



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0103131  
(43) 공개일자 2013년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/35* (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)

*A61K 31/353* (2006.01) *A61P 19/10* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0024525

(22) 출원일자 2012년03월09일

심사청구일자 2012년03월09일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)

(72) 발명자

최강열

서울특별시 양천구 목동 2단지 216-902

차부현

서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 제2공학관 501호

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

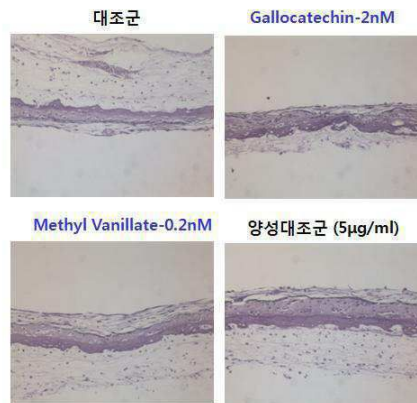
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 갈로카테킨을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 골질환 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것으로 좀 더 상세하게는 갈로카테킨(Gallocatechin)을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의한 조성물은 천연물로부터 유래되어 부작용이 없고, 뼈의 분해 억제가 아닌 형성을 촉진하여 기존의 뼈 분해억제제의 단점을 보완하여 골다공증 및 관련 질병의 치료에 효과적이다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

갈로카테킨(Gallocatechin)을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학조성물.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 골 질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 구루병, 섬유성 골염, 무형성 골질환 및 대사성 골질환으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 골 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 갈로카테킨(Gallocatechin)은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계의 활성을 촉진하는 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 갈로카테킨은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계 활성화에 의한 뼈 형성을 촉진하는 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 골 질환이 골다공증(osteoporosis)인 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 경구, 비경구, 동맥내, 피내, 경피, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하 및 비내 투여되는 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 치료용 약학 조성물.

### 청구항 7

갈로카테킨(Gallocatechin)을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 개선용 건강기능식품.

### 청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 골 질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 구루병, 섬유성 골염, 무형성 골질환 및 대사성 골질환으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 골 질환의 예방 및 개선용 건강기능식품.

### 청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 갈로카테킨(Gallocatechin)은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계의 활성을 촉진하는 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 개선용 건강기능식품.

### 청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 갈로카테킨은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계 활성화에 의한 뼈 형성을 촉진하는 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 개선용 건강기능식품.

## 청구항 11

제 7항에 있어서,

상기 골 질환이 골다공증(osteoporosis)인 것을 특징으로 하는 골질환의 예방 및 개선용 건강기능식품.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 갈로카테킨을 유효성분으로 함유하는 골질환 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 골다공증이란 뼈의 화학적 조성에는 변화가 없고, 단위용적 내의 골량의 감소를 초래하여 경미한 충격에도 쉽게 골절을 일으킬 수 있는 질환을 말한다. 현재 골다공증 치료제의 대부분은 병의 증상을 완화하거나 진행을 막는 것이 목표라 주로 골흡수 억제제(antiresorptive drug)로 골 손실을 지연시키는 작용을 한다. 현재 사용하는 골다공증 치료제는 파골세포(골 흡수에 관여하는 세포)의 기능을 약화시켜 뼈 손실을 막아주는 비스포스포네이트(Bisphosphonates) 제제가 주류를 이루며, 머크사(社)의 `포사맥스`, 프록터갬블사(社)의 `악토넬` 등이 있다. 하지만 이들 치료제는 뼈를 형성을 촉진하는 것이 아닌 분해 억제제로 지속적인 사용시 뼈를 푸석푸석하게 하여 지속적인 사용시 추가적인 골절을 유도 할 수 있기 때문에 근본적인 치료는 될 수 없는 상황으로 대체제가 절실한 실정이다.

[0003] 최근 들어 뼈의 형성과 관련된 여러 종류의 단백질과 유전자의 기능이 밝혀짐으로써 이러한 단백질 및 유전자들을 표적으로 하는 `뼈 형성 촉진제`의 개발에 대한 다양한 시도가 다국적 제약회사나 국내에서 이루어지고 있다.

