(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0121511
(43) 공개일자 2020년10월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5375 (2006.01) *A61F 2/28* (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01) *A61L 27/54* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5375 (2013.01)
A61F 2/2846 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0044145
(22) 출원일자 2019년04월16일
심사청구일자 2019년04월16일

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(72) 발명자
최장현
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
장현준
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
서관길
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(74) 대리인
김종석

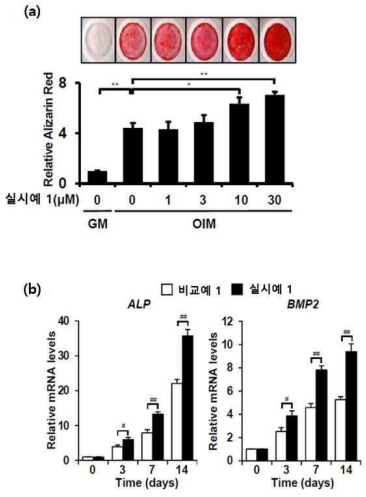
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **글루코실세라마이드 합성효소 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체**

(57) 요 약

본 발명은 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 섬유아세포의 지방세포 분화는 억제하면서, 동시에 뼈의 강도를 향상시킬 수 있는 조골세포 분화를 촉진하여 골 재생에 도움을 줄 수 있는 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체에 관한 것이다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61L 27/24 (2013.01)
A61L 27/54 (2013.01)
A61L 27/58 (2013.01)
A61P 19/00 (2018.01)
A61F 2002/2817 (2013.01)
A61F 2002/2835 (2013.01)
A61L 2300/412 (2013.01)
A61L 2430/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711076994
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명 지방세포분화 및 리모델링 기전 규명
기 여 율 1/2
과제수행기관명 울산과학기술원
연구기간 2018.09.20 ~ 2019.07.19
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711093059
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명 세포소기관 기능을 제어하는 세포막 신호전달 기술 개발
기 여 율 1/2
과제수행기관명 울산과학기술원
연구기간 2019.02.26 ~ 2019.06.25

명 세 서

청구범위

청구항 1

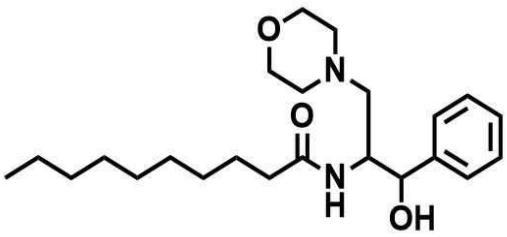
글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

[화학식 1]



청구항 3

제1항에 있어서,

상기 골 재생용 약학적 조성물은 골 질환 예방 또는 치료용으로 사용되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 골 질환은 골결손, 골다공증, 골다공증성 골절, 당뇨병성 골절, 불유합골절, 골형성 부전증, 골연화증 및 이로 인한 골절, 골형성 장애, 퇴행성 골질환 또는 부정교합 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 골 재생용 약학적 조성물을 레트에게 투여하고,

X-선 기반의 마이크로 CT(X-ray microcomputed tomography, Micro-CT)로 5주 후 측정하였을 때, 55 내지 60%의 골 재생이 촉진된 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

생분해성 콜라겐을 포함하는 제1 지지층; 및

글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 제2 지지층;으로 구성되며,

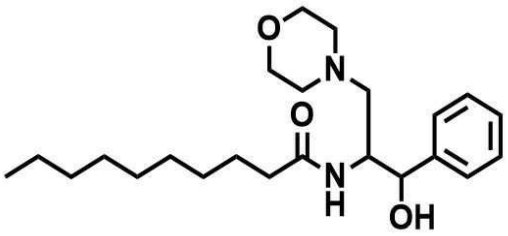
상기 제2 지지층이 상기 제1 지지층을 둘러싸는 형태인 것을 특징으로 하는 골 재생용 지지체.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 골 재생용 지지체.

