



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월23일

(11) 등록번호 10-2470029

(24) 등록일자 2022년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/575** (2006.01) **A23L 33/10** (2022.01)  
**A61K 31/202** (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**A61K 31/575** (2013.01)  
**A23L 33/10** (2022.01)  
(21) 출원번호 10-2017-0178694  
(22) 출원일자 2017년12월22일  
심사청구일자 2020년09월17일  
(65) 공개번호 10-2019-0076687  
(43) 공개일자 2019년07월02일  
(56) 선행기술조사문헌  
EP0023375 B1  
CN001762367 A  
건국대학교 수의학과 박사학위 논문 2013, “An n-3 polyunsaturated fatty acid EPA has a preventive effect against cholesterol gallstone formation in C57BL/6J mice”

(73) 특허권자  
**연세대학교 산학협력단**  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
(주)알피바이오  
서울특별시 강남구 삼성로 634, 8층(삼성동)  
(72) 발명자  
**이동기**  
경기도 성남시 분당구 정자일로 239,103동 1502호 (정자동, 아이파크분당1)  
**장성일**  
서울특별시 강남구 역삼로 314,302동 504호 (역삼동, 개나리 푸르지오)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**특허법인이룸리온**

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이동욱

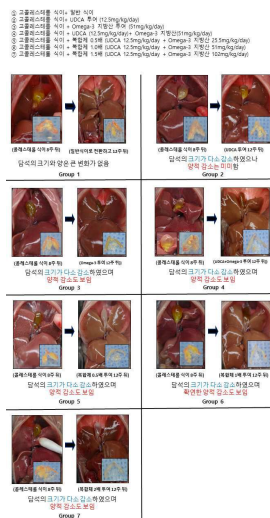
(54) 발명의 명칭 **오메가-3 지방산 및 우르소데옥시콜산(UDCA)을 포함하는 콜레스테롤 담석 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 이의 제조방법**

### (57) 요약

본 발명은 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하는 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 포함하는 건강 기능 식품 조성물에 관한 것이다.

오메가-3 지방산 및 UDCA를 최적의 함량으로 제조된 약학적 조성물은 콜레스테롤이 결정을 형성하지 않고 용해된 상태를 유지하게 하여, 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하여, 콜레스테롤 담석을 예방 또는 치료하는 효과가 상승하게 된다.

### 대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

**A61K 31/202** (2013.01)

**A61P 1/16** (2018.01)

**A23V 2002/00** (2013.01)

**A23V 2200/32** (2013.01)

(72) 발명자

**김준호**

충청남도 천안시 동남구 충절로 42,101동 602호 (신부동, 신부경남아너스빌아파트)

**배문형**

경기도 화성시 동탄숲속로 96, 856동 1801호(능동, 숲속마을모아미래도1단지아파트)

공지예외적용 : 있음

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제로서,

상기 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%) : 4.08(w/v%)인 것인, 담석 용해제.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자경화유, 수소화콩기름, 하드 펫 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 담석 용해제.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 담석은 콜레스테롤 담석인, 담석 용해제.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 용해제는 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 억제하는, 담석 용해제.

#### 청구항 6

우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서,

상기 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%) : 4.08(w/v%)인 것인, 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자경화유, 수소화콩기름, 하드 펫 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

제 6항에 있어서, 상기 담석은 콜레스테롤 담석인, 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제 6항에 있어서, 상기 조성물은 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 억제하는, 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 11

우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해 또는 담석 결정의 생성 억제용 건강 기능 식품 조성물로서,

상기 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%) : 4.08(w/v%)인 것인, 담석 용해 또는 담석 결정의 생성 억제용 건강 기능 식품 조성물.

## 청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 펫 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상, 건강 기능 식품 조성물.

## 청구항 13

삭제

## 청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 담석은 콜레스테롤 담석인, 건강 기능 식품 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하는 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 포함하는 건강 기능 식품 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 서구에서는 인구의 10 ~ 15%가 담낭 담석이 있으며, 미국에서는 양성 소화기 질환 중 담낭 담석에 의한 의료비 지출이 순위 1위로 의료비 지출이 엄청나게 큰 질환이다. 특히, 콜레스테롤 담낭 담석의 유병률은 매우 높아 매년 2천만명이 이 질환으로 진료를 받고 있다. 우리나라의 경제 수준이 향상되고 식생활이 서구화되면서 콜레스테롤 혹은 혼합 담석을 가진 환자가 급격히 증가하고 있다. 2014년 2월 현재 국민건강보험공단에서 발표한 자료에 따르면 2007~2012년 담석증 환자는 연평균 7.3%씩 증가하고 있다.

[0003] 개복을 통한 담낭 절제술과 같은 외과적 치료가 기본적 치료법이며, 내과적 치료는 성공률이 낮아 제한적이었으나, 담석을 용해시키는 방법과 담석을 분쇄하는 방법 및 두 가지를 병용하는 방법이 있다. 담석을 용해시키는 방법에는 경구 담석용해제와 담낭에 약물을 주입하여 담석을 용해시키는 방법이 있고, 담석을 분쇄하는 방법에는 체외충격파쇄석술이 있으며, 경피경간 담낭 배액술 후 누공을 형성한 뒤 경피적 담도경을 이용하여 담낭 담석을 제거하는 방법이 있다.

