

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

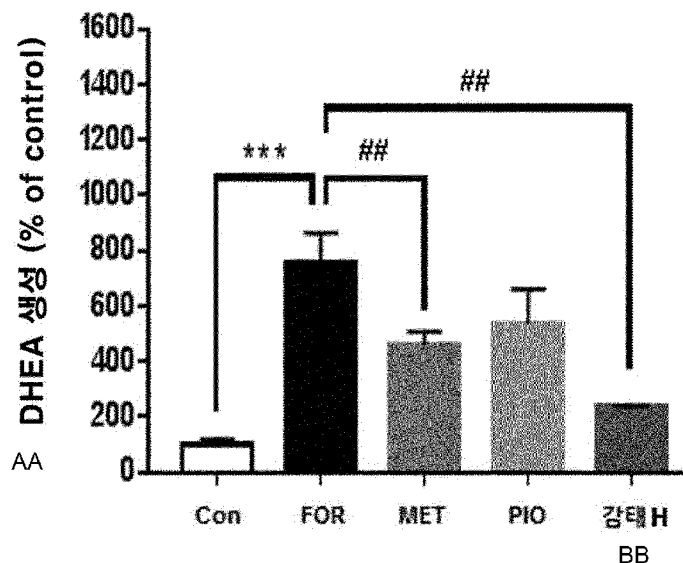
(43) 국제공개일
2018년 10월 18일 (18.10.2018) WIPO | PCT

WO 2018/190630 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 36/03 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/004237
- (22) 국제출원일: 2018년 4월 11일 (11.04.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2017-0048334 2017년 4월 14일 (14.04.2017) KR
- (71) 출원인: 한국 한의학 연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 이혜원 (LEE, Hye Won); 34053 대전시 유성구 전민로 71, 102동 803호, Daejeon (KR). 고병섭 (KO, Byoung Seob); 06276 서울시 강남구 선릉로 221, 103동 1302호, Seoul (KR). 양현 (YANG, Hyun); 32825 충청남도 계룡시 장안로 75, 108동 1002호, Chungcheongnam-do (KR). 편보경 (PYUN, Bo-Jeong); 34052 대전시 유성구 전민로 46, 303호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 최규환 (CHOI, Kyu Whan); 35209 대전시 서구 한밭대로 745, 12층 그린국제특허법률사무소, Daejeon (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING, AMELIORATING OR TREATING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME-RELATED DISEASES COMPRISING *ECKLONIA CAVA* EXTRACT AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물



AA ... DHEA production (% of control)
BB ... *Ecklonia cava* H

(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing, ameliorating or treating polycystic ovary syndrome-related diseases comprising an *Ecklonia cava* extract as an active ingredient. The *Ecklonia cava* extract, which is an active ingredient of the present invention, has an activity of regulating the production of androgen dehydroepiandrosterone (DHEA), an effect of reducing the luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio in the blood, an effect of increasing follicular stimulating hormone in the blood, and an effect of reducing blood testosterone and the number of ovarian follicular cysts. Therefore, the *Ecklonia cava* extract can be effectively used for preventing, ameliorating or treating one or more diseases selected from hyperandrogenism, amenorrhea,

[다음 쪽 계속]

SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

hypomenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, premature menopause, infertility, ovarian failure, and endometriosis, which are polycystic ovary syndrome-related diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 유효성분인 감태 추출물은 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone)의 생성 조절 활성이 있으며, 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone)의 생성 조절 활성이 있으며, 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율 감소 효과, 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone) 증가 효과, 혈중 테스토스테론(testosterone) 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 감소 효과가 있으므로, 다낭성 난소 증후군 관련 질환인 고안드로겐 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임, 난소부전 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상의 질환 예방, 개선 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 다낭성 난소 증후군은 가임 여성의 4~12%가 영향을 받고 있는 내분비대사 질환이다. 1990년 미국 국립보건원(National Institutes of Health)에서 제시한 다낭성 난소 증후군의 진단 기준은 만성 무배란 및 임상적 또는 생화학적 고안드로겐혈증의 두 가지 모두를 요구한다. 반면 2003년 개정된 유럽/미국 생식내분비학회 연합의 진단 기준은 만성 무배란, 임상적 또는 생화학적 고안드로겐혈증, 그리고 커진 난소의 가장자리를 따라 10여 개의 작은 난포가 염주모양을 하고 있는 양상의 세 가지 기준 중에서 두 가지 이상을 만족하는 경우에 다낭성 난소 증후군으로 정의하고 있다.
- [3] 아직 다낭성 난소 증후군의 발병 원인은 명확히 밝혀지지 않고 있다. 다른 복합성 질환들과 마찬가지로 다낭성 난소 증후군의 발병에도 유전적 인자 및 환경적 인자가 모두 작용하는 것으로 여겨진다. 연구의 기법이 발달해 가면서 일차적 병태 생리의 초점은 난소에서 시상하부-뇌하수체 축으로 옮겨갔고, 이후 인슐린 작용의 결함 쪽으로 옮겨가고 있는 추세이다. 다양한 유전학적 요인과 다낭성 난소 증후군의 연관성에 관한 연구 결과들이 보고되고 있지만, 아직까지 임상적으로 적용 가능한 유전학적 검사는 없는 상태이다.
- [4] 다낭성 난소 증후군의 증상으로는 (1) 희발월경(oligomenorrhea)이나 무월경(amenorrhea), (2) 안드로겐과다혈증(hyperandrogenism) 및/또는 남성호르몬과다증(hyperandrogenemia), (3) 형태학적인 다낭(polycystic ovary morphology)이다. 이외에도 나이와 몸무게를 대상으로 한 조사를 토대로 살펴보면 대조군과 비교해서 약 50%의 다낭성 난소 증후군 여성에게서 혈청 내 황체형성 호르몬의 과분비(luteinizing hormone(LH) hypersecretion), 인슐린 저항성(insulin resistance), 및 보상적 고인슐린혈증(compensatory hyperinsulinemia) 등의 생화학적 특징이 공통적으로 나타난다.
- [5] 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 일례로, 난소 부전증(premature ovarian failure)은 난소기능이 정상적으로 작용하지 않는 경우에 발생하는 것으로서 배란성 주기 부정증(不整症), 황체 기능 부전증, 무배란성 주기 부정증으로 분류한다. 무배란성 주기증은 사춘기, 갱년기에서는 생리적으로도 나타나지만 성숙부인에서는 불임이 된다. 황체 기능 부전증은 황체 기능의 퇴행이 빨라, 불임과 유산의 원인이 된다. 배란성 주기 부정증은 주기의 길이에만 이상이기

때문에 난포기의 길이의 이상 때문으로 보고 있다. 이러한 난소 부전증은 기본적으로 연령이 많아져 폐경이 될 시기가 오면 폐경기 증상으로 나타날 수도 있지만 비정상적으로 40세 미만에서 이러한 증상이 나타나 임신에 어려움이 발생하기도 한다. 이러한 상태에서 증상이 더 악화되면 조기폐경으로 이어지게 된다.

- [6] 또한, 난소 기능의 감소로 야기된 시상하부-뇌하수체-난소로 이어지는 성선축의 기능 실조가 원인이 되고 이로 인하여 성호르몬, 지질 및 심혈관계 대사, 골대사, 기억 작용 등의 신체 및 정신적인 변화가 나타난다. 갱년기의 시작은 폐경과 더불어 시작되며 폐경기 여성은 호르몬 불균형과 칼슘 결핍 및 체내 산화적 스트레스 증가로 여러 질병의 위험에 처하게 된다. 즉, 폐경기의 에스트로겐 변화로 관상동맥 질환, 골다공증, 알츠하이머 등 질환의 발병률은 급증하게 되고, 특히 폐경기 이후 에스트로겐 감소는 급속한 골 손실을 초래하게 된다.

- [7] 한편, 감태는 미역과에 속하는 해조류로서 우리나라 동해 남부와 제주도를 포함한 남해안 일대에 서식한다. 감태에는 바다식물의 폴리페놀(polyphenol)이라는 플로로타닌(phlorotannin)이 많이 함유되어 있다. 특히 최근 노화를 비롯한 여러 가지 성인병의 원인이 free-radical에 의한 산화임이 밝혀지면서, 플로로타닌(phlorotannin)과 같은 강한 항산화 활성 물질을 다량 함유한 감태가 새로운 기능성 소재로서 주목을 받고 있다. 감태에는 플로로타닌(phlorotannin) 외에도 알파-토코페롤과 같은 항산화물질도 함유되어 있다. 감태의 생리활성 성분과 이의 이용에 대한 연구가 진행되고 있다. 김진아, 이종미 등은 연구 논문 (Kim et al., Food Sci. Biotechnol. 2004. Vol 13, 페이지 476-480)에 감태 phlorotannin의 항산화 활성과 미백효과 등에 대하여 개시하고 있고, 또 다른 연구논문 (김진아 등. 대한가정학회지, 2004. Vol. 42. No. 5, 페이지 193-203)에 열처리 또는 추출 방법에 의한 항산화효능 효과에 대한 연구도 보고된 바 있다.