[화학식 1]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 섬유아세포의 지방세포 분화는 억제하면서, 동시에 뼈의 강도를 향상시킬 수 있는 조골세포 분화를 촉진하여 골 재생에 도움을 줄 수 있는 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 급속한 경제성장과 의료기술의 발전으로 평균 기대수명은 예전에 비해 현저히 증가하였으며, 그 결과 노령인구의 급격한 증가로 골다공증을 비롯한 여러 퇴행성 골질환의 유병율도 함께 늘어나고 있다. 골다공증은 골절 등 다양한 골결손을 유발하는 원인이며 치료를 위해 골충진재, 골접합재, 임플란트 및 골지지체 등의 골이식재를 필요로 한다. 하지만 골다공증 환자는 정상인에 비해 골밀도, 골량 및 골질이 매우 떨어지며 이로 인해 일반적인 골지지체를 포함한 골이식재를 삽입할 경우 이식재와의 물성차이에 의한 2차적인 골손상을 유발할 수 있어 골다공증 환자 맞춤형의 소재개발을 필요로 한다. 특히, 신체의 자가복구기능을 통해 손실된 조직을 재생시키기 위하여 지지체를 사용할 수 있으며, 조직과 조직을 이어주는 다리와 같은 역할을 하는 지지체의 경우, 뼈의 재생속도에 맞추어 분해되도록 설계되어야한다. 즉, 뼈의 재생속도가 지지체의 분해속도보다 빠른 경우 지지체가 뼈의 재생을 방해하는 요소가 되며, 뼈의 재생속도가 지지체의 분해속도보다 늦은 경우 뼈가 재생되기 전에 지지체가 분해되므로 충분한 지지체 사용 효과를 기대할 수 없다.

[0003] 골 조직은 인체의 골격을 유지시키는 중요 조직으로 골 조직 재생을 위해서 다양한 재료와 형태의 골 조직 대체용, 재생용 골 이식재가 연구 개발되고 있다. 골 이식재의 경우 골 치유기전에 따라 골 형성 재료, 골 전도성재료, 골 유도성 재로로 분류할 수 있으며, 골 이식(transplataion)이나 매식(implantation)에 사용되는 이식재에 따라 자가이식, 동종이식, 타종이식 등의 방법을 주로 사용하고 있다.

[0004] 다만, 현재까지 알려진 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체 제작에 사용되는 조성물은 주변 골 조직 유래 세포와의 융합이 잘 이루어지지 않고, 세포 부착성이 낮으며 줄기세포의 골 분화를 잘 유도하지 못하는 단점이 있다.

[0005] 따라서, 전술한 문제점을 보완하기 위해 본 발명가들은 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체의 개발이 시급하다 인식하여, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-1243956호

(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허공보 제10-1486314호

(특허문헌 0003) 대한민국 등록특허공보 제10-1824521호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 섬유아세포의 지방세포 분화는 억제하면서, 동시에 뼈의 강도를 향상시킬 수 있는 조골세포 분화를 촉진하여 골 재생에 도움을 줄 수 있는 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 골 재생용 약학적 조성물을 이용하여 골아세포와 함께 이식하지 않아도 골 재생 효과를 가지는 바, 이식 시 면역반응과 같은 부작용의 우려가 없고, 골 세포 부착이 향상되고 골 분화를 촉진시킬 수 있는 골 재생용 지지체를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

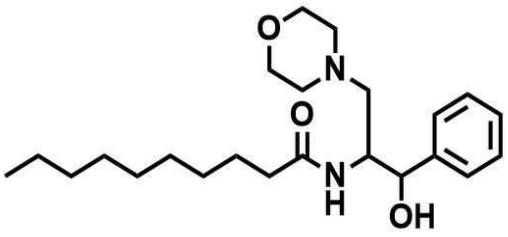
[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용한 골 재생용 지지체를 제공한다.

[0010] 이하, 본 명세서에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.

[0011] 본 발명은 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명에 있어서, 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 본 발명에 있어서, 상기 골 재생용 약학적 조성물은 골 질환 예방 또는 치료용으로 사용되는 것을 특징으로 한다.

