(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0112082
(43) 공개일자 2015년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) *A61K 36/254* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0035188
(22) 출원일자 2014년03월26일
심사청구일자 2014년03월26일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김호철
서울특별시 동대문구 천장산로11길 17, 204동 1103호 (이문동, 이문삼성래미안아파트)
김지영
서울특별시 동대문구 이문동
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

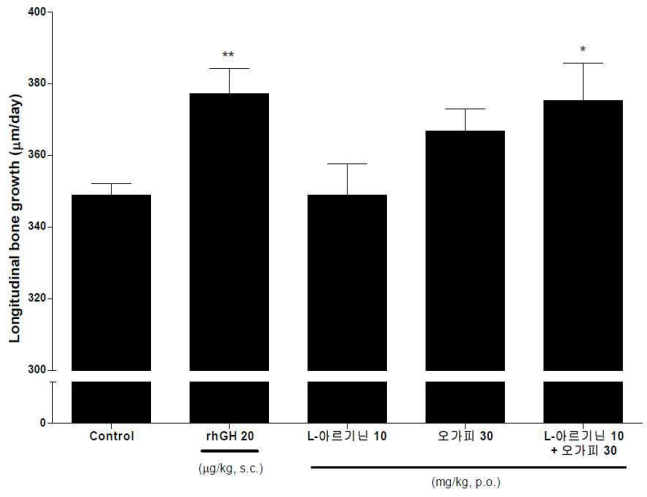
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 골길이 성장을 촉진하는 작용효과를 나타낸다.

대 표 도 - 도2



(72) 발명자

박주연

경기도 남양주시 진건읍 진건오남로 86번길 58, 103동 1202호

권용범

서울특별시 동대문구 이문로 164 (이문동)

송미경

서울특별시 도봉구 우이천로38다길 27, A동 401호 (쌍문동)

명 세 서

청구범위

청구항 1

L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 오가피 추출물은 물, C1~C4의 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, L-아르기닌 및 오가피 추출물의 중량비는 1:1 내지 1:5인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 가족성 저신장, 체질적 성장 지연, 특발성 저신장, 골연골 이형성증, 염색체 이상(다운 증후군 또는 터너 증후군)에 의한 저신장, 부당 경량아(자궁 내 성장 지연), 프레더-윌리 증후군에 의한 저신장, 러셀-실버 증후군에 의한 저신장, 누난 증후권에 의한 저신장, 만성 전신성 질환에 의한 저신장, 성장호르몬 결핍증에 의한 저신장, 갑상샘 저하증에 의한 저신장, 쿠싱증후군에 의한 저신장 및 정신사회적 왜소증으로 이루어진 군으로부터 선택된 성장 장애의 예방 또는 치료용인 약학 조성물.

청구항 5

L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0002] 또한, 본 발명은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 저신장(short stature)이란 같은 성별을 가진 같은 연령 소아의 키 정규분포 상에서 키가 3%(100명 중 작은 쪽에서 3번째) 미만인 경우를 말한다. 이러한 저신장의 원인은 질병은 없으나 유전적인 성향 및 체질적으로 키가 작은 정상 변이 저신장과 질병에 의해 2차적으로 오는 저신장으로 구분할 수 있다.

[0004] 상기 정상 변이 저신장은 다시 가족성 저신장, 체질적 성장 지연 또는 특발성 저신장으로 분류할 수 있다. 상기 가족성 저신장은 유전적으로 키가 작은 경우이며, 체질적 성장 지연은 체질적으로 성장이 늦게 나타나는 것으로 현재 키는 작지만 사춘기가 늦게 나타나 성장이 늦게까지 지속되어 최종 성인 신장은 정상 범위에 도달한다. 또한, 특발성 저신장이란 일반적으로 신장이 평균에 비하여 -2 표준편차점수 미만이거나 3백분위수 이하이면서, 저신장을 유발할만한 원인이 없고, 출생 시 정상체중을 가지고 태어났으며, 사지와 체간(척추) 체형이 정상이고, 충분한 영양을 섭취하며, 정신사회적 문제가 없으면서, 성장호르몬 분비가 정상인 아동을 지칭한다(신충호, 성장호르몬 치료의 최신 지견, Korean J Ped. Vol. 49. No. 7. 2006).

[0005] 한편, 질병에 의해 2차적으로 오는 저신장은 1차성 성장 장애(내인성 장애) 및 2차성 성장 장애(외인성 장애)로 구분된다. 상기 1차성 성장 장애로는 골연골 이형성증, 염색체 이상(다운 증후군 또는 터너 증후군)에 의한 저신장, 부당 경량아(자궁 내 성장 지연), 프레더-윌리 증후군에 의한 저신장, 러셀-실버 증후군에 의한 저신장, 누난 증후권에 의한 저신장 등이 있을 수 있다. 또한, 상기 2차성 성장 장애로는 영양 결핍에 의한 저신장, 만성 전신성 질환에 의한 저신장, 성장호르몬 결핍증에 의한 저신장, 갑상샘 저하증에 의한 저신장, 성조숙증에

의한 저신장, 쿠싱증후군에 의한 저신장, 정신사회적 왜소증 등이 있을 수 있다.