- [8] 본 발명의 감태 추출물의 의약 용도에 관한 종래기술로는 한국공개특허 제2013-0028261호에 감태 추출물을 유효성분으로 함유하는 파킨슨 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 기술이 알려져 있으나, 본 발명의 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대해서는 알려진 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하고, 본 발명의 유효성분인 감태 추출물은 안드로젠 DHEA(Dehydroepiandrosterone)의 생성 조절 활성이 있으며, 혈중

황체형성호르몬(luteinizing hormone)/난포자극호르몬 비율 감소 효과, 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone) 증가 효과, 혈중 테스토스테론(testosterone) 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 감소 효과가 있다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

- [10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [11] 또한, 본 발명은 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [12] 본 발명은 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 유효성분인 감태 추출물은 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone)의 생성 조절 활성이 있으며, 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율 감소 효과, 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone) 증가 효과, 혈중 테스토스테론(testosterone) 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 감소 효과가 있으므로, 다낭성 난소 증후군 관련 질환인 고안드로겐 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임, 난소부전 및 자궁내막증 등의 관련 의약품 또는 건강기능식품 산업에 널리 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 인간 부신 세포주(H295R)을 이용한 본 발명에 따른 감태 물 추출물(감태 H)의 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone) 생성 조절 효과를 확인한 결과이다. Con은 대조군로서, 아무것도 처리하지 않은 세포이고, FOR은 안드로겐의 과다 분비를 유도하기 위해 10 μ M의 포스콜린(Forskolin)을 처리한 세포군이며, MET는 1mM의 메트포르민(metformin)을 처리한 양성대조군의 세포이고, PIO는 10 μ M의 피오글리타존(pioglitazone)을 처리한 양성대조군의 세포이다. ***은 Con에 비해 포스콜린을 처리한 세포에서 안드로겐 DHEA 생성이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, $p < 0.001$ 임을 의미하며, ##는 포스콜린 처리에 의해 증가된 안드로겐 DHEA가 본 발명의 감태 추출물의 처리에 의해 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p < 0.01$ 이다.
- [14] 도 2는 본 발명의 감태 추출물의 인간 부신 세포주(H295R)을 이용한 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone)의 생성에 관여하는 단백질의 발현량을 웨스턴 블랏으로 확인한 결과이다.
- [15] 도 3은 본 발명에 따른 감태 추출물을 PCOS 동물모델에 투여하여, 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율의 감소 효과를 확인한 것이다. CON은

음성 대조군으로서 정상군이며, PCOS는 레트로졸(letrozole)을 투여하여 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율을 비정상적으로 증가시킨 PCOS군이며, PCOS+EC500은 레트로졸(letrozole) 및 감태 추출물의 투여군이고, PCOS+positive는 총 실험기간 4주 중, 전반부 2주 동안 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 투여 및 0.1mg/kg/BW 서방형 제형 삽입하고, 후반부 2주 동안은 레트로졸(letrozole)의 투여를 제외한 자연회복군으로 양성대조군이다. *은 CON에 비해 레트로졸(letrozole)을 투여한 군에서 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, $p<0.05$ 임을 의미하며; #은 레트로졸(letrozole) 투여군 대비 레트로졸(letrozole) 및 감태 추출물의 투여군, 또는 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군의 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, #는 $p<0.05$ 이다.

- [16] 도 4는 본 발명에 따른 감태 추출물을 PCOS 동물모델에 투여하여, 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)의 증가를 확인한 것이다. CON은 음성대조군으로서 정상군이며, PCOS는 레트로졸(letrozole)을 투여하여 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)을 비정상적으로 감소시킨 PCOS군이며, PCOS+EC500은 레트로졸(letrozole) 및 감태 추출물의 투여군이고, PCOS+positive는 총 실험기간 4주 중, 전반부 2주 동안 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 투여 및 0.1mg/kg/BW 서방형 제형 삽입하고, 후반부 2주 동안은 레트로졸(letrozole)의 투여를 제외한 자연회복군으로 양성대조군이다. *은 CON에 비해 레트로졸(letrozole)을 투여한 군에서 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p<0.05$ 임을 의미하며, #은 레트로졸(letrozole) 투여군 대비 레트로졸(letrozole) 및 본 발명의 감태 추출물의 투여군 또는 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군의 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, #는 $p<0.05$ 이다.

- [17] 도 5는 본 발명에 따른 감태 추출물을 PCOS 동물모델에 투여하여, 테스토테론(testosterone) 감소 효과를 확인한 것이다. CON은 음성대조군으로서 정상군이며, PCOS는 레트로졸(letrozole)을 투여하여 테스토테론(testosterone)을 비정상적으로 증가시킨 PCOS군이며, PCOS+EC500은 레트로졸(letrozole) 및 감태 추출물의 투여군이고, PCOS+positive는 총 실험기간 4주 중, 전반부 2주 동안 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 투여 및 0.1mg/kg/BW 서방형 제형 삽입하고, 후반부 2주 동안은 레트로졸(letrozole)의 투여를 제외한 자연회복군으로 양성대조군이다. *은 CON에 비해 레트로졸(letrozole)을 투여한 군에서 테스토테론(testosterone)이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, $p<0.05$ 임을 의미하며, #은 레트로졸(letrozole) 투여군 대비 레트로졸(letrozole) 및 본 발명의 감태 추출물의 투여군 또는 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군의