[0004] 1970년대 Chenodeoxycholid acid (CDCA), 1980년대에 Ursodeoxycholic acid (UDCA)가 소개되면서 경구 용해제를 이용한 내과적 치료가 위험이 높은 개복 수술을 대체하는 방법으로 널리 사용되었었다. 1980년대 말 복강경 담낭 절제술이 도입되면서, 경구 용해제의 낮은 담석 용해 성공률 (30~40%)과 높은 담석 재발률 때문에 이후로는 경구 용해제를 이용한 내과적 치료보다는 복강경 담낭 절제술이 주된 치료법으로 제시되었으며 내과적 경구 용해요법에 대해 회의적 시각이 증가하였다. 그러나 비록 복강경 담낭 절제술이 개복 방식에 비해 안전하나 여전히 수술과 관련된 문제들이 제기되고 있다. 복강경 수술에 따른 유병률은 1.6~12%이며 합병증은 2%에 달하며, 수술 성적은 비록 시술자의 경험과 기술에 따라 큰 차이가 나지만 숙련자도 0.1~0.5%의 수술 합병증을 경험하고 있다. 또한, 담낭 절제술이 담낭 담석을 100% 치유하지만, 수술 후 20%에 달하는 환자에서 수술의 적응증이 되었던 통증을 지속적으로 호소한다는 보고도 있다. 이러한 이유로 이에 대한 예방과 치료법의 개발이 절실히 필요한 상태이다.

[0005] 이에 따라 본 발명자는 상기 담석증의 예방 학적인 측면에서, 오메가-3, 우르소데옥시콜산(UDCA), 또는 오메가-3 및 우르소데옥시콜산(UDCA)의 효과를 실험해 보았다. 그 결과 상기 오메가-3, 우르소데옥시콜산(UDCA), 및 오메가-3 및 우르소데옥시콜산(UDCA)를 담석 형성용 사료와 같이 투여한 결과, 오메가 3 투여한 그룹은 우르소데옥시콜산 투여한 그룹보다 낮은 담석 형성을 보였다. 또한, 오메가-3와 우르소데옥시콜산을 병용 투여한 경우,

오메가-3 또는 우르소테옥시콜산(UDCA)을 단독으로 투여한 그룹보다는 담석 형성이 저해되었지만, 이의 시너지 효과 및 통계학적인 유의 차는 없었다. 나아가, 담낭 벽의 비대 및 이와 관련된 유전자의 발현 정도를 본 결과, 우르소테옥시콜산의 유무의 상관 없이 오메가-3은 담낭벽의 비대 및 이와 관련된 유전자의 발현을 억제하였다. 따라서, 본 발명자들은 오메가-3가 담즙 인지질의 수준을 증가시키고, 담즙 미신 형성을 억제 하여 마우스에서 담석 형성을 약화시키는 사실을 알았다 (Journal of Gastroenterology and hepatology; 27 (2012) 1745-1751). 그러나 이는 담석 형성 사료와 오메가-3, 우르소테옥시콜산(UDCA), 또는 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)를 같이 투여한 실험으로 상기 오메가-3, 우르소테옥시콜산(UDCA), 또는 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)의 예방 학적인 효과를 본 것이므로, 상기의 기재로 오메가-3, 우르소테옥시콜산(UDCA), 또는 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)의 치료효과는 알 수는 없었다. 또한, 이전 실험에서는 오메가-3의 효과는 확인하였지만, 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)의 병용 효과는 오메가-3와 비슷하였기 때문에, 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)의 병용 효과는 확인 할 수 없다는 한계가 있었다.

[0006] 따라서, 본 발명자는 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)에 부형제를 추가한 캡슐제의 담석증의 치료효과 및 특정 비율에서 오메가-3 및 우르소테옥시콜산(UDCA)에 부형제를 추가한 캡슐제의 담석증의 치료효과를 보았다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하는 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 포함하는 건강 기능 식품 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0008] 상기 상술한 과제를 해결하기 위해 본 발명은 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제를 제공한다.

[0010] 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 팻 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0012] 본 발명의 상기 용해제의 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1 (w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16(w/v%) 일 수 있다.

[0014] 본 발명의 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.

[0016] 본 발명의 상기 조성물은 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 방해하는 것을 유도할 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 실시예는 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[0020] 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 팻 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상 일 수 있다.

[0022] 본 발명의 상기 조성물의 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16(w/v%)일 수 있다.

[0024] 본 발명의 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.

[0026] 본 발명의 상기 조성물은 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 억제할 수 있다.

[0028] 본 발명의 다른 실시예는 우르소테옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해 또는 담석 결정의 생성 억제용 건강 기능 식품 조성물을 제공한다.

[0030] 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 팻 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

나 이상 일 수 있다.

[0032] 본 발명의 조성물은 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 방해하는 것을 유도할 수 있다.

