



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0105625
(43) 공개일자 2012년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/555 (2006.01) A61K 31/28 (2006.01)

A61K 33/44 (2006.01) A61P 15/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0023155

(22) 출원일자 2011년03월16일

심사청구일자 2012년04월30일

기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지

도

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

최혜선

울산광역시 남구 대학로1번길 18-16, 일와그린빌
라 401호 (무거동)

김운기

울산광역시 남구 대학로 93 (무거동,
울산대학교)

최은경

울산광역시 남구 대학로 93 (무거동,
울산대학교)

(74) 대리인

특허법인 충정

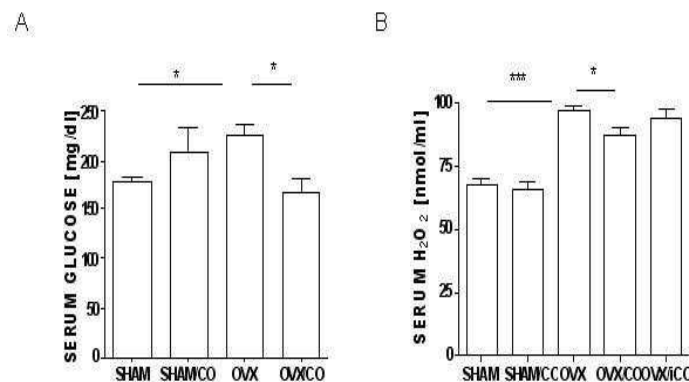
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 일산화탄소는 폐경기로 인해 여성에게 발생하는 증후군인 체중 증가와 활성산소 증가를 감소 또는 개선시킬 수 있는 효과가 있으며, 혈액 내에서 혈당의 증가도 억제하는 활성이 있어 이로 인해 부가적으로 발생할 수 있는 여성 질환을 예방 및 치료할 수 있으므로 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 조성물은 폐경기 증상을 예방, 개선 및 치료하기 위한 용도로 널리 사용할 수 있다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 BRL2009-0087350

부처명 교육과학기술부

연구사업명 기초연구실사업

연구과제명 Meta-inflammation 제어 기전 연구

주관기관 울산대학교

연구기간 2010.03.16 ~ 2011.03.15

특허청구의 범위

청구항 1

일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 일산화탄소 공급체는 CORM2(CO releasing molecular 2)인 것을 특징으로 하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 일산화탄소는 폐경기로 인해 유발되는 체중 증가를 감소시키는 것을 특징으로 하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 일산화탄소는 폐경기로 인해 유발되는 혈당 증가 또는 활성산소의 발생을 감소시키는 것을 특징으로 하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 5

일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 건강기능성 식품.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 일산화탄소 공급체는 CORM2(CO releasing molecular 2)인 것을 특징으로 하는 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 건강기능성 식품.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 폐경기 증상을 효과적으로 개선시킬 수 있는 조성물에 관한 것으로서, 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 과학 기술의 발달로 인간의 평균수명이 점점 연장됨에 따라 노년기에도 건강한 삶을 영위할 수 있는 방법에 관심이 모아지고 있으며, 노년기는 보통 65세 이상을 말하며 이 시기에는 신체적, 정신적 노화현상 즉, 체력과 면역력의 저하가 나타나고 감각기와 신경계의 노화도 동반된다.

[0003] 특히, 여성의 경우 폐경기 이후에 난소폐쇄(follicular atresia)로 인한 난소 기능 부전으로 인해 에스트로겐 합성과 분비가 감소되고, 뇌하수체로부터 분비되는 성선 자극 호르몬 수치의 상승으로 인하여 다양한 질병이 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있으며(Choi Y, Yoon S et al., Korean J. Nutr. 34(3): 322-329, 2001), 폐경으로 인한 에스트로겐 분비 감소는 심혈관질환의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다(Jung K.A. et al., Korean Med. Sci. 17: 307-315, 2002); Lee J.H. et al., Korean J. Nutr. 36(6): 603-612, 2003).

