



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0043852
(43) 공개일자 2020년04월28일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/194</i> (2006.01) <i>A23L 33/10</i> (2016.01)
 <i>A61K 8/362</i> (2006.01) <i>A61P 21/00</i> (2006.01)
 <i>A61Q 19/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/194</i> (2013.01)
 <i>A23L 33/10</i> (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-0124733
 (22) 출원일자 2018년10월18일
 심사청구일자 2018년10월18일</p> | <p>(71) 출원인
 연세대학교 산학협력단
 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)</p> <p>(72) 발명자
 박태선
 서울특별시 종로구 사직로8길 20, 101동 1103호 (내수동, 파크팰리스)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인이름리온</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 11 항

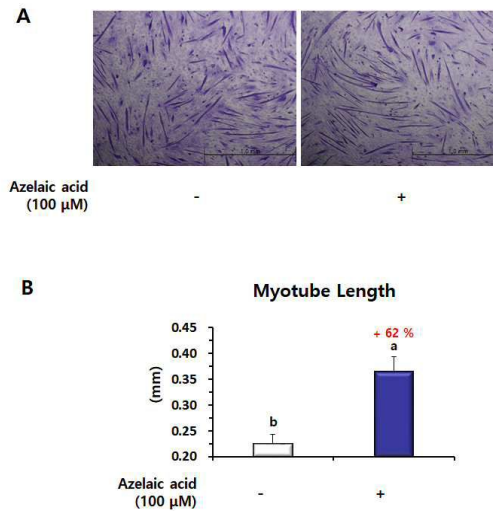
(54) 발명의 명칭 **아젤라익산을 유효성분으로 함유하는 근력강화, 근육증강, 근육분화, 근육재생, 근감소증 억제효과를 갖는 조성물**

(57) 요약

본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 아젤라익산은 근육 세포에서 근단백질 합성 및 근육량 증가와 관련된 단백질의 발현을 증가시킬 수 있고, 근 단백질 분해에 관여하는 효소의 발현을 억제할 수 있으므로 근기능 저하, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인한 근육 질환에 있어서 근육 분화, 근육 재생, 근육량 증가를 통해 근력 강화 효과를 나타낼 수 있다. 또한, 근육 감소를 억제할 수 있는 바, 근육 질환 예방 또는 치료용, 근육 분화, 근육 재생 및 근육 강화 또는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진 또는 근 기능 개선에 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/362 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/316 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1A2B4016189

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구자지원사업(핵심)

연구과제명 항비만 파이토케미칼의 약물표적으로 작용하는 후각수용체 규명연구

기 여 율 1/1

주관기관 연세대학교 산학협력단

연구기간 2016.06.01 ~ 2017.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 p-4E-BP1 및 p-p70S6K1 단백질의 발현을 증가시키는 것을 특징으로 하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 MuRF1(Muscle Ring-Finger Protein), MaFbx(Muscle atrophyF-box) 또는 미오스타틴(Myostatin)의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 근육 질환은 근 기능 저하, 근육 감소, 근육 위축, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인한 근육 질환인 것을 특징으로 하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 근육 질환은 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증, 악액질(cachexia), 경직성 척추 증후군(rigid spinesyndrome), 근위축성 측삭경화증(루게릭병, amyotrophic lateral sclerosis), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease) 및 근육 감소증(sarcopenia)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 약학적 조성물.

청구항 7

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근

육 재생 또는 근육 강화용 건강기능성 식품 조성물.

청구항 8

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 약학적 조성물.

청구항 9

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 건강기능성 식품 조성물.

청구항 10

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근 기능 개선용 건강 기능성 식품 조성물.

청구항 11

아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근 기능 개선용 화장품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 대한민국은 2000년 노인인구가 전체인구의 7.2%를 차지하여 고령화 사회에 진입하였으며, 2050년에는 초고령화 사회(20% 이상)에 진입할 것으로 예측된다(2013년 고령자 통계, 통계청). 사람의 근육량은 나이가 들면서 감소하고(50~70세에 10~15% 정도, 그리고 70세~80세에서 30% 이상 감소), 이에 따라 근력과 근기능도 약화되는데, 이를 노인성 근감소증(sarcopenia)이라 한다. 노인성 근감소증은 활동장애와 보행장애를 유발하여 노인들의 독립적인 생활을 제한하는 주요 원인이 된다. 또한, 근감소증은 기초대사율을 저하시켜 인슐린 저항성을 높이고 2형 당뇨병 발생을 촉진하며, 고혈압 및 심혈관계 질환 발생위험을 3~5배 증가시킨다. 현재 근감소증 치료용도로 승인된 의약품은 전무한 실정이며, 마이오스타틴(myostatin) 억제물질 또는 기존 FDA 승인을 받은 타질환 치료제를 근감소증에 적용하는 약물재배치(drug repositioning) 기술이 개발 중에 있다.

[0003] 근육은 크게 골격근(skeletal muscle), 심장근(cardiac muscle), 평활근(visceral muscle)으로 구분되고, 이중 골격근은 인체에서 가장 많은 양으로 존재하는 조직으로, 체중의 40~45%를 차지한다. 골격근은 건(tendon)을 통해 뼈(bone)에 붙어서 뼈의 움직임 또는 힘을 만들어 내는 역할을 한다. 하나의 근육은 수많은 근섬유로 구성되어 있으며, 다시 근섬유는 액틴과 미오신으로 구성된 수많은 근원섬유로 만들어진다. 액틴과 미오신이 서로 겹쳐서 움직이면 근육의 길이가 짧아지거나 길어지면서 전체적인 근육의 수축과 이완을 유발하게 된다. 근원섬유 크기의 증가는 근섬유 두께의 증가를 의미하고, 그 결과 근육의 증가가 일어나게 된다.

[0004] 근육을 구성하는 근섬유의 유형은 ATP를 발생시키는 대사과정과 수축속도에 의해 주로 타입 I, 타입 IIA 그리고 타입 IIB로 구분된다. '타입 I 근섬유'는 수축속도가 느리고 많은 수의 미오글로빈과 미토콘드리아를 함유하고 있어 지속적이면서 낮은 강도의 유산소활동을 하는데 적절하다. 타입 I 근섬유는 적색을 띄고 있어서 적색근이라고도 일컬어지며 대표적으로 가자미근(soleus)이 이에 속한다. 반면, '타입 IIB 근섬유'는 수축속도가 빨라 매우 짧지만 높은 강도의 무산소 운동을 하는데 쓰이며, 미오글로빈의 함량이 적어 백색을 띄고 있다. '타입 II

A 근섬유'는 앞서 언급한 두 가지 근섬유의 중간적인 특성을 띤다. 나이가 들에 따라 근육의 부위별 타입 I, II 근섬유의 조성이 달라질 뿐 아니라 모든 타입의 근섬유가 감소하게 된다.