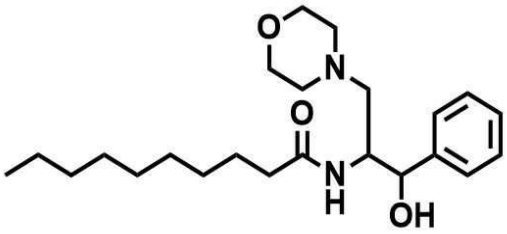
[0016] 본 발명에 있어서, 상기 골 질환은 골결손, 골다공증, 골다공증성 골절, 당뇨병성 골절, 불유합골절, 골형성 부전증, 골연화증 및 이로 인한 골절, 골형성 장애, 퇴행성 골질환 또는 부정교합 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 한다.

[0017] 본 발명에 있어서, 상기 골 재생용 약학적 조성물을 렛트에게 투여하고 X-선 기반의 마이크로 CT(X-ray microcomputed tomography, Micro-CT)으로 5주 후 측정하였을 때, 55 내지 60%의 골 재생이 촉진된 것을 특징으로 한다.

[0018] 또한, 본 발명은 생분해성 콜라겐을 포함하는 제1 지지층; 및 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 제2 지지층;으로 구성되며, 상기 제2 지지층이 상기 제1 지지층을 둘러싸는 형태인 것을 특징으로 하는 골 재생용 지지체를 제공한다.

[0019] 본 발명에 있어서, 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 본 발명의 약학적 조성물 및 이를 이용한 지지체에서 언급된 모든 사항을 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0023] 본 발명의 골 재생용 약학적 조성물은 섬유아세포의 지방세포 분화는 억제하면서, 동시에 뼈의 강도를 향상시킬 수 있는 조골세포 분화를 촉진하여 골 재생에 도움을 줄 수 있으며, 골결손, 골다공증, 골다공증성 골절, 당뇨병성 골절, 불유합골절, 골형성 부전증, 골연화증 및 이로 인한 골절, 골형성 장애, 퇴행성 골질환 또는 부정교합 중에서 선택되는 어느 하나인 골 질환을 예방 또는 치료 가능한 효과를 나타낸다.

[0024] 또한, 본 발명의 골 재생용 지지체는 골아세포와 함께 이식하지 않아도 골 재생 효과를 가지는 바, 이식 시 면역반응과 같은 부작용의 우려가 없고, 골 세포 부착이 향상되고 골 분화를 촉진시킬 수 있어, 골 재생용 지지체로 우수한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본 발명 약학적 조성물의 골 재생 촉진 효과를 확인한 (a) X-선 마이크로 전산화 단층 촬영(X-ray microcomputed tomography, Micro-CT) 이미지 및 (b) 그래프이다.

도 2는 본 발명 약학적 조성물의 골아세포 분화 촉진 효과를 확인한 (a) 이미지 및 (b) 그래프이다.

도 3은 본 발명 약학적 조성물의 지방세포 분화 억제 효과를 확인한 (a) 이미지 및 (b) 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0027] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0028] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다.

[0029] 이하, 본 발명의 실시예를 상세히 기술하나, 하기 실시예에 의해 본 발명이 한정되지 아니함은 자명하다.

[0031] **골 재생용 약학적 조성물**

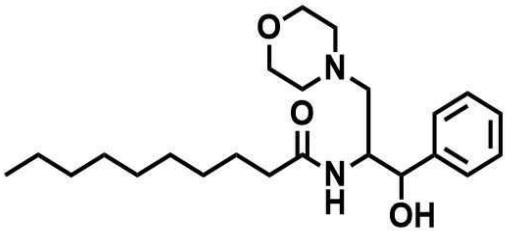
[0032] 본 발명은 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물을 제공한다.

[0033] 본 발명에 사용된 용어 "골 재생"이란, 손상된 골 조직을 골 세포가 증식하거나 또는 골아세포가 골 세포로 분화하는 등의 과정을 거쳐 골 손상을 치료, 완화, 개선시키는 모든 현상을 의미할 수 있으며, 이에 제한되지는 않으나, 특히 상기 골 재생은 골 분화를 촉진하는 것에 의한 것일 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0035] 본 발명의 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는다.