[0004] 또한, 최근연구 결과에 의하면 폐경 후 여성의 경우 여성 호르몬 부족과 다양한 원인에 의해 복부지방 조직이 증가하게 되며 이러한 복부비만은 둔부비만보다 허혈성 심장질환이나 고지혈증의 위험을 더욱 증가시키는 것

으로 보고되고 있으며, (Turcato E. et al., J Intern Med 241(5): 363-372, 1997; Willet W.C. et al., N. Engl. J. Med. 341(6): 427-434, 1999; Lee E.Y. et al., Korean J. Nutr. 37(5): 352-363, 2004), 이러한 복부지방세포는 당불내성(glucose intolerance)에도 영향을 미쳐 체내 당대사와 지질대사에도 영향을 주기 때문에 복부 비만이 혈중 지질농도에 주는 영향도 크므로 이로 인한 각종 질병의 발생 위험이 크다고 보고된 바 있다(Kim S.Y. et al., Korean J. Nutr. 32(6): 713-725, 1999).

[0005] 한편, 이러한 폐경기 증후군의 치료를 위해 가장 널리 사용되고 있는 방법으로 에스트로겐 대체 요법(estrogen replacement therapy)이 사용되고 있으나, 에스트로겐 요법의 경우 유방암과 같은 특정 암의 발생률이 증가되는 부작용이 있고, 또한 특정 자궁암 발생과도 관련이 있다는 내용이 보고되고 있다. 따라서 이러한 부작용을 감소시키기 위해 프로제스틴(progestin)을 이용하는 치료가 사용되고 있으나, 에스트로겐-프로제스틴 투약과 같은 치료를 받은 폐경후 여성들은 자주 불쾌한 자궁내의 출혈을 경험하고 있어 부작용 없이 효과적으로 폐경기 증상을 치료할 수 있는 새로운 치료제의 개발이 시급한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에 본 발명자들은 부작용 없이 폐경기로 인해 발생하는 증상을 효과적으로 억제할 수 있는 연구를 진행하던 중, 일산화탄소가 폐경기의 증상, 구체적으로는 폐경기 후 발생하는 체중증가 및 혈청 내 혈당과 과산화수소의 발생증가를 억제할 수 있다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0007] 따라서 본 발명의 목적은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 또한, 본 발명의 다른 목적은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 건강기능성 식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 일산화탄소 공급체는 CORM2(CO releasing molecular 2)일 수 있다.

[0011] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 일산화탄소는 폐경기로 인해 유발되는 체중 증가를 감소시킬 수 있다.

[0012] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 일산화탄소는 폐경기로 인해 유발되는 혈당의 증가 또는 활성산소의 발생을 감소시킬 수 있다.

[0013] 또한, 본 발명은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 건강기능성 식품을 제공한다.

[0014] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 일산화탄소 공급체는 CORM2(CO releasing molecular 2)일 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 일산화탄소는 폐경기로 인해 여성에게 발생하는 증후군인 체중 증가와 활성산소 증가를 감소 또는 개선시킬 수 있는 효과가 있으며, 혈액 내에서 혈당의 증가도 억제하는 활성이 있어 이로 인해 부가적으로 발생할 수 있는 여성 질환을 예방 및 치료할 수 있으므로 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 조성물은 폐경기 증상을 예방, 개선 및 치료하기 위한 용도로 널리 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 일산화탄소에 의한 폐경기 증상 중 하나인 체중증가 현상을 개선할 수 있는지를 분석한 결과로서, A는 실험군 및 대조군 마우스를 대상으로 증가된 체중의 변화를 측정한 것이고, B는 각 마우스의 내장지방 변화를, C는 피하지방 변화를, D는 사료 섭취량을 측정한 것을 그래프로 나타낸 것이다. 이때, 각 약어의 표현은, S: sham 시술 후 베히클 주입한 군, S/CO: sham 시술 후 CORM2 100ug/mice 주입한 군, OVX: 난소적출 후 베히클 주입한 군, O/iCO: 난소적출 후 iCORM 100 ug/mice 주입한 군, O/CO50: 난소적출 후 CORM2를 50 ug/mice로 주입한 군, O/CO100: 난소적출 후 CORM2를 100 ug/mice로 주입한 군을 나타낸 것이다.