[0004] 한편, Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계의 비정상적인 조절은 대장암과 간암과 같은 여러 암의 발생에 연관되어있다. 따라서 Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달체계는 항암제 개발에 표적으로 여겨지고 있다. 뿐만 아니라, Wnt 단백질의 receptors 중 하나인 Lrp5(low-density lipoprotein receptor-related protein 5)의 이상(mutation)이 뼈 질량(bone mass)을 조절한다는 사실은 Wnt 신호전달계가 뼈와 관련이 있다는 사실을 보여주고 있고(Cell Signal., 2008. 20:999-1009.), 사람에게서 Lrp5유전자에 loss of function 돌연변이가 발생하면(Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달계 비활성화) 골밀도 감소로 인해 나타나는 대표적인 유전질환인 OPPG (osteoporosis pseudoglioma syndrome)가 관찰된다고 보고되었으며(Cell 2001;107(4): 513-523.), 사람에게서 Lrp5유전자에 gain of function 돌연변이(G171V mutation)가 발생하면(Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달계 활성화) bone mass 증가가 일어난다(Am J Hum Genet 1997;60 (6):1326-1332./ N Engl J Med 2002;346(20):1513-1521)고 보고되어 있다. 따라서, Wnt/ $\beta$ -catenin 신호전달계의 뼈 성장 및 골밀도 조절에 대한 관련성이 활발하게 연구되고 있으며, 골다공증 치료에 있어 효과적이고 안전한 약물 치료 표적으로 각광받고 있다(Boyden et al. N. Engl. J. Med. 2002; Little et al. Am. J. Hum. Genet. 2002; Einhorn et al., Science Translational Medicine, 2010; Yavropoulous et al., Expert Review of Endocrinology and Metabolism, 2010; Wagner et al. Current Molecular Pharmacology, 2011).

[0005] 이에 본 발명자들은 천연물인 지구자(*Hovenia dulcis* Thunb.)로부터 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계를 활성화 시킬 수 있는 물질을 발견하여 골질환 치료 용도의 조성물을 개발하기에 이르렀다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계를 활성화 시킬 수 있는 물질을 포함하는 골질환 치료 용도의 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 과제의 해결 수단

- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명의 일 구체예에서 갈로카테킨(Gallocatechin)을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학조성물을 제공한다. 상기 골 질환은 이에 한정하지 않지만 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 구루병, 섬유성 골염, 무형성 골질환 및 대사성 골질환으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하고, 상기 갈로카테킨(Gallocatechin)은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계의 활성을 촉진하는 것을 특징으로 하며 상기 갈로카테킨은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계 활성화에 의한 뼈 형성을 촉진하는 것을 특징으로 하며 상기 골 질환이 골다공증(osteoporosis)인 것을 특징으로 하며, 상기 약학조성물은 경구, 비경구, 동맥내, 피내, 경피, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하 및 비내 투여될 수 있다.

- [0008] 일 구체예에서 갈로카테킨(Gallocatechin)을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다. 상기 골 질환은 이에 한정하지 않지만 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 구루병, 섬유성 골염, 무형성 골질환 및 대사성 골질환으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하고, 상기 갈로카테킨(Gallocatechin)은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계의 활성을 촉진하는 것을 특징으로 하며, 상기 갈로카테킨은 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계 활성화에 의한 뼈 형성을 촉진하는 것을 특징으로 하며, 상기 골 질환이 골다공증(osteoporosis)인 것을 특징으로 한다.

- [0009] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

- [0010] 본 발명의 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 추출물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

- [0011] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물은 1일 0.2 내지 200 mg/kg으로, 바람직하게는 2 내지 100 mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아

니다.

[0012] 본 발명의 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0013] 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 골질환, 상처, 탈모 및 대사성질환 예방 및 개선을 위한 약제, 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있고, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다.

[0014] 본 발명의 식품 또는 음료 중의 상기 화합물의 양은 일반적으로 본 발명의 건강식품조성물은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0015] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에 액체성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당 알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0016] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 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. 그밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

### 발명의 효과

[0017] 본 발명은 지구자 추출물에서 유래된 Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계를 활성화 시킬 수 있는 물질을 포함하는 조성물로서 기존의 치료제에 비해 부작용이 적고 뼈 형성의 촉진 효과가 뛰어나다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 갈로카테킨에 의한 뼈의 성장을 보여주는 사진이다.

도 2 는 갈로카테킨에 의한 POB의 분화유도를 나타내는 사진이다.

도 3 내지 도 4는 갈로카테킨 및 메틸바닐레이트의 ALP활성 효과를 보여주는 사진 및 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

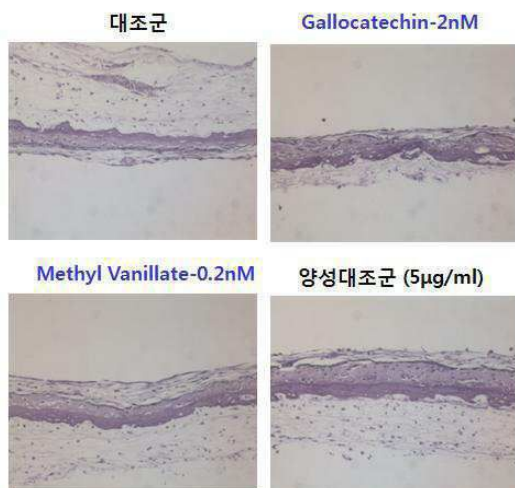
[0020] 실시예 1. 갈로카테킨(Gallocatechin) 및 메틸 바닐레이트(Methyl vanillate)의 준비