[0036] [화학식 1]



[0037]

[0038] 본 발명의 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 골아세포의 분화를 촉진시켜 골 재생 촉진 효과를 나타낼 수 있으며, 상기 골 재생용 약학적 조성물은 골 질환 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있다.

[0039] 상기 골 질환은 골결손, 골다공증, 골다공증성 골절, 당뇨병성 골절, 불유합골절, 골형성 부전증, 골연화증 및 이로 인한 골절, 골형성 장애, 퇴행성 골질환 또는 부정교합 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 골다공증, 골형성 부전증 및 골형성 장애 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있고, 보다 바람직하게는 골다공증일 수 있다.

[0040] 본 명세서에서 상기 "예방"이란, 상기 약학적 조성물의 투여로 골 질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 상기 "치료"란, 상기 약학적 조성물의 투여로 골 질환의 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0041] 본 발명의 약학적 조성물은 약효를 증가시키지는 않으나 약학적 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가적으로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 예컨대, 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화 전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 덱스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 있으나, 이를 한정하지 않는다. 추가로, 상기 약학적 조성물은 단독 사용하거나 기존에 사용된 골 질환에 대한 예방 또는 치료 활성을 가지는 물질을 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고 경구 또는 비경구용의 인체 또는 수의용으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물을 제제화하는 경우 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 및 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용할 수 있다.

[0043] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제 및 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose) 및 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘, 스티레이트, 탈크 같은 윤활제를 사용할 수 있다.

[0044] 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물 및 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0045] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제 및 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜 및 올리브 오일과 같은 식물

성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다.

[0047] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 개체에 투여하여 골 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

[0048] 본 발명에서 사용된 용어 "개체"란, 골 질환을 가지고 있으며, 본 발명의 상기 약학적 조성물을 투여하여 증상이 호전될 수 있는 질환을 가진 인간을 포함한 말, 양, 돼지, 염소, 개 등의 포유동물을 의미하나, 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0049] 본 발명에서 사용된 용어 "투여"란, 어떠한 적절한 방법으로 개체에 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미한다. 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물이 표적 세포로 이동할 수 있도록 하는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

[0050] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 사용된 용어, 약학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 체중, 성별, 연령, 건강상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 단일 또는 다중 투여될 수 있다.

[0051] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여량은 약제학적으로 유효한 양이어야 한다. 약학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 예방 또는 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 제제화 방법, 환자의 상태 및 체중, 환자의 성별, 연령, 질환의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간, 배설 속도, 반응 감응성 등과 같은 요인들에 따라 당업자에 의해 다양하게 선택될 수 있다. 유효량은 당업자에게 인식되어 있듯이 처리의 경로, 부형제의 사용 및 다른 약제와 함께 사용할 수 있는 가능성에 따라 변할 수 있다.

[0052] 본 발명에 따른 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 투여량 또는 복용량은 환자의 나이, 신체적 조건, 몸무게 등에 의해 다양화될 수 있지만, 일반적으로 0.01 내지 500 mg/kg (몸무게)/1일 범위 내에서 투여하는 것이 바람직하다. 그리고, 1일 유효투입량 범위 내에서 하루에 한번 또는 하루에 여러 번 나누어 투입할 수 있다.

[0053] 본 발명의 약학적 조성물은 렛트에 투여되고 X-선 마이크로 전산화 단층 촬영(X-ray microcomputed tomography, Micro-CT)으로 5주 후 측정하였을 때, 55 내지 60%의 골 재생이 촉진될 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 섬유아세포의 지방세포 분화는 억제하면서, 동시에 뼈의 강도를 향상시킬 수 있는 조골세포 분화를 촉진하여 골 재생에 도움을 줄 수 있다.

[0055] **골 재생용 약학적 조성물을 포함하는 골 재생용 지지체**

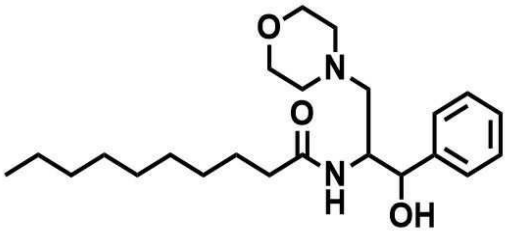
[0056] 본 발명은 생분해성 콜라겐을 포함하는 제1 지지층; 및 글루코실세라마이드 합성 억제제(glucosylceramide synthase inhibitor)를 유효성분으로 포함하는 제2 지지층;으로 구성되는 골 재생용 지지체를 제공한다.