[0034] 본 발명의 상기 복합제의 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1 (w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16 (w/v%) 일 수 있다.

[0036] 본 발명의 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.

### 발명의 효과

[0037] 오메가-3 지방산 및 UDCA를 최적의 함량으로 제조된 약학적 조성물은 콜레스테롤이 결정을 형성하지 않고 용해된 상태를 유지하게 하여, 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하여, 콜레스테롤 담석을 예방 또는 치료하는 효과가 상승하게 된다.

### 도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 동물 연구의 모식도이다.

도 2는 A는 식이와 치료제 투여에 따른 몸무게와 무게변화를 나타낸 표이고, B는 이를 도식화한 것이다.

도 3은 약물 투여 전과 투여 후의 담낭과 담석의 해부학적 변화이다.

도 4는 담석 크기에 대한 분류도(Ref: Takashi A et al. cholesterol gallstone in alloxan-diabetic mice, Journal of Lipid Research, 1986) 이다.

도 5는 고콜레스테롤 식이 후 그룹별 크기(base) 및 치료제 투여 후 크기를 측정한 결과이다.

도 6은 그룹별 담석 크기의 변화이다.

도 7은 치료제 투여 전후의 담석의 양적 변화이다.

도 8의 A는 치료제 투여 전(pre-treatment)과 치료제 투여 후 (post-treatment) 간의 담석 무게 변화이고, B는 치료 전후의 차이를 비교한 결과이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0040] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0041] 상술한 바와 같이, 우리나라의 식생활이 서구화되어 고단백, 고지방, 고열량식으로 바뀌면서 담석증, 특히 콜레스테롤 담낭 담석의 유병률이 높아져 최근 전국 환자를 대상으로 한 조사에서 콜레스테롤 담석이 전체 담석의 58.1%를 차지하는 것으로 나타나, 이에 대한 치료법의 개발이 절실히 필요한 상태이다.

[0043] 이에 본 발명자들은, 최적의 함량으로 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제를 개발하였다. 상기 최적의 함량으로 제조된 담석 용해제는 콜레스테롤이 결정을 형성하지 않고 용해된 상태를 유지하게 하여, 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하여, 콜레스테롤 담석을 예방 또는 치료하는 상승효과를 가지게 된다.

[0045] 본 발명은 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해제를 제공한다.

[0047] 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, 3 $\beta$ , 7 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -cholanoic acid, 이하 'UDCA'라함)은 오래전부터 한국, 중국, 일본 등에서 간, 담도계 질환에 사용되어 왔던 소위 웅담의 주성분으로서, 담즙에서 발견되는 담즙산의 한 종류이고, 분자량은 392.58이며 분자식은 C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>이다. 이러한 UDCA는 생체내의 미세 담도를 청소하는 작용을 가지고 있어 미세 담도내 노폐물과 독성 담즙산을 배출하는 작용, 간 세포막의 안정화와 간세포 보호 작용, 간 혈류 량 증가 작용, 콜레스테롤의 흡수와 생합성을 억제하는 작용, 담석을 용해시키고 생성을 억제시키는 작용 및 면역 활성을 정상화시키는 약리 활성을 가지고 있어 담석증과 담도계 질환, 만성 간질환과간기능 개선, 소장절제후의 소화불량과 지방간에 주요 임상 적응증을 가지고 사용되고 있는 약물이다. 특히, UDCA의 콜레스테롤 담석 용해 효과에 대한 기전은 간에서 콜레스테롤 합성에 필요한 효소인 HMG CoA 환원 효소의 활동을



저하시켜 담즙으로의 콜레스테롤 분비를 감소시키고, 7?-hydroxylase 활성도를 증가시키며 장에서의 콜레스테롤 흡수를 저하시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 또한, UDCA를 투여하면 콜레스테롤이 과포화된담즙을 불포화담즙으로 변화시키는데, UDCA 투여로 인해 생기는 담즙의 탈포화(Desaturation)는 콜레스테롤을 운반할 수 있는 능력을 향상시키며, 담즙에서 용해력이 높은 멀티라멜라 리포솜(multilamellar liposome(mesophase))을 형성하여 콜레스테롤로 포화된 담즙에서도 액상 결정(liquid crystal)을 형성한다. 따라서 액상 결정을 형성하는 이유로 UDCA를 사용 후 콜레스테롤로 과포화된 담즙에서도 담석이 용해된다. 나아가, 콜레스테롤 담석의 치료제로 많이 사용되고 있다.

