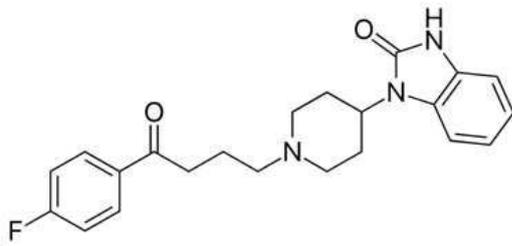
청구항 1

3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물인, 약학 조성물:

[화학식 1]



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 난청은 전음성 난청(conductive hearing loss) 또는 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 난청은 소음성 난청, 노인성 난청, 돌발성 난청, 당뇨병으로 인한 청신경병증, 이독성 난청, 외상성 난청 및 바이러스성 난청으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 이명은 타각적 이명, 자각적 이명, 말초적 이명 및 중추적 이명으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 약학 조성물.

청구항 6

3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 난청은 전음성 난청(conductive hearing loss) 또는 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)인, 식품 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 난청은 소음성 난청, 노인성 난청, 돌발성 난청, 당뇨병으로 인한 청신경병증, 이독성 난청, 외상성 난청 및 바이러스성 난청으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 식품 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 이명은 타각적 이명, 자각적 이명, 말초적 이명 및 중추적 이명으로 이루어진 군으로부터

선택되는 어느 하나인, 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 바람직하게는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대 사회에서는 소음 노출의 증가 및 인구의 고령화 등으로 인하여 염증 기반의 귀 관련 질환 보다는 세포나 신경 손상에 의한 난청 그리고 이명과 관련된 문제가 더 크게 대두되고 있다.

[0003] 일반인들도 대부분 세균성 외이염, 악성 이염, 균성 외이염, 이진균증, 중이염, 또는 내이염 등의 염증이 원인이 되는 귀 관련 질환과 난청 및 이명의 질환 차이를 구별할 수 있을 정도로, 난청과 이명은 현대 사회에 발병률이 높고 널리 알려진 질환 중 하나이다.

[0004] 난청의 치료를 위해서 다수의 전문의 및 의약 업계 관련 종사자들은 여전히 기존의 항생제 또는 항염증제에 기반을 둔 치료제로써 위 질환의 치료를 목적하고 있으나, 이는 난청과 관련하여 적합한 치료제로 이용될 수 없다. 위와 같은 기존 치료제의 이용은 첫 번째로 난청과 관련된 치료제가 알려진 것이 없기 때문이며 두 번째로 난청에 대한 치료법에 대해 다수의 전문의 및 의약 업계 관련 종사자들이 명확히 인지하지 못하기 때문이다. 이러한 문제점에 의해 난청의 치료를 적절히 수행하지 못하는 문제점이 지속적으로 발생하고 있다.

[0005] 특히, 항생제의 사용은 이독성을 가져 큰 문제점을 나타낸다. 예컨대, 아미노글리코사이드 항생제는 내이에서 청력과 평형 기능장애를 유발하는 이독성과 신장독성의 부작용을 가지고 있는데, 이는 과다복용뿐만 아니라 치료 용량으로 장기간 복용시 발생할 수 있으며 일부에서는 단기간 적정용량에도 이독성이 발생하는 경우도 있다. 아미노글리코사이드 항생제 이독성은 사용자의 약 15%에서 전정기능 장애, 10-30%에서 청력감소를 보이며 주로 4000Hz 이상의 고주파수에서 급격한 고도 난청의 형태로 양측 귀 모두에 발생한다.

[0006] 또한, 이명은 흔히 귀울림(음향 신호의 외부 공급원의 부재하에 소리의 지각)이라고 한다. 이명증(耳鳴症), 이명, 또는 귀울림은 상응하는 외부의 소리가 없는데 사람의 귀에서 소리를 인식하는 것이다. 쉽게 말하자면, 외부에서 발생하지 않은 소리가 내부에서 들리는 것이다. 통계상, 성인의 약 15 내지 20%가 다양한 이명을 경험하며, 그 중 4%가 심각한 이명 경험이 있다. 또한 난청인의 경우 70-80%가 이명을 경험한다고 한다.