[0057] 본 발명에 사용된 용어 "골 재생용 지지체"란, 그 형태와 상관없이 이식의 대상이 되는 골 손상 부위의 형태와 반드시 일치할 필요는 없고, 유사한 형태로 성형이 가공한 정도의 상태이면 족하다. 그러나, 필요에 따라서는 이식대상의 골 손상 부위의 형태를 미리 파악하여 이에 맞는 모양을 제조할 수도 있으며, 다양한 상황에 일반적으로 적용될 수 있도록 막의 구조 또는 띠의 구조 등으로 미리 형상화시킨 것일 수도 있다.

[0058] 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 앞서 골 재생용 약학적 조성물에서 정의한 바와 같다.

[0059] 본 발명의 상기 골 재생용 지지체는 상기 제2 지지층이 상기 제1 지지층을 둘러싸는 형태일 수 있으며, 상기 글루코실세라마이드 합성 억제제는 하기 [화학식 1]의 구조를 갖는다.

[0060] [화학식 1]



[0061]

[0062] 상기 골 재생용 지지체는 성형성을 증가시키기 위한 다양한 재료가 더 첨가될 수 있다. 즉, 생체적합성이 뛰어난 선형의 소재, 튜브형의 소재, 입자형의 소재 및 부정형의 소재 등이 더 첨가되어 상기 골 재생용 지지체의 물리적 특성을 향상시킬 수 있다.

[0063] 본 발명의 상기 골 재생용 지지체는 골아세포와 함께 이식하지 않아도 골 재생 효과를 가지는 바, 이식 시 면역반응과 같은 부작용의 우려가 없고, 골 세포 부착이 향상되고 골 분화를 촉진시킬 수 있어, 골 재생용 지지체로 우수한 효과가 있다.

[0065] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해 질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 단지 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하세 알려 주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0066] 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich Korea로부터 구입한 것이다.

[0067] **실험예 1. 골 재생 촉진 효과 확인**

[0068] 본 발명의 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물 및 이를 이용하여 제조된 지지체의 골 재생 촉진 효과를 확인하기 위해 하기의 실험을 수행하였다.

[0069] 렛트의 두개관(calvarias)에 직경 4mm의 천두술(trepanation)을 수행하여 손상 부위를 형성하고, 상기 손상 부위에 본 발명의 약학적 조성물 100㎍을 처리(실험군)하였으며, 상기 약학적 조성물의 효과를 확인하기 위해 대조군은 아무런 처리를 수행하지 않았다. 그리고 5주 후, 실험군과 대조군의 상기 손상 부위를 X-선 기반의 마이크로 CT(X-ray microcomputed tomography, Micro-CT)를 통해 확인하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0070] 도 1(a)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 골 재생이 촉진된 효과를 시각적으로 확인할 수 있는 반면, 대조군의 경우 골 재생이 거의 발생하지 않음을 확인할 수 있다. 또한, 도 1(b)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 총 결손 부피(total defected volume)의 58.5%에 해당하는 부위에 골 생성이 확인된 반면, 대조군의 경우 총 결손 부피(total defected volume)의 38.5%에 해당하는 부위에만 골 생성이 확인되었다. 상기 결과로부터 본 발명의 약학적 조성물이 현저히 우수한 골 재생 촉진 효과가 있음을 확인할 수 있다.