[0006] 저신장으로 병원을 방문하는 대다수의 소아들은 정상 변이에 속하는 저신장이다. 외국의 연구에 의하면 저신장을 주소로 내원한 환자의 원인을 분석하였을 때, 가족성 및 체질성 저신장이 80%, 성장호르몬 결핍증이 10%, 갑상선기능 이상 4%, 만성신부전 등 만성질환 3%, 염색체 이상 1%, 골이형성 1%, 정신적 질환 1% 등으로 보고되었다(성장조절 관련 기능성 평가체계 구축, 2003).

[0007] 저신장 치료에 주로 사용되고 있는 성장호르몬 제제는 초기에는 소아에서 성장호르몬 결핍증으로 인한 저신장증에만 사용되었으나, 그 사용 영역이 확대되어 터너증후군, 만성 신부전으로 인한 저신장증 및 성인 성장호르몬 결핍증에까지 확대되었으며, 최근에는 FDA에 의하여 부당 경량아 및 Prader-Willi 증후군, 그리고 신장이 -2.25 SD 이하인 특발성 저신장증에 이르기까지 키에 있어서 따라잡기 성장이 어려울 것 같은 소아에게 그 적응증이 확대되게 되었다(이경아 et al. 특발성 저신장증 소아에서 성장호르몬의 치료효과. 2005, Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. 1958). 국내에서는 2009년 8월 재조합 인간성장호르몬이 식품의약품안전청으로부터 소아의 특발성 저신장증에 대한 적응증을 새로이 추가해 허가를 받았다.

[0008] 특히, 특발성 저신장증의 많은 아이들은 1-2년 동안 성장호르몬 사용 후 신장 증가가 관찰되나 최종 성인키의 증가 유무에 대해서는 불명확하다. 성장호르몬 치료 효과에 대한 이제까지의 발표들을 종합한 Cochrane 보고에 의하면, 첫 해에는 성장속도가 사용하지 않은 아이에 비하여 2.86 cm 정도 증가하고, 평균 5.3년간 성장호르몬을 사용하였더니 최종 성인키가 4-6 cm 커진다. 최종 성인키의 증가 효과는 성장호르몬 용량이 높을수록 나타나고, 최종 성인키에 도달할 때까지 써야 나타나며, 저신장증 아동이 성장호르몬 치료 후에 심리적 이득을 얻을 것이냐에 대해서도 일관된 결론은 없다(신충호, 성장호르몬 치료의 최신 지견, Korean J Ped. Vol. 49. No. 7. 2006). 또한, 특발성 저신장증에서의 성장호르몬 투여는 윤리적으로 질병이 없는 아이에게 치료 약제를 쓰는 것이고, 고용량을 사용하여야 하며, 일반인이 성장호르몬 쓰기에는 비싸 최종 성인키가 2.5 cm 커지는데 35,000달러 들어가는 문제점이 있다. 치료 기간이 길어질수록 성장 효과가 떨어져 용량을 더 올려야 하며, 성장호르몬을 끊으면 일시적으로 성장 속도가 더 줄어들며, 개인마다 치료 효과가 매우 다른데 누가 잘 반응할 것이지를 예측할 수 있는 지표가 없다. 고용량의 성장호르몬을 장기간 사용 시 향후 발생할 문제점들에 대한 장기간의 관찰 결과가 없는 상태에서 성장호르몬 사용을 결정하기란 쉽지 않다(신충호, 성장호르몬 치료의 최신 지견, Korean J Ped. Vol. 49. No. 7. 2006).