- [0049] 오메가-3 지방산은 마지막 이중 결합이 지방산의 최종 메틸기에서 시작하는 세 번째 C-C 결합에 위치하는 것을 일반적인 특징으로 하는 다가 불포화 지방산 계열이다. 오메가-3 지방산은 필수지방산으로, 다시 말해 인체 내부에서 이와 같은 지방산들을 생성할 수 없기 때문에, 반드시 음식을 통해 또는 조성물을 통해 섭취하는 것이 필요하다. 다가 불포화 성질 때문에, 오메가-3 지방산은 인체에서 아주 특별한 물리화학적 기능들(즉, 녹는점이 매우 낮음)을 갖고, 그래서 폭넓게 연구되어 왔다. 오늘날, 오메가-3 지방산은 최대 10개(예를 들면, 스테아린산)가 있는데, 인체 내에 존재하는 양은 극소량이며, DHA 및/또는 EPA를 제외하고는 그들의 생리활성이 매우 낮거나 또는 존재하지 않은 것으로 알려졌다. 본 발명의 사용되는 오메가-3 지방산은 EPA 400mg 이상, DHA 340mg 이상을 포함하는 오메가-3-산 에틸에스테르 90 일 수 있다.
- [0051] 상기 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 켓 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 일 수 있고, 가장 바람직하게는 밀납 또는 야자경화유 일 수 있다.
- [0053] 상기 용해제의 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16(w/v%)일 수 있고, 바람직하게는 1(w/v%): 3.06 (w/v%) 내지 1(w/v%): 6.12(w/v%)일 수 있고, 가장 바람직하게는 1(w/v%): 4.08(w/v%) 일 수 있다.
- [0055] 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.
- [0057] 상기 용해제는 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 억제할 수 있다.
- [0059] 본 발명은 또한 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.
- [0061] 상기 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 켓 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 일 수 있다.
- [0063] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 담체"란 생물체를 자극하지 않고 투여 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 말한다. 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용되는 약학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.
- [0065] 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다. 가장 바람직하게는 캡슐제일 수 있다.
- [0067] 본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현 예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 0.001 ~100 mg/kg이다.
- [0069] 본 발명의 상기 조성물의 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16(w/v%) 일 수 있고, 바람직하게는 1(w/v%): 3.06(w/v%) 내지 1(w/v%): 6.12(w/v%)일 수 있고, 가장 바람직하게는 1(w/v%): 4.08(w/v%) 일 수 있다.

- [0071] 본 발명의 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.
- [0073] 본 발명의 상기 조성물은 콜레스테롤 담석을 용해 또는 콜레스테롤 담석 결정의 생성을 방해하는 것을 유도할 수 있다. Omega-3 지방산의 투여는 담즙내 인지질을 높이고, UDCA 투여는 담즙내 bile salt를 높여 증가된 담즙내 콜레스테롤과 균형을 이루으로써 콜레스테롤이 결정을 형성하지 않고, 용해된 상태를 유지하게 하여 결국 콜레스테롤 담석이 형성되지 않거나 용해되는 과정으로 유도하게 될 수 있다.
- [0075] 본 발명의 다른 실시예는 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오메가-3 지방산; 및 부형제를 포함하는 담석 용해 또는 담석 결정의 생성 억제용 건강 기능 식품 조성물을 제공할 수 있다.
- [0077] 상기 본 발명의 상기 부형제는 밀납(Bee's wax), 왁스 혼합물 (Wax mixture), 파라핀 왁스, 정제 팜유, 야자 경화유, 수소화콩기름, 하드 췌트 및 폴리에틸렌글리콜 (poly ethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 일 수 있다.
- [0079] 상기 조성물의 우르소데옥시콜산(UDCA) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 오메가-3 지방산의 중량비는 1(w/v%): 2(w/v%) 내지 1(w/v%): 8.16(w/v%) 일 수 있고, 바람직하게는 1(w/v%): 3.06(w/v%) 내지 1(w/v%): 6.12(w/v%)일 수 있고, 가장 바람직하게는 1(w/v%): 4.08(w/v%) 일 수 있다.
- [0081] 상기 담석은 콜레스테롤 담석일 수 있다.
- [0083] 이하에서는 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 일 구체예 일 뿐이며, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예의 범위로 한정되는 것은 아니다.
- [0085] 실시예 1. 콜레스테롤 담석 형성 치료 확인을 위한 마우스 모델 제작
- [0086] 동물 실험의 전체적인 모식도는 도 1과 같다. 이하에서, 더 자세히 설명한다. C57BL/6J male mouse를 중앙실험 동물(주)로부터 구입하였다. 마우스는 통제된 빛(12시간 밝음 및 12시간 어두움 주기, 어두움 6:30 pm - 6:30 am), 온도( $22 \pm 4$  °C) 및 습도( $50\% \pm 20\%$ ) 조건하에 4주간 순응 기간을 가졌다. 마우스는 물(오토클레이브 증류수)에 자유롭게 접근되었으며, ~kcal% 지방, ~kcal% 단백질 및 ~kcal% 탄수화물을 함유하는 시판 사료(제조사 및 사료 이름)를 무제한으로 공급하였다. 콜레스테롤(10g/kg) 및 콜산 (10g/kg)을 포함하는 Lithogenic 식이 (DYET#102136, Dyets, Bethlehem, PA, USA)를 8주간 투여하여 고콜레스테롤 식이로 담석이 형성이 된 마우스를 제작하였다.
- [0088] 상기 고콜레스테롤 식이로 담석이 형성이 된 마우스를 이하와 같이 그룹을 나눠 12주간 실험을 진행 하였다
- [0089] ① 일반 식이
- [0090] ② 일반 식이 + UDCA 투여 (12.5mg/kg/day)
- [0091] ③ 일반 식이 + 오메가-3 지방산 투여 (51mg/kg/day)
- [0092] ④ 일반 식이 + UDCA (12.5mg/kg/day)+ 오메가-3 지방산(51mg/kg/day) 투여
- [0093] ⑤ 일반 식이 + 복합제 0.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 25.5mg/kg/day)
- [0094] ⑥ 일반 식이 + 복합제 1.0배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 51mg/kg/day)
- [0095] ⑦ 일반 식이 + 복합제 1.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 102mg/kg/day)
- [0096] 상기 대조군인 ①그룹의 마우스는 0.75% Tween80와 증류수를 혼합하여 0.3ml씩 존데(sonde)로 투여하였다. 상기 UDCA 대용제약에서 구입하여, 12.5mg/kg/day로 0.75% Tween80에 희석하여 0.3ml씩 존데(sonde)로 투여하였다. 상기 오메가-3 지방산은 영진 약품에서 구입한 Omacor®를 구입하여 각각의 투여량(25.5mg/kg/day, 51mg/kg/day 및 102mg/kg/day)으로 0.75% Tween80에 희석하였다. 12주간 약물을 투여한후 동물을 희생하여 당낭조직을 얻어 실험을 하였다. 고콜레스테롤 식이 후 몸무게와 간 무게를 측정하고, 일반식이와 치료제를 투여한 후 몸무게와 간 무게를 측정하였다(도 2). 시기별로 식이나 치료제 투여에 따른 몸무게나 간 무게의 변화는 각 그룹당 통계적인 유의성이 없으며, 몸무게 대비 간 무게의 변화도 없었다. 본 결과를 통해 치료제가 실험군에서 전신적인 합병증이나 생명에 위협이 되는 문제를 발생시키지 않음을 알 수 있었다.
- [0098] 실시예 2. 약물 투여 전과 투여 후의 당낭과 담석의 변화
- [0099] 도 3과 같이 ①그룹의 마우스는 콜레스테롤 식이 후 일반 식이로 전환한 뒤 담석의 크기와 양은 많은 변화가 없었다. ②그룹의 마우스는 UDCA 투여 후 담석의 크기가 다소 감소하였으나 양적 감소는 미비하였다. ③그룹의