[0071] **실험예 2. 골아세포 분화 촉진 효과 확인**

[0072] 본 발명의 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물의 조골세포 분화 촉진 효과를 확인하기 위해 알리자린 레드 에스(Alizarin red S) 염색 및 PCR 분석을 수행하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0073] 도 2(a)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 인간 중간엽줄기세포(human Mesenchymal Stem Cells, hMSCs)가 골아세포로 분화된 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 2(b)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 대조군과 비교하여 알칼리성 인산가수 분해효소(Alkaline phosphatase, ALP) 및 골 형성 단백질 2(Bone morphogenetic protein 2, BMP2)와 같은 골 형성 유전자/단백질의 발현이 현저히 촉진되는 것을 확인할 수 있다. 상기 결과로부터, 본 발명의 약학적 조성물이 골아세포의 분화를 촉진하는 것을 확인할 수 있다.

[0074] **실험예 3. 지방세포 분화 억제 효과 확인**

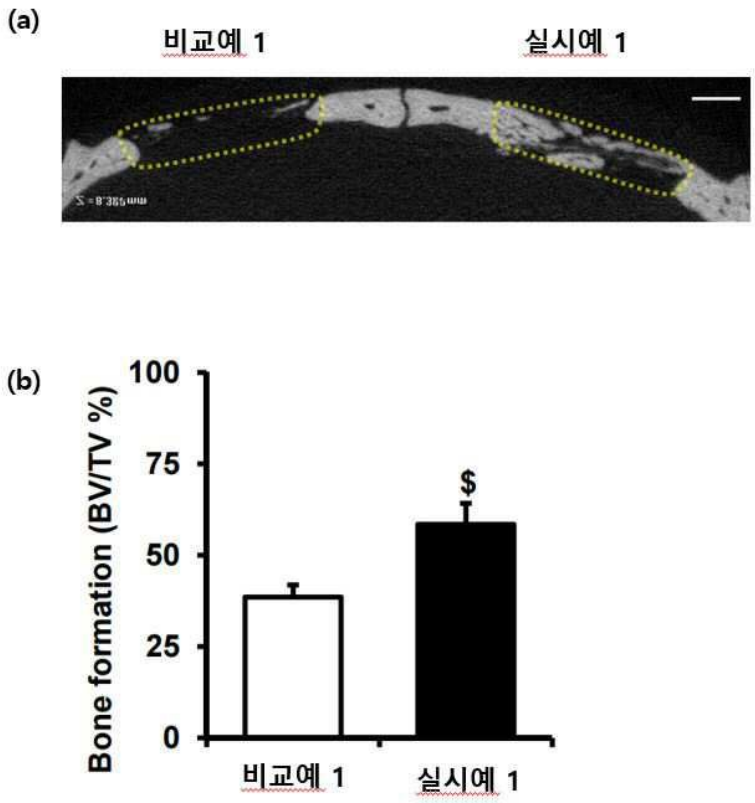
[0075] 본 발명의 글루코실세라마이드 합성 억제제를 유효성분으로 포함하는 골 재생용 약학적 조성물의 지방세포 분화 억제 효과를 확인하기 위해 알리자린 레드 에스(Alizarin red S) 염색 및 PCR 분석을 수행하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0076] 도 3(a)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 지방세포의 분화가 억제된 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 3(b)를 참조하면, 본 발명의 약학적 조성물이 투여된 실험군은 대조군과 비교하여 PPARγ 및 C/EBPα와 같은 지방 생성 주요 조절 전사 인자의 발현을 감소시키고 aP2 및 LPL과 같은 표적 유전자 또한 감소시키는 것을 확인할 수 있다. 상기 결과로부터, 본 발명의 약학적 조성물이 골아세포의 분화를 촉진시킴과 동시에 지방세포의 분화를 억제시키는 것을 확인할 수 있다.