테스트스테론(testosterone)이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, #는 $p<0.05$ 이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [18] 본 발명은 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [19] 상기 감태 추출물은 하기의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있으나, 이에 한정하지 않는다:
 - [20] (1) 감태에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
 - [21] (2) 단계 (1)의 추출물을 여과하는 단계; 및
 - [22] (3) 단계 (2)의 여과한 추출물을 농축하고 건조하여 추출물을 제조하는 단계.
- [23] 상기 단계 (1)에서 추출용매는 물, $C_1 \sim C_4$ 의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물 중에서 선택하는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 물이지만 이에 한정하지 않는다.
- [24] 상기 제조방법에 있어서, 추출방법은 여과법, 열수 추출, 침지 추출, 환류 냉각 추출 및 초음파 추출 등의 당 업계에 공지된 모든 통상적인 방법을 이용할 수 있다. 상기 추출용매는 건조된 감태 중량의 1~20배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 5~15배 첨가하는 것이고, 더욱더 바람직하게는 10배 첨가하는 것이다. 추출온도는 60~100°C인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 1~48시간인 것이 바람직하며, 1~24시간이 더욱 바람직하고, 3시간이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 상기 방법에 있어서, 단계 (3)의 농축은 진공 회전 농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무 건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 동결건조이나 이에 한정하지 않는다.
- [25] 상기 다낭성 난소 증후군은 난소부전에 의한 것이 특징이며, 상기 다낭성 난소 증후군 관련 질환은 고안드로겐 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.
- [26] 상기 감태 추출물 이외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [27] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여 시 피부 외용 또는 복강 내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사 방식을 선택하는 것이 바람직하며, 가장 바람직하게는 피부 외용으로 사용한다.
- [28] 본 발명의 약학 조성물은 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형

제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 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, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성 용제 및 현탁 용제로는 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 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

- [29] 본 발명에 따른 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 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 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.
- [30] 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하게 사용할 수 있다.
- [31] 또한, 본 발명은 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.
- [32] 상기 다낭성 난소 증후군은 난소부전에 의한 것이 특징이며, 상기 다낭성 난소 증후군 관련 질환은 고안드로겐 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.
- [33] 상기 감태 추출물을 유효성분으로 포함하는 난소 부전증 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나로 제조하거나, 식품의 성분으로 첨가하여 제조될 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 적절하게 제조될 수 있다.

- [34] 본 발명의 감태 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 일례로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 중에서 선택된 어느 하나의 형태일 수 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [35] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알킨산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.
- [36] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다.
- [37]
- [38] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.
- [39]
- [40] **[시료 및 실험방법]**
- [41] 1. 시료
- [42] 본 발명의 일 실시예에서 사용하는 감태는 제주도에서 채취 또는 유통되는 감태를 구입하여 사용하였다.
- [43]
- [44] 1. 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone) 생성량의 조절
- [45] 본 발명의 일 실시예에서는 인간 부신 세포주(H295R)에 10 μ M의 포스콜린(Forskolin)을 처리하여 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone) 생성량을 증가시키고, 증가된 안드로겐 DHEA의 양을 감소시키는지 여부를 확인하기 위하여, 50 μ g/ml의 감태 물 추출물을 처리하였으며, 1mM의 메트포르민(metformin, MET) 및 10 μ M의 피오글리타존(pioglitazone, PIO)을 양성대조군으로 사용하였다.
- [46] 한편, 상기 물질들을 처리한 부신 세포주(H295R)에서의 CYP17A1, p-CREB 단백질의 발현 정도를 웨스턴 블랏으로 확인하였다(도 2).
- [47]