[0009] 한편, 기존의 성장호르몬 주사제는 주 6-7회 매일 밤 자기 전 가정에서 피하주사를 맞게 되어 있다. 매일 주사를 맞아야 하는 성장기 어린이는 육체적 고통과 심리적 부담감을 안게 되고 자녀에게 주사를 놓아야 하는 보호자 입장에서도 번거로움과 심리적 부담감이 적지 않다. 또한, 여행이나 장기 외출 시 주사의 냉장보관 및 운반이 어려우며, 가족 외 타인의 시선을 피하여 주사를 놓는 심리적 부담감 등이 있다(강혜영 et al. 소아 성장호르몬결핍증 치료에 사용되는 성장호르몬 서방형 주사제의 경제성 평가. 2009). 현재 매일 주사제를 투약하고 있는 환아의 보호자를 대상으로 설문조사한 결과, 매일 주사 투약 시 환아의 삶의 질 가중치 혹은 효용값은 평균 0.584로(0-100점 scale로 응답한 것을 0-1점 scale로 환산한 값) 정상적인 건강상태의 삶의 질(100점)의 58.4% 수준인 것으로 조사되었다. 주 1회 주사제로 전환 할 경우 예상되는 삶의 질은 평균 0.784로 정상적인 건강상태의 삶의 질의 78.4% 수준인 것으로 조사되었다(강혜영 et al. 소아 성장호르몬결핍증 치료에 사용되는 성장호르몬 서방형 주사제의 경제성 평가. 2009). 일반적으로 성장호르몬을 투여 받는 아동의 3%는 약물 부작용을 경험하는 것으로 알려져 있다. 관절통, 근육통 등이 생길 수 있으나, 성인보다는 빈도가 낮고 주사 부위에 지방위축이 생길 수 있으며, 일시적으로 여성형 유방이 생길 수 있다. 또한, 갑상선호르몬을 포함한 호르몬과 대사물질의 변화가 발생 할 수 있어 3-6개월 간격으로 갑상선기능 검사를 시행하며 부당경량아 중 일부에서는 얼굴 비대칭이 더 심화되기도 한다. 두개강내압상승은 소아에서 잘 발생하며, 특히 터너증후군, 만성신부전 및 기질성 성장호르몬결핍증 환자에서 잘 발생하나 성장호르몬을 끊으면 호전되며, 나중에 성장호르몬을 다시 썼을 때, 일부에서는 재발할 수 있다(신충호, 성장호르몬 치료의 최신 지견, Korean J Ped. Vol. 49. No. 7. 2006).

[0010] 유럽의약청(EMA) 및 미국 FDA는 프랑스에서 발표된 「소아기에 "소마트로핀 제제" 투여 환자를 대상으로 한 장기 역학연구」결과에 따라 소아기 성장부전 치료제 "소마트로핀 제제"의 사망률 증가 위험에 대한 검토를 시작하였다. 프랑스 전역에서 동 제제를 투여 받았던 약 7,000명의 청년층을 분석한 결과 일반인(프랑스 전체인구집단)에 비해 "소마트로핀 제제"를 투약했던 환자의 사망률이 약 30% 높았으며, 사망률 위험은 허가용량 이상 과량 투여 시 증가하였다(식품의약품안전청, 2010).

[0011] 2009년 국내 연령별 인구분포에 따르면 성장치료를 받는 시기인 5~14세의 인구는 약 6백만 명으로 이 중 저신장증에 해당하는 수는 전체의 3%인 약 180,000명이며 2009년 기준 보험대상자는 20%정도인 36,000명인데 건강보험

심사평가원에 따르면 단신질환과 관련, 건강보험의 지원을 받아 성장호르몬 처방을 받은 전체 인원은 2009년 기준 1만 2012명으로 보험대상자인 저신장증 환자 중 24,000여명, 약 66.6%가 저신장증 치료를 받지 못하고 있다. 저신장증 환자 중 많은 수가 치료를 받지 못하는 것은 보험적용을 받아 성장호르몬 치료를 하게 되어도 1년에 250~300만원의 비용이 발생하며 저신장증의 약 80%를 차지하는 특발성 저신장증은 보험적용을 받지 못해 1년에 1,000~1,500만원에 달하는 고비용이 경제적인 부담이 될 수 있으며 또한 매일 주사를 맞아야 하는 아이의 육체적 고통, 심리적 부담감 등으로 인한 것으로 추정된다.

[0012] 성장호르몬 치료는 성장효과로만 보면 의학적 연구에서 타 방법에 비해 성장효과는 탁월한 것이 입증되었으나, 비용, 편리성 등 다양한 요소가 복합되어 만족도는 29.1%밖에 되지 않은 것으로 나타났다(허경, 박미정, 대학병원 성장클리닉을 내원한 아동에서 설문 조사를 통한 키성장 관리 실태분석, Korean Journal of Pediatrics Vol. 52, No. 5, 2009). 저신장증 치료제의 경구용 제품에 대한 전 세계적인 잠재시장규모가 50억불 이상(한올제약, 기업설명회, 2009)으로 예측될 정도로 시장요구가 크다.