[0005] 골격근은 환경에 따라 재생되어 유지되는 특징을 가지고 있으나, 이러한 특징은 나이가 들에 따라 소실되고 결과적으로 노화가 진행되면서 근육량이 감소될 뿐 아니라 근력 역시 상실된다. 근육의 성장 및 재생에 관여하는 신호전달체계로는 IGF-1(insulin like growth factor 1)/AKT에 의해 매개되어 단백질 합성을 조절하는 신호전달이 있다. 근육세포막에 존재하는 IGF-1R(IGF-1 receptor)가 활성화되면 IRS1 및 PI3K 인산화를 통해 AKT 인산화가 증가되고 후자는 mTORC 인산화를 활성화시킨다. mTORC의 활성화는 ribosomal protein S6 kinase beta-1(p70S6K1)의 인산화를 증가시켜 mRNA 번역(translation)을 증가시키는 동시에 eukaryotic translation initiation factor 4 G(eIF4G)의 활성을 증가시키고, eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1(4E-BP1) 단백질을 인산화시킨다. eIF4G와 4E-BP1은 eIF4F 복합체를 형성하는데 관여하는데 즉, eIF4G는 eIF4A 그리고 eIF4E와 결합하여 eIF4F 복합체를 형성하는 한편, 4E-BP1은 인산화되면 eIF4E와의 결합능이 저해되어 유리상태의 eIF4E를 증가시키게 된다. 후자는 다른 translation initiation factor들(eIF4G 및 eIF4A)과 결합하여 eIF4F 복합체를 형성하고, 이렇게 형성된 eIF4F 복합체는 리보솜 구조를 안정화시킴으로서 번역개시(translation initiation)를 촉진하여 궁극적으로 단백질 합성을 증가시키게 된다(Bodine et al., Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. Nature cell biology, 3, 1014-1019, 2001).

[0006] 또한 AKT 인산화는 glycogen synthase kinase 3 (GSK3)를 통해 eIF2B발현을 증가시켜 근섬유 성장을 촉진시키는 한편 단백질 분해 관련 전사인자인 forkhead box O(FOXO)의 발현을 억제함으로써 근손실을 억제하기도 한다. 근손실은 myostatin, transforming growth factor beta(TGF- β), 그리고 activin을 포함하는 TGF- β family의 receptor에 의해 매개되는 신호전달에 의해 조절된다. TGF- β type II receptor에 리간드가 결합하면 type I receptor를 인산화시키고, 후자는 smad 2/3 complex를 인산화시켜 결국 FOXO를 활성화시킨다. 후자는 muscle-specific ubiquitin-ligase인 muscle RING-finger protein-1(MURF1) 및 Muscle Atrophy F-Box(MAFbx)/atrogin-1의 유전자 발현을 증가시키고, 이는 ubiquitin을 표적단백질의 lysine 부위에 부착시켜 단백질 분해를 촉진시키고, 결국 근육의 감소를 유도한다. (Gumucio et al., Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. Endocrine, 43, 12-21, 2013).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약제 조성물 등을 제공하고자 한다.

[0008] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 재료로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용 약제 조성물을 제공한다.

[0010] 상기 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 p-4E-BP1 및 p-p70S6K1 단백질의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0011] 상기 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 MuRF1(Muscle Ring-Finger Protein), MAFbx(Muscle atrophyF-box) 또는 미오스타틴(Myostatin)의 발현을 감소시킬 수 있다.

[0012] 상기 근육 질환은 근 기능 저하, 근육 감소, 근육 위축, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인한 근육 질환일 수 있다.

[0013] 상기 근육 질환은 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증, 악액질(cachexia), 경직성 척추 증후군(rigid spinesyndrome), 근위축성 측삭경화증(루게릭병, amyotrophic lateral sclerosis), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease) 및 근육 감소증(sarcopenia)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

- [0014] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0015] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0018] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근 기능 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은, 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근 기능 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 치료용, 또는 근 기능 개선용 조성물에 관한 것으로, 상기 아젤라익산은 근육 세포에서 근단백질 합성 및 근육량 증가와 관련된 단백질의 발현을 증가시킬 수 있고, 근 단백질 분해에 관여하는 효소의 발현을 mRNA 수준에서부터 억제할 수 있으므로 근기능 저하, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인한 근육 질환에 있어서 근육 분화, 근육 재생, 근육량 증가를 통해 근력 강화 효과를 나타낼 수 있으며, 근육 감소를 억제할 수 있는 바, 근육 질환 예방 또는 치료용, 근육 분화, 근육 재생 및 근육 강화 또는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진 또는 근 기능 개선에 이용될 수 있다.

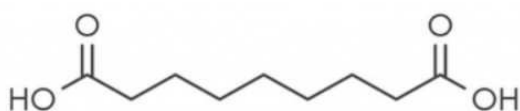
도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1 및 도 2는 마우스 근아세포(myoblast)에서 근관세포(myotube)의 길이 변화를 분석한 결과이다($p < 0.05$). 도 3는 아젤라익산을 처리한 마우스 근아세포에서 단백질 분해 및 합성 관련 분자들의 mRNA 발현 수준(도 3a) 및 단백질 발현 수준(도 3b) 변화를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

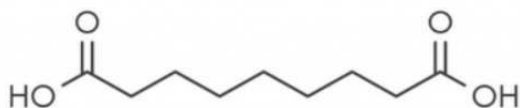
- [0022] 본 발명자들은 부작용이 적은 천연물인 아젤라익산이 근육 단백질의 분해작용을 억제하고 합성을 촉진시킴으로써 근육의 증강 및 근손실 개선에 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [0023] 이하, 본 발명의 용어에 대하여 설명한다.
- [0024] 본 발명에서 "근"은 심줄, 근육, 건을 포괄적으로 지칭하고, "근 기능"은 근육의 수축에 의해 힘을 발휘하는 능력을 의미하며, 근육이 저항을 이겨내기 위하여 최대한으로 수축력을 발휘할 수 있는 능력인 근력, 근육이 주어진 중량에 얼마나 오랫동안 또는 얼마나 여러 번 수축과 이완을 반복할 수 있는지를 나타내는 능력인 근지구력, 단시간 내에 강한 힘을 발휘하는 능력인 순발력을 포함한다. 이러한 근 기능은 근육량에 비례하고, "근 기능 개선"은 근 기능을 더 좋게 향상시키는 것을 의미한다.
- [0025] 아젤라익산(Azelaic acid)의 Cas No.는 123-99-9이고, 분자식은 $C_9H_{16}O_4$, 분자량은 188.22 g/mol 이며, 구조는 하기 화학식 1과 같다. 아젤라익산의 IUPAC 명칭은 Nonanedioic acid이며 Nonanedioic ACID; Finacea; Anchoic acid 등의 이명으로 불린다. 아젤라익산은 흰색의 고체이며 에탄올과 물에 용해된다.

- [0026] [화학식 1]



- [0027]
- [0028]

- [0029] 아젤라익산(Azelaic acid)은 *Solanum tuberosum* (Potato, 감자 잎), *Phaseolus vulgaris* 'Black turtle' (Black bean, 검은콩 뿌리) 등에 존재한다고 알려져 있다.
- [0030] 아젤라익산은 유럽 COE (Council of Europe), 한국 KFDA (Korea Food and Drug Administration) 및 미국 FDA (Food and Drug Association) 식품첨가물 데이터베이스에 착향료로 등록되어 보조제 등으로 사용되고 있다.
- [0031] 현재까지 보고된 아젤라익산의 생리활성으로는 항산화 활성이 있으며, 아젤라익산이 니코티나미드 아데닌 다이 뉴클레오티드 인산- 산화물(NADP)과 같은 효소 반응을 억제함으로써 항산화 효과를 나타낸다고 보고되었다 (Jones et al. "Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid." *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2.1. 26. 2009). 또 다른 아젤라익산의 생리활성은 항염증(anti-inflammation)이며, 인간 표피세포에 아젤라익산 20 mM을 처리했을 때 UVB에 의한 인터루킨(interleukins)-1 β , -6 그리고 TNF- α 의 mRNA 발현 및 단백질 분비를 억제한 것을 통해 증명되었다(Mastrofrancesco et al. "Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPAR γ activation." *Experimental dermatology* 19.9 813-820. 2010). 아젤라익산은 항균성(antimicrobial activity)이 보고되었는데, 0.5 mol/l (8.4% w/v) 아젤라익산 용액에서 피부 미생물의 다양한 균주의 생존율에 대해 생체 외 실험을 진행한 결과, 모든 박테리아 균주는 24시간 동안 생존능력이 최소 40 배 이상 감소하였고, 이를 통해 아젤라익산의 살균효과를 증명하였다 (Leeming et al. "The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid." *British Journal of Dermatology* 115.5 551-556. 1986).
- [0032] 한편, 아젤라익산의 독성시험에서 랫트를 대상으로 아젤라익산을 각각 10,000, 14,000, 16,800, 19,600 그리고 25,000 mg/kg으로 경구투여 한 결과 LD₅₀ 값은 15,800 mg/kg으로 보고되었다(1979, Unpublished report submitted by ECHA).
- [0033] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0034] 근육 질환 예방 또는 치료용/근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용/근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 약학적 조성물
- [0035] 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근육 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0036] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0037] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0038] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 아젤라익산(azelaic acid)은 하기 [화학식 1]의 구조를 가지는 화합물인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않으며, 아젤라익산(azelaic acid)과 동일 또는 유사 활성을 가지는 것으로 당업자에 의해 이해될 수 있는 범위의 이성질체, 수화물 또는 유도체라면 모두 적용 가능하다:
- [0039] [화학식 1]



