

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0139672

(43) 공개일자 2022년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/22 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61P 21/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/22 (2013.01)

A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2021-0045914

(22) 출원일자 2021년04월08일

심사청구일자 2021년04월08일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

설근희

서울특별시 동대문구 고산자로 534, 108동 1003호

신유경

서울특별시 성북구 개운사2길 17, 208호

서은혜

서울특별시 동대문구 전농로 192, 105동 1503호

(74) 대리인

정은열, 김태훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

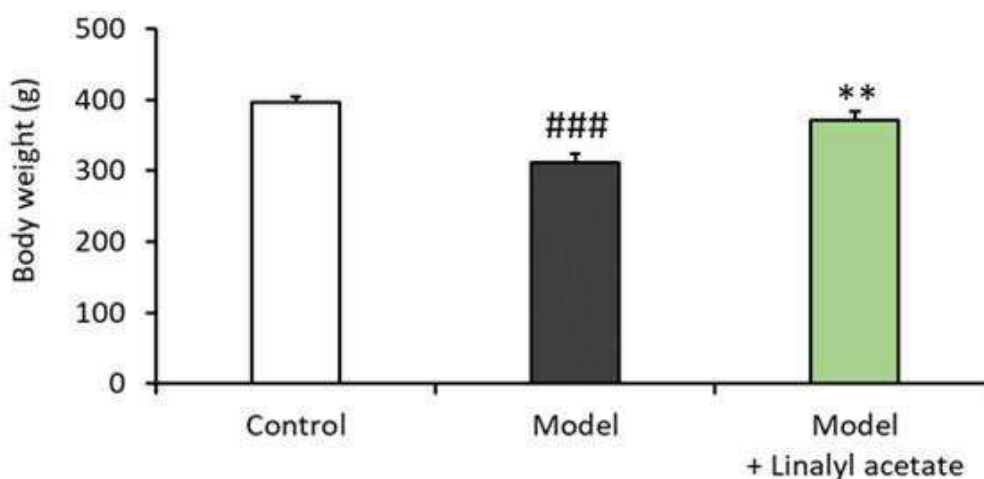
(54) 발명의 명칭 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 식품에 관한 것이다.

본 발명에 따른 리나릴 아세테이트는 혈중 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 수준을 증가시킴으로써 근섬유의 단면적을 증가시키고, 근감소증으로 감소된 체중을 정상화하는 효과가 있는바, 근감소증 등의 근육 감소 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 의약품 및 식품 관련 분야에서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/316 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345316740
과제번호	2018R1D1A1B07050048
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(교육부)(R&D)
연구과제명	장운동과다증을 동반한 만성스트레스로 유발된 고혈압 동물모델에서 방향성 천연물
추출물의 제어기전 연구	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 리나릴 아세테이트가 IGF-1의 수준을 증가시키는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 근감소증은 근위축증 (muscular atrophy), 무용성 근위축(disuse atrophy), 척수성 근위축(spinal muscular amyotrophy), 근이영양증 (dystrophy), 근경직증, 근긴장저하 (muscular hypotonia), 근력약화, 근육 퇴행위축 (muscular dystrophy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수구근근위축 (sphingobulbar muscular atrophy) 및 중증근무력증 (myasthenia gravis)으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 리나릴 아세테이트가 IGF-1의 수준을 증가시키는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 근감소증은 근위축증 (muscular atrophy), 무용성 근위축(disuse atrophy), 척수성 근위축(spinal muscular amyotrophy), 근이영양증 (dystrophy), 근경직증, 근긴장저하 (muscular hypotonia), 근력약화, 근육 퇴행위축 (muscular dystrophy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수구근근위축 (sphingobulbar muscular atrophy) 및 중증근무력증 (myasthenia gravis)으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품.