[0013] 한편, 동양 문화권 하에서 질병치료 및 건강증진을 목적으로 한약은 매우 선호되고 있어 성장클리닉을 방문한 아동의 부모를 대상으로 조사한 결과 아이의 키를 크게 하기 위해 한의원에서 성장촉진 한약을 복용하는 경우가 성장호르몬 치료를 받는 경우의 13배에 이를 정도로 한약제제에 대한 접근성이 성장호르몬에 비해 매우 높다. 2006년에서 2007년까지 상계백병원 성장클리닉을 방문한 아동 823명(남아 416명, 여아 407명)의 부모를 대상으로 조사를 한 결과 키를 크게 하기 위해 인위적인 관리를 한 경우는 전체의 33.4%였고, 이 중 한의원에서 성장촉진 한약을 복용한 경우가 37.8%로 가장 많았고 키를 키우는데 도움이 되는 보조제를 먹는 경우가 37.1%였으며 운동/기구 요법이 3.0% 성장호르몬 치료를 받은 경우는 2.9%였다(허경, 박미정, 대학병원 성장클리닉을 내원한 아동에서 설문 조사를 통한 키성장 관리 실태분석, Korean Journal of Pediatrics Vol. 52, No. 5, 2009). 한방 임상에서 쓰이는 처방들 대부분이 성장 모델에 대한 유효성이 밝혀져 있지 않은 상태이며 이에 따른 약동학 및 약력학적 지표가 부족하다. 임상에서 상용되는 한약에 대하여 우선 실험 동물 수준에서 성장모델에 대한 유효성을 밝혀 현대 과학적으로 증명하고 효능이 높은 것들은 개발할 필요가 있다. 성장클리닉을 방문한 아동 823명의 부모를 대상으로 조사를 한 결과 성장치료후의 만족도는 성장호르몬 치료가 29.1%로 가장 높았고 운동기구는 6.6%, 한약은 6.2%, 성장보조제는 2.8%로 가장 낮았음. 성장호르몬 주사제의 경우 다른 방법에 비해서는 가장 만족도가 높았고, 성장효과로만 보면 의학적 연구에서 타 방법에 비해 성장효과는 탁월한 것이 입증되었으나, 비용, 편리성 등 다양한 요소가 복합되어 만족도는 29.1%밖에 되지 않은 것으로 나타났다(허경, 박미정, 대학병원 성장클리닉을 내원한 아동에서 설문 조사를 통한 키성장 관리 실태분석, Korean Journal of Pediatrics Vol. 52, No. 5, 2009).

[0014] 따라서, 천연물에서 유래되며, 골길이 성장 촉진 효과가 우수한 제제의 개발이 요구되고 있다.

[0015] L-아르기닌(L-arginine)은 이명이 (S)-(+)-Arginine; 2-Amino-5-Guanidinopentanoic Acid; 2-Amino-5-Guanidinovaleric Acid; Arg; Arginine; L-(+)-Arginine; L-Arginine Free Base Sigma Grade Crystalline으로 화학식은 $C_6H_{14}N_4O_2$,분자량은 174.20이다. 외관이 백색 결정 또는 결정성 분말이고, 약간 특이한 냄새와 쓴맛이 있으며. 물에 잘 녹고(20 ℃에서 14.8%), 에탄올에 불용이다. 1886년 Schulze 및 Steiger이 루핀의 콩나물의 물 추출액에서 얻어진 침전물 중에 발견하여 명명했다. 그 후 Hedin (1891)이 카제인의 가수분해물에서 단일분리, Kossel (1896)이 생선의 정액 중에 대량 존재하는 것을 분명하게 했다. 구아니딘기 (-NHC(=N)NH_2)를 가진 가장 염기성이 높은 아미노산으로서, 고염기성 단백질인 생선 치어의 프로타민에서는 전체 구성 아미노산의 약 2/3을 이 품목이 차지하고 있다. 또 식물 종자나 마늘 중에는 유리 상태로 함유되어 있다. 동물의 생체 내에서 합성되는 점에서는 비필수 아미노산이지만, 어린 동물의 성장에 필요한 충분량은 생합성되지 않기 때문에 성장기의 동물에게는 외부에서 섭취할 필요가 있고, 이 점에서 준필수 아미노산으로 되어 있다. [FCC]에 실려 있다. 자연계에 널리 존재하며, 특히 어류 등의 정자 단백질 내에 비교적 많이 함유되어 있는 천연형 L-아미노산이다. 또 가장 염기성이 강한 아미노산으로, 그 수용액은 알칼리성을 띤다. 비필수아미노산이지만 요소합성반응에서 중요한 역할을 하며 요소회로에 관여하고 있다.

[0016] 또한, 오가피는 五加科 식물인 오갈피 *Acanthopanax sessiliflorus* SEEMAN 또는 기타 동속식물의 뿌리, 줄기 및 가지의 껍질을 말린 것이다. 중국에서는 세주오가(細柱五加) A. gracilistylus W. W. SMITH의 건조한 뿌리 껍질을 기원으로 한다. 여름과 가을에 채취하여 뿌리껍질을 벗겨낸 후 건조한다. 오가피는 syringin, eleutheroside B1, palmiticacid, linolenicacid, stearicacid, vitamin A와 vitamin B, 다당류 등이 주성분이고, 효능으로 소염작용, 면역억제 촉진 작용, 진정 및 진통 작용, 항피로 및 항스트레스 작용, 혈당강하 작용 등이 보고되어 있다.