- [0040]
- [0041] 상기 아젤라익산의 수득방법은 특별히 한정되지 않으며, 상기 아젤라익산을 함유하고 있는 식물로부터 분리하거나, 공지된 제법을 사용하여 화학적으로 합성하거나, 시판되는 것을 사용할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 아젤라익산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 p-4E-BP1 및 p-p70S6K1 단백질의 발현을 증가시킬 수 있으며, MuRF1(Muscle Ring-Finger Protein), MaFbx(Muscle atrophy F-box) 또는 미오스타틴(Myostatin)의 발현을 감소시킬 수 있다.
- [0043] 구체적으로, 단백질 합성과 관련이 있는 대표적인 분자로는 p70S6K1, 4E-BP1, 그리고 eIF members가 있고, 이 세 가지 분자들은 상위의 mTORC에 의해 활성이 조절된다. mTORC의 활성화는 p70S6K1를 인산화시키고, 활성화된 p70S6K1은 40S 리보솜단백질(ribosomal protein) S6를 인산화시켜서 mRNA 번역(translation)을 증가시키게 된다. 또한 mTORC의 활성화는 eIF4G의 활성을 증가시키는 동시에 4E-BP1을 인산화시키는데, 이 두 분자는 eIF4F

복합체를 형성하는데 관여한다. 즉, eIF4G는 eIF4A 그리고 eIF4E와 결합하여 eIF4F 복합체를 형성하는 한편, 4E-BP1은 인산화되면 eIF4E와의 결합능이 저해되어 유리상태의 eIF4E를 증가시키게 된다. 후자는 다른 translation initiation factor들(eIF4G 및 eIF4A)와 결합하여 eIF4F 복합체를 형성하고, 이렇게 형성된 eIF4F 복합체는 리보솜 구조를 안정화시킴으로서 번역개시(translation initiation)를 촉진하여 궁극적으로 단백질 합성을 증가시키게 된다. MAFbx/Atrogin-1(Muscle atrophy F-box)과 MuRF1(muscle RING finger 1)은 근육-특이적 유비퀴틴-리가아제(muscle-specific ubiquitin-ligase)로, 유비퀴틴(ubiquitin)을 표적단백질의 리신(lysine) 부위에 부착시켜 단백질 분해를 촉진시키고, 결국 근육의 감소를 유도하는 대표적인 단백질로서, 본 발명의 조성물은 MuRF1(Muscle Ring-Finger Protein) 또는 MAFbx(Muscle atrophy F-box)의 발현을 감소시킴으로써, 근육의 감소를 저해할 수 있다.

[0044] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 근육 질환은 근 기능 저하, 근육 감소, 근육 위축, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인해 유발되는 질병의 범위를 포함한다. 구체적으로, 상기 근육 질환은 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증, 악액질(cachexia), 경직성 척추 증후군(rigid spinesyndrome), 근위축성 측삭경화증(루게릭병, amyotrophic lateral sclerosis), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease) 및 근육 감소증(sarcopenia)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 근육 소모 또는 퇴화는 전적 요인, 후천적 요인, 노화 등을 원인으로 발생하며, 근육 소모는 근육량의 점진적 손실, 근육, 특히 골격근 또는 수의근 및 심장근육의 약화 및 퇴행을 특징으로 한다.

[0045] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화 용도로 사용한다는 관점에서, 근 세포의 분화는 수축기관(미오피브릴)과 같은 근섬유의 성분들을 특징하는 근육 발생 프로그램(muscle developmental program)의 유도를 의미한다. 분화를 위한 유용한 치료제는 유사하게 처리된 대조군 동물에 있는 동등한 조직에 비하여, 질병에 걸린 조직에 있는 모든 근섬유 성분의 양을 약 10% 이상, 더욱 바람직하게 50% 이상, 및 가장 바람직하게 100% 이상 증가시킬 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용도로 사용하거나, 근육량 증가 용도로 사용한다는 관점에서, 근육의 성장은 섬유키기(fiber size)의 증가에 의해 및/또는 섬유허의 증가에 의해 일어날 수 있다. 상기 근육의 성장은 A) 습윤중량(wet weight)의 증가, B) 단백질 함량의 증가, C) 근섬유허의 증가, D) 근섬유 직경의 증가에 의해 측정될 수 있다. 근섬유 성장의 증가는 직경을 단면 타원체의 단축으로 정의할 때 직경의 증가로 정의될 수 있다. 유용한 치료제는 이전에 유사하게 처리된 대조군 동물(즉, 근육 성장 화합물로 처리되지 않은 퇴행된 근육조직을 갖는 동물)에 비해 적어도 10% 정도 근육이 퇴행된 동물에 있어서 습윤중량, 단백질 함량 및/또는 직경을 10% 이상, 더욱 바람직하게 50% 이상, 및 가장 바람직하게 100% 이상 증가시키는 것이다. 근섬유의 수를 증가시킴으로써 성장을 증가시키는 화합물은 그것이 질병에 걸린 조직에서 근섬유의 수를 적어도 1%, 더욱 바람직하게 적어도 20%, 그리고 가장 바람직하게 적어도 50% 증가시킬 때 치료제로 유용하다. 이러한 백분율값은 화합물이 투여되어 국부적으로 작용하는 경우에 비처리되고 질병에 걸리지 않은 비교 포유동물에 있어서 또는 대측성인 병에 걸리지 않은 근육에 있어서의 기초수준에 대하여 상대적으로 결정된 것이다.

[0047] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용도로 사용한다는 관점에서, 근육 재생은 근육 모세포로부터 새로운 근섬유가 형성되는 과정을 의미한다. 재생을 위한 유용한 치료제는 상술한 바와 같이 적어도 약 1%, 더욱 바람직하게 적어도 20%, 및 가장 바람직하게 적어도 50% 새로운 섬유허(new fiber)의 수를 증가시킨다.

[0048] 근세포의 분화는 수축기관(미오피브릴)과 같은 근섬유의 성분들을 특징하는 근육 발생 프로그램(muscle developmental program)의 유도를 의미한다. 분화를 위한 유용한 치료제는 유사하게 처리된 대조군 동물에 있는 동등한 조직에 비하여, 질병에 걸린 조직에 있는 모든 근섬유 성분의 양을 약 10% 이상, 더욱 바람직하게 50% 이상, 및 가장 바람직하게 100% 이상 증가시킨다.

