



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월07일
(11) 등록번호 10-2162633
(24) 등록일자 2020년09월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/37 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/37 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2019-0028547
(22) 출원일자 2019년03월13일
심사청구일자 2019년03월13일
(65) 공개번호 10-2020-0109475
(43) 공개일자 2020년09월23일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140090696 A
Mengxi Jiang, University of Pittsburgh,
doctoral dissertation, 2014
The journal of biological chemistry,289
p8086-8097,2014

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
서정택
서울특별시 마포구 마포대로 246, 104-1605(아현동, 아현아이파크)
문석준
서울특별시 서대문구 연희로15안길 6-4(연희동)
김성진
서울특별시 성동구 독서당로 218, 106동 1704호 (옥수동, 옥수삼성아파트)
(74) 대리인
이재영

전체 청구항 수 : 총 6 항

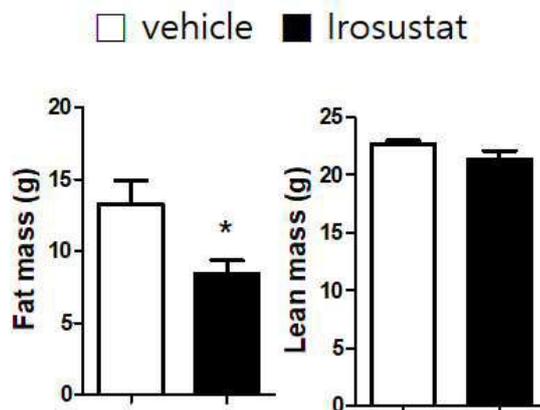
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **비만 또는 지질 관련 대사성 질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제를 유효 성분으로 포함하는 비만 또는 지질 관련 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 기능성 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

- A61K 31/404 (2013.01)
- A61P 3/04 (2018.01)
- A61P 3/06 (2018.01)
- A23V 2002/00 (2013.01)
- A23V 2200/3262 (2013.01)
- A23V 2200/332 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016R1A5A2008630
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업
연구과제명	미각연구센터
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2016.06.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016R1D1A1B03931522
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학개인기초연구지원사업
연구과제명	신경접합 유전자에 의한 골 항상성 조절 기전 연구
기 여 율	1/2
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2016.11.01 ~ 2019.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제인 이로서스타트(irosustat)를 유효 성분으로 포함하는, 비만의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 스테로이드 설페타제 억제제의 염, 수화물 또는 용매화물의 형태를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 4

스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제인 이로서스타트(irosustat)를 유효 성분으로 포함하는, 비만의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제인 이로서스타트(irosustat)를 유효 성분으로 포함하는, 지질 관련 대사성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로,

상기 지질 관련 대사성 질환은 당뇨, 고지혈증, 지방간, 간염, 간경화, 동맥경화, 고혈압, 심혈관질환 및 상기 질환들이 동시다발적으로 발생하는 대사증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 약학 조성물은 스테로이드 설페타제 억제제의 염, 수화물 또는 용매화물의 형태를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제인 이로서스타트(irosustat)를 유효 성분으로 포함하는, 지질 관련 대사성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물로,

상기 지질 관련 대사성 질환은 당뇨, 고지혈증, 지방간, 간염, 간경화, 동맥경화, 고혈압, 심혈관질환 및 상기 질환들이 동시다발적으로 발생하는 대사증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 식품 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비만 또는 지질 관련 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 기능성 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 우리나라는 경제성장과 더불어 식생활이 서구화되면서 섭취하는 열량이 늘어나고, 그에 따라 비만 인구도 증가하는 추세이다. 구체적으로 2013년 보건복지통계연보에 따르면, 만 19세 이상 성인들 중에서 비만인의 비율이 31.4%로 2010년에 조사된 30.9%보다 0.5% 증가하였으며, 소아 비만율도 빠르게 증가하고 있는 추세이다.

[0003] 이러한 비만은 그 자체로도 체중이 증가하고 몸집이 비대해져 생활에 불편을 주지만 더 큰 문제는 혈중 지질 농도를 높여, 동맥경화와 심장병을 발생시키고, 인슐린 저항성을 높여 당뇨, 생리 불순, 암 등의 합병증을 유발하며, 고지혈증, 고혈압, 관상동맥 및 뇌졸중 등의 만성 성인병 질환의 원인이 되기 때문에 비만의 치료와 예방은 필수적이다(Lee JH, J. Kor. Soc. Obes., 1:21-24, 1992; Lew EA, Ann. Intern. Med., 103:1024-1029, 1985; Kim KI et al., Korean J. Food Sci. Technol., 35:720-725, 2003).