- [48] 2. 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio), 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone), 혈중 테스토스테론(testosterone), 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수의 변화 확인
- [49] 실험동물로 사용된 암컷 SD 랫트는 (주)오리엔트바이오에서 공급받아 사용하였다. 실험동물은 충남대학교 수의과대학의 공동동물실험실 사육시설에서 7일 동안 적응시킨 후 사용하였다.
- [50] 실험방법은 충남대학교 동물실험윤리위원회의 심의를 거쳤으며, 실험동물 사육 및 유지는 충남대학교 공동동물실험실의 동물 관리 및 사용 규정에 입각하여 온도 $23\pm1^{\circ}\text{C}$, 습도 $50\pm10\%$ 내외, 12시간 명암주기로 일정하게 유지된 사육실에서 IVC(individually ventilated cage)에 2마리씩 넣어 사육하였다.
- [51] 본 발명의 감태 추출물이 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio), 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone), 혈중 테스토스테론(testosterone), 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 변화에 대한 효과를 조사하였다. 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸 SR 펠릿이 혼합된 실험군(PCOS)과 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸 SR 펠릿과 500mg/kg/BW 감태(*Ecklonia cava*) 추출물이 혼합된 실험군(PCOS+EC500)과 총 실험기간 4주 중, 전반부 2주 동안 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 투여 및 0.1mg/kg/BW 서방형 제형 삽입하고, 후반부 2주 동안은 레트로졸(letrozole)의 투여를 제외한 자연회복군(PCOS+positive)을 사용하여 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio), 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone), 혈중 테스토스테론(testosterone), 및 난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 활성 변화를 조사하였다.
- [52]
- [53] 실시예 1. 감태 추출물의 제조
- [54] 건조한 감태 시료양에 대하여 10~15배의 100%(v/v) 물을 첨가하고, 100°C 에서 3시간 환류추출하여 감태 추출액을 수득하였다. 상기 수득한 감태 추출액을 $0.4\mu\text{m}$ 필터로 감압여과한 후, 진공회전농축기로 농축하여 동결건조기를 이용하여 동결건조하였다.
- [55]
- [56] 실시예 2. 감태 추출물의 안드로겐 DHEA(dehydroepiandrosterone)의 함량 조절 효과 확인
- [57] $50\mu\text{g/ml}$ 의 감태 추출물을 인간 부신 세포주(H295R)에 처리한 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 안드로겐 DHEA(dehydroepiandrosterone) 생성이 유의미한 농도로 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 1mM 메트포르민을 처리한 군에서도 감태 추출물과 유사한 안드로겐 DHEA(Dehydroepiandrosterone) 생성 조절 효과를 나타냈으나, 메트포르민의 경우 다낭성 난소 증후군 환자에게 인슐린 저항성을 낮추고 혈당을 조절하기 위해 사용되는 물질이나, 난소 기능 저하 현상을 유발할 수 있다고도 알려져 있다.

[58] 한편, 본 발명의 감태 추출물을 처리한 세포에서 안드로겐 DHEA 함량을 조절하는 것으로 알려진 단백질인 CYP17A1 및 p-CREB 단백질의 함량이 감소한 것을 확인하였다(도 2).

[59]

[60] 실시예 3. 감태 추출물의 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio) 변화 확인

[61] 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸 SR 펠릿이 혼합된 실험군(PCOS)과 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸 SR 펠릿과 500mg/kg/BW 감태 추출물(*Ecklonia cava*)이 혼합된 실험군(PCOS+EC500)과 총 실험기간 4주 중, 전반부 2주 동안 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 투여 및 0.1mg/kg/BW 서방형 제형 삽입하고, 후반부 2주 동안은 레트로졸(letrozole)의 투여를 제외한 자연회복군(PCOS+positive)을 사용하여 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio) 변화를 확인한 결과, 도 3에 개시한 바와 같이, PCOS 유도된 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)의 투여군(PCOS)에서는 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio)이 통계적으로 유의미하게 증가하였고, 본 발명의 500mg/kg/BW 감태(*Ecklonia cava*) 추출물이 혼합된 실험군(PCOS+EC500)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) SR 펠릿에 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군이 혼합된 실험군(PCOS+positive)에서는 혈중 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비율(LH/FSH ratio)이 감소하였다는 것을 확인하였다(도 3).

[62]

[63] 실시예 4. 감태 추출물의 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone) 변화 확인

[64] 동물모델을 이용하여, 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)의 함량 변화를 확인하였다. PCOS 유도된 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)의 투여군에서는 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)의 함량이 통계적으로 유의미하게 감소하였고, 본 발명의 500mg/kg/BW 감태(*Ecklonia cava*) 추출물이 혼합된 실험군(PCOS+EC500)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) SR 펠릿에 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군이 혼합된 실험군(PCOS+positive)에서 혈중 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone)이 증가하였다는 것을 확인하였다(도 4).

[65]

[66] 실시예 5. 혈중 테스토스테론(testosterone) 감소 효과

[67] 동물모델을 이용하여, 혈중 테스토스테론(testosterone)의 함량 변화를 확인하였다. PCOS 유도된 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole)의 투여군(PCOS)에서는 혈중 테스토스테론(testosterone)의 함량이 통계적으로 유의미하게 증가하였고, 본 발명의 500mg/kg/BW 감태(*Ecklonia cava*) 추출물이

혼합된 실험군(PCOS+EC500)과 0.1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) SR 펠릿에 1mg/kg/BW 레트로졸(letrozole) 처치 후 자연회복군이 혼합된 실험군(PCOS+positive)에서 혈중 테스토스테론(testosterone)이 감소하였다는 것을 확인하였다(도 5).