[0007] 이명의 치료와 관련하여서는 대부분의 치료가 재활을 통한 이명 완화에 초점이 맞춰져 있다. 예를 들면 보청기 처럼 생긴 기구를 통해 환자의 이명과 유사한 소리를 외부에서 이명보다 더 큰 음량으로 들려주어서 이명이 들리지 않게 하는 이명 차폐법(masking method), 넓은 주파수에 걸쳐 실제 이명보다 작은 소리를 지속적으로 들려주어 난청을 동반하지 않으면서 이명을 치료하는 이명 재훈련치료(retraining therapy) 등이 있다. 현재까지 미식약성(FDA)에서 승인된 이명 치료제는 없다.

[0008] 이러한 배경하에서, 난청 및/또는 이명의 예방 및 치료에 효과적인 물질을 찾기 위한 연구로서 다양한 약물들에 대한 전임상 연구가 보고되고 있으나, 임상실험으로 진행하기에는 한계가 있음이 확인되었다. 또한, 현재까지 난청 및/또는 이명의 예방 및 치료와 관련하여 승인된 약물은 없다. 더욱이, 인체에 독성 또는 위험성 없이 사용할 수 있는 난청 및/또는 이명 치료제에 대해서는 개발된 약물을 거의 찾아볼 수 없다. 즉, 염증에 의해 유발되는 귀 관련 질환과 달리 난청 및/또는 이명에 대해 적합한 치료제가 전혀 개발되지 않은 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

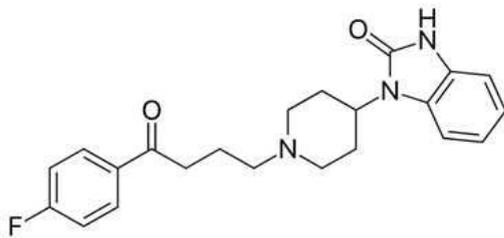
[0010] 본 발명의 다른 하나의 목적은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하

는 단계를 난청 또는 이명의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

- [0011] 본 발명의 다른 하나의 목적은 난청 또는 이명의 예방 또는 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 용도를 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 다른 하나의 목적은 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 다른 하나의 목적은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 다른 하나의 목적은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 다른 또 하나의 목적은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0016] 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 한편, 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [0017] **3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물**
- [0018] 상기한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 하나의 양태는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명에서, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물일 수 있다.
- [0020] [화학식 1]



- [0021]
- [0022] 상기 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 벤페리돌(Benperidol)이라 칭하기도 한다.
- [0023] 본 발명자들은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 약학 조성물이 난청으로 인한 청력 역치의 상승과 유모세포 손상을 효과적으로 억제시킴으로써 난청에 우수한 치료 효과를 가지는 것을 확인하였다.
- [0024] 본 발명에서 "난청(hearing loss)"이란 청각이 저하 또는 상실된 모든 상태를 의미한다. 난청은 전음성 난청(conductive hearing loss) 및 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)을 포함할 수 있으나, 이에 제한

되지 않는다.