[0004] 비만을 유발하는 원인은 유전적 영향, 서구화되는 식생활에 의한 환경적인 영향, 스트레스에 의한 심리적인 영향 등에 의해 유발되는 것으로 알려져 있으나 그 정확한 원인이나 기작에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다.

[0005] 과거 지방세포는 단순히 인체의 잉여 에너지를 중성지방의 형태로 저장하고 외부로부터 충격을 완충해주는 작용을 하는 세포로 인식되어 왔다. 하지만 최근에 지방세포는 공복, 대사, 인슐린 민감도(insulin sensitivity)를 조절하는 아디포사이토카인(adipocytokine)을 분비하는 내분비기관으로서 인식되고 있다. 구체적으로, 아디포넥틴(adiponectin), 렙틴(leptin), 레지스틴(resistin), 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor alpha; TNF- α), 인터루킨-6(interleukin-6; IL-6) 등의 아디포사이토카인(adipocytokines)이 항상성 유지와 에너지 대사 조절에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다(Matsuzawa, Y. et al., Ann. Ny. Acad. Sci., 892:146-154, 1999; Saltiel, A.R., Nat. Med., 7:887-888, 2001).

[0006] 특히, 비만 유전자에서 생성되는 렙틴은 지방세포의 양과 비례하므로 비만자의 혈청 렙틴의 농도가 정상 체중자에 비하여 높게 나타나고, 내장 지방보다는 피하 지방에서 더 많이 생성되는데, 이러한 렙틴은 지방세포의 내분비 개념으로 비만에 중요한 역할을 하고, 섭식 조절뿐만 아니라 에너지 소비와 생식 기능까지 광범위하게 작용하며, 식욕을 억제하고 교감신경계를 통하여 열 생성을 증가시킨다. 또한, 뇌를 순환하면서 시상하부의 수용체에 작용하여 식이를 억제하고, 체내지방이 증가하면 뇌에서 분비되는 물질로서 뇌에 포만감을 관장하는 만복중추(satiety center)를 자극해 식욕을 저해하는 물질 중 하나로 밝혀졌다(Mantzoros, C.S., Ann Intern. Med., 130:671-680, 1999; Roemmich, J.N. and A.D., Am. J. Hum. Biol., 11:209-224, 1999).

[0007] 이와 같은 비만을 치료하기 위한 목표는 크게 두 가지로 구분할 수 있다. 첫 번째는 과량의 지방을 연소시켜 체중을 감소시키는 것이며, 두 번째는 대사성 불균형(metabolic imbalance)을 개선시키는 것이다. 현재 비만의 치료는 체중 감량뿐만 아니라, 조기에 심혈관 질환을 유발하는 요인을 제거하여 대사 이상을 개선하는 데 그 목표가 있다. 또한 식이섭취 조절 및 에너지 소비 조절을 통해 비만을 억제하는 연구도 활발히 이루어지고 있다. 음식을 섭취하는 행동을 조절하는 기관으로 시상하부와 운동신경, 자율신경 및 말초신경계가 모두 관여하는데 비만의 병인론에 있어서 중추신경계 중 특히 시상하부가 중요한 역할을 하며 뉴로펩타이드 Y, POMC/CART, 멜라노코르틴 수용체, 노르에피네프린, 세로토닌 등이 시상하부에서 분비되는 대표적인 인자들이다. 현재 비만 치료제 개발 전략은 식사량 감소, 열량흡수의 억제, 발열 반응 촉진, 에너지 대사 조절, 신경계를 통한 신호전달조절과 같은 것들이다(박미정, Korean J Pediatr 48(2), 2005).

[0008] 현재까지 알려진 비만 치료제는 작용 기작에 따라 크게 포만감 항진제, 지방흡수 억제제, 항정신성 식욕 억제제로 나뉘며, 가장 대표적인 약물들로는 제니칼(XenicalTM, 로슈제약회사, 스위스), 리덕틸(ReductilTM, 애보트사, 미국), 엑소리제(ExoliseTM, 아토파마, 프랑스) 등이 있으나 지방변, 장내가스발생, 복부팽만감, 배변 실금 등을 유발하고, 심장 질환, 호흡기 질환, 신경계 질환 등의 부작용을 동반하며, 그 효능의 지속성이 낮다는 문제점이 있다.