도 2는 각 마우스 군을 대상으로 혈청 내 글루코스의 양(A) 및 과산화수소의 양(B)을 측정하여 비교한 것을 그래프로 나타낸 것이며, 각 실험군의 막대그래프에서 수행한 군의 표기는 도 1의 내용과 동일하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명은 폐경기 증상을 효과적으로 개선시킬 수 있는 신규한 치료제에 관한 것으로서 보다 구체적으로 본 발명은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 함유하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물을 제공함에 그 특징이 있다.
- [0018] 일반적으로 폐경기는 여성에게 있어 월경출혈의 최종 현상으로서 정의된다. 그러나 이 용어는 생식기까지와 월경출혈의 최종 현상을 경과하는 사이의 이행 기간을 포함하여 여성 갱년기의 시기로 언급되는데 통상 사용된다. 또한 이 시기는 폐경기 근처 또는 갱년기로서도 언급되기도 한다. 이러한 시기 동안에는 각종 내분비, 체세포 및 생리적 변화 및 난소 기능의 손실이 점차적으로 진행된다.
- [0019] 또한, 폐경기 근처에서 쇠퇴하는 에스트로겐 수준과 관련된 증상으로는 전신열감 및 발한, 위축질염, 두통, 현기증, 관절통, 불면증, 무감정, 권태, 근육약화, 심계항진 및 분위기 변화, 울병, 기억 및 집중력 저하, 이상감응 및 성적 기능과 관련된 문제와 같은 심리적 증상이 포함되며, 호르몬 분비 이상에 따른 체중증가, 특히 복부비만 증상이 나타나며, 이러한 체중증가는 나아가 연관된 다른 많은 질병을 초래하게 된다.
- [0020] 따라서 폐경기 증상으로 발병하는 복부비만을 예방할 수 있다면 이로 인한 각종 질병을 미리 예방할 수 있으므로, 체중증가 예방은 그 중요도가 크다고 할 수 있다.
- [0021] 뿐만 아니라 폐경기 때에는 에스트로겐 호르몬의 감소 또는 결핍으로 인해 활성산소종이 발생하며 산화 방어능력이 감소되어 산화적 스트레스가 유발된다. 따라서 산화적 스트레스를 감소시키는 것 또한 폐경기 증상을 예방할 수 있는 한 방법이다.
- [0022] 한편, 일산화탄소(CO)는 생물에서 독성 및 치사율을 갖는 기체 분자로 알려져 있다(Haldane, *Biochem. J.* 21: 1068-1075; 및 Chance 등, 1970, *Ann. NY Acad Sci.* 174: 193-204). 그러나 최근 보고되고 있는 자료들에 의하면, 일산화탄소가 세포내 및 생물학적 과정에서 여러 반응에 조절 인자로서 작용하며, 특히 뉴런 전송을 매개하고(Verma 등, supra 및 Xhuo 등, *Science* 260: 1946-1950), 혈관운동 긴장을 조절하는 등(Morita & Kourembanas, 1995, *J. Clin. Invest.* 96: 2676-2682.; Morita 등, 1995 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: -1479; 및 Goda 등, 1998, *J. Clin. Inv.* 101: 604-12)의 역할을 담당하는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 이러한 일산화탄소에 대한 생체 내에서의 생리학적 활성에 대한 연구가 현재 활발히 진행되고 있는데, 본 발명에서는 이러한 일산화탄소가 폐경기 증상, 구체적으로 체중증가 및 활성산소를 효과적으로 억제할 수 있다는 사실을 확인함으로써 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 폐경기 증상을 개선하는 용도로 사용할 수 있음을 최초로 규명하였다.
- [0023] 본 발명의 일실시예에 따르면, 폐경기 증상을 갖는 동물모델을 만들기 위해 마우스의 난소를 적출한 후, 일산화탄소를 발생시키는 CORM2을 복막내 주입시킨 군과, 일산화탄소를 발생하지 않는 iCORM2를 주입시킨 군을 아무 처리하지 않은 군(정상 마우스군) 및 아무처리하지 않은 군에 CORM2을 주입한 군을 대상으로 각 마우스의 체중변화, 피하지방 및 내장지방을 측정하였다.
- [0024] 그 결과, 정상 마우스군에 비해 난소를 적출한 마우스의 경우, 두 마우스 군의 섭취 사료의 양이 동일함에도 불구하고 체중이 현저하게 증가하는 것으로 나타났고, 특히 피하지방 및 내장지방의 증가가 매우 뚜렷하게 증가하는 것으로 나타났다. 반면, 난소적출된 마우스에 일산화탄소 공급체인 CORM2를 주입한 군의 경우 난소적출에 따른 체중증가가 감소되는 것으로 나타났고, 내장 및 피하지방의 감소가 현저하게 나타났다. 뿐만 아니라, 주입한 CORM2의 양에 비례하여 지방 감소 효과가 있는 것으로 확인되었다(도 1 참조).
- [0025] 이러한 결과를 통해 본 발명자들은 본 발명에 따른 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체는 폐경기로 인해 유발되는 체중의 증가를 효과적으로 억제할 수 있다는 사실을 알 수 있었다.
- [0026] 또한, 본 발명의 다른 일실시예에 따르면, 폐경기 증상 중 하나인 산소스트레스를 일산화탄소가 억제하는 활성이 있는지를 조사하기 위해 난소 적출된 마우스 및 정상 마우스로부터 각각 내장 지방 및 경골(tibiae)를 각각 분리한 후, CORM2를 처리한 다음 일정시간 후에 CORM2를 처리하지 않은 대조군(vehicle를 처리한 군)과 활성산소인 과산화수소의 발생 정도를 Amplex Red hydrogen peroxide 분석 키트를 사용하여 측정하였다.
- [0027] 그 결과, 정상 마우스 군에 비해 난소 적출된 폐경기 마우스는 혈청 내에서 과산화수소의 생성이 현저히 증가하는 것으로 나타났으며, 반면 난소 적출된 마우스에 CORM2를 주입시킨 군에서는 난소 적출로 인해 증가된 과