[0049] 또한, 본 발명의 약학적 조성물을 근육 양 증가 또는 근육 생성 촉진용도로 사용한다는 관점에서, "근육 양 증가"는 신체 성분 중에서도 특히 근육의 성장을 향상시키는 것으로, 육체적 운동 및 지구력 향상을 통해 근육량을 증가시킬 수 있고, 근육 증가 효과를 가지는 물질을 체내에 투여하는 방식으로 근육량을 증가시킬 수 있으며, 근육의 종류는 제한되지 않는다.

[0050] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 조성물은 아젤라익산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량은 0.1 μ M 내지 1000 μ M의 농도로 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 이때, 아젤라익산이 상기 농도 범위

미만인 경우, 근육세포에서 단백질 합성 및 분해 활성이 저하되어, 근육 질환 예방 또는 치료 효과를 발휘하기 어려운 문제점이 있고, 아젤라익산이 상기 농도 범위를 초과하는 경우, 세포독성을 포함한 독성의 우려사항이 있을 수 있다.

[0051]

[0052]

본 발명의 아젤라익산은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0053]

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 상기 아젤라익산을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 동량의 아젤라익산 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 이 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0054]

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다. 또한, 본 발명의 아젤라익산은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0055]

본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 아젤라익산을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수 있다.

[0056]

[0057]

본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 상기 조성물을 제형화할 경우에는 하나 이상의 완충제(예를 들어, 식염수 또는 PBS), 항산화제, 정균제, 킬레이트화제(예를 들어, EDTA 또는 글루타치온), 충전제, 증량제, 결합제, 아췌반트(예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드), 현탁제, 농후제 습윤제, 봉해제 또는 계면활성제, 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[0058]

경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 등 포함), 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 텍스트로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 말티톨, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸-셀룰로오스 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 예컨대, 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다.

[0059]

또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 봉해제로 첨가할 수 있으며,

항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0060] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제 또는 좌제 등이 포함된다. 비수성용제 및 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0061]

[0062] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여시 피부외용; 복강내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사하는 주사제; 경피 투여제; 또는 비강 흡입제의 형태로 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다.

[0063] 상기 주사제의 경우에는 반드시 멸균되어야 하며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염으로부터 보호되어야 한다. 주사제의 경우 적합한 담체의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 혼합물 및/또는 식물유를 포함하는 용매 또는 분산매질일 수 있다. 보다 바람직하게는, 적합한 담체로는 헵스 용액, 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline) 또는 주사용 멸균수, 10% 에탄올, 40% 프로필렌 글리콜 및 5% 텍스트로즈와 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 상기 주사제를 미생물 오염으로부터 보호하기 위해서는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 주사제는 대부분의 경우 당 또는 나트륨 클로라이드와 같은 등장화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0064] 경피 투여제의 경우 연고제, 크림제, 로션제, 젼제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제, 에어로졸제 등의 형태가 포함된다. 상기에서 경피 투여는 약학 조성물을 국소적으로 피부에 투여하여 약학 조성물에 함유된 유효한 양의 활성성분이 피부 내로 전달되는 것을 의미한다.

[0065] 흡입 투여제의 경우, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여, 가압 팩 또는 연무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달 할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 흡입기 또는 취입기에 사용되는 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 화합물, 및 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화할 수 있다. 비경구 투여용 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, 1975. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 87: Blaug, Seymour)에 기재되어 있다.

[0066]

[0067] 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 즉, 본 발명의 약학적 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0068] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하다. 일일 투여량으로는, 비경구 투여 시 아젤라익산을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 바람직하게 0.01 내지 50 mg, 더 바람직하게는 0.1 내지 30 mg의 양으로 투여되도록, 그리고 경구 투여 시는 본 발명의 아젤라익산을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 바람직하게 0.01 내지 100 mg, 더 바람직하게는 0.01 내지 10 mg의 양으로 투여되도록 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

- [0069]
- [0070] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0071] 본 발명의 약학 조성물은 또한 아젤라익산을 유효성분으로 포함하는 외용제의 제형으로 제공할 수 있다. 본 발명의 근육 질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 피부 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [0072] 본 발명의 근육 질환 예방 및 치료용 약학 조성물이 피부 외용제로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제 등의 제형일 수 있다.
- [0073]
- [0074] 근육 질환 예방 또는 개선용/근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용/근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 건강기능성 식품 조성물
- [0075] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 질환 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0076] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0077] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0078] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육 기능 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0079] 상기 건강기능성 식품 조성물에 있어서, 상기 아젤라익산(azelaic acid)에 대한 구체적인 내용은 전술한 바와 같다.
- [0080]
- [0081] 본 발명에 따른 근육 질환 예방 또는 개선용/근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용/근육 양(muscle mass) 증가 또는 근육 생성 촉진용 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 아젤라익산(azelaic acid)을 건강기능식품의 첨가물로 사용하는 경우 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적합하게 결정할 수 있다.
- [0082] 건강기능식품의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.
- [0083] 상기 식품의 종류에는 특별히 제한은 없고, 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함할 수 있다.
- [0084] 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 상기 아젤라익산은 원료 100 중량부에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가할 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 또한 본 발명은 천연물로부터의 분획물을 이용하는 점에서 안전성 면에서 문제가 없으므로 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다.
- [0085] 본 발명에 따른 건강기능식품 중 음료는 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스화 같은 디사카라이드 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등

의 당알콜일 수 있다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명에 따른 음료 100 mL당 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g일 수 있다.

[0086] 상기 외에 본 발명에 따른 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 건강기능식품 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, 탄산음료에 사용되는 탄산화제를 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 근육 분화 촉진, 근육 재생 또는 근육 강화용 건강기능식품 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 제한되지 않으나 본 발명의 건강기능식품 100 중량부 대비 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0087]

[0088] 근 기능 개선용 화장품 조성물

[0089] 또한, 본 발명은 아젤라익산(azelaic acid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근 기능 개선용 화장품 조성물을 제공한다. 상기 화장품 조성물은 특히 제한되는 것은 아니나, 피부 외용으로 사용하거나, 경구 섭취할 수 있다.

[0090]

[0091] 본 발명의 근 기능 개선용 조성물은 또한 화장품 조성물일 수 있다. 본 발명의 화장품 조성물은 아젤라익산을 유효성분으로 함유하며 피부학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기초 화장품 조성물(화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼 및 클렌징 워터와 같은 세안제, 팩, 보디오일), 색조 화장품 조성물(화운데이션, 립스틱, 마스카라, 메이크업 베이스), 두발 제품 조성물(샴푸, 린스, 헤어컨디셔너, 헤어젤) 및 비누 등의 형태로 제조될 수 있다.

[0092] 상기 부형제로는 이에 한정되지는 않으나 예를 들어, 피부연화제, 피부 침투 증강제, 착색제, 방향제, 유화제, 농화제 및 용매를 포함할 수 있다. 또한, 향료, 색소, 살균제, 산화방지제, 방부제 및 보습제 등을 추가로 포함할 수 있으며, 물성개선을 목적으로 점증제, 무기염류, 합성 고분자 물질 등을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화장품 조성물로 세안제 및 비누를 제조하는 경우에는 통상의 세안제 및 비누 베이스에 상기 아젤라익산을 첨가하여 용이하게 제조할 수 있다. 크림을 제조하는 경우에는 일반적인 수중유적형(O/W)의 크림베이스에 아젤라익산 또는 이의 염을 첨가하여 제조할 수 있다. 여기에 향료, 킬레이트제, 색소, 산화방지제, 방부제 등과 물성개선을 목적으로 한 단백질, 미네랄, 비타민 등 합성 또는 천연소재를 추가로 첨가할 수 있다.