발명의 내용

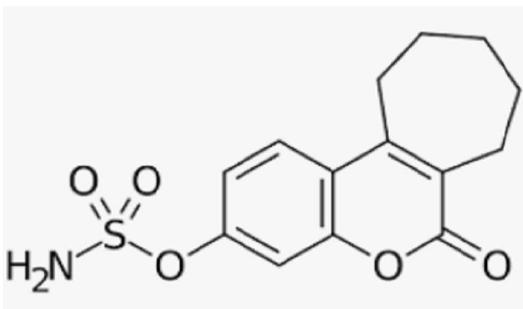
해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 일 목적은 비만을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 기능성 조성물을 제공하고자 한다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 지질 관련 대사성 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 기능성 조성물을 제공하고자 한다.
- [0011] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 스테로이드 설패타제(steroid sulfatase) 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 비만의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 본 발명에서 상기 "스테로이드 설패타제(steroid sulfatase)"는 몇몇의 조직에서 전구체로부터 에스트로겐(estrogens) 및 안드로젠(androgens)의 국소적 생산을 조절하는 역할을 한다. 이러한 효소는, 활성화된 3-하이드록시 스테로이드(3-hydroxy steroids)의 불활성화 수송체 또는 전구체 형태에 해당하는 3-하이드록시 스테로이드의 설패이트 에스터기를 가수분해하는 데에 촉매적 역할을 수행한다. 본 발명에서 상기 "스테로이드 설패타제 억제제"는 상기 에스트로겐 및 안드로젠의 국소적 생산을 차단하는 역할을 한다.
- [0014] 본 발명에서 상기 스테로이드 설패타제 억제제로는 이로서스타트(irosustat), 2-(하이드록시페닐)인돌 설패이트 {2-(hydroxyphenyl) indole sulfate}, 5-안드로스텐-3,17-디올-3 설패이트(5-androstene-3,17-diol-3 sulfate), 에스트론-3-O-메틸티오포스페이트(estrone-3-O-methylthiophosphonate; E1-3-MTP), 에스트론-3-O-설패메이트(estrone-3-O-sulfamate; EMATE), 4-메틸쿠마린 7-O-설패메이트(4-methylcoumarin 7-O-sulfamate; COUMATE), KW-2581, STX213 및 모폴리노(morpholino)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)일 수 있다.
- [0015] 본 발명에서 상기 이로서스타트(irosustat)는 하기 화학식 1의 구조로 표시될 수 있고, 화합물 명은 (6-옥소-8,9,10,11-테트라하이드로-7H-사이클로헵타[c]크로멘-3-일) 설패메이트{(6-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-cyclohepta[c]chromen-3-yl) sulfamate}이며, CAS 번호는 288628-05-7일 수 있다.

[0016] [화학식 1]



- [0017]
- [0018] 본 발명에서 제공하는 스테로이드 설패타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)의 약학적으로 허용 가능한 염 형태를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산과 상기 스테로이드 설패타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat) 화합물의 산부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0019] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젯산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기

염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.