청구항 8

제5항에 있어서,

식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 식품에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 근감소증(sarcopenia)은 나이가 증가함에 따라 골격근의 근육량과 근력이 감소하는 것을 특징으로 하는 진행성, 전신성 증후군으로 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만, 건강 상태, 생활 습관, 신체 활동, 식이 패턴 등이 위험 인자로 작용한다(Chen et al., 2020, Journal of the American Medical Directors Association, 21:300-307). 예를 들어, 최근 보고에 따르면 류마티스 관절염 환자 중 37.1%가 근감소증을 가지고 있는 것으로 나타났으며(Torri et al., 2019, Modern Rheumatology, 29:589-595), 흡연자는 비흡연자보다 근감소증의 위험이 2.29배 높은 것으로 보고되었다(Tasar et al., 2015, European Geriatric Medicine, 6:214-219). 근감소증은 환자의 경제적인 부담 증가(Bruyere et al., 2019, Maturitas, 119:61-69), 삶의 질 감소(Zhao et al., 2019, Aging Clinical and Experimental Research, 31:5-14), 입원 기간 증가(Khandelwal et al., 2012, The Journal of Nutrition, Health & Aging, 16:732-735.), 심하게는 사망률 증가(De Hoogt, 2018, World Journal of Surgery, 42:1733-1741)에 영향을 미친다.

[0003] 이처럼 근감소증은 전세계적인 공중보건 문제로 대두되고 있으므로 건강한 노년기를 위해 근감소증을 예방하고 치료하기 위한 노력이 많이 이루어지고 있지만, 현재까지 근감소증을 치료하기 위하여 Food and Drug Administration (FDA)에서 승인된 약물은 없다(Christian & Benian et al., 2020, Aging cell, 19:e13223). 또한, 근감소증을 다루기 위한 비약물적인 요법으로 운동과 식이요법이 있으나 연구에 따라 결과가 상이한 실정이다(Cruz-Jentoft & Sayer, 2019, The Lancet, 393:2636-2646).

[0004] 근감소증에는 다양한 분자 기전이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 단백질 전환과 근육 기능을 조절하는 경로 중에서 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1)는 근육의 성장, 분화 및 재생에 핵심적인 역할을 하는 물질이다(Scicchitano et al., 2009, Aging, 1:451-457). IGF-1은 수용체에 작용하여 insulin receptor substrate 1을 인산화하여 PI3K/Akt 경로를 활성화함으로써 단백질 합성을 촉진한다(Ziaaldni et al., 2017, Frontiers in medicine, 4:167). 이와 관련하여 60세 이상의 노인 근감소증 환자에서 부족 골격근의 양은 혈중 IGF-1 수준과 양의 상관관계가 있는 것으로 보고되었고(Bian et al., 2020, BMC musculoskeletal disorders, 21:1-9), 노인 근감소증 환자에서 아미노산의 경구복용은 혈중 IGF-1 수준을 증가시키는 동시에 제지방량을 증가시키는 효과를 보이기도 했다(Solerte et al., 2008, The American Journal of Cardiology, 101:S69-S77). 또한, 노화 마우스의 근육 조직 특이적으로 IGF-1의 아형인 IGF-1Ea, IGF-1Eb 발현을 증가시킨 결과 근육감소와 근력약화가 억제되어 IGF-1이 근육감소증을 예방할 수 있는 유망한 치료제가 될 수 있음을 시사했다(Ascenzi et al., 2019, Aging cell, 18:e12954).

[0005] 한편, 리나릴 아세테이트는 화장품, 샴푸, 비누 및 기타 세면용품, 가정용 세제 등 수 많은 향료 화합물에 사용되는 성분으로 전 세계적으로 연간 1,000톤이 넘게 흔하게 사용되는 물질로서(Letizia et al., 2003, Food and Chemical Toxicology, 41:965-976), 당뇨병 예방 효과(KR 10-2016-0003252), 올메사탄으로 유발된 빈맥의 예방 및 치료 효과(KR 10-2017-0095952), 올메사탄으로 유발된 장운동과다증의 예방 또는 치료 효과(KR 10-2017-0095953), 폐동맥 과다이완 및 고혈압을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환의 예방 또는 치료 효과(KR 10-2020-0033876) 등이 개시된바 있다. 또한, 리나릴 아세테이트는 제2형 당뇨 흰쥐 모델에서 인슐린 저항성 감소를 통한 당뇨 예방 효과(Shin et al., 2020, Life Sciences, 260:118432), 고혈압 관련 허혈성 손상 흰쥐 모델에서 혈관 내피 보호 및 산화적 스트레스 수준 감소 효과(Hsieh et al., 2018, PloS one, 13:e0198082), 진통 효과(Yu et al., 2017, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017) 등이 보고되었다.