[0093] 본 발명의 화장품 조성물에 함유되는 아젤라익산(azelaic acid)의 함량은 이에 한정되지 않지만 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10 중량%인 것이 바람직하고, 0.01 내지 5중량%인 것이 더욱 바람직하다. 상기 함량이 0.001중량% 미만에서는 목적하는 항노화 또는 주름개선 효과를 기대할 수 없고, 10중량% 초과에서는 안전성 또는 제형상의 제조에 어려움이 있을 수 있다.

[0094]

[0095] 상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 아젤라익산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 근아세포에서 4E-BP1 및 p70S6K1 단백질 인산화를 증가시키고, MuRF1 및 MaFbx/atrogen1 유전자 발현을 억제함으로써 써 근기능 저하, 근육 소모 또는 근육 퇴화로 인한 근육 질환에 있어서 근육 분화, 근육 재생, 근육량 증가를 통해 근력 강화 효과를 나타낼 수 있으며, 근육 감소를 억제할 수 있는 바, 근육 질환 예방 또는 치료용, 근육 분화, 근육 재생 및 근육량 증가용 또는 근 기능 개선에 이용될 수 있다.

[0096] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0097] <실시예: 마우스 근아세포를 이용한 아젤라익산의 근증강 및 근손실억제 효능 분석>

[0098] 실시예 1. 근관세포(myotube) 길이 변화 확인

[0099] 1-1. 실험방법

[0100] 1) 세포배양

[0101] 마우스근아세포(mouse myoblast cell line, C2C12 cell)를 ATCC사(Manassas, VA, USA)로부터 구매하여 사용하

였다. 구입한 세포를 10% fetal bovine serum media (Gibco-BRL)를 이용하여 37℃, 5% CO₂ 인큐베이터에서 배양하여 실험에 사용하였다. 세포가 80% 정도 융합(confluent)되면 2% 말 혈청 배지(horse serum media, Gibco-BRL)를 이용하여 근관세포(myotube)로 분화시켰다. 근증강 효능을 확인하기 위해 분화 시작되는 날부터 이를 간 아젤라익산 (azelaic acid; CAS Number 123-99-9, Sigma) 100 μM을 처리하였고, 대조군에는 DMSO (dimethyl sulfoxide; Sigma) 100 μM를 처리하였다. 근손실억제 효능을 확인하기 위해서는 분화 4일째 되는 날부터 이를 간 텍사메타손(dexamethasone)(dexa; Sigma) 50 μM과 아젤라익산(azelaic acid; CAS Number 123-99-9, Sigma) 100 μM을 함께 처리하였다.

[0102] 2) 라이트-김자 염색(Giemsa-wright staining)

[0103] PBS(Phosphate buffered saline)로 세포를 2회 세척한 후 100% 메탄올(methanol)로 10분 동안 고정하였다. 고정이 완료되면 상온에서 10분간 자연 건조시킨 후 근관세포(myotube)를 특이적으로 염색시키는 김자-라이트 염색 용액(giemsa-wright staining solution, 아산제약, 서울)을 떨어뜨려 30분간 염색하였다.

[0104] 3) 근관세포(myotube) 길이 측정

[0105] 염색된 근관세포(myotube)는 현광현미경(IX 71, Olympus)을 이용하여 X40 배율로 촬영 후 이미지 J 소프트웨어(image J software, USA)를 이용하여 분석되었다. 각 웰(well)에서 6 부분을 무작위로 선택하여 현미경 촬영하였으며, 각 웰로부터 최소 100개의 근관세포(myotube) 길이를 분석하였다(3회 반복/Group).

[0106] 1-2. 실험결과

[0107] 1) 근관세포(myotube) 길이 변화 확인

[0108] 마우스 근아세포를 대상으로 아젤라익산의 근증강 효능을 확인하기 위해 김자 용액(giemsa solution)을 이용하여 근관세포(myotube)를 특이적으로 염색한 후 시각화한 결과, 아젤라익산 처리시 근관세포(myotube)의 길이가 62% 유의적으로 증가되는 것으로 확인되었다(도 1). 값은 3회 실험의 평균±SEM을 나타내고, 상이한 문자로 표시된 값은 통계적 유의성을 나타낸다(P < 0.05).

[0109] 이후, 마우스 근아세포를 대상으로 아젤라익산의 근손실억제 효능을 확인하기 위해 김자 용액(giemsa solution)을 이용하여 근관세포(myotube)를 특이적으로 염색한 후 시각화한 결과, 텍사메타손(dexamethasone)을 처리한 경우 근관세포(myotube)의 길이가 현저히 감소되는 것으로 확인되었으며, 아젤라익산 처리시 텍사메타손(dexamethasone)에 의해 감소된 근관세포(myotube) 길이가 62% 유의적으로 증가되는 것으로 확인되었다(도 2). 따라서 아젤라익산은 마우스 근아세포에서 근관세포(myotube)의 길이를 증가시켜 근성장을 촉진시키고 근손실을 억제하는 것을 알 수 있다. 값은 3회 실험의 평균±SEM을 나타내고, 상이한 문자로 표시된 값은 통계적 유의성을 나타낸다(P < 0.05).

[0110] 실시예 2: 작용기작 규명

[0111] 2-1. 실험방법

[0112] 1) 트리졸 방법(Trizol method)을 이용한 RNA 분리 및 RT(real-time) PCR (quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction)

[0113] 마우스근아세포 1*10⁷ cells 당 트리졸(Trizol) 용액 334 μl를 첨가하여 갈아준 후, 4℃, 12,000 ×g에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 새 튜브로 옮긴 후 클로로포름(chloroform) 67 μl를 첨가하고, 볼텍싱(vortexing)하였다. 다시 상층액을 새 튜브로 옮기고 상층액과 이소프로판올(isopropanol)의 비율이 1:1이 되도록 이소프로판올(isopropanol)을 첨가하였다. 10회 세계 혼든 다음 실온에서 15분 동안 방치하고, 12,000 ×g, 4℃에서 10분간 원심분리시킨 후 상층액을 제거하고, 남은 침전물에 70% 에탄올(ethanol) 1 mL을 가한 후 7,500 ×g, 4℃에서 5분 동안 원심분리하였다. 에탄올을 제거한 후 RNA 침전물이 담긴 튜브를 실온에서 15분 동안 건조시키고, nuclease free water를 사용하여 RNA 펠릿(pellet)을 용해시켰다. UV/VIS 분광광도계(Beckman coulter, DU730)를 이용하여 260 nm 및 280 nm 파장에서 추출된 RNA 시료의 농도를 측정하고, 아가로스 겔 전기영동(agarose gel electrophoresis)을 실시하여 RNA 시료의 인티그리티(integrity)를 확인하였다.

[0114] 마우스 근아세포에서 추출된 RNA시료를 대상으로 올리고 dT 프라이머(oligo dT primer)와 역전사 효소(superscript reverse transcriptase, GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA)을 이용하여 역전사(reverse transcription)를 수행하여 cDNA를 합성하였다. 역전사(reverse transcription)를 통해 얻은 cDNA를 주형(template)으로 하고 증폭하고자 하는 유전자 cDNA의 5'과 3'플랭킹 서열(flanking sequence)을 프라이머

(primer)로 하며, iQ SYBR green supermix (Bio-Rad)와 CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)을 사용하여 정량적 PCR을 수행하였다. 이때 사용된 프라이머 서열(primer sequence)은 표 1에 나타내었다.