[0017] 그러나 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 이용한 골길이 성장 연구는 보고된 바 없다. 이에 본 발명자들은 L-아르기닌 및 오가피 추출물의 효과에 대하여 연구하던 중 이러한 복합물의 골길이 성장 효과를 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0018] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2003-0030336호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명의 목적은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] **약학 조성물**

[0022] 본 발명은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 약학 조성물을 제공한다.

[0023] 또한, 상기 오가피 추출물은 물, 알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 추출할 수 있다. 상기 알코올은 C1~C4의 저급 알코올을 사용하는 것이 바람직하며, 메탄올 또는 에탄올을 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 추출 방법은 추출은 진탕 추출, Soxhlet 추출 또는 환류 추출 방법을 이용할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 추출온도는 40 내지 100 ℃인 것이 바람직하며, 60 내지 80 ℃인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 추출시간은 2 내지 24시간인 것이 바람직하며, 추출회수는 1 내지 5회인 것이 바람직하다.

[0024] 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 1:1 내지 1:5의 중량비로 혼합될 수 있으며, 바람직하게는 1:2 내지 1:4의 범위로 혼합될 수 있으며, 상기 범위에서 가장 우수한 골길이 성장 효과를 나타낸다.

[0025] 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 본 발명의 약학 조성물은 골길이 성장 효과가 성장호르몬 수준으로 우수한 것으로 확인되었으며, 이에 따라 골길이 성장 촉진용 약학 조성물로 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 약학 조성물은 골길이 성장 효과가 있는 것으로 확인되었으므로 성장 장애의 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.

[0027] 상기 성장 장애는 정상 변이 저신장증 또는 질병에 의해 2차적으로 오는 저신장증일 수 있다. 상기 정상 변이 저신장증은 가족성 저신장, 체질적 성장 지연, 협의의 특발성 저신장일 수 있다. 또한, 질병에 의해 2차적으로 오는 저신장증은 1차성 성장 장애(내인성 장애) 또는 2차성 성장 장애(외인성 성장 장애)일 수 있으며, 상기 1차성 성장 장애로는 골연골 이형성증, 염색체 이상(다운 증후군 또는 터너 증후군)에 의한 저신장, 부당 경량아(자궁 내 성장 지연), 프레더-윌리 증후군에 의한 저신장, 러셀-실버 증후군에 의한 저신장, 누난 증후군에 의한 저신장이 있으며, 상기 2차성 성장 장애로는 만성 전신성 질환에 의한 저신장, 성장호르몬 결핍증에 의한 저신장, 갑상샘 저하증에 의한 저신장, 쿠싱증후군에 의한 저신장, 정신사회적 왜소증이 있다.

[0028] 더 나아가, 본 발명의 약학 조성물은 생약 성분을 포함하고 있으므로 부작용 없이 골길이 성장을 촉진할 수 있다.

[0029] 본 발명의 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 본 발명의 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 50 중량%로 포함하는 것이 바람직하다. 그러나 상기 함유량은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0030] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 성인 기준 1일 약 1 ㎎ 내지 1 g의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하며, 바람직하게는 30 ㎎ 내지 120 ㎎의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가

능하다. 그러나 L-아르기닌 및 오가피 추출물의 투여량은 환자의 중증, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0031] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 성인 기준 1일 약 10 mg 내지 2 g의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하며, 바람직하게는 300 mg 내지 1200 mg의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하다. 그러나, 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 투여량은 환자의 중증, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0032] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 독성 및 부작용이 없으므로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해 보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0034] 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0035] 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0036] 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0037] 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0038] pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

[0039] 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다.

[0040] 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[0041] 본 발명의 약학 조성물은 경구투여를 위하여 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제제에로 제제화될 수 있으며, 이러한 고형제제는 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물과 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 제조될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 함께 사용될 수 있다. 또한 상기 약학 조성물이 경구를 위한 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등의 액상제제로 제제화될 수 있으며, 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 사용하여 액상제제로 제제화될 수 있다.

[0042] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 비경구 투여를 위한 제제화를 위하여 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함될 수 있다.

[0043] 비수성용제, 현탁제로는 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(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강 내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면, 경

구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0045] 본 발명에 약학 조성물은 일회 투여될 수도 있고, 또는 일정한 시간 간격을 두고 수회 나누어 투여될 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명에 따른 약학 조성물은 골길이 성장 촉진 효과를 가진 다른 활성성분을 추가적으로 더 포함할 수 있다.

[0047] 본 발명에 따른 약학 조성물은 골길이 성장을 촉진하기 위하여 단독 또는 호르몬 치료, 약물 치료 등의 다양한 방법들과 병용하여 사용될 수 있다.