마우스는 오메가-3 투여 후 담석의 크기가 다소 감소하였으며 양적 감소도 보였다. ④그룹의 마우스는 UDCA (12.5mg/kg/day)+ 오메가-3 지방산(51mg/kg/day) 투여 후 담석의 크기가 다소 감소하였으며 양적 감소도 보였다. ⑤그룹의 마우스는 복합제 0.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 25.5mg/kg/day)를 투여 후 담석의 크기가 다소 감소 하였으며 양적 감소도 보였다. ⑥그룹의 마우스는 복합제 1.0배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 51mg/kg/day)를 투여 후 담석의 크기가 다소 감소하였으며 확연한 양적감소도 보였다. ⑦그룹의 마우스는 복합제 1.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + 오메가-3 지방산 102mg/kg/day)를 투여 후 담석의 크기가 다소 감소하였으며 양적 감소도 보였지만, ⑥그룹에 비해 복합제를 2배로 투여한 것에 비해서는 그 효과가 농도 의존적으로 크기가 감소하지는 않아왔다. 즉, UDCA와 오메가-3 지방산을 같이 투여하면, 담석의 크기 및 양적 감소가 보이기는 하지만 미비하였다. 또한, 오메가-3 지방산의 농도 의존적으로 크기 및 양적 감소가 보이지 않았다. 특이하게도, ⑥그룹의 마우스에서 확연한 양적감소도 보였다. 상기의 결과로, 오메가-3 지방산의 농도 의존적 효과를 보이는 것이 아니라, UDCA와 오메가-3 지방산의 특정 함량의 범위에서 효과가 상승됨을 알았다.

[0101]

실시예 3. 치료 전후의 담석의 크기 분석

[0102]

실시예 1에서 얻은 담낭 조직의 담석을 도 4를 기준으로 크기를 분석하였다 (도 5). 결과적으로 복합제 1배의 ⑥그룹에서 담석의 크기가 유의하게 감소하였으며, 다른 약제 투여 시에는 관찰되지 않았다.