[68]

[69] 실시예 6. 난소 내 난포낭 수에 대한 효과

[70] 감태 추출물의 난소 내 난포낭 수에 대한 효과를 조사한 결과, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 레트로졸(letrozole) 단독(PCOS)과 비교하여 감태 추출물과 레트로졸(letrozole) 혼합물을 처리한 실험군(PCOS+EC500)의 난소 내 난포낭 수가 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

[71]

[표1]

난소 내 난포낭(follicular cyst) 수 감소

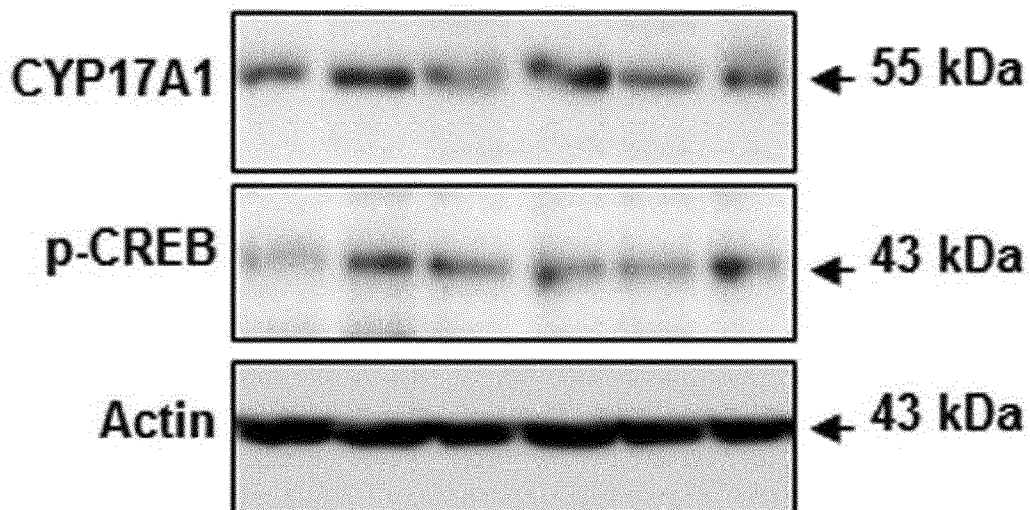
	CON	PCOS	PCOS+EC500	PCOS+positive
난포낭 수	1.75±1.18	17.50±2.53*	7.00±0.40 [#]	3.00±0.91 [#]

[72]

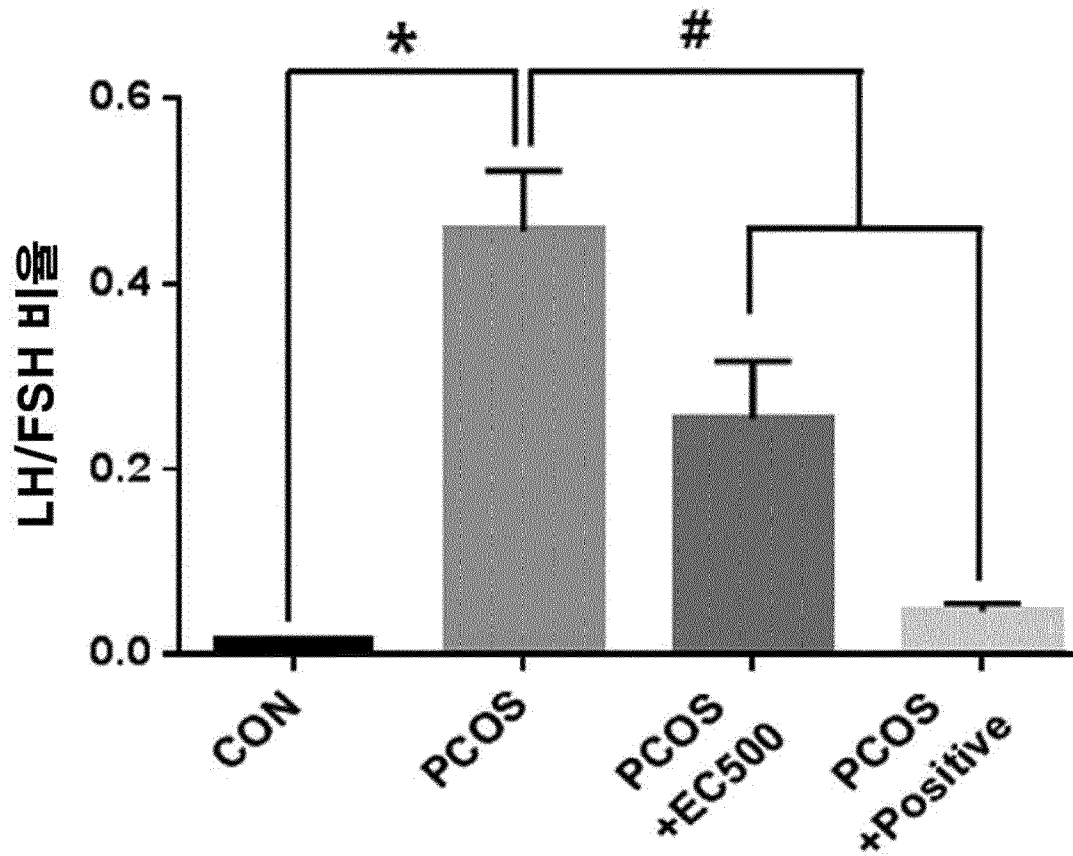
* $P < 0.05$ versus CON, [#] $P < 0.05$ versus PCOS