산화수소의 양이 감소된 것으로 나타났다(도 2 참조).

- [0028] 따라서 이러한 결과를 통해 본 발명자들은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 폐경기로 인한 산화적스트레스를 감소시킬 수 있다는 사실을 알 수 있었다.
- [0029] 나아가 본 발명의 다른 일실시예에 따르면, 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체가 폐경기로 인해 발생하는 대사 조절 이상에 따른 혈액 내 혈당도 조절할 수 있는 작용을 하는지 조사하기 위해서, 정상마우스(sham), 정상마우스에 CORM2를 주입시킨 마우스, 난소 적출된 마우스 및 난소 적출된 마우스에 CORM2를 주입시킨 마우스 각각을 대상으로 혈액을 채취한 후, 혈청 내 글루코스의 양을 측정하였다.
- [0030] 그 결과, 정상마우스에 비해 난소적출된 마우스는 혈청 내 글루코스의 양이 증가하는 것으로 나타난 반면, 난소 적출된 마우스에 CORM2를 주입시킨 마우스에서는 글루코스의 양이 정상 마우스와 거의 유사한 수준인 것으로 나타났다.
- [0031] 이러한 결과를 통해 본 발명자들은 일산화탄소 및 일산화탄소 공급체는 폐경기로 인한 체내 대사조절의 이상도 정상으로 회복시킬 수 있다는 것을 알 수 있었으며, 특히 혈당을 조절할 수 있는 작용을 하는 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 증진시킬 수 있다는 것을 알 수 있었다.
- [0032] 그러므로 본 발명은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.
- [0033] 본 발명에서 상기 “일산화탄소(CO)”는 액체 형태로 압출된 또는 수용액에 용해된 기체상인 분자 일산화탄소로 정의할 수 있으며, “일산화탄소를 포함하는 조성물”은 이를 필요로 하는 개체에 처리 또는 투여되어질 수 있는 일산화탄소를 함유하는 기체 또는 액체 조성물을 말한다.
- [0034] 또한, 본 발명의 조성물에 포함되는 유효성분은 일산화탄소 이외에도 일산화탄소 공급체를 포함한다.
- [0035] 본 발명에서 사용할 수 있는 상기 일산화탄소 공급체는 이에 제한되지는 않으나, RuCO(Ruthenium Carbon Monoxide), CORM-1(Mn_2CO_{10} :manganese decacarbonyl), CORM-2, CORM-3($Ru(CO)(3)Cl(glycinate)$) 및 CORM-Al(sodium boranocarbonate)으로 이루어진 군 중에서 선택된 것일 수 있고, 바람직하게는 CORM2(CO releasing molecular 2)일 수 있다.
- [0036] 또한, 상기 '치료'란, 달리 언급되지 않는 한, 상기 용어가 적용되는 질환 또는 질병, 또는 상기 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미하며, 본원에서 사용된 상기 '치료'란 용어는 '치료하는'이 상기와 같이 정의될 때 치료하는 행위를 말한다. 따라서 포유동물에 있어서 폐경기 증상의 "치료" 또는 "치료요법"은 하기의 하나 이상을 포함할 수 있다:
- [0037] (1) 폐경기 증상의 성장을 저해함, 즉, 그 발달을 저지시킴,
- [0038] (2) 폐경기 증상의 확산을 예방함,
- [0039] (3) 폐경기 증상의 경감시킴.
- [0040] (4) 폐경기 증상의 재발을 예방함, 및
- [0041] (5) 폐경기 증상의 증상을 완화함(palliating)
- [0042] 본 발명에서 상기 “폐경기 증상”이란 난소의 노화로 인하여 에스트로겐의 분비가 감소됨에 따라 폐경을 전후로 걸쳐 여성에게 나타나는 증상을 말하며, 이러한 증상으로는 피로, 흥분, 불면, 집중력 저하, 우울증, 기억 상실, 두통, 근심, 신경과민, 소심증, 안면홍조, 현기증, 감각이상, 심계항진, 빈맥, 메스꺼움, 변비, 설사, 관절통, 근육통, 수족 냉증, 체중 증가, 골다공증 및 심장병, 고혈압, 뇌졸중 등과 같은 심혈관계의 이상현상 등을 포함할 수 있다(Kalin MF & Zumoff B., *Steroids*, 55, 330-352, 1990).
- [0043] 본 발명에 따른 상기 폐경기 증상의 예방 또는 치료용 조성물은 약학적으로 유효한 양의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 폐경기 증상을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다.
- [0044] 약학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여용 담체는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 또한, 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있으며,