- [0020] 본 발명에서 상기 염 형태는 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.
- [0021] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)의 수화물 또는 용매화물 형태도 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0022] 본 발명에서 상기 "비만"은 에너지 불균형으로 의하여 과다한 체지방을 가진 상태(condition) 또는 질환(disease)을 의미할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 스테로이드 설페타제(steroid sulfatase) 억제제를 유효 성분으로 포함하는, 지질 관련 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명에서 상기 스테로이드 설페타제 억제제로는 이로서스타트(irosustat), 2-(하이드록시페닐)인돌 설페이트 {2-(hydroxyphenyl) indole sulfate}, 5-안드로스텐-3,17-디올-3 설페이트(5-androstene-3,17-diol-3 sulfate), 에스트론-3-O-메틸티오포스페이트(estrone-3-O-methylthiophosphonate; E1-3-MTP), 에스트론-3-O-설페이트(estrone-3-O-sulfamate; EMATE), 4-메틸쿠마린 7-O-설페이트(4-methylcoumarin 7-O-sulfamate; COUMATE), KW-2581, STX213 및 모폴리노(morpholino)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)일 수 있다.
- [0026] 본 발명에서 제공하는 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)의 약학적으로 허용 가능한 염 형태를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산과 상기 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat) 화합물의 산부가염 등이 가능하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0027] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 염의 형태로는 무기산 또는 유기산과의 염을 들 수 있다. 이때, 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 또한, 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젓산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기 부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디사이클로헥실아민 등이다. 아미노산 부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 상기 예시된 무기산, 유기산, 유기염기 및 아미노산 외에 다른 산 또는 염기가 사용될 수 있음은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 자명할 것이다.
- [0028] 본 발명에서 상기 염 형태는 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.
- [0029] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 스테로이드 설페타제 억제제, 바람직하게는 이로서스타트(irosustat)의 수화물 또는 용매화물 형태도 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0030] 본 발명에서 상기 "지질 관련 대사성 질환"은 생체 내 과도한 지질 축적에 의해 발생하는 질환을 의미한다. 본 발명에서 상기 지질 관련 대사성 질환의 구체적인 예로, 당뇨, 고지혈증, 지방간, 간염, 간경화, 동맥경화, 고혈압, 심혈관질환 및 상기 질환들이 동시다발적으로 발생하는 대사증후군 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0032] 본 발명에서 제공하는 비만의 예방, 개선 또는 치료용 조성물과, 지질 관련 대사성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 각각 약학 조성물 또는 식품 조성물로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0033] 본 발명의 상기 "예방"은 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 비만 또는 지질 관련 대사성 질환에 의해 기인된 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시킬 수 있는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 상기 "치료" 및 "개선"은 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 비만 또는 지질 관련 대사성 질환에 의해 기인된 증상이 호전될 수 있도록 하거나, 이롭게 될 수 있도록 하는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수

있다.

- [0036] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 유허제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0038] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 유허제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0040] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정직, 투여시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 증증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 조성물을 유효성분으로 포함하는 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 견, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 식물추출물로 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조성물이 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있다.
- [0045] 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다.
- [0046] 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0047] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 효과

[0048] 본 발명에서 제공하는 조성물은 체내 지방 함량을 낮추고 지방 세포의 크기를 감소시켜 비만을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

[0049] 또한, 본 발명에서 제공하는 조성물은 지방간(hepatic steatosis)을 개선하고, 글루코스(glucose)/인슐린(insulin) 민감성을 높이며, 혈중 콜레스테롤(cholesterol) 또는 트리글리세라이드(triglyceride) 농도를 낮춰, 지질 관련 대사성 질환 또한 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 실험예 1에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 마우스의 몸무게 변화를 측정하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 2는 실험예 2에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 X-ray를 촬영한 사진이다.

도 3은 실험예 2에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 마우스의 지방과 제지방 무게 변화를 측정하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 4는 실험예 3에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 마우스의 복부 지방 조직을 현미경으로 관찰한 사진을 나타낸 것이다.

도 5는 실험예 3에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 마우스의 지방 세포의 크기를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 6은 실험예 4에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 마우스의 간 조직을 현미경으로 관찰한 사진을 나타낸 것이다.

도 7은 실험예 5에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 글루코오스 내성 시험(glucose tolerance test)을 수행한 뒤 혈중 글루코오스의 농도 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 8은 실험예 5에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 글루코오스 내성 시험(glucose tolerance test)을 수행한 뒤 AUC(area under the glucose-time curve)를 측정하여 그 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 9는 실험예 5에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 인슐린 내성 시험(insulin tolerance test, ITT)을 수행한 뒤 혈중 글루코오스의 농도 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 10은 실험예 5에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 인슐린 내성 시험(insulin tolerance test, ITT)을 수행한 뒤 AUC(area under the glucose-time curve)를 측정하여 그 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 11은 실험예 6에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 혈중 콜레스테롤(cholesterol)의 농도 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 12는 실험예 6에서 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에 이로서스타트(Irosustat) 또는 비히클(vehicle)을 투여한 뒤 혈중 트리글리세라이드(triglyceride)의 농도 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0053] 실시예