청구범위

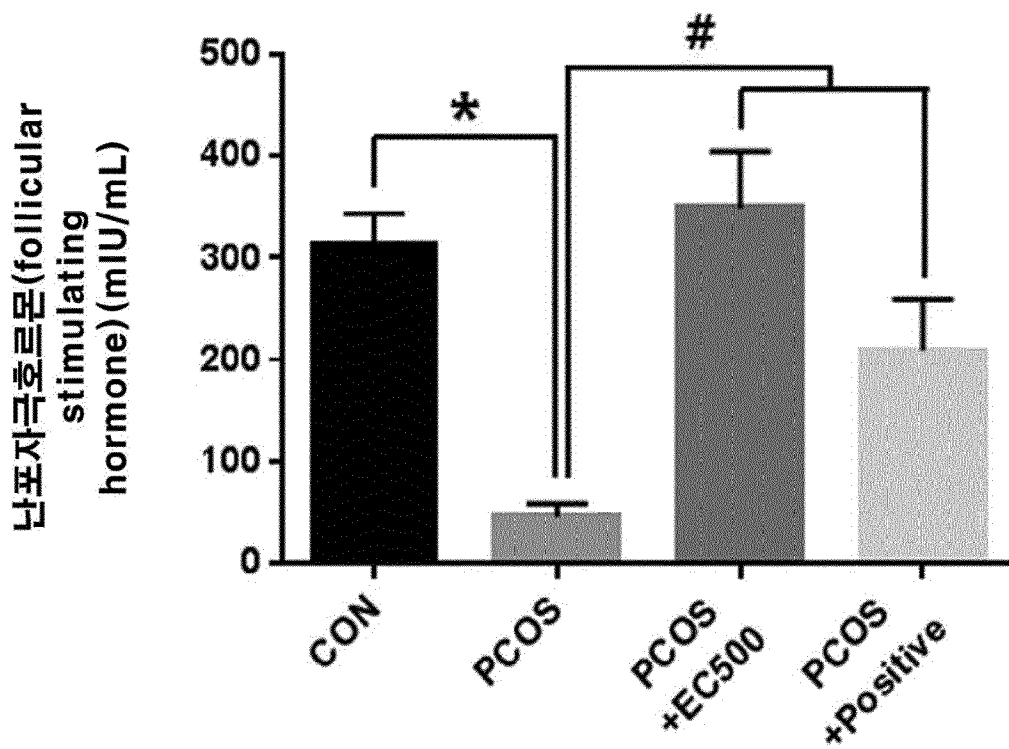
- [청구항 1] 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 감태 추출물의 용매는 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 다낭성 난소 증후군 관련 질환은 난소부전에 의한 것임을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 다낭성 난소 증후군 관련 질환은 고안드로젠 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증증에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 감태 추출물 이외에 추가로 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 감태(*Ecklonia cava*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 다낭성난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 다낭성 난소 증후군 관련 질환은 고안드로젠 혈증, 무월경, 과소월경, 기능 이상성 자궁출혈, 조기폐경, 난임 및 자궁내막증증에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것을 특징으로 하는 다낭성 난소 증후군 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.