표 1

Gene description	Primers	Sequences (5' →3')	Annealing temperature(℃)	PCR product (bp)
MAFbx (synonym: atrogin-1)	F	GTCCAGAGAGTCGGCAAGTC	63	141
	R	GTCGGTGATCGTGAGACCTT		
MuRF1 (synonym: TRAM63)	F	ACATCTACTGTCTCAGTGT	58	106
	R	TGTCCTTGAAGATGCTTTG		
Myostatin	F	TCACGCTACCACGGAACAA	60	166
	R	AGGAGTCTTGACGGGTCTGA		
IGF1	F	GGGGACTTTCGTGACTGAGC	60	165
	R	GGTAGGTCCGGGTCGTTTAC		
Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	F	GTGATGGCATGGACTGTGGT	55	163
	R	GGAGCCAAAAGGGTCATCAT		

2) 웨스턴 블로팅(western blotting)

세포에서 웨스턴 블로팅을 수행하기 위해 배지(media)를 제거한 각 웰(well)에, 500 μ L의 100 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA, 50 mM 피로인산 나트륨 (sodium pyrophosphate), 50 mM NaF, 100 mM 오르토바나듐산 (orthovanadate), 1% 트리톤(Triton) X-100, 1 mM 페닐메탄술폰닐 플루오라이드(phenylmethanesulfonyl fluoride), 2 μ g/mL 아프로티닌(aprotinin), 1 μ g/mL 펩스타틴 A(pepstatin A), and 1 μ g/mL 류펩틴 (leupeptin)을 포함하는 용해 버퍼(lysis buffer)를 넣고 세포를 용해시켜 용해물을 수득한 후 1,300 \times g, 4℃에서 20분간 원심분리한 후 가운데 층을 취하고 브래드포드(Bradford) 법에 따라 단백질을 정량하였다(Bio-Rad). 정량한 단백질 40 μ g을 SDS 폴리아크릴아미드 겔(polyacrylamide gel)에 전기영동시킨 후 니트로셀룰로오즈 멤브레인(nitrocellulose membranes, Amersham, Buckinghamshire, UK)으로 이동시켰다. 멤브레인을 트리스-완충의 생리식염수(tris-buffered saline)와 트윈(tween) 20 용액(TBS-T)을 이용하여 10분 동안 3회 반복하여 세척한 후 10% 스킴 밀크(skim milk)를 이용하여 60분간 차단하였다. 이후 멤브레인을 1:1,000의 비율로 희석한 1차 항체에 넣어 4℃에서 부드럽게 흔들어 12시간 동안 배양한 후 TBS-T를 이용하여 세척하였고, 멤브레인을 다시 1:2,000의 비율로 희석한 2차 항체와 함께 60분 동안 배양하고 세척하였다. 이 때, 1차 항체는 S6K1, phospho-p70S6K1(p-p70S6K1), 4E-BP1, phospho-4E-BP1(p-4E-BP1) 그리고 GAPDH (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA)를 사용하였다. 최종적으로 단백질을 X-ray 필름에 ECL 웨스턴 블랏 검출 키트(Western blot detection kit, RPN2106, Amersham, Arlington Heights, IL, USA)를 사용하여 시각화하였다. X-ray 필름에 시각화된 밴드를 스캔 후 Quantity One analysis software (Bio-Rad)를 이용하여 정량화하였다.

2-2. 실험결과

1) 단백질 합성 및 분해 관련 분자들의 발현 변화 확인

본 실험에서는 마우스 근아세포를 대상으로 아젤라익산에 의한 단백질 합성 및 분해 관련 분자들의 발현변화를 확인하였다. 텍사메타손을 처리한 대조세포(Dexa)의 경우, 텍사메타손을 처리하지 않은 정상세포(Basal)에 비해 단백질 합성과 관련이 있는 p-p70S6K1 및 p-4E-BP1 단백질량이 유의적으로 감소된 반면, 단백질 분해 유전자인 MaFbx/atrogin1, MuRF1, 미오스타틴(Myostatin)의 발현은 유의적으로 증가하였고 근육 증강유전자인 IGF1의 발현은 감소되었다. 아젤라익산을 처리한 경우 텍사메타손(dexamethasone)에 의해 감소한 p-p70S6K1 및 p-4E-BP1의 단백질 양 그리고 IGF1의 발현이 다시 유의적으로 증가되었고, MuRF1 및 MaFbx/atrogin1, 미오스타틴(Myostatin)의 발현은 유의하게 감소되었다(도 3). 따라서 아젤라익산은 마우스 근아세포에서 p70S6K1 및 4E-BP1 단백질 인산화 및 IGF1 유전자를 증가시키고, MuRF1 및 MaFbx/atrogin1, 미오스타틴(Myostatin) 유전자 발현을 억제시킴으로써 궁극적으로 근육의 양을 증가시키는데 관여하였을 것으로 사료된다.

이하, 본 발명에 따른 상기 아젤라익산을 유효성분으로 함유하는 의약품, 식품 또는 화장품의 제조예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다. 상기 근육 질환 예방 및 치료

또는 근 기능 개선 효과가 우수한 추출물을 가지고 하기와 같은 조성성분 및 조성비에 따라 제조예 1 내지 3의 의약품, 식품 또는 화장품 조성물을 통상적인 방법에 따라서 제조하였다.

[제조예 1] 약학적 조성물의 제조

<1-1> 산제의 제조

아젤라익산 20 mg

유당수화물 100 mg

탈크 10 mg

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<1-2> 정제의 제조

아젤라익산 10 mg

옥수수전분 100 mg

유당수화물 100 mg

스테아르산마그네슘 2 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

<1-3> 캡셀제의 제조

아젤라익산 10 mg

미결정 셀룰로오스 3 mg

유당수화물 14.8 mg

스테아르산마그네슘 0.2 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡셀제의 제조방법에 따라서 젤라틴캡슐에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

<1-4> 주사제의 제조

아젤라익산 10 mg

만니톨 180 mg

주사용 멸균 증류수 2974 mg

인산일수소나트륨 26 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1앰플당(2mL) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

<1-5> 액제의 제조

아젤라익산 10 mg

이성화당 10 mg

만니톨 5 mg

정제수 적량

레몬향 적량

상기의 성분을 통상의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 정제수를 가하여 전체 100mL로 조절한 후 멸균시켜 갈색병에 충전하여 액제를 제조한다.

[제조예 2] 건강식품의 제조

<2-1> 건강보조식품의 제조

[0155]	아젤라익산 10 mg
[0156]	비타민 혼합물 적량
[0157]	비타민 A 아세테이트 70 μ g
[0158]	비타민 E 1.0 mg
[0159]	비타민 B ₁ 0.13 mg
[0160]	비타민 B ₂ 0.15 mg
[0161]	비타민 B ₆ 0.5 mg
[0162]	비타민 B ₁₂ 0.2 μ g
[0163]	비타민 C 10 mg
[0164]	비오틴 10 μ g
[0165]	니코틴산아미드 1.7 mg
[0166]	엽산 50 μ g
[0167]	판토텐산 칼슘 0.5 mg
[0168]	무기질 혼합물 적량
[0169]	황산제1철 1.75 mg
[0170]	산화아연 0.82 mg
[0171]	탄산마그네슘 25.3 mg
[0172]	제1인산칼륨 15 mg
[0173]	제2인산칼슘 55 mg
[0174]	구연산칼륨 30 mg
[0175]	탄산칼슘 100 mg
[0176]	염화마그네슘 24.8 mg
[0177]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.
[0178]	<2-2> 건강음료의 제조
[0179]	아젤라익산 10 mg
[0180]	비타민 C 15 g
[0181]	비타민 E(분말) 100 g
[0182]	젖산철 19.75 g
[0183]	산화아연 3.5 g
[0184]	니코틴산아미드 3.5 g
[0185]	비타민 A 0.2 g
[0186]	비타민 B1 0.25 g
[0187]	비타민 B2 0.3 g