안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그 밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).

[0045] 본 발명의 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들면, 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구적인 투여방법으로는 이에 한정되지는 않으나, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장내 투여일 수 있다.

[0046] 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화 할 수 있다.

[0047] 경구 투여용 제제의 경우에 본 발명의 조성물은 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 젤제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액 등으로 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제형화될 수 있다. 예를 들어, 경구용 제제는 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다. 적합한 부형제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 및 말티톨 등을 포함하는 당류와 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분 등을 포함하는 전분류, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 포함하는 셀룰로오스류, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 충전제가 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 붕해제로 첨가할 수 있다. 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 항응집제, 율활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0048] 비경구 투여용 제제의 경우에는 주사제, 크림제, 로션제, 외용연고제, 오일제, 보습제, 젤제, 에어로졸 및 비강 흡입제의 형태로 당업계에 공지된 방법으로 제형화할 수 있다. 이들 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.

[0049] 또한, 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체의 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. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 바람직하게 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체의 바람직한 전체 용량은 1일당 환자 체중 1 kg 당 약 0.01 μg 내지 1,000 mg, 가장 바람직하게는 0.1 μg 내지 100 mg일 수 있다. 그러나 상기 용량은 약학적 조성물의 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설율 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 본 발명의 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체의 폐경기 증상 예방 또는 치료제로서의 특정한 용도에 따른 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[0050] 나아가 본 발명에 따른 상기 조성물은 폐경기의 증상을 개선 및 예방할 수 있는 식품용 조성물로 사용될 수 있다.

[0051] 따라서 본 발명은 일산화탄소 또는 일산화탄소 공급체를 유효성분으로 포함하는 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 식품용 조성물을 제공할 수 있다.

[0052] 그러므로 본 발명의 폐경기 증상의 개선 또는 예방을 위한 식품용 조성물은 폐경기 증상의 예방 및 개선에 효과가 있는 식품, 예컨대, 식품의 주원료, 부원료, 식품 첨가제, 기능성 식품 또는 음료로 용이하게 활용할 수 있다.

[0053] 본원에서 상기 “식품”이란, 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 식품, 식품 첨가제, 기능성 식품 및 음료를 모두 포함하는 것을 말한다.

[0054] 본원발명에 따른 폐경기 증상의 예방 또는 개선용 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 기능성 식품 등이 있다. 추가로, 본원발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영, 유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 묵류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 빵류, 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예, 스낵류), 캔디류, 초코렛류, 껌

류, 아이스크림류, 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과일 음료, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예, 라면 스프 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 식품, 음료 또는 식품첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.

[0055] 또한, 상기 “기능성 식품”이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지 및 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미하며, 구체적으로는 건강 기능성 식품일 수 있다. 상기 기능성 식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 기능성 식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.