[0048] **식품 조성물**

[0049] 본 발명은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물을 제공한다.

[0050] 상기 L-아르기닌 및 오가피 추출물은 본 발명의 약학 조성물의 경우와 동일하게 준비할 수 있다.

[0051] 본 발명에 따른 상기 식품 조성물은 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 그대로 첨가하거나, 다른 식품 조성물, 건강기능식품 또는 음료에 통상적으로 첨가제 등을 더 포함할 수 있다.

[0052] 예를 들면, 본 발명의 식품 조성물은 백당, 결정과당, 포도당, D-솔비톨, 만니톨, 이소말토올리고당, 스테비오사이드, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 수크랄로오스 등의 감미제, 무수구연산, DL-사과산, 호박산 및 그의 염 등의 산미제, 안식향산 및 그의 유도체 등의 보존제, 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 식품 조성물들은 천연 과일 쥬스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 약 20 중량부 이하의 범위에서 사용될 수 있다.

[0053] 본 발명의 식품 조성물이 음료인 경우, 음료에 통상적으로 포함되는 향미제 또는 천연 탄수화물을 더 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 덱스트린, 시크롤덱스크린과 같은 폴리사카라이드 또는 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨과 같은 당 알콜일 수 있다. 또한, 상기 향미제로는 타우마틴, 스테비아 추출물(레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)의 천연 향미제 또는 사카린, 아스파탐 등의 합성 향미제일 수 있다. 상기 식품 조성물이 음료인 경우 천연 탄수화물은 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g 포함될 수 있다.

[0054] 본 발명의 상기 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류로 이용될 수 있다.

[0055] 또한, 본 발명의 상기 식품 조성물은 골길이 성장 촉진하기 위한 약제, 식품 및 음료 등에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 식품 조성물은 식품, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 첨가될 수 있다.

[0056] 본 발명의 상기 식품 조성물은 골길이 성장 촉진을 위해 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 본 발명의 조성물은 식품 전체 중량의 1 내지 5 중량%로 첨가될 수 있으며, 음료 100 mL에 0.02 g 내지 10 g, 바람직하게는 0.3 g 내지 1 g의 비율로 첨가될 수 있다.

발명의 효과

[0057] 본 발명에 따른 L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물 또는 식품 조성물은 골길이 성장 촉진 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 랫트에서의 테트라사이클린 주사 후, 침착된 후지경골 골단부 성장판에 침착되어 발생하는 발광을 형광현미경으로 촬영한 사진이다.

도 2는 랫트에서의 골길이 성장 정도를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예는 제시한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는

본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0060] **<실시예> 복합 조성물의 제조**

[0061] L-아르기닌은 시그마에서 구입하였고, 오가피(Acanthopanax sessiliflorus)는 약수당에서 구입하여 경희대학교 한의과대학 본초학교실의 검증을 받은 후 사용하였다. 오가피 추출물을 제조하기 위하여 먼저, 오가피 500 g에 70 % 에탄올 5 ℓ를 첨가한 후 80 ℃에서 3 시간 동안 환류 추출한 후 여과지에 여과하였다. 상기 추출액을 감압 농축한 후 동결건조하여 32.3 g(수율 6.5 %)을 제조하였다. L-아르기닌과 오가피 추출물을 [표 1]과 같은 구성과 중량비가 되도록 혼합한 후 투여하였다.

[0062] [표 1]

[0063]

		L-아르기닌	오가피 추출물
실시예	중량(mg/kg)	10	30
	중량비	1	3

[0064] **<비교예 1> L-아르기닌(L-arginine)의 제조**

[0065] 사용된 L-아르기닌은 시그마에서 구입하였다.

[0066] **<비교예 2> 오가피(*Acanthopanax sessiliflorus*) 추출물의 제조**

[0067] 오가피(*Acanthopanax sessiliflorus*)는 약수당에서 구입하여 경희대학교 한의과대학 본초학교실의 검증을 받은 후 사용하였다. 오가피 추출물을 제조하기 위하여 먼저, 오가피 500 g에 70 % 에탄올 5 ℓ를 첨가한 후 80 ℃에서 3 시간 동안 환류 추출한 후 여과지에 여과하였다. 상기 추출액을 감압 농축한 후 동결건조하여 32.3 g(수율 6.5 %)을 제조하였다.

[0068] 상기 비교예 1 및 2의 조성물은 하기 표 2의 함량으로 투여하였다.