- [0188] 정제수 정량
- [0189] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.
- [0190] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [0191] **[제조예 3] 화장료 조성물의 제조**
- [0192] 하기에 본 발명의 추출물을 함유하는 화장료 조성물의 제조예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.
- [0193]
- [0194] **<3-1> 영양화장수(밀크로션)**
- [0195] 아젤라익산 2.0 중량%
- [0196] 스쿠알란 5.0 중량%
- [0197] 밀납 4.0 중량%
- [0198] 폴리솔베이트60 1.5 중량%
- [0199] 솔비탄세스퀴올레이트 1.5 중량%
- [0200] 유동파라핀 0.5 중량%
- [0201] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
- [0202] 글리세린 3.0 중량%
- [0203] 부틸렌글리콜 3.0 중량%
- [0204] 프로필렌글리콜 3.0 중량%
- [0205] 카르복시비닐폴리머 0.1 중량%
- [0206] 트리에탄올아민 0.2 중량%
- [0207] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0208] 정제수 to 100 중량%
- [0209] 상기의 배합비는 비교적 영양화장수에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0210]
- [0211] **<3-2> 유연화장수(스킨로션)**
- [0212] 아젤라익산 2.0 중량 %
- [0213] 글리세린 3.0 중량 %
- [0214] 부틸렌글리콜 2.0 중량 %
- [0215] 프로필렌글리콜 2.0 중량 %
- [0216] 카르복시비닐폴리머 0.1 중량 %
- [0217] PEG 12 노닐페닐에테르 0.2 중량 %
- [0218] 폴리솔베이트80 0.4 중량 %
- [0219] 에탄올 10.0 중량 %

- [0220] 트리에탄올아민 0.1 중량 %
- [0221] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0222] 정제수 to 100 중량 %
- [0223] 상기의 배합비는 비교적 유연화장수에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0224]
- [0225] **<3-3> 영양크림**
- [0226] 아젤라익산 2.0 중량 %
- [0227] 폴리솔베이트60 1.5 중량 %
- [0228] 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량 %
- [0229] PEG60 경화피마자유 2.0 중량 %
- [0230] 유동파라핀 10 중량 %
- [0231] 스쿠알란 5.0 중량 %
- [0232] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량 %
- [0233] 글리세린 5.0 중량 %
- [0234] 부틸렌글리콜 3.0 중량 %
- [0235] 프로필렌글리콜 3.0 중량 %
- [0236] 트리에탄올아민 0.2 중량 %
- [0237] 방부제 적량
- [0238] 색소 적량
- [0239] 향료 적량
- [0240] 정제수 to 100 중량 %
- [0241] 상기의 배합비는 비교적 영양크림에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0242]
- [0243] **<3-4> 마사지크림**
- [0244] 아젤라익산 1.0 중량 %
- [0245] 밀납 10.0 중량 %
- [0246] 폴리솔베이트60 1.5 중량 %
- [0247] PEG 60 경화피마자유 2.0 중량 %
- [0248] 솔비탄세스퀴올레이트 0.8 중량 %
- [0249] 유동파라핀 40.0 중량 %
- [0250] 스쿠알란 5.0 중량 %
- [0251] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 4.0 중량 %
- [0252] 글리세린 5.0 중량 %
- [0253] 부틸렌글리콜 3.0 중량 %

- [0254] 프로필렌글리콜 3.0 중량 %
- [0255] 트리에탄올아민 0.2 중량 %
- [0256] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0257] 정제수 to 100 중량 %
- [0258] 상기의 배합비는 비교적 마사지크림에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0259]
- [0260] <3-5> 팩
- [0261] 아젤라익산 1.0 중량 %
- [0262] 폴리비닐알콜 13.0 중량 %
- [0263] 소듐카르복시메틸셀룰로오스 0.2 중량 %
- [0264] 글리세린 5.0 중량 %
- [0265] 알란토인 0.1 중량 %
- [0266] 에탄올 6.0 중량 %
- [0267] PEG 12 노닐페닐에테르 0.3 중량 %
- [0268] 폴리솔베이트60 0.3 중량 %
- [0269] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0270] 정제수 to 100 중량 %
- [0271] 상기의 배합비는 비교적 팩에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0272]
- [0273] <3-6> 젤
- [0274] 아젤라익산 0.5 중량 %
- [0275] 에틸렌디아민초산나트륨 0.05 중량 %
- [0276] 글리세린 5.0 중량 %
- [0277] 카르복시비닐폴리머 0.3 중량 %
- [0278] 에탄올 5.0 중량 %
- [0279] PEG 60 경화피마자유 0.5 중량 %
- [0280] 트리에탄올아민 0.3 중량 %
- [0281] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0282] 정제수 to 100 중량 %
- [0283] 상기의 배합비는 비교적 젤에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0284]
- [0285] 상기 배합비는 비교적 화장료 조성물에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그외의 색채 화장품을 포함하는 다양한 용도의 화장품에 적용될 수 있는 것이고, 그 효능에 따라 인체에 얹게 도포하여 바를 수 있는 약제 즉, 연고로 제조에 이용될 수 있으며 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에

따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

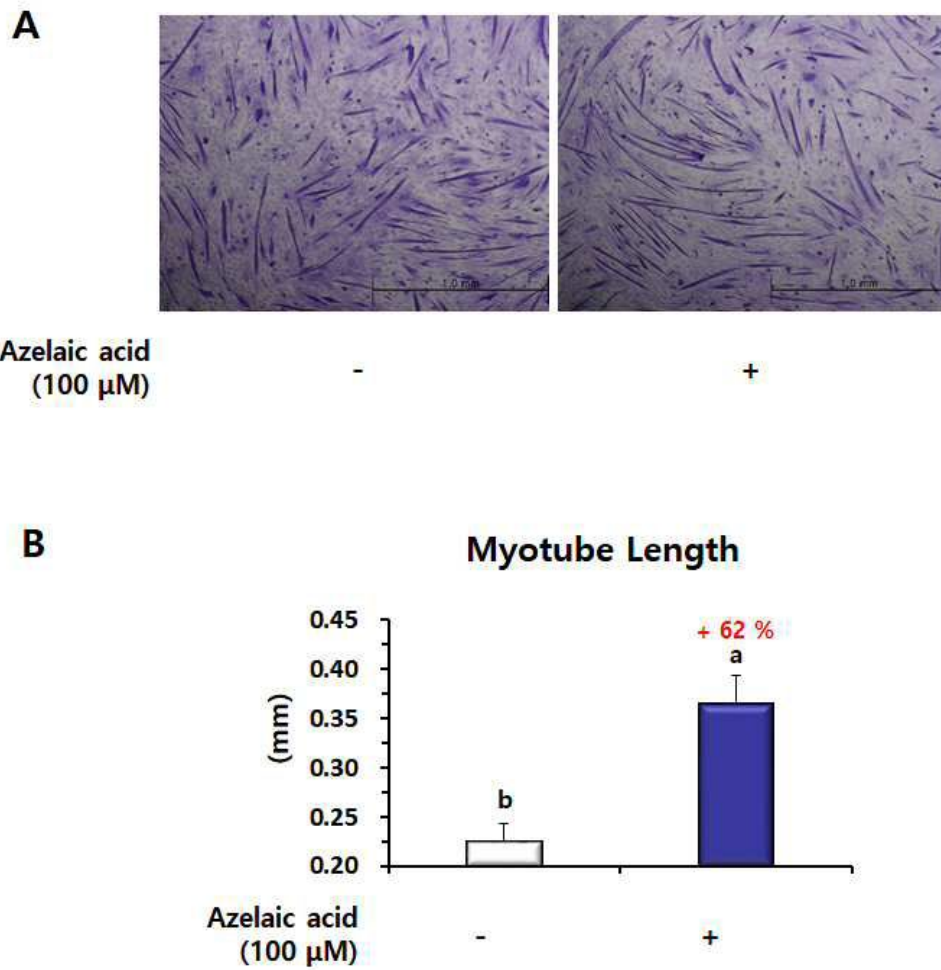
[0286]