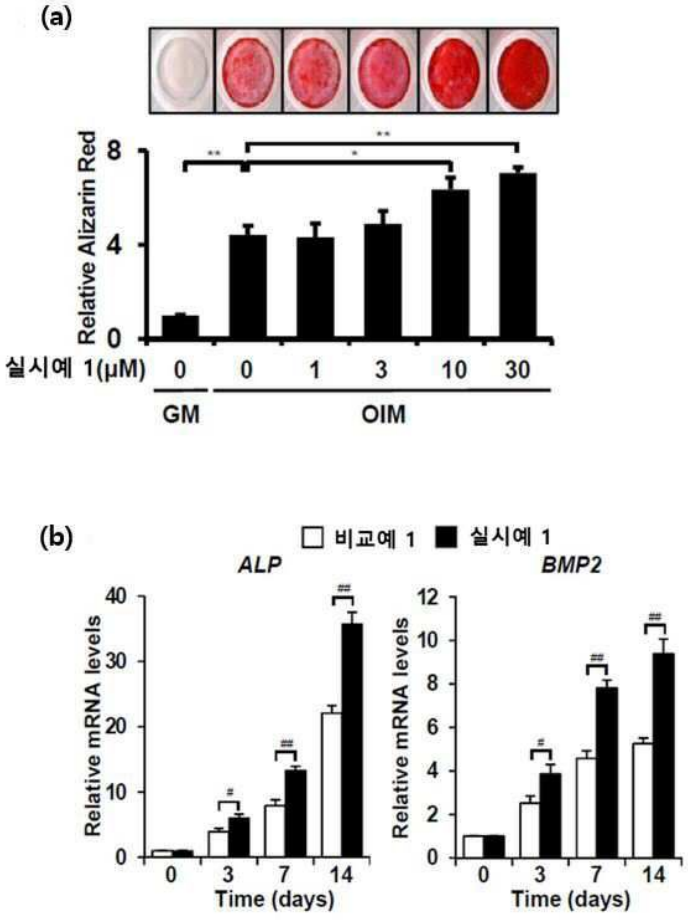
[0077] 이상 설명으로부터, 본 발명에 속하는 기술 분야의 당업자는 본 발명의 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며, 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다.

도면

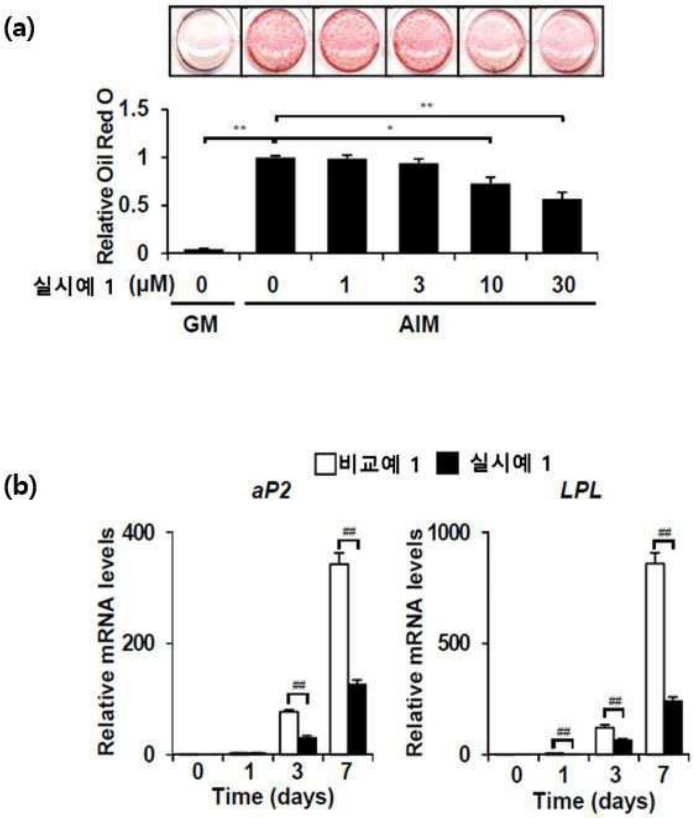
도면1



도면2


(a)
Relative Alizarin Red
8
4
0
**
**
*
실시예 1(μM)
0
0
1
3
10
30
GM
OIM
(b)
비교예 1
실시예 1
ALP
BMP2
Relative mRNA levels
40
30
20
10
0
12
10
8
6
4
2
0
#
##
0
3
7
14
Time (days)

도면3


(a)
Relative Oil Red O
1.5
1
0.5
0
실시예 1 (μM) 0 0 1 3 10 30
GM
AIM
(b)
비교예 1
실시예 1
aP2
LPL
Relative mRNA levels
400
200
0
1000
500
0 1 3 7
Time (days)