[0006] 이처럼, 리나릴 아세테이트의 다양한 약리적 효과들이 보고되고 있으나, 현재까지 근감소증과 관련하여 리나릴 아세테이트의 효능에 대해서는 알려진바 없다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 부작용 없이 근감소증을 치료할 수 있는 새로운 약물을 개발하기 위하여 예의 연구한 결과, 리나릴 아세테이트가 혈중 IGF-1 수준과 근섬유의 단면적을 증가시키고, 근감소증으로 감소된 체중을 정상화시키는 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명은 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0009] 또한, 본 발명은 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품을 제공한다.

발명의 효과

- [0012] 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트는 혈중 인슐린 유사 성장 인자(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 수준을 증가시킴으로써 근섬유의 단면적을 증가시키고, 근감소증으로 감소된 체중을 정상화하는 효과가 있는바, 근감소증 등의 근육 감소 관련 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 의약품 및 식품 관련 분야에서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 체중 차이를 나타낸 것이다. ###P<0.001 vs. Control, **P<0.01 vs. Model.
- 도 2는 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 체중 대비 백색 내장지방 무게 차이를 나타낸 것이다.
- 도 3은 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 체중 대비 비복근 무게 차이를 나타낸 것이다. ##P<0.01, ###P<0.001 vs. Control.
- 도 4는 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 근섬유의 단면적 차이를 나타낸 것이다. ###P<0.001 vs. Control, *P<0.05 vs. Model.
- 도 5는 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 혈중 IGF-1 수준 차이를 나타낸 것이다. ##P<0.01 vs. Control, *P<0.05 vs. Model.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술 분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [0016] 본 발명은 일 관점에서 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0017] 본 발명에서 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 포함하는 산물뿐만 아니라, 특정 성분의 배합에 의해 직접 또는 간접적으로 만들어지는 임의의 산물을 포함하는 것으로 간주된다.
- [0018] 본 발명에 있어서, 상기 리나릴 아세테이트는 IGF-1의 수준을 증가시키는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0019] 본 발명에 있어서, 상기 근감소증은 근위축증(muscular atrophy), 무용성 근위축(disuse atrophy), 척수성 근

위축(spinal muscular amyotrophy), 근이영양증(dystrophy), 근경직증, 근긴장저하(muscular hypotonia), 근력약화, 근육퇴행위축(muscular dystrophy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수구 근위축(sphingobulbar muscular atrophy) 및 중증근무력증(myasthenia gravis)으로 구성된 군에서 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0020] 본 발명에서 사용된 용어 “근감소증(sarcopenia)”이란 다양한 이유로 나타나는 근섬유의 단면적 및 근섬유 수의 감소로 인해 점진적으로 골격근의 근육량이 감소되는 질환을 의미한다. 특히 사지의 근육이 거의 좌우대칭적으로 점점 위축되어 가는 질환의 통칭을 의미하는데, 암, 노화, 신장 질환, 유전성 질환, 다양한 만성질환의 유발시에 수반될 수 있으며, 근위축성 측삭경화증(루게릭병), 척수성 진행성 근위축증 등으로 대표되고 근육이 위축되는 근위축증을 포함한다.
- [0021] 본 발명에서 사용된 용어 “예방”이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여로 근감소증 또는 근육 소모 관련 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0022] 본 발명에서 사용된 용어 “치료”란 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로써, 근감소증 또는 근육 소모 관련 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0023] 상기 근감소증 치료는 근감소증 또는 근육 소모 관련 질환이 발생할 수 있는 임의의 포유 동물에 적용이 가능하며, 그 예로 인간 및 영장류뿐만 아니라, 소, 돼지, 양, 말, 개 및 고양이 등 가축을 제한없이 포함하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0024] 본 발명에서 “투여”는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물들의 투여 경로는 약물이 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비강내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여 등이 될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0025] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 “약제학적으로 유효한 양”이란 의학적인 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명의 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.
- [0026] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.
- [0027] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약학 조성물을 사람을 포함하는 포유동물에 하루 동안 0.0001 내지 100 mg/kg, 보다 바람직하게는 0.1 내지 1 mg/kg으로 투여할 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 내지 3회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 약학 조성물은, 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 근감소증 치료 또는 예방용 약학 조성물의 형태로 제조될 수 있는데, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다.
- [0029] 구체적으로, 상기 약학 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 있다.
- [0030] 본 발명에서, 상기 약학 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 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0031] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 적어도

하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0032] 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 흔히 사용되는 단순희석제인 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.