- [0025] 상기 전음성 난청은 귀 질환에 의한 난청으로, 소리를 전달하는 기관인 고막과 이소골 등의 기관에 문제가 생겨 발생하는 난청이다. 상기 난청은 여러 원인, 예컨대 감염, 손상, 염증, 종양 및 약물이나 기타 화학제에 대한 좋지 않은 반응에 의한 것일 수 있다.
- [0026] 상기 감각신경성 난청은 소리를 감지하는 기관인 달팽이관과 전기적 에너지로 소리를 전달하는 청신경, 그리고 소리의 변별, 이해 등 종합적인 역할을 하는 청각을 담당하는 뇌에 문제가 생겨 발생하는 난청이다. 감각신경성 난청의 원인은 소음, 약물, 노화, 외상 등에 의해 발생하는 난청일 수 있고, 예컨대 이독성 난청일 수 있다. 상기 이독성 난청은 이독성 약물인 겐타마이신(gentamicin), 스트렙토마이신(streptomycin), 가나마이신(kanamycin), 네오마이신(neomycin), 아미카신(amikacin), 토브라마이신(tobramycin), 네틸마이신(netilmicin), 디베키카신(dibekacin), 시소마이신(sisomicin), 리보도마이신(livodomyacin), 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 약물의 투여로 인한 난청일 수 있다.
- [0027] 또한, 상기 난청은 소음성 난청, 노인성 난청, 돌발성 난청, 당뇨병으로 인한 청신경병증, 이독성 난청, 외상성 난청, 바이러스성 난청 등을 포함할 수 있다.
- [0028] 청각이 저하 또는 상실된 상태에 해당한다면 본 발명의 상기 난청의 범주에 제한되지 않고 질환 범위로 포함될 수 있다.
- [0029] 또한, 본 발명자들은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 약학 조성물이 이명으로 인한 이상 행동의 감소와 청력 진폭을 정상으로 되돌리는 효과를 가짐으로써 이명에 우수한 치료 효과를 가지는 것을 확인하였다.
- [0030] 본 발명에서 "이명(Tinnitus)"이란 음향 신호의 외부 공급원의 부재하에 소리의 지각이 나타나는 것으로, 타각적 이명, 자각적 이명, 말초적 이명 및 중추적 이명을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로는, 소음, 약물, 노화, 외상, 바이러스 등의 다양한 원인에 의해 발생하는 자각적 이명을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0031] 상기 타각적 이명(또는 객관적 이명)은 외부에서도 들리는 이명이고, 상기 자각적 이명(또는 주관적 이명)은 이명 환자 본인만 들리고 외부에서 들리지 않는 이명을 의미한다. 또한, 이명은 병에 걸린 개인에 의해 지각되는 방법의 차이를 기초로 하여 말초성 이명 및 중추성 이명으로 분류될 수 있다. 말초적(또는 와우성) 이명은 말초신경계 및 와우로부터 유래하는 것으로 추정되고, 중추적 이명은 청각 피질로부터 유래하는 것으로 추정된다.
- [0032] 그러나, 이명에 해당한다면 본 발명의 상기 이명의 범주에 제한되지 않고 질환 범위로 포함될 수 있다.
- [0033] 본 발명에 있어서, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0034] 이때, 부가염으로서 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산, 석신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0035] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 염 또는 이들의 혼합 염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명에 있어서, 용어 "용매화물(solvate)"은 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 제공된 화합물에 하나 또는 그 이상의 용매분자가 연합으로부터의 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물(예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

- [0037] 용어 “호변체”는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구성원자들의 연결방식이 다른 구조이성질체의 한 종류로서, 예를 들어, 케토-에놀(keto-eno) 구조처럼 계속 양쪽 이성질체 사이를 왕복하며 그 구조가 변화하는 것을 의미한다. 또한, 아마이드기(CONH) 관련 이미드산(imidic acid)에서 아마이드(amide)로 호변체화(tautomerization)이 일어날 수 있다.
- [0038] 용어 “수화물(hydrate)”은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [0039] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있다.
- [0040] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제, 기타 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있으나, 이에 국한되지 않는다.
- [0041] 본 발명의 약학 조성물이 경구용 고형 제제로 제제화된 경우 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토즈, 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다.
- [0042] 본 발명의 약학 조성물이 경구용 액상 제제화된 경우 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다.
- [0043] 본 발명의 약학 조성물이 비경구용 제제화된 경우 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있으나 이에 국한되지 않는다.
- [0044] 상기 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적 예방 또는 치료에 적용가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 예방 또는 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 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. 예를 들면, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 1일 0.0001 내지 100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 50 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한 번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.
- [0045] 본 발명의 약학 조성물은 랫트, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로, 예를 들면, 경구 투여, 내이, 복강 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 난청 또는 이명의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 난청 또는 이명으로 인한 이상 행동의 감소시킴으로써 난청 또는 이명에 우수한 치료 효과를 가진다.
- [0048] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 난청 또는 이명을 억제시키거나 난청의 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0049] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 난청 또는 이명의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