[0104]

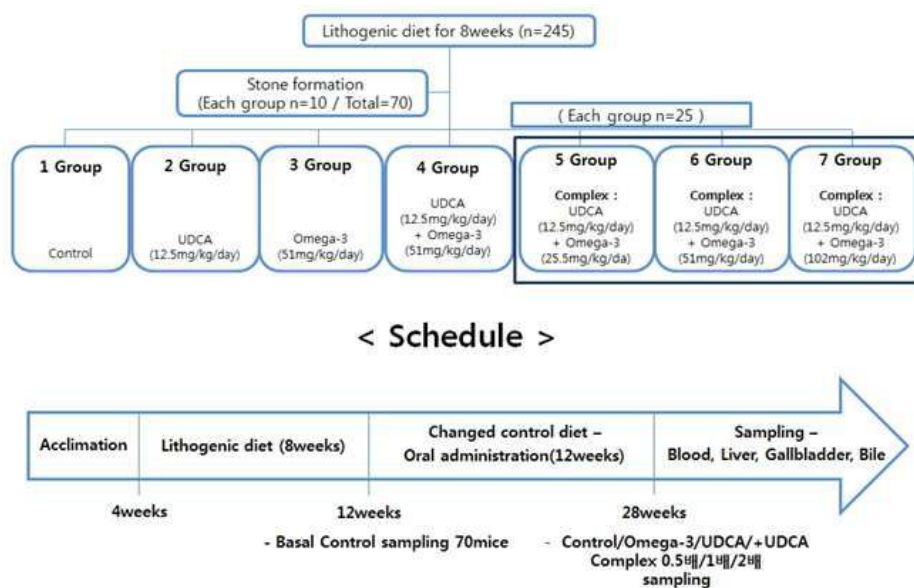
실시예 4. 치료 전후의 담석 무게 변화

[0105]

실시예 1의 고콜레스테롤 식이 후(base)와 치료제 투여 후의 담낭 조직의 담석의 무게 변화를 분석하였다 (도 6, 도 7 및 도 8). 도 7에서 알 수 있듯이, 치료제 투여전 (pre-treatment)와 치료제 투여 후 (post-treatment)간의 담석 무게의 변화를 측정한 결과 모든 군에서 치료 후에 담석의 양이 감소하였으나, 복합제 1.0 배의 ⑥그룹에서 가장 많이 감소하였다. 놀랍게도, 복합제의 양을 2배로 증가시켜도 농도 의존적으로 담석의 무게의 변화가 증가하지 않고 오히려 감소하였다. 이는, 단순히 복합제의 양을 늘려서 담석의 무게의 변화가 아닌, 특정 함량의 UDCA 와 오메가-3 지방산을 투여해야지만, 담석의 무게의 감소의 상승 효과가 있음을 알 수 있었다. 또한, 도 8에서 알 수 있듯이, 복합제 1.0배의 ⑥그룹만 대조군인 ①그룹과 유의미한 gallstone 감소효과를 보였다(p-value: 0.041). ④그룹과 ⑦그룹은 대조군인 ①그룹 대비하여 gallstone 감소 경향이 보였으나 (p-value: 0.085, 0.075) 통계학적 유의성은 없었다. 대조군과 유의한 경향을 보인 그룹에서 ④그룹과 복합제 그룹인 ⑤그룹, ⑥그룹 및 ⑦그룹 간의 비교에서 ⑥그룹만이 ④그룹과 유의미한 차이를 보였다 (p-value: 0.037).