- [0021] 지구자 추출물에 갈로카테킨(Gallocatechin) 및 메틸 바닐레이트(Methyl vanillate)가 포함되어 있다는 보고를 바탕으로 sigma aldrich에서 구입하여 사용하였다(Chem Pharm Bull (Tokyo), 1996 Sep;44(9):1736-43; Yakugaku Zasshi. 1997 Feb;117(2):108-18; Arch Pharm Res. 2005 Jul;28(7):804-9).
- [0022] **실시예 2. 동물실험을 통한 갈로카테킨(Gallocatechin) 및 메틸 바닐레이트(Methyl vanillate)의 효능 확인**
- [0023] Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달계를 활성화 시킬 수 있는 지구자 추출물의 8가지 성분 중 효과가 알려지지않은 갈로카테킨 및 메틸 바닐레이트를 농도를 달리하여 뼈의 성장에 미치는 영향을 알아보기로 하였다.
- [0024] 오리엔트 바이오에서 공급받은 생후 4일된 쥐의 머리뿔개뼈(Calvaria)에서 분화를 유도하면서 2nM의 갈로카테킨 및 0.2nM의 메틸 바닐레이트를 일주일간 처리하였다. 그 두께를 측정한 결과 대조군에 비해 갈로카테킨 및 메틸 바닐레이트를 처리한 군에서 머리뿔개뼈의 두께가 증가되었음을 확인하였다(도 1). 또한 양성대조군(지구자 추출물)에 비하여 적은 양으로 머리뿔개뼈의 두께가 증가되었음을 확인할 수 있었다.
- [0025] 또한, primary osteoblast(POB) 세포에 갈로카테킨 20  $\mu$ M을 처리하여 9일간 분화를 시켰다(도 2). 그리고 뼈의 활성화를 나타내는 ALP(**alkaline phosphatase**:염기성 인산분해효소)의 활성을 보기 위해 염색 결과, 갈로카테킨 및 메틸바닐레이트를 처리한 군에서 ALP의 발현이 높아진 것을 관찰할 수 있었다(도 3 내지 4).
- [0026] **실시예 3. 골질환 치료를 위한 추출물의 생체 내 투여**
- [0027] 대한실험공급센터에서 공급받은 6주령의 특정병원체부재(specific pathogen-free, SPF) SD계 랫트를 사용하여 급성독성실험을 하기와 같이 실시하였다. 각 그룹당 2마리씩의 동물에 상기 실시예 1의 갈로카테킨 및 메틸 바닐레이트를 1g/kg의 용량으로 1회 경구 투여 후, 동물의 폐사여부, 임상증상 및 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 강장기와 흉강 장기의 이상 여부를 관찰하였다. 실험결과, 실험 물질을 투여한 모든 동물에서 특이할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사 및 부검 소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다. 이상의 결과, 본 발명의 추출물은 랫트에서 각각 1g/kg까지도 독성변화를 나타내지 않았으며, 경구투여 최소치사량(LD 50)은 1g/kg이상인 안전한 물질로 판단됨을 확인할 수 있었다.
- [0028] 지금까지 예시적인 실시 태양을 참조하여 본 발명을 기술하여 왔지만, 본 발명의 속하는 기술 분야의 당업자는 본 발명의 범주를 벗어나지 않고서도 다양한 변화를 실시할 수 있으며 그의 요소들을 등가물로 대체할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 또한, 본 발명의 본질적인 범주를 벗어나지 않고서도 많은 변형을 실시하여 특정 상황 및 재료를 본 발명의 교시내용에 채용할 수 있다. 따라서, 본 발명이 본 발명을 실시하는데 계획된 최상의 양식으로서 개시된 특정 실시 태양으로 국한되는 것이 아니며, 본 발명이 첨부된 특허청구의 범위에 속하는 모든 실시 태양을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

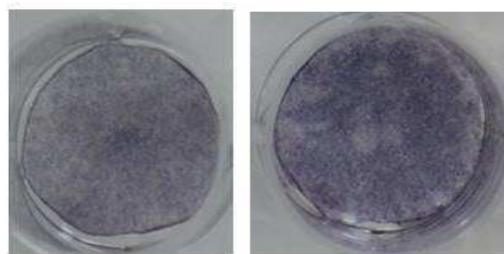


## 도면

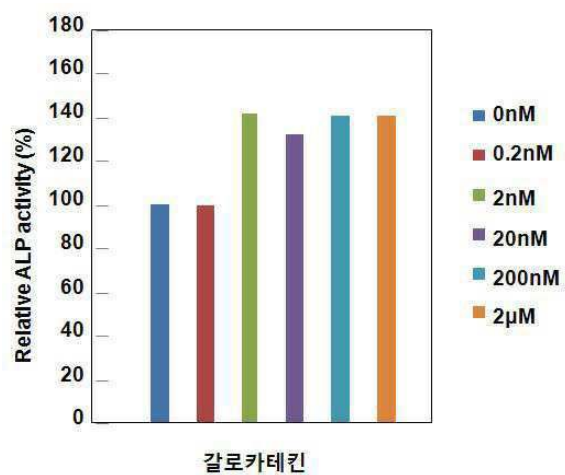
### 도면1



### 도면2



### 도면3



도면4