- [0050] **3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을** 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료 방법, 및 **3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 용도**
- [0051] 본 발명의 다른 하나의 양태는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0052] 본 발명에서 용어 "3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온", "난청" 또는 "이명" 은 전술한 바와 같다.
- [0053] 본 발명의 용어 "개체"란 난청 또는 이명이 발병하였거나 발병할 수 있는 모든 동물을 의미하며, 전형적으로 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 이용한 치료로 유의한 효과를 나타낼 수 있는 동물일 수 있으나, 난청 또는 이명의 증상을 갖거나 이러한 증상을 가질 가능성이 있는 개체이면 제한없이 포함한다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 약학 조성물을 개체에 투여함으로써 상기 난청 또는 이명을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나, 기존의 난청 또는 이명 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 용어 "투여"란 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 활성 물질이 목적 조직으로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 예를 들면, 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 내이 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다.
- [0055] 본 발명의 약학적 조성물의 투여는 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양으로 투여할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 다른 하나의 양태는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물의 용도를 제공한다.
- [0057] 본 발명의 다른 또 하나의 양태는 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0058] **3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 식품 조성물, 건강기능 식품 및 사료 조성물**
- [0059] 본 발명의 다른 하나의 양태는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0060] 본 발명의 다른 하나의 양태는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0061] 본 발명에서 용어 "3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온", "용매화물", "호변체", "수화물", "난청" 또는 "이명" 은 전술한 바와 같다.
- [0062] 본 발명에 있어서, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온은 식품학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 식품학적으로 허용가능한 유리산에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 "식품학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

여기서 상기 염은 앞서 약학 조성물에서 살핀 바와 같다.

- [0063] 본 발명의 용어, “개선”이란, 본 발명의 조성물의 투여로 난청 또는 이명이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0064] 본 발명의 식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 "식품 첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.
- [0065] 상기 "식품 첨가물 공전"에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류들을 들 수 있다.
- [0066] 또한, 본 발명의 식품 조성물은 난청 또는 이명의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0068] 본 발명의 다른 또 하나의 양태는 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 식품학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 난청 또는 이명의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [0069] 본 발명에서 용어 "3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온", "용매화물", "호변체", "수화물", "난청" 또는 "이명"은 전술한 바와 같다.
- [0070] 본 발명에 있어서 상기 사료는 어류, 조류 또는 포유류의 사료일 수 있으며, 바람직하게, 축산법 제2조 제1호 및 동법 시행규칙 제2조 각호에서 정의하고 있는, 야생습성이 순화되어 사육하기에 적합하며 농가의 소득증대에 기여할 수 있는 가축 또는 수산생물의 사료일 수 있다. 상기 가축에는 소, 말, 노새, 당나귀, 염소, 산양, 면양, 사슴, 돼지, 토끼, 가금류 등일 수 있으며, 가금류에는 닭, 칠면조, 오리, 타조, 거위, 메추리 등, 바람직하게는 닭일 수 있으나, 사용하여 축산물을 얻기에 적합한 것이라면 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 "축산물"은 축산법 제2조 3호의 정의인, 가축에서 생산된 고기, 젓, 알, 꿀과 이들의 가공품, 원피(원모피를 포함한다), 원모, 기타 가축의 생산물로서 농립부령이 정하는 것을 의미한다. 또한 반려동물을 포함하여 개, 고양이 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0071] 발명의 용어 "사료"는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 일 양태로, 본 발명의 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 함유하는 사료용 조성물에는 농후사료, 조사료 및/또는 특수사료가 포함될 수 있다.
- [0072] 농후사료에는 밀, 귀리, 옥수수 등의 곡류를 포함하는 종자열매류, 곡물을 정제하고 얻는 부산물로서 쌀겨, 밀기울, 보릿겨 등을 포함하는 겨류, 콩, 유채, 깨, 아마인, 코코야자 등을 채유하고 얻는 부산물인 깻묵류와 고구마, 감자 등에서 녹말을 뺀 나머지인 녹말찌꺼기의 주성분인 잔존녹말질류 등의 찌꺼기류, 어분, 물고기찌꺼기, 어류에서 얻은 신선한 액상물을 농축시킨 것인 피시슬루브, 육분, 혈분, 우모분, 탈지분유, 우유에서 치즈, 탈지유에서 카제인을 제조할 때의 잔액인 웨이(whey)를 건조한 건조웨이 등의 동물질사료, 효모, 클로렐라, 해조류 등이 있다.
- [0073] 조사료에는 야초, 목초, 풋베기 등의 생초(生草)사료, 사료용 순무, 사료용 비트, 순무의 일종인 루터베어거 등의 뿌리채소류, 생초, 풋베기작물, 곡실(穀實)등을 사일로에 채워 놓고 젓산발효시킨 저장사료인 사일리지(silage), 야초, 목초를 베어 건조시킨 건초, 종축용(種畜用)작물의 짚, 콩과 식물의 나뭇잎 등이 있다. 특수사료에는 꿀꺽베기, 압염 등의 미네랄 사료, 요소나 그 유도체인 디우레이드이소부탄 등의 요소사료, 천연사료 원료만을 배합했을 때 부족하기 쉬운 성분을 보충하거나, 사료의 저장성을 높이기 위해서 배합사료에 미량으로 첨가하는 물질인 사료첨가물 등이 있다.