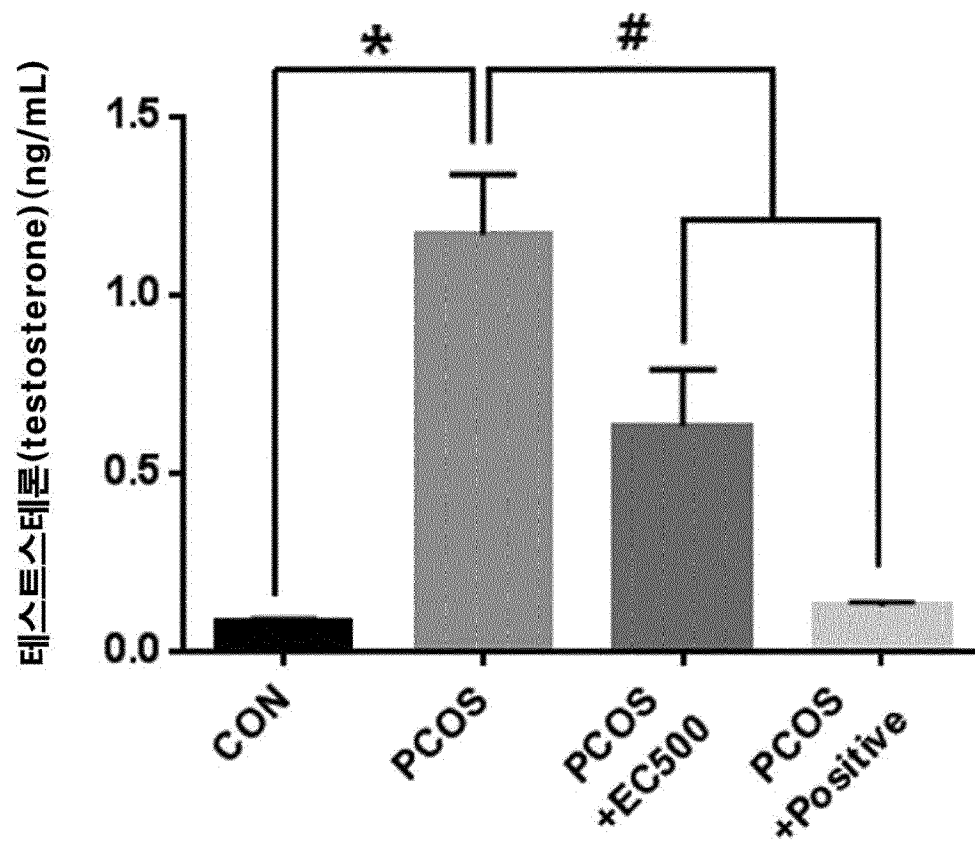
[도3]



[도4]



[도5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/004237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/03(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/03; A23L 33/00; A61K 31/045; A23L 17/60; A23L 33/105

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Ecklonia cava, polycystic ovarian syndrome, ovarian failure, hyperandrogenism, insulin resistance, amenorrhea, uterine bleeding, premature menopause, infertility, endometriosis, luteinizing hormone

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEE, S. -H. et al., "Effects of Brown Alga, Ecklonia Cava on Glucose and Lipid Metabolism in C57BL/KsJ-db/db Mice, a Model of Type 2 Diabetes Mellitus", Food and Chemical Toxicology, 2012, vol. 50, pages 575-582 See abstract; and pages 576-578.	1-8
Y	OVALLE, F. et al., "Insulin Resistance, Polycystic Ovary Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus", Fertility and Sterility, 2002, vol. 77, no. 6, pages 1095-1105 See abstract; and pages 1098, 1099.	1-8
A	LEE, S. -H. et al., "Anti-diabetic Effects of Brown Algae Derived Phlorotannins, Marine Polyphenols through Diverse Mechanisms", Fitoterapia, 2013, vol. 86, pages 129-136 See the entire document.	1-8
A	KR 10-1613448 B1 (KOREA MARITIME UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 02 May 2016 See the entire document.	1-8
A	KR 10-2016-0094830 A (AHN, Yong Seok) 10 August 2016 See the entire document.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 AUGUST 2018 (08.08.2018)

Date of mailing of the international search report

08 AUGUST 2018 (08.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/004237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1613448 B1	02/05/2016	KR 10-2013-0024539 A	08/03/2013
KR 10-2016-0094830 A	10/08/2016	KR 10-2017-0102156 A	07/09/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/03(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 36/03; A23L 33/00; A61K 31/045; A23L 17/60; A23L 33/105

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 감태, 다당성 난소 증후군, 난소부전, 고안드로겐혈증, 인슐린저항성, 무월경, 자궁출혈, 조기폐경, 난임, 자궁내막증, 황체형성 호르몬

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	LEE, S. -H. 등, "Effects of brown alga, Ecklonia cava on glucose and lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice, a model of type 2 diabetes mellitus", Food and Chemical Toxicology, 2012, 50권, 페이지575-582 초록; 및 페이지 576-578 참조.	1-8
Y	OVALLE, F. 등, "Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus", Fertility and Sterility, 2002, 77권, 6호, 페이지 1095-1105 초록; 및 페이지 1098, 1099 참조.	1-8
A	LEE, S. -H. 등, "Anti-diabetic effects of brown algae derived phlorotannins, marine polyphenols through diverse mechanisms", Fitoterapia, 2013, 86권, 페이지 129-136 전체 문헌 참조.	1-8
A	KR 10-1613448 B1 (한국해양대학교 산학협력단) 2016.05.02 전체 문헌 참조.	1-8
A	KR 10-2016-0094830 A (안용석) 2016.08.10 전체 문헌 참조.	1-8

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 08월 08일 (08.08.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 08월 08일 (08.08.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-1613448 B1

2016/05/02

KR 10-2013-0024539 A

2013/03/08

KR 10-2016-0094830 A

2016/08/10

KR 10-2017-0102156 A

2017/09/07