[0055] [준비예 1] 이로서스타트(Irosustat)의 준비

- [0056] 하기 화학식 1로 표시되는 (6-옥소-8,9,10,11-테트라하이드로-7H-사이클로헵타[c]크로멘-3-일) 설페이트{(6-oxo-8,9,10,11-tetrahydro-7H-cyclohepta[c]chromen-3-yl) sulfamate}의 화합물(이하, '이로서스타트(Irosustat)'라 합니다)을 구매하여 준비하였다.
- [0058] [실험예 1] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 체중 감소 효과
- [0059] C57BL/6 마우스의 8주령부터 60% 고지방 식이를 먹이고, 비히클(vehicle) 또는 상기 준비예 1의 이로서스타트(Irosustat) (10mg/kg)를 하루에 한번씩 총 10주간 경구 투여하였다. 매주 같은 시각에 마우스의 몸무게를 측정하여 그 결과를 도 1에 그래프로 나타내었다.
- [0060] 도 1에서 보는 바와 같이, 비히클을 투여한 대조군의 경우 몸무게가 36.4 +/- 3.4g인 반면, 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군의 몸무게는 31.4 +/- 5.0g으로, 상기 대조군에 비하여 몸무게가 약 14% 정도 유의성 있게 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0062] [실험예 2] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 지방 감소 효과(1)
- [0063] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 13주간 투여한 뒤 DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry)를 이용하여 대조군과 약물 투여군의 마우스를 촬영한 사진을 도 2에 나타내었고, 마우스의 지방 무게와 체지방 무게를 측정하여 그 결과를 도 3에 나타내었다.
- [0064] 도 2 및 3에서 보는 바와 같이, 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 지방 무게가 현저히 감소하였으나, 지방을 제외한 몸무게, 즉 체지방 무게는 유사한 것을 볼 때, 실험예 1에서 마우스의 체중 감소 효과는 지방의 감소에 의한 것임을 알 수 있었다.
- [0066] [실험예 3] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 지방 감소 효과(2)
- [0067] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 13주간 투여한 뒤 마우스를 안락사시켜 복부 지방 조직(abdominal fat)을 취한 뒤 현미경으로 조직을 관찰한 사진을 도 4에 나타내었고, 대조군과 약물 투여군에서 상기 복부 지방 조직 내 지방 세포의 면적을 측정하여 그 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0068] 도 4 및 5에서 보는 바와 같이, 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 지방 세포의 크기가 현저하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0070] [실험예 4] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 지방간의 개선 효과
- [0071] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 13주간 투여한 뒤 마우스를 안락사시켜 간 조직을 취한 뒤 현미경으로 조직을 관찰한 사진을 도 6에 나타내었다.
- [0072] 도 6에서 보는 바와 같이, 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 고지방 식이에 의한 지방간의 소견이 현저히 좋아진 것을 확인할 수 있었다.
- [0074] [실험예 5] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델에서 글루코오스/인슐린 민감성 증가
- [0075] 1. 글루코오스 내성 시험(glucose tolerance test, GTT)
- [0076] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 11주간 투여한 뒤 마우스를 16시간 동안 금식시키고, 글루코오스를 1g/kg체중 용량으로 복강주사한 후 0분, 15분, 30분, 60분, 90분 및 120분 경과 시에 꼬리로부터 채혈하고 글루코오스 농도를 측정하여 그 결과를 도 7에 나타내었다. 단, 글루코오스 내성 시험을 하는 동안 실험 동물에게 안정된 환경을 제공하였다. 또한, 하기 식 1을 이용하여 AUC(area under the glucose-time curve)를 측정하여 그 결과를 도 8에 나타내었다. 단, 하기 식 1에서 C0, C15, C30, C60, C90 및 C120은 각각 순서대로 0분, 15분, 30분, 60분, 90분 및 120분 경과시에 측정된 글루코오스 농도이다.
- [0077] [식 1]
- [0078] $AUC = 0.5 \times (0.5 \times C_0 + C_{15} + C_{30} + C_{60} + C_{90} + 0.5 \times C_{120})$
- [0079] 도 7 및 8에서 보는 바와 같이, 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 혈중 글루코오스의 농도가 유의적으로 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0081] 2. 인슐린 내성 시험(insulin tolerance test, ITT)
- [0082] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 12주간 투여한 뒤 마우스를 2시

간 금식시킨 후 혈당을 측정하고, 인슐린을 0.8 unit/kg 체중 용량으로 복강주사한 뒤 0분, 15분, 30분, 60분, 90분 및 120분 경과 시에 꼬리로부터 채혈하고 글루코오스 농도를 측정하여 그 결과를 도 9에 나타내었다. 또한, 상기 식 1을 이용하여 AUC(area under the glucose-time curve)를 측정하여 그 결과를 도 10에 나타내었다.