[0033] 본 발명의 약학 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 멸균 주사용 제제의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예, 트윈 80) 및 현탁화제를 사용하여 본 분야에 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 멸균 주사용액 또는 현탁액(예, 1,3-부탄디올중의 용액)일 수 있다. 허용적으로 사용될 수 있는 비히클 및 용매로는 만니톨, 물, 링겔 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 불휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하여 자극성이 적은 어떠한 불휘발성 오일도 사용할 수 있다. 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체와 같은 지방산이 약제학적으로 허용되는 천연오일(예, 올리브유 또는 피마자유), 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 것과 마찬가지로 주사 제제에 유용하다.

[0034] 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 실온에서 고형이지만 직장 온도에서는 액상인 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

[0035] 본 발명에 따른 의약 조성물의 비경구 투여는 목적하는 치료가 국소 적용으로 접근이 용이한 부위 또는 기관과 관련이 있을 때 특히 유용하다. 피부에 국소적으로 적용하는 경우, 의약 조성물은 담체에 현탁 또는 용해된 활성성분을 함유한 적합한 연고로 제형되어야 한다. 본 발명의 화합물을 국소 투여하기 위한 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 광유, 유동 파라핀, 백색 와셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함된다. 다른 방도로서, 의약 조성물은 담체에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유한 적합한 로션 또는 크림으로 제형될 수 있다. 적합한 담체로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물이 포함된다. 본 발명의 의약 조성물은 또한 직장 좌제에 의해 또한 적합한 관장제로 하루 장관으로 국소 적용할 수 있다. 국소 적용된 경피 패치가 또한 본 발명에 포함된다.

[0036] 본 발명의 의약 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약제의 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조하며 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용율을 증강시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 본 분야에 알려진 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수중의 용액으로서 제조할 수 있다.

[0037] 본 발명의 약학 조성물에 포함된 상기 제제의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 최종 조성물 총중량을 기준으로 00001 내지 50 중량%, 보다 바람직하게는 001 내지 10 중량%의 함량으로 포함할 수 있다.

[0039] 본 발명은 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품에 관한 것이다.

[0040] 본 발명에서 사용된 용어 “개선”이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0041] 본 발명에 있어서, 상기 리나릴 아세테이트는 IGF-1의 수준을 증가시키는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0042] 본 발명에 있어서, 상기 근감소증은 근위축증(muscular atrophy), 무용성 근위축(disuse atrophy), 척수성 근위축(spinal muscular amyotrophy), 근이영양증(dystrophy), 근경직증, 근긴장저하(muscular hypotonia), 근력약화, 근육퇴행위축(muscular dystrophy), 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수근근위축(sphino bulbular muscular atrophy) 및 중증근무력증(myasthenia gravis)으로 구성된 군에서 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0043] 본 발명의 식품은, 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health

food) 및 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함한다. 상기 유형의 건강기능 식품은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.

- [0044] 본 발명의 건강식품은 상기 리나릴 아세테이트를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0045] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0046] 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로 건강식품 중의 상기 리나릴 아세테이트의 양은 전체 식품중량의 0.01 내지 15중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100ml를 기준으로 0.02 내지 5g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 리나릴 아세테이트를 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 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 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연향미제(타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0048] 상기 외에 본 발명의 식품은 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증정제(치즈, 초콜릿 등). 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0049] 그 밖에 본 발명의 리나릴 아세테이트는 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 리나릴 아세테이트 100중량부에 대하여 0~약 20중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0051] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0052] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 근감소증의 예방 또는 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.
- [0053] 본 발명은 또 다른 관점에서, 근감소증의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0054] 본 발명에서 사용된 용어 "개체"란 근감소증이 이미 발병하였거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 조성물을 개체에게 투여함으로써, 상기 질환을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있다.
- [0056] [실시예]
- [0057] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[0059] **실험 동물의 준비 및 리나릴 아세테이트의 예방적 적용**