[0056] 또한, 본원발명에서 상기 “음료”란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 기능성 음료를 포함한다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 폐경기 증상의 예방 및 개선용 조성물을 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0057] 나아가 상기 기술한 것 이외에 본원발명의 폐경기 증상의 예방 및 개선용 조성물을 함유하는 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있으며, 상기 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0058] 본원발명의 폐경기 증상의 예방 및 개선용 조성물을 함유하는 식품에 있어서, 상기 본 발명에 따른 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.001중량% 내지 90중량%로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 0.1중량% 내지 40중량%로 포함할 수 있고, 음료의 경우, 100ml를 기준으로 0.001g 내지 2g, 바람직하게는 0.01g 내지 0.1g의 비율로 포함할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에 한정되는 것은 아니다.

[0059]

[0060] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0061] <실시예 1>

[0062] 난소적출된 마우스에서 일산화탄소에 의한 폐경기 개선 효과

[0063] <1-1> 마우스 준비

[0064] 본 발명자들은 일산화탄소가 폐경기 질환의 증상을 개선시킬 수 있는지 확인하기 위해, 폐경기의 증상이 나타나는 마우스 모델을 제조하기 위해 난소적출된 마우스를 제조하였다. 이러한 마우스 모델을 위해 6주령의 C57BL/6J(B/6) 마우스를 대상으로 수술(난소절제술)후 2일째에 CORM2(5mg/kg), 일산화탄소를 발생하지 않는 iCORM2(5mg/kg), 및 베헤클(대조군)을 복막에 각각 주입시키고 8주 동안 사육하였다. 또한, 상기 각 마우스들은 8주 동안 비정제된 사료를 칼슘(1.75%, w/w)과 함께 섭취시켰다. 또한 모든 마우스들을 대상으로 하는 실험들은 동물보호협회, 울산대학교 협회 및 번역조절 리서치 센터에서 승인된 방법에 따라 수행하였다.

[0065] <1-2> 체중측정

[0066] 상기 <1-1>에서 준비된 각 마우스들을 대상을 체중을 측정하였는데, 각 마우스들을 죽일 때 피하 및 내장지방은 복강내, 복막외 및 골반내 지방조직을 각각 분리하여 각 마우스 별로 측정하였다.

[0067] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 모든 마우스들에게 동일량을 사료를 섭취시켰음에도 불구하고 대조군 마우스에 비해 난소 적출된 마우스의 경우 체중이 증가하는 것으로 나타났고, 피하 및 내장 지방 역시 증가하는

것으로 나타났다. 반면, 난소적출된 마우스들에게 일산화탄소를 주입시킨 결과, 주입시킨 일산화탄소의 농도와 비례하게 체중이 감소되는 것으로 나타났으며, 일산화탄소를 발생하지 않는 iCORM2(5mg/kg)를 처리한 군의 경우 체중 감소효과가 없는 것으로 나타났다.

[0068] 따라서 상기 결과를 통해 본 발명자들은 일산화탄소가 폐경기의 증상 중 하나인 체중증가 효과를 감소시키는 효과가 있다는 사실을 확인함에 따라 일산화탄소를 폐경기 증상의 개선 및 치료제로 사용할 수 있다는 사실을 알 수 있었다.

[0069] **<1-3> 혈청 내 과산화수소 및 혈당에 미치는 영향 분석**

[0070] 또한, 본 발명자들은 난소가 적출된 마우스를 대상으로 폐경기 증상으로 인한 혈청내 증가된 과산화수소와 혈당의 레벨을 조절할 수 있는 효과가 있는지 분석하고자, 상기 <1-1>에서 준비된 각 마우스를 대상으로 마우스들의 꼬리 정맥으로부터 혈액을 수득하였고, 혈당의 모니터링은 혈액 글루코스 모니터링 시스템(i-SENS, Inc., Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였으며, 혈청 내 과산화수소의 측정은 Amplex Red 과산화수소 분석 키트(인비트로젠)를 사용하여 측정하였다.

[0071] 보다 상세히 상기 과산화수소 분석을 위해 8주 동안 CORM2 또는 베히클을 처리한 난소적출된 마우스 및 난소적출되지 않은 샴(sham) 마우스로부터 내장 지방 및 정강이 뼈를 각각 절개한 다음, 145mM NaCl, 5.7mM sodium phosphate, 4.86mM KCl, 0.54mM CaCl₂, 1.22mM MgSO₄ 및 5.5mM 글루코스(pH 7.4)가 함유된 Krebs-Ringer phosphate 버퍼 용액 상에 위치시킨 후, 내장 지방 및 정강이 뼈(경골)를 2mm의 크기로 절단한 다음 37℃에서 90분 동안 배양시켰다. 이후 상기 조직으로부터 발생하는 과산화수소의 양을 Amplex Red 과산화수소 분석 키트를 사용하여 측정하였다.