[0083] 도 9 및 10에서 보는 바와 같이 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 혈중 글루코오스의 농도가 유의적으로 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0085] [실험예 6] 고지방 식이 유도 비만 마우스 모델의 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 농도 감소

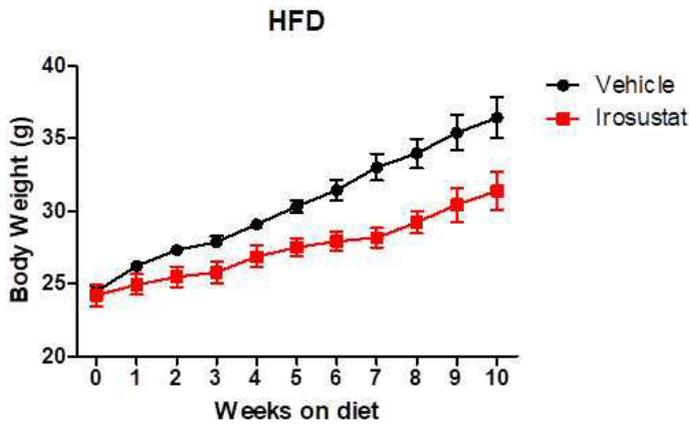
[0086] 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 실험을 수행하되, 이로서스타트(Irosustat)를 13주간 투여한 뒤 대조군과 약물 투여군에서 혈중 콜레스테롤(cholesterol) 및 트리글리세라이드(triglyceride)의 농도를 측정하여 그 결과를 각각 도 11 및 12에 나타내었다.

[0087] 도 11 및 12에서 보는 바와 같이 비히클을 투여한 대조군에 비하여 이로서스타트(Irosustat)를 투여한 약물 투여군에서 혈중 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 농도가 현저하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.

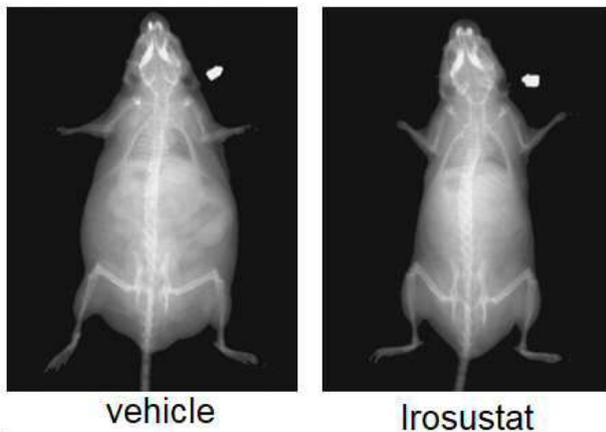
[0088] 상기 결과를 이상에서 본 발명에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