[0069] [표 2]

[0070]

		L-아르기닌	오가피 추출물
비교예 1	중량(mg/kg)	10	0
비교예 2	중량(mg/kg)	0	30

[0071] **<실험예> L-아르기닌 및 오가피 추출물의 복합 조성물의 골길이 성장효과 확인- 테트라싸이클린 염색법**

[0072] **<1-1> 실험동물의 준비**

[0073] 실험동물로 100 g 내외의 4 주령의 스프라그-다울리계(sprague-dawly, 샘타코, 대한민국) 암컷 랫트를 구입하여 사료와 물을 충분히 공급하면서 실험환경에 적응하도록 하였다. 1 주일 정도의 적응기간을 준 후, 동물실험을 수행하였다.

[0074] **<1-2> 골길이 성장효과 확인**

[0075] 모든 실험 군에서 투여를 시작한지 2 일 후 테트라사이클린(tetracycline hydrochloride, Sigma T7660) 20 mg/kg을 복강 주사하였다. 투여 2 일 후에 랫트를 경추탈골하여 희생하고 좌우 족경골(tibia)를 떼어내고 4 ℃에서 3 일 동안 고정액에 고정(fixation)을 시킨 다음, 50 mM EDTA에 1 일 동안 방치하여 탈회하고 동결에 대한 보호를 위해 30 % 수크로오즈(sucrose)에 하룻밤 동안 담가두었다. 상기의 방법으로 탈수된 골조직을 동결한 후 절단기(sliding microtome; HM440E, Zeiss, Germany)를 사용하여 40 ㎛씩 절단함으로써 족경골(tibia) 근위부(proximal part)의 시상절편(sagital section)을 수집하였다. 골성장 측정을 위하여 40 ㎛로 수집된 족경골 근위부 시상절편을 슬라이드 글라스 위에 각각 올려놓고 건조한 후 형광 현미경을 통해 400 nm 파장의 자외선 하에서 촬영하였다(도 1 참조). 이미지 분석프로그램인 ImageJ (NIH, USA)를 이용하여 성장판과 골조직 내 테트라사이클린의 침착으로 형성된 형광밴드 사이의 길이를 측정하였고, 성장 효과의 판정을 위해서 대조군과 비교하는 Student's t-test와 ANOVA test를 사용하였다.

[0076] **<1-3> L-아르기닌의 투여**

[0077] 비교예 1의 L-아르기닌을 10 mg/kg의 농도로 랫트 체중 100 g 당 1.0 ㎖의 부피로 2차 증류수에 녹여 투여하였으며, 대조군은 같은 부피의 2차 증류수를 투여하였다. L-아르기닌은 테트라싸이클린 투여 2 일 전부터 실험종료일까지 4 일간 1 일 2 회 경구투여하였다.

[0078] **<1-4> 오가피 추출물의 투여**

[0079] 비교예 2에서 제조된 오가피 추출물을 30 mg/kg의 농도로 랫트 체중 100 g 당 1.0 ㎖의 부피로 2차 증류수에 녹여 투여하였으며, 대조군은 같은 부피의 2차 증류수를 투여하였다. 추출물은 테트라싸이클린 투여 2 일 전부터 실험종료일까지 4 일간 1 일 2 회 경구투여하였다.

[0080] **<1-5> 복합 조성물의 투여(실시예)**

[0081] 실시예에서 제조된 복합 조성물은 랫트 체중 100 g 당 1.0 ㎖의 부피로 2차 증류수에 녹여 투여하였으며, 대조군은 같은 부피의 2차 증류수를 투여하였다. 복합 조성물은 테트라싸이클린 투여 2 일 전부터 실험종료일까지 4 일간 1 일 2 회 경구투여하였다.

[0082] **<1-6> 양성대조군의 투여**

[0083] 양성 대조군은 재조합 인간 성장 호르몬(rhGH)이 골성장을 증가시킨다는 보고에 따라(Isgaard J, Nilsson A, Lindahl A, Jansson JO, 및 Is aksson OG: Effects of local administration of GH and IGF-1 on longitudinal bone growth in rats. Am J Physiol 250:E367-72., 1986) 재조합 성장호르몬(recombinant human growth hormone, rhGH; LG Lifescience, Eutropin®) 20 ㎍/kg을 랫트 체중 100 g 당 0.1 ㎖의 부피로 투여하였다. 양성대조군은 테트라싸이클린 투여 2 일전부터 실험종료일까지 4 일간, 1 일 1 회 피하주사하였다.

[0084] **<1-7> 복합 조성물의 골길이 성장 효과 확인**

[0085] 테트라싸이클린 염색법으로 골길이 성장을 직접 측정한 결과 양성 대조군에서 377.2 ± 27.5 ㎛/day (n=10)로 정상 대조군 348.9 ± 37.6 ㎛/day (n=10) 대비 유의적인 골길이 성장률이 나타났다(8.6 %, $p < 0.01$).