발명의 효과

[0074] 본 발명에 따른 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 호변체(tautomer) 또는 수화물을 포함하는 조성물은 난청으로 인한 청력상승은 물론 항생제 사용에 의해 유발되는 유모세포의 손상을 효과적으로 억제할 수 있고, 이명으로 인해 유발되는 행동 등을 억제하여 난청 또는 이명의 예방, 치료 또는 개선에 유용하므로 약학 조성물 또는 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0075] 도 1은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 네오마이신 처리에 의한 유모세포 손상에 대한 억제 효과를 나타낸 도이다. NOR은 네오마이신 미처리 정상 대조군을, NM은 네오마이신만을 처리한 비교군을, Benperidol은 0.1 μM 농도로 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 처리한 실험군을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0077] <실시예>

[0078] 실시예 1. 이독성 난청 제브라피시 모델에 대한 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 효과

[0079] 수정 6일 후의 제브라피시 치어(larvae)를 24웰에 위치시킨 후 네오마이신을 2 μM 농도로 처리하여 1시간 동안 노출시켜 이독성 난청 모델을 제조하였다. 이와 함께 네오마이신을 처리하지 않은 미처리 정상 대조군을 준비하였다.

[0080] 상기 준비한 이독성 난청 제브라피시 모델에 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 0.1 μM 농도로 처리하여 6시간 동안 노출시켰다. 비교군으로는 0.03% 해수염용액(sea salt solution)을 사용하였다. 정상 대조군 및 이독성 난청 모델에 각각 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온 및 해수염용액을 처리한 실험군과 비교군의 제브라피시 치어를 0.02% 트리카인으로 마취시키고, 유모세포를 0.1% YO-PRO로 30분 동안 염색하여, 형광현미경(Olympus 1×70, Olympus, Japan)을 사용하여 육안으로 직접 관찰하였다. 구체적으로, 육안으로 관찰되는 유모세포의 갯수를 세어 그래프로 작성하고, 형광 이미지를 사진으로 찍어 도 1에 나타내었다.

[0081] 도 1에 나타난 바와 같이, 정상 대조군에 비해 이독성 난청 유도 제브라피시 모델에 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 처리하지 않은 비교군에서는 유모세포의 갯수가 현저하게 감소한 반면, 상기 이독성 난청 유도 제브라피시에 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 처리한 실험군에서는 유모세포의 갯수가 유의적으로 증가하였다. 이를 통해 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 처리가 이독성 난청에 의한 유모세포 손상을 감소시켜 난청의 예방 및 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0082] 실시예 2. 소음 노출 후 난청의 개선 효과 확인

[0083] 실시예 2-1. 광대역 자극음인 클릭(click)음을 이용한 청력역치 확인

[0084] 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온가 소음 노출 후 청력역치에 미치는 영향을 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다. 청성유발전위(auditory brainstem response, ABR) 측정법은 소리자극이 청신경에서 전기적인 신호로 전달될 때, 상기 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. 소리가 외이와 중이 그리고 달팽이관을 거쳐 청신경에 도달했을 때의 반응은 외이, 중이, 달팽이관의 상태를 모두 반영하는 것으로 이는 뇌까지 소리 에너지가 도달하는 실제적인 소리 에너지를 반영하는 것이다. 청력역치라 함은 겨우 들을 수 있는 소리의 최소 감각지점을 말하는 것으로 정상 마우스의 경우 평균적으로 20 dB의 작은 소리에서도 반응이 관찰된다.

[0085] 구체적으로, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 투여할 마우스와 미처리 대조군 마우스를 나누어 평가하였다.

[0086] 소음은 115 dB 복합음으로 90분 동안 노출시켰으며, 소음 노출 24시간 후에 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부

틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 매일 같은 시간에 경구투여하였다.