## 도면

### 도면1

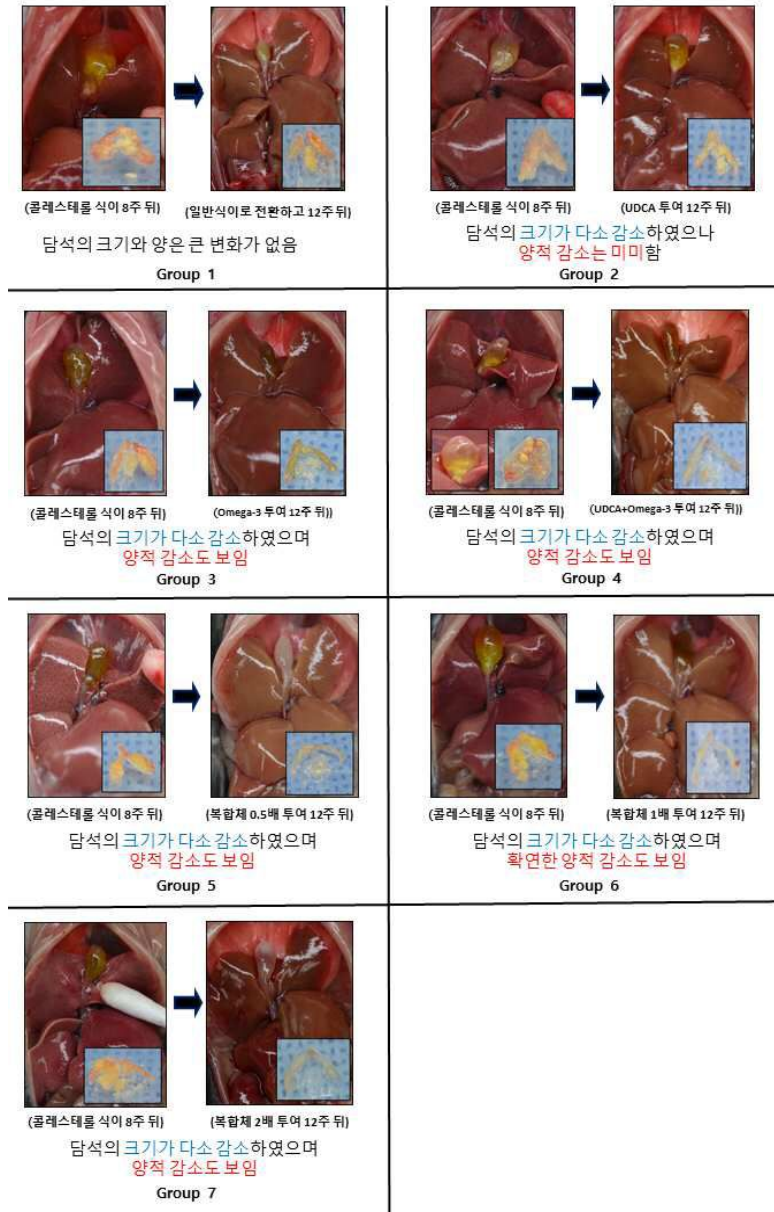


도면2

Group		Initial Body weight (g)	Final Body weight (g)	Liver weight (g)	Liver weight / Body weight Ratio (%)
1	Base	26.5 ± 0.62	28.1 ± 0.81	1.32 ± 0.08	5.24
	Control	26.3 ± 0.27	36.7 ± 0.52	1.27 ± 0.03	3.78
2	Base	27.3 ± 0.63	30.2 ± 0.87	1.30 ± 0.03	4.67
	Lithogenic diet + UDCA	26.9 ± 0.37	36.1 ± 0.48	1.17 ± 0.02	3.58
3	Base	26.5 ± 0.38	29.3 ± 0.45	1.29 ± 0.05	4.76
	Lithogenic diet + Omega-3	25.9 ± 0.35	34.1 ± 0.51	1.10 ± 0.02	3.60
4	Base	26.2 ± 0.47	29.5 ± 0.70	1.34 ± 0.06	4.90
	Lithogenic diet + Omega-3 + UDCA	26.0 ± 0.33	34.8 ± 0.43	1.12 ± 0.02	3.52
5	Base	26.1 ± 0.40	27.3 ± 0.69	1.26 ± 0.05	5.01
	Lithogenic diet + Complex : 0.5배	25.6 ± 0.27	35.7 ± 0.58	1.14 ± 0.02	3.53
6	Base	26.1 ± 0.58	28.7 ± 0.70	1.29 ± 0.04	4.92
	Lithogenic diet + Complex : 1배	26.1 ± 0.23	34.9 ± 0.53	1.10 ± 0.02	3.48
7	Base	26.1 ± 0.52	28.9 ± 0.61	1.30 ± 0.05	4.88
	Lithogenic diet + Complex : 2배	25.7 ± 0.44	34.8 ± 0.59	1.12 ± 0.02	3.58












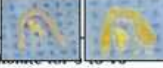
### 도면3

- ① 고콜레스테롤 식이 + 일반 식이
- ② 고콜레스테롤 식이 + UDCA 투여 (12.5mg/kg/day)
- ③ 고콜레스테롤 식이 + Omega-3 지방산 투여 (51mg/kg/day)
- ④ 고콜레스테롤 식이 + UDCA (12.5mg/kg/day) + Omega-3 지방산(51mg/kg/day)
- ⑤ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 0.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 25.5mg/kg/day)
- ⑥ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 1.0배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 51mg/kg/day)
- ⑦ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 1.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 102mg/kg/day)



도면4

TABLE 1. Grade of experimental gallstones in mice\*

Grade <sup>a</sup>	Cholesterol Content in Gallbladder Bile  mg/g		Approximate Degree of Visualized Cholelithiasis	
0	< 10		Gallbladder is filled with clear bile.	
I	11 ~ 20		A few fine crystals are found.	
II	21 ~ 30		Around ten fine crystals are found.	
III	31 ~ 40		Fine crystals occupy about a half of the gallbladder.	
IV	41 ~ 50		Leaflet or stratified crystals occupy over a half of the gallbladder.	
V	> 50		Round gallstones are found.	