[0086] L-아르기닌 10 mg/kg (p.o.) 투여군(비교예 1) 및 오가피 추출물 30 mg/kg (p.o.) 투여군(비교예 2)은 각각 348.9 ± 39.1 ㎛/day (n=10) 및 366.8 ± 19.1 ㎛/day (n=10)로 대조군 대비 유의적인 성장은 나타나지 않았다(각각 0.0 %, 5.1 %).

[0087] 반면, L-아르기닌 및 오가피 추출물의 복합 조성물 투여군(실시예)의 경우 375.3 ± 40.5 ㎛/day (n=10)의 골길이 성장률을 나타냄으로써 정상 대조군 대비 유의적으로 골성장 효과가 나타남을 확인하였다(7.6 %, $p < 0.05$) (도 2).

[0088] 따라서, L-아르기닌과 오가피 추출물을 각각 투여하였을 때 나타나지 않았던 골길이 성장 효능이 복합 조성물에서 현저하게 상승하였음을 확인하였다.

[0089] 상기 실험 결과는 하기 표 3과 같이 정리된다.

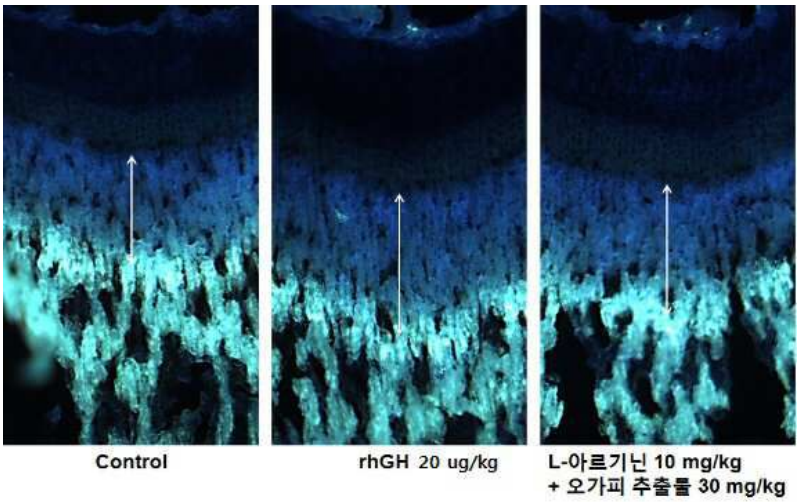
[0090] [표 3]

	용량(투여경로)	골길이성장 효과(%)
비교예 1 (L-아르기닌)	10 mg/kg (p.o.)	0.0
비교예 2 (오가피 추출물)	30 mg/kg (p.o.)	5.1
실시예 (L-아르기닌+오가피)	10 mg/kg + 30 mg/kg (p.o.)	7.6
양성대조군 (rhGH)	20 μg/kg (s.c.)	8.1

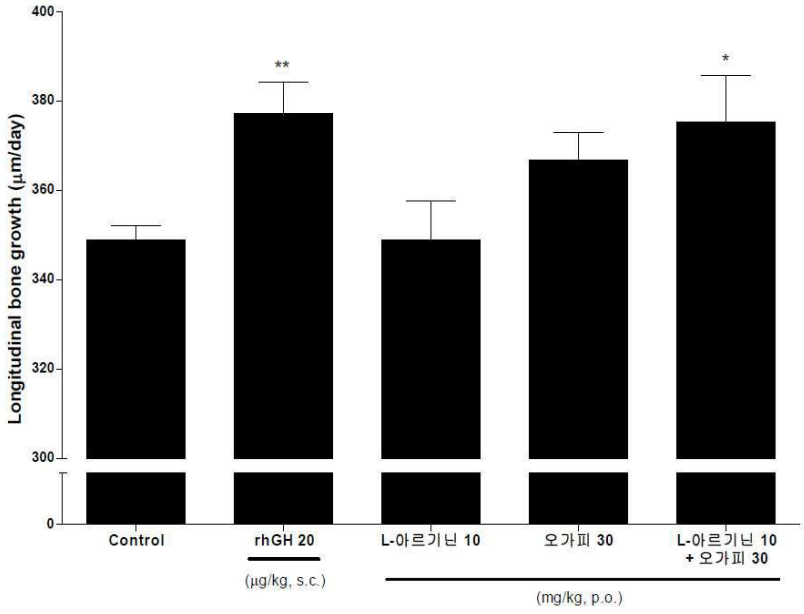
[0091]

도면

도면1


Control
rhGH 20 ug/kg
L-아르기닌 10 mg/kg
+ 오가피 추출물 30 mg/kg

도면2


Longitudinal bone growth (μm/day)
400
380
360
340
320
300
0
**
*
Control
rhGH 20
(μg/kg, s.c.)
L-아르기닌 10
오가피 30
L-아르기닌 10
+ 오가피 30
(mg/kg, p.o.)