[0072] 또한, 본 발명에 따른 실시예들의 결과들은 모두 $\pm$ SEM으로 표현하였으며, Student's t-test는 각 샘플의 차이를 측정하는데 사용하였고, 각 실험군의 차이는 two-way ANOVA에 의해 분석하였으며 Bonferroni posstest에 의해 수행하였다. 또한 P밸류 값이 0.05 미만인 것을 통계상 유의있는 것으로 분석하였다.

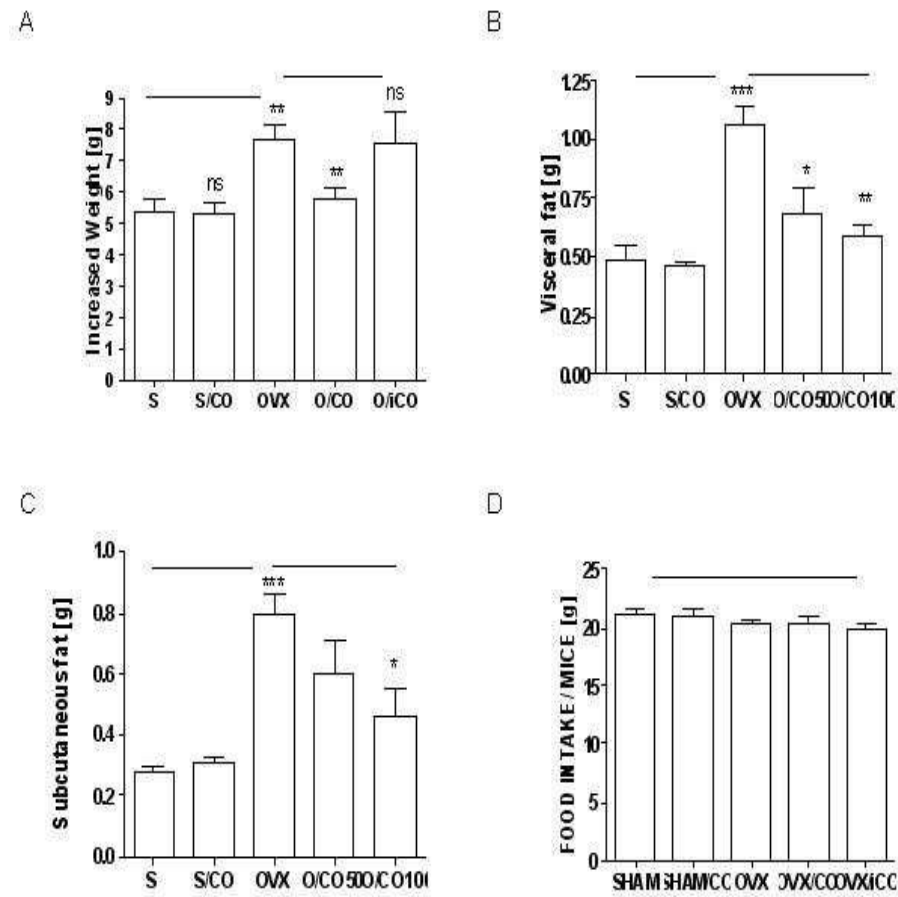
[0073] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 대조군 마우스에 비해 난소 적출된 마우스의 경우 혈청 내 혈당 및 과산화수소의 양이 현저하게 증가하는 것으로 나타난 반면, 일산화탄소를 투여한 군의 경우 혈청 내 글루코스의 양이 정상과 동일한 수준으로 감소되는 결과를 나타내었고, 과산화수소 역시 일산화탄소의 투여로 인해 감소됨을 확인할 수 있었다.

[0074] 이로써 본 발명자들은 일산화탄소가 폐경기로 인해 유발되는 혈청 내 혈당의 증가 및 과산화수소의 증가를 감소시킬 수 있다는 사실을 통해 일산화탄소를 폐경기 증상을 개선시킬 수 있는 치료제로 유용하게 사용 가능함을 알 수 있었다.

[0075] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1



도면2