- [0087] 청력역치는 소음 노출 전, 노출 후 1일째, 10일째, 및 20일째에 평가하였다.
- [0088] 청성유발전위 검사를 위하여 케타민(4.57 mg/kg)과 실라진(0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37±0.5℃를 유지시키면서 평가하였다. 청성유발전위 검사시 자극음은 광대역 자극음인 클릭(click)음으로 80 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가했으며 반응이 나오는 가장 작은 소리를 역치로 하였다.
- [0089] **실시예 2-2. 16 kHz TB 자극음을 이용한 청력역치 확인**
- [0090] 청성유발전위 검사시 자극음을 16 kHz pure tone로 하여 80 dB 부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가하였다.
- [0091] **실시예 3. 달팽이관 유모세포의 보호 효과 평가**
- [0092] 실시예 2-1과 같은 방법으로 진행하였으며, 유모세포가 손상되지 않은 정상군, 소음에 노출되어 유모세포가 손상된 군(NIHL, Noise-induced hearing loss) 및 소음 노출 후 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 처리한 군(NIHL + Benperidol)을 평가하였다.
- [0093] 20일째 역치 평가 실험 종료 후 마우스 달팽이관을 분리하였다. 분리한 달팽이관은 4℃에서 12시간 동안 4% 파라포름알데히드에 보관하고, 그 뒤 0.1 M EDTA를 5일 동안 처리한 후, Corti의 기관을 현미경으로 미세 해부하였다. 유모세포 확인을 위하여 5 U/mL 로다민팔로이딘으로 염색하여 현미경으로 확인하였다.
- [0094] **실시예 4. 살리실산으로 유발된 이명 제브라피시 모델에서 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 이명 억제 평가**
- [0095] 물리적 스트레스 없이 제브라피쉬에 이명을 유발하여 평가할 수 있는 행동 반응 시험법을 이용하여 이명에 대한 치료 효과를 확인하였다.
- [0096] 구체적으로, 제브라피쉬 성어를 이명을 유발시키지 않은 대조군 (NOR), 살리실산 3 mM 에 5시간 노출시켜 이명이 유발된 실험군 (SS), 살리실산 3 mM에 5시간 노출된 직후 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 17시간 노출시킨 실험군 (Benperidol)으로 나누었다. 이 때, Benperidol 실험군은 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 조성물 10 ug/ml, 100 ug/ml, 200 ug/ml 농도에 제브라피쉬 성어를 노출시켜 실험을 진행하였다. 모든 실험은 0.03% 해수염 용액(sea salt solution)을 기본으로 용액으로 사용하며, 측정 직전 모든 실험군은 0.03% 해수염 용액에 1시간 동안 적응시켰다.
- [0097] 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 효과 확인을 위해, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 포함하는 조성물에 노출된 제브라피시를 수조 (75(W) x 45(D) x 45(H) cm)에 위치한 투명관 (외경 25 mm, 내경 21 mm, 총 길이 60 cm)에 통과시켜, 통과한 시간 및 투명관 내에서의 회전 횟수를 분석하였다. 수온은 수조 내 수중히터기를 설치하여 수온은 28℃로 유지하였다.
- [0098] **실시예 5. 살리실산으로 유발된 이명 랫트 모델에서 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 스키너 행동반응 평가**
- [0099] 훈련이 된 랫트로 스키너 행동반응 평가 시, 이명이 유발된 동물의 경우 cue tone이 없을 때 trigger를 누르는 반응이 증가하는 경향을 보인다. 이때 동물은 이명소리를 cue tone으로 오인하여 trigger를 누르는 행동을 보이는 것으로 이명유발을 확인할 수 있다. 이때 정반응 (true positive)은 cue tone을 제공하였을 때 먹이를 습득하기 위해 trigger를 누르는 횟수를 말하며, 오반응 (false positive) 은 cue tone이 없을 때에 trigger를 누르는 횟수를 말한다.
- [0100] 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 이용하여 이명이 유발되지 않은 대조군 (NOR), 이명이 유발된 실험군 (SS), 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온 투여 실험군 (SS+Benperidol) 를 각 3마리씩 세 그룹으로 나누어 평가하였다.
- [0101] 실험에서 SS 그룹과 Benperidol 그룹은 이명을 유발하기 위해 일반적으로 이명 유발 동물모델에 사용하는 살리실산을 이용하였고, 350 mg/kg를 검사 3시간 전에 경구 투약하였다. SS 그룹은 살리실산만 경구 투약하여 검사

를 진행하였고, SS+Benperidol 그룹은 이명 유발 후 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온을 검사하기 1시간 30분 전에 경구 투약하였다.