[0287] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

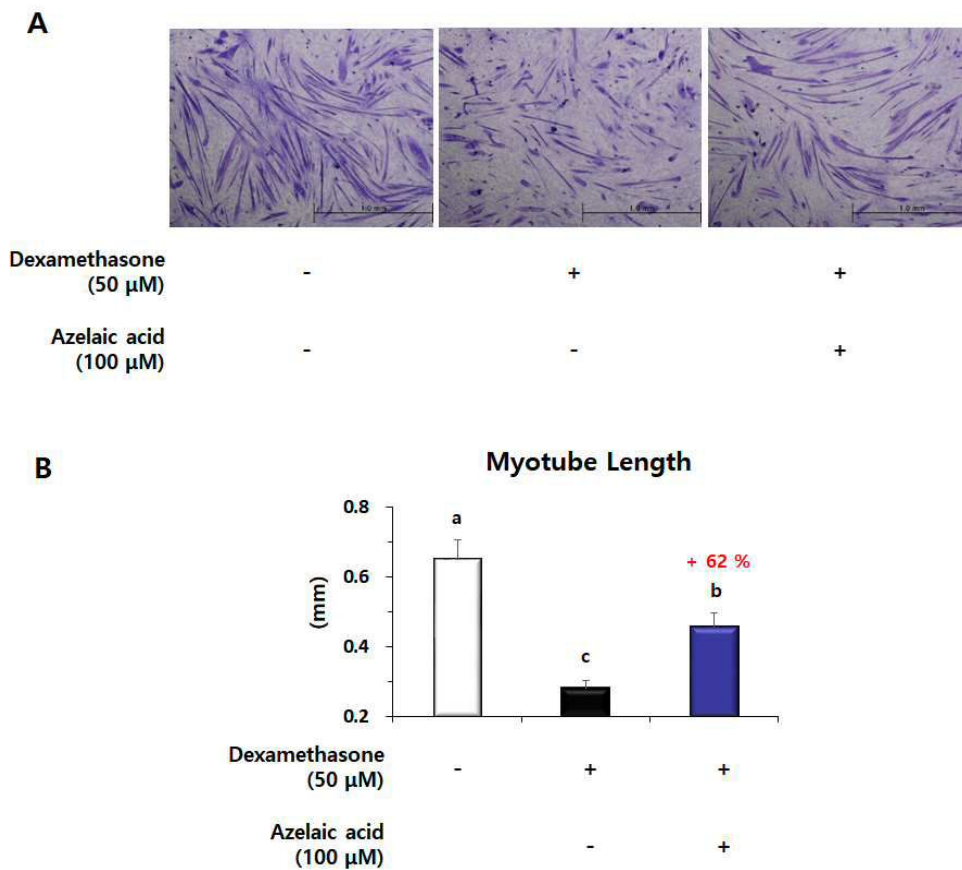
[0288]

도면

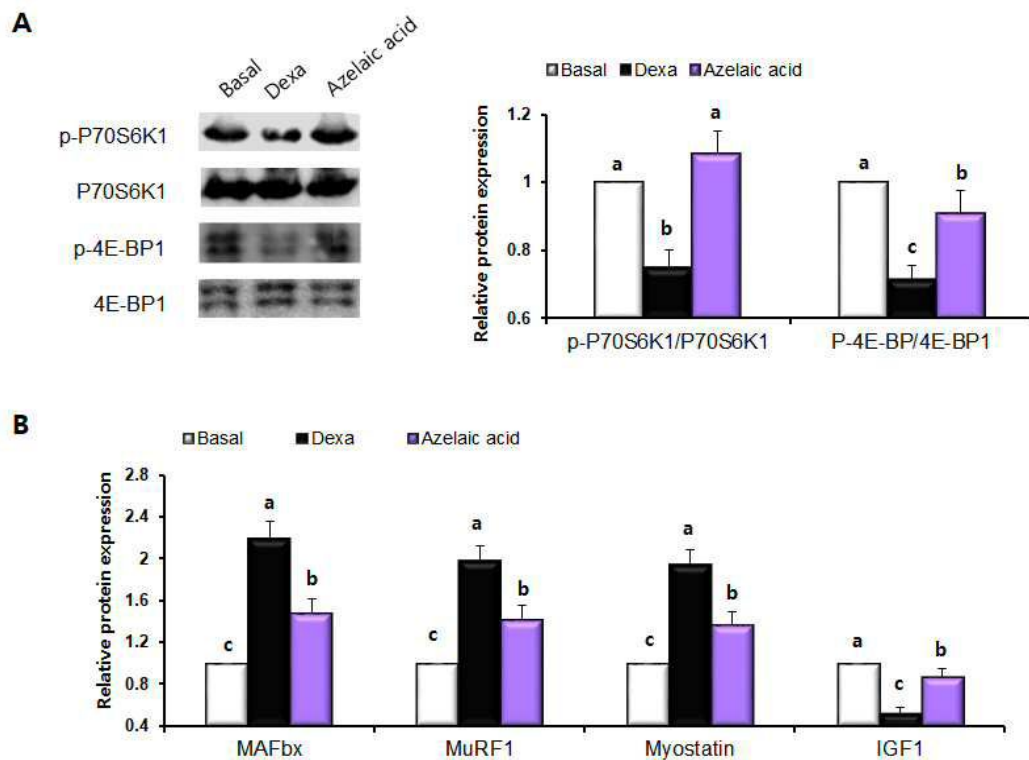
도면1



도면2



도면3



서열 목록

<110>	Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University	
<120>	COMPOSITION COMPRISING AZELAIC ACID OR AS ACTIVE INGREDIENTS FOR MUSCLE STRENGTHENING, DEVELOPMENT, DIFFERENTIATION, REGENERATION OR INHIBITING MUSCLE ATROPHY	
<130>	1064692	
<160>	10	
<170>	KoPatentIn 3.0	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MaFbx_F primer	
<400>	1	
	gtccagagag tcggcaagtc	20
<210>	2	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MaFbx_R primer	
<400>	2	
	gtcgggtgac gtgagacctt	20
<210>	3	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MuRF1_F primer	
<400>	3	
	acatctactg tctcacgtgt	20
<210>	4	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	MuRF1_R primer	

<400>	4	
tgctccttgga agatgctttg		20
<210>	5	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Myostatin_F primer	
<400>	5	
tcacgctacc acggaaacaa		20
<210>	6	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Myostatin_R primer	
<400>	6	
aggagtcttg acgggtctga		20
<210>	7	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IGF_F primer	
<400>	7	
ggggactttc gtgactgagc		20
<210>	8	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IGF_R primer	
<400>	8	
ggtaggtccg ggtcgtttac		20
<210>	9	
<211>	20	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH_F primer

<400> 9

gtgatggcat ggactgtggt

20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

<220><223> GAPDH_R primer

<400> 10

ggagccaaaa gggatcatcat

20