[0060] 7주령 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rat)를 구입하여 실험하였다. 모든 동물은 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였고, 케이지당 2-4 마리씩 사육하였으며, 12시간 낮/밤 사이클 및 온도 20-25℃를 유지하였다. 실험실 환경에 적응시킨 후 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate)으로 무작위 배정하였다. 흡연은 류마티스 관절염의 주된 위험인자로 알려져 있다. 이에, 류마티스 관절염 군에는 니코틴 0.8 mg/kg을 3주간 복강 내 주사하였고, 22일째에는 니코틴 3 mg/kg을 주사하였다. 대조군에는 같은 용량의 생리식염수를 주사하였다. 또한, 류마티스 관절염은 제2형 콜라겐을 이용하여 기존에 알려진 방법에 따라 유도하였다(Alabarse et al., 2018, Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 9:603-612). 리나릴 아세테이트가 류마티스 관절염군에서 근감소증에 미치는 효과를 평가하기 위하여 리나릴 아세테이트 100 mg/kg를 주 2회 5주간 류마티스 관절염 흰쥐에 복강 내 주사하였다. 이에 반해 대조군(Control)과 류마티스 관절염 군(Model)에는 같은 용량의 polyethyleneglycol을 복강 내 주사하였다.

[0062] **체중 및 백색 내장지방 무게 측정**

[0063] 체중 측정 후 안락사시킨 흰쥐로부터 백색 내장지방 조직(후복막 지방, 장간막 지방, 부고환 지방, 신장 주위 지방)을 적출하였다. 적출 후 즉시 무게를 측정하여 체중(kg) 당 무게로 환산하여 나타내었다.

[0064] 도 1은 니코틴 및 제2형 콜라겐에 의해 유도된 류마티스 관절염 흰 쥐에게 리나릴 아세테이트 100 mg/kg를 처리한 후, 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 체중 차이를 나타낸 것이고, 도 2는 체중 대비 백색 내장지방 무게 차이를 나타낸 것이다.

[0065] 도 1의 결과를 통해 대조군(Control)에 비해 류마티스 관절염 군(Model)에서 체중이 유의미하게 감소하며($P<0.001$), 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate)에서는 리나릴 아세테이트에 의해 감소된 체중이 다시 유의미하게 증가하는 것을 확인하였고($P=0.002$), 도 2의 결과를 통해 체중 대비 백색 내장지방 무게는 군간 차이가 없는 것을 확인하였다.

[0067] **비복근 무게 측정**

[0068] 안락사시킨 흰쥐로부터 비복근을 적출한 즉시 무게를 측정하여 체중(g) 당 무게로 환산하였다.

[0069] 도 3은 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 체중 대비 비복근 무게 차이를 나타낸 것이다.

[0070] 도 3의 결과를 통해, 대조군(Control)에 비해 류마티스 관절염 군(Model)에서 체중 대비 비복근 무게가 유의미하게 감소하며($P<0.001$), 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate)에서는 리나릴 아세테이트에 의해 체중 대비 비복근 무게가 증가하는 경향을 보이는 것을 확인하였다.

[0072] **근섬유 단면적 측정**

[0073] 비복근 조직을 4 % 파라포름알데하이드로 고정시킨 후 파라핀으로 블록화 하였다. 두께 4 μm로 절단된 절편을 hematoxylin and eosin으로 염색한 다음 형광 현미경 (Nikon DS-Ri2, Japan)으로 400배 배율 하에서 관찰하였으며, 근섬유 단면적은 이미지 J 소프트웨어를 사용하여 측정하였다.

[0074] 도 4는 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 근섬유의 단면적 차이를 나타낸 것이다.

[0075] 도 4의 결과를 통해, 대조군(Control)에 비해 류마티스 관절염 군(Model)에서 근섬유 단면적이 유의미하게 감소하며($P<0.001$), 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate)에서는 감소된 근섬유 단면적이 리나릴 아세테이트에 의해 다시 유의미하게 증가하는 것을 확인하였다($P=0.012$).

[0077] **혈중 IGF-1 측정**

[0078] 안락사시킨 흰쥐에서 채취한 혈액을 3,000rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 얻었다. 리나릴 아세테이트가 혈중 IGF-1 수준에 미치는 효과를 평가하기 위하여 IGF-1 ELISA kit (Abcam, UK)를 사용하여 마이크로 플레이트 판독기(BMG Labtech, Germany)를 사용하여 450nm 흡광도에서 혈중 IGF-1 농도를 측정하였다.

[0079] 도 5는 대조군(Control), 류마티스 관절염 군(Model), 및 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate) 사이의 혈중 IGF-1 수준 차이를 나타낸 것이다.