- [0102] 실험 일정은 투약 전 검사 1일 (Base), 살리실산과 동시 투약 후 검사 3일 (1 ~ 3 Day), 이명 회복 기간 중 검사 3일 (4 ~ 6 Day)로 진행하였다. SS 그룹의 경우 1 ~ 3일차 시 검사 3시간 전 살리실산 투약 후 검사 1시간 30분 전 물을 투약하였고, 4 ~ 6일차 시 검사 1시간 30분 전 물만 경구 투약하였다. SS+Benperidol 그룹의 경우 1 ~ 3일차 시 검사 3시간 전 살리실산 투약 후 검사 1시간 30분 전 Benperidol을 투약하였고, 4 ~ 6일차 시 검사 1시간 30분 전 Benperidol만 경구 투약하였다.
- [0103] 행동반응 분석을 위해서 정반응률 (Silence activity ratio, SA ratio) 및 오반응률 (False positive ratio, FP ratio) 수치를 사용하였다. SA ratio 은 cue tone이 없을 때 반응한 횟수에서 cue tone을 제공한 시간 중 반응한 횟수를 나누어 계산한 것이며, FP ratio는 전체 반응한 횟수에서 cue tone이 없을 때 반응한 횟수를 비율로 계산한 것이다.
- [0104] **실시예 6. 이명 랫트 모델에서 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 청력 진폭 확인**
- [0105] 이명 유발 후 청력 진폭을 측정하여 소리의 유무에 대한 감각에 있어서 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온의 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력 진폭 측정 실험을 수행하였다.
- [0106] 청성유발전위 (auditory brainstem response, ABR) 측정법은 소리자극이 청신경에서 전기적인 신호로 전달될 때, 상기 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. 소리가 외이와 중이 그리고 달팽이관을 거쳐 청신경에 도달했을 때의 반응은 외이, 중이, 달팽이관의 상태를 모두 반영하는 것으로 이는 뇌까지 소리 에너지가 도달하는 실제적인 소리 에너지를 반영하는 것이다. 청력역치라 함은 겨우 들을 수 있는 소리의 최소 감각지점을 말하는 것으로 정상 마우스의 경우 평균적으로 20 dB의 작은 소리에서도 반응이 관찰된다.
- [0107] 청력 진폭 측정 시, 통상 5개의 진폭이 관찰된다 (단위: μV , Wave I ~ Wave V). 1번 진폭에서 3번 진폭 (Wave I ~ III) 은 8번째 뇌신경 및 그 이하 신경으로부터 뻗어나온 청각 가지로 인해 형성된다. 여기서 1번 진폭은 청각 신경 섬유 수상돌기로부터, 2번 진폭은 와우핵으로부터 생성되며, 3번 진폭은 와우핵으로부터 청각 정보를 받아들이는 상올리브 복합체 (superior olivary complex) 의 활성정도를 나타낸다. 또한 4번 진폭과 5번 진폭 (Wave IV ~ V) 은 상뇌간 (upper brainstem) 으로부터 형성되며 외측섬유대 (lateral lemniscus)와 관련이 있다.
- [0108] 클릭 자극 검사 전의 일정 및 실험군 그룹은 실시예 5의 일정과 동일하며, 3-[1-[4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸]피페리딘-4-일]-1H-벤즈이미다졸-2-온 경구 투여 5일째에 클릭 자극 검사를 시행 및 평가하였다.
- [0109] 청성유발전위 검사를 위하여 케타민(11.43 mg/kg)과 실라진(1.08 mg/kg)을 랫드에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 유지시키면서 평가하였다. 청성유발전위 검사시 자극음은 광대역 자극음인 클릭(click)음으로 90 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가했으며 반응이 나오는 가장 작은 소리를 역치로 하였다.

도면

도면1