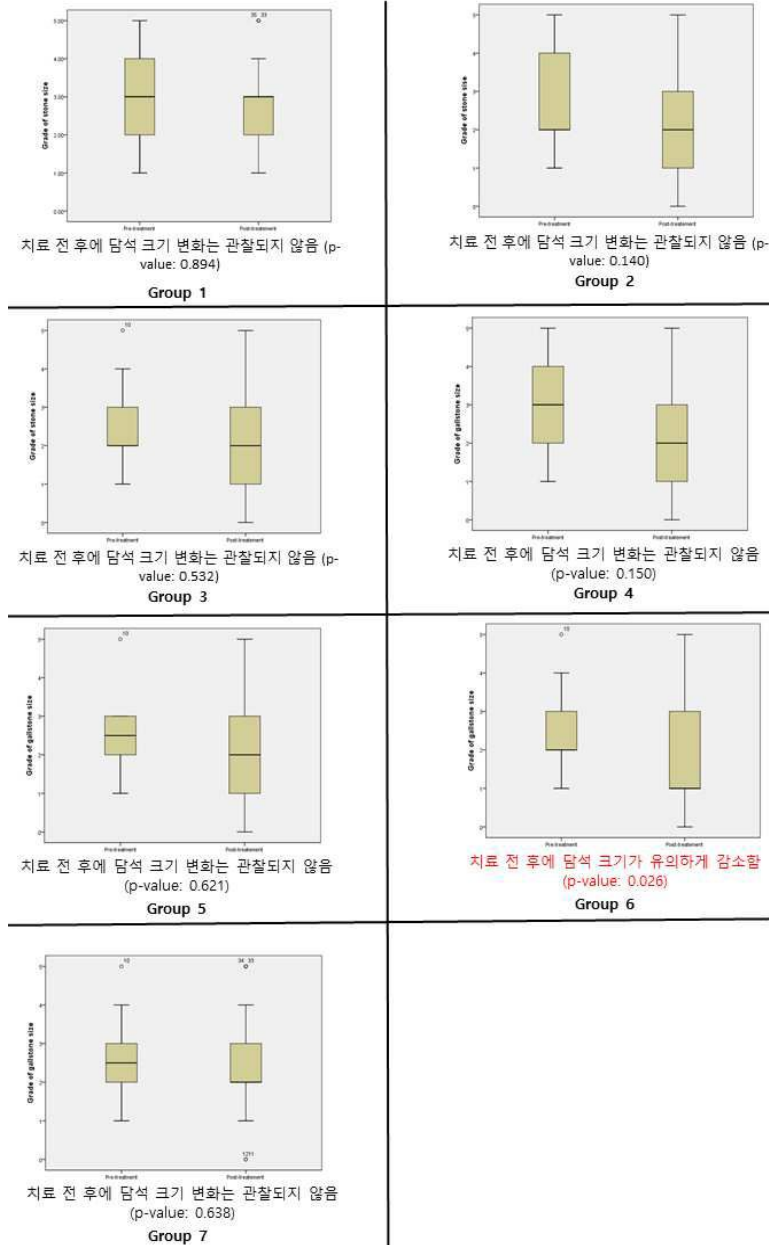
\*Crj:ICR male mice (6 weeks) were fed diet containing 0.5% cholesterol and 0.25% sodium cholate for 4 to 10 weeks.  
<sup>a</sup>The grade was based on the cholesterol content in gallbladder bile but corresponded well with the visualized cholelithiasis.

도면5

Group		Occurrence of Gallstones	0	I	II	III	IV	V
1	Base	10/10	0	1	3	3	2	1
	Control	25/25	0	3	6	11	2	3
2	Base	10/10	0	2	4	1	1	2
	Lithogenic diet + UDCA	23/25	2	9	7	5	1	1
3	Base	10/10	0	2	4	2	1	1
	Lithogenic diet + Omega-3	24/25	1	7	8	6	1	2
4	Base	10/10	0	2	2	2	3	1
	Lithogenic diet + Omega-3 + UDCA	24/25	1	7	6	7	1	2
5	Base	10/10	0	1	4	4	0	1
	Lithogenic diet + Complex : 0.5배	23/25	2	5	6	9	0	3
6	Base	10/10	0	1	5	2	1	1
	Lithogenic diet + Complex : 1배	22/25	3	13	2	5	1	1
7	Base	10/10	0	1	4	3	1	1
	Lithogenic diet + Complex : 2배	23/25	2	4	8	5	3	3

도면6

- ① 고콜레스테롤 식이+ 일반 식이
- ② 고콜레스테롤 식이+ UDCA 투여 (12.5mg/kg/day)
- ③ 고콜레스테롤 식이 + Omega-3 지방산 투여 (51mg/kg/day)
- ④ 고콜레스테롤 식이 + UDCA (12.5mg/kg/day)+ Omega-3 지방산(51mg/kg/day)
- ⑤ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 0.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 25.5mg/kg/day)
- ⑥ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 1.0배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 51mg/kg/day)
- ⑦ 고콜레스테롤 식이 + 복합제 1.5배 (UDCA 12.5mg/kg/day + Omega-3 지방산 102mg/kg/day)



도면7

Group		Dry weight (mg)	Difference (mg)
1	Base	3.65 ± 0.95	0.53 ± 1.08
	Control	3.12 ± 0.19	
2	Base	3.55 ± 0.95	0.85 ± 1.39
	Lithogenic diet + UDCA	2.70 ± 0.46	
3	Base	3.20 ± 0.20	0.66 ± 0.74
	Lithogenic diet + Omega-3	2.54 ± 0.34	
4	Base	3.10 ± 0.80	0.70 ± 1.26
	Lithogenic diet + Omega-3 + UDCA	2.40 ± 0.44	
5	Base	3.35 ± 0.05	0.95 ± 0.62
	Lithogenic diet + Complex : 0.5배	2.40 ± 0.29	
6	Base	3.20 ± 0.70	1.70 ± 0.97
	Lithogenic diet + Complex : 1배	1.50 ± 0.30	
7	Base	3.30 ± 0.30	1.42 ± 0.15
	Lithogenic diet + Complex : 2배	1.88 ± 0.18	

도면8