[0080] 도 5의 결과를 통해, 대조군(Control)에 비해 류마티스 관절염 군(Model)에서 혈중 IGF-1 수준이 유의미하게 감소하며($P=0.006$), 리나릴 아세테이트를 처리한 류마티스 관절염 군(Model+Linalyl acetate)에서는 감소된 혈중 IGF-1 수준이 리나릴 아세테이트에 의해 다시 유의미하게 증가하는 것을 확인하였다($P=0.019$).

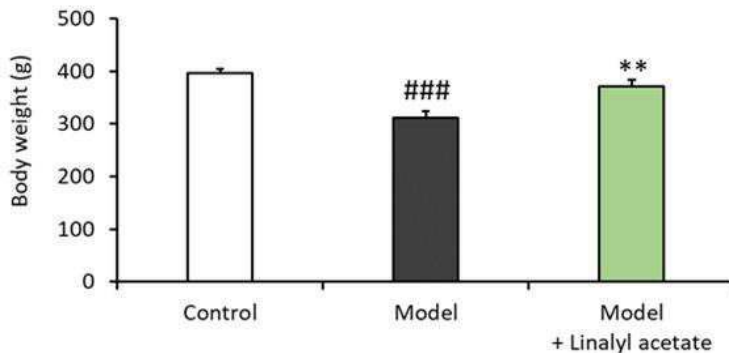
[0082] 통계 분석

[0083] 모든 실험 결과는 ANOVA (one-way analysis of variance) 방법을 이용하여 통계 처리하였고, 유의성이 확인된 경우 LSD (least significant difference) 방법을 활용하여 P -value < 0.05 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 판단하였다.

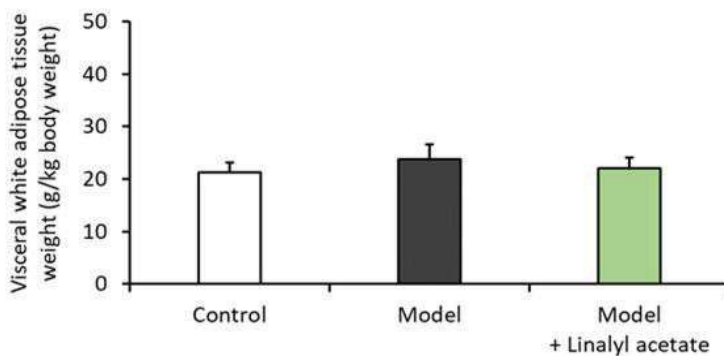
[0085] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시형태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

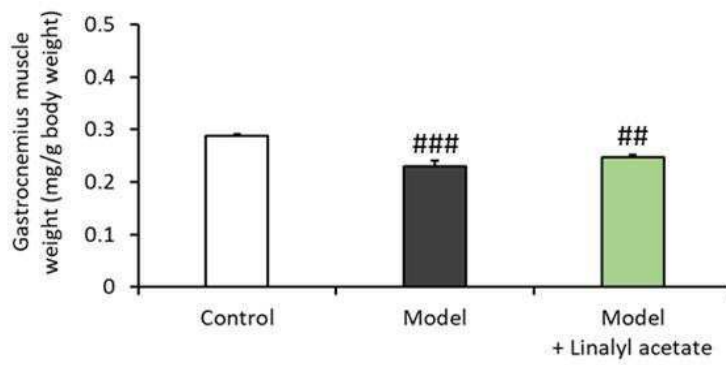
도면1



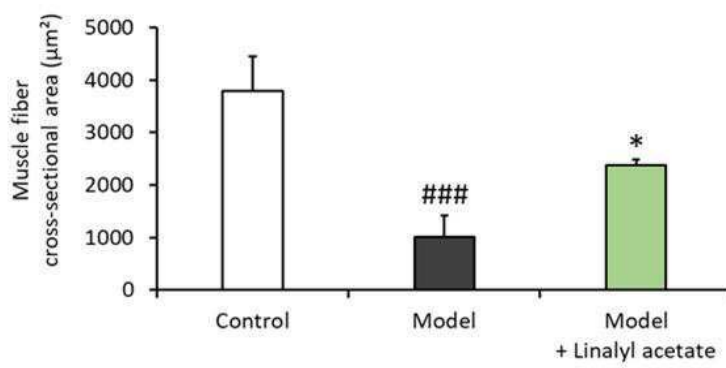
도면2



도면3



도면4



도면5