도면

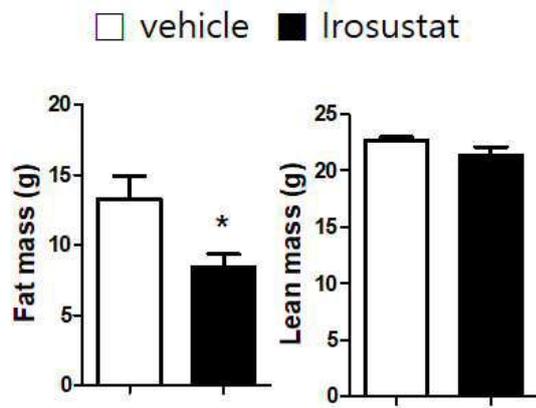
도면1



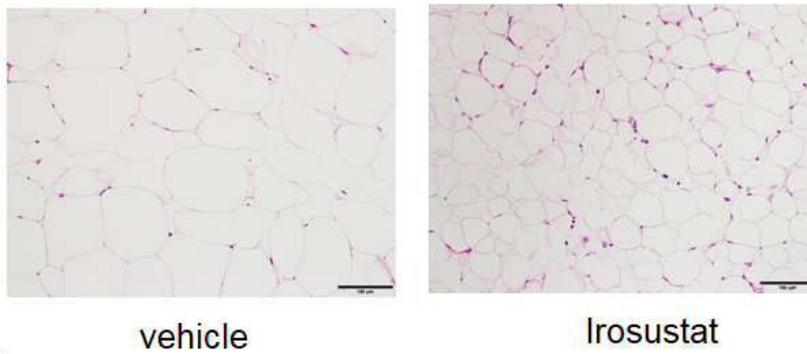
도면2



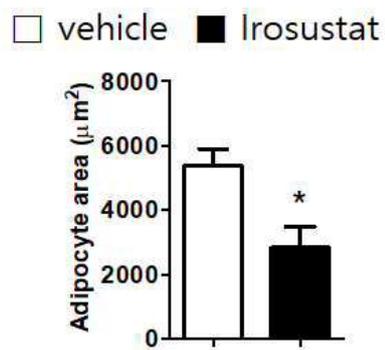
도면3



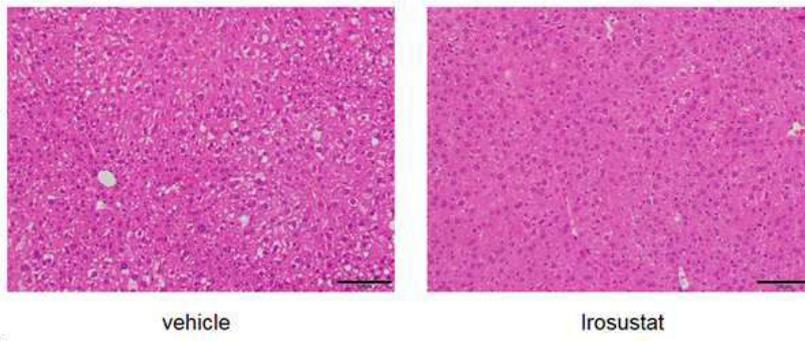
도면4



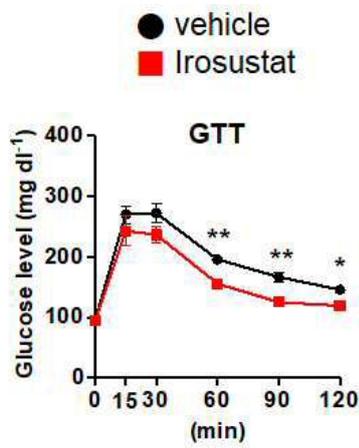
도면5



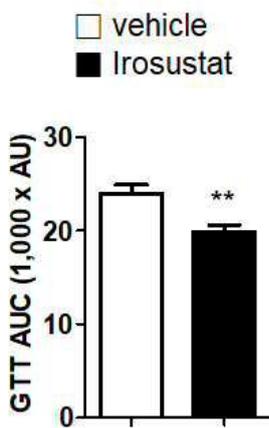
도면6



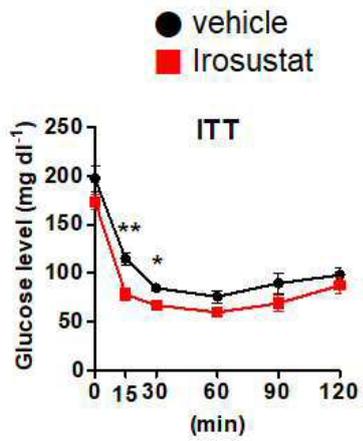
도면7



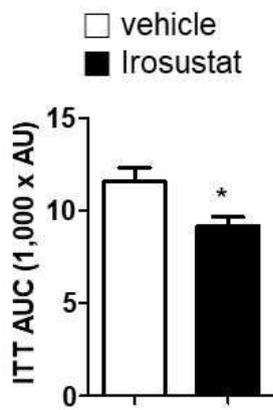
도면8



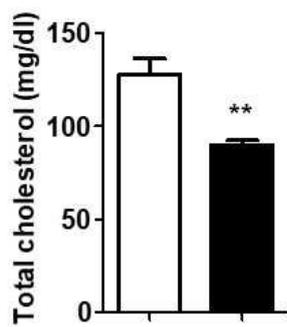
도면9



도면10



도면11



도면12

