(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0088255
(43) 공개일자 2016년07월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/79 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A61K 36/46 (2006.01) *A61K 36/815* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/79 (2013.01)
A23L 1/3002 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0005100
(22) 출원일자 2016년01월15일
심사청구일자 2016년01월15일
(30) 우선권주장
1020150007395 2015년01월15일 대한민국(KR)

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
양웅모
서울특별시 성동구 성수일로4길 26, 102동 1703호 (성수동2가, 서울숲힐스테이트아파트)
김미혜
경기도 수원시 장안구 장안로 211, 202동 1502호 (정자동, 동신2차아파트)
(74) 대리인
안소영

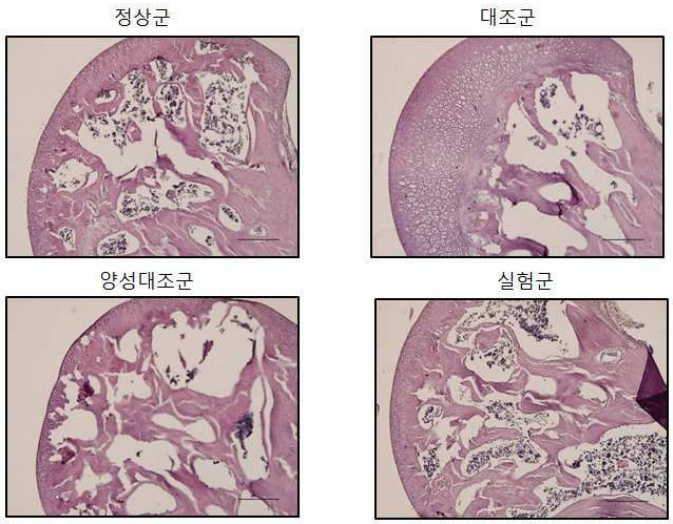
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **오미자, 두충 및 구기자의 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 오미자, 두충 및 구기자를 포함하는 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 또는 식품 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 조성물은 천연물 유래 물질로 부작용이 없고, 난소절제 쥐에서 골 형성에 효과가 있으며, 실제 동물 모델에서의 골 함량 및 혈청에서의 골 형성 지표를 증가시키고, 골 흡수 지표를 감소시킴으로써 골 대사 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 36/46 (2013.01)
A61K 36/815 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/306 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

오미자, 두충 및 구기자를 포함하는 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 오미자, 두충 및 구기자의 중량비는 1~100 : 1~100 : 1~100 인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 추출물은 물, C_1~C_4의 알코올 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출된 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 골 대사 질환은 골다공증, 골감소증, 골연화증, 골이영양증 및 파제트병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학 조성물,

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 골다공증은 폐경기성 골다공증인 약학 조성물.

청구항 6

오미자, 두충 및 구기자를 포함하는 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 천연 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 골다공증(osteoporosis)은 골 기질이 병적으로 희박해져 골밀도가 감소되고 골 강도가 약화되어 골절의 위험성이 증가된 상태를 말한다(DJ L. Clinical guide for management of osteoporosis. The Korean Journal of Internal Medicine 1999;57(4):801-4).

[0003] 뼈는 단단하기만 한 조직이 아니고, 일생 동안 지속적으로 변화하는 활동적인 조직이다. 육안으로는 뼈는 외부의 피질골(치밀골)과 내부의 소주골(해면골)로 구분하는데, 피질골은 물리적인 강도가 강하여 신체를 보호하고 지지하는 역할을 하고, 소주골은 충격을 흡수하거나 칼슘의 변화를 일정하게 유지하는 역할을 주로 한다. 생리적으로 뼈는 골 기질을 새로운 조직으로 대체(골교체, bone turnover)하기 위한 골 개조(bone remodeling)가 꾸준히 지속되는데, 이 과정은 골 흡수(bone resorption)와 골 형성(bone formation)의 균형 상태로 진행된다(Jerome CP. Hormonal therapies and osteoporosis. ILAR J. 2004;45(2):170-8). 따라서, 건강한 골격에서는 골 흡수와 골 형성이 균형적인 골 개조에 따라 골격의 밀도와 강도가 정상 상태로 유지되지만 골다공증이 유발된 뼈에서는 골 흡수가 골 형성 보다 많아져 골 개조의 불균형이 발생하고, 골질과 골량이 감소하는 골 교체가 진행됨에 따라 조직학적으로 골이 위축되며 골격의 물리적 강도가 약해져 골절 발생률이 증가된다(Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15):1062-71).

[0004] 이러한 골다공증은 대표적인 골 대사 질환으로, 동일 연령과 성별의 정상인에 비해 골량이 현저히 감소된 상태로 골의 구성성분의 양적 감소를 주 병변으로 하는 대사성 골 질환을 의미한다. 릭스(Riggs)와 멜톤(Melton) 등

은 50세 이후의 골다공증을 제1형 골다공증(폐경기성 골다공증, postmenopausal osteoporosis) 또는 원발성 골다공증과 제2형 골다공증(노인성 골다공증, senile osteoporosis) 또는 속발성 골다공증으로 분류하였다.

[0005] 임상적으로 주로 문제가 되는 것은 원발성 골다공증 중 제1형인 폐경기성 골다공증(postmanopasual osteoporosis)이며, 폐경기성 골다공증은 뼈의 통증, 골절, 기형을 유발하는 노년층의 가장 대표적인 골 대사 질환이다(Lee WS PHBD. Prevalence of Osteoporosis in Korean Women. The Journal of Korean Society of Menopause. 2003;9(4):339-46).

[0006] 현재 골다공증 치료제로 사용되고 있는 물질로는 비스포스포네이트 제제(알렌드로네이트, 에티드로네이트, 이반드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드로네이트 등), 호르몬 제제(랄록시펜), 비타민 D 제제, 칼시토닌 제제 및 칼슘 제제 등이 있고, 최근에 골생성 효능이 있는 부갑상선 호르몬 제제인 포르테오™ 등이 시판되고 있다. 그러나, 호르몬 제제는 평생 복용하여야 하며 장기 투여할 경우 유방암, 자궁암, 담석 및 혈전증 등의 부작용이 나타난다. 비타민 D 제제는 고가이며 효과가 확실하지 않고, 칼시토닌 제제는 고가이며 투여방법이 어렵다. 칼슘제제는 부작용은 적지만 치료보다는 예방효과에 국한되는 단점이 있다. 최근 상용화된 부갑상선 호르몬 제제인 포르테오™는 골생성 효능이 있어 골흡수 억제에 국한된 기존의 약물들의 단점을 보완할 수 있는 이점이 있지만 장기간 매일 주사로 투여를 하여야 하고, 골 과다생성의 부작용이 있으며, 매우 고가이기 때문에 그 사용이 제한적이라는 문제점이 있다.

[0007] 따라서, 골다공증 치료제 중에서 가장 많이 처방되는 치료제는 비스포스포네이트 계열의 약물들이다. 이러한 치료제들은 강력한 골흡수 저해 효과로 인한 골밀도 상승과 골절 예방효과가 증명되었고, 경구복용가능 및 비용효과적 경제성 등의 장점이 있어 현재 임상에서 골다공증을 비롯한 칼슘대사이상으로 인한 질환 치료제로서 널리 사용되고 있다. 그러나, 비스포스포네이트 제제는 흡수율이 떨어지고 식도염을 유발시키기 때문에 아침 식사 전 충분한 물과 함께 복용하여야 하고 복용 후 30분 이내 다른 음료, 음식 등을 섭취할 수 없을 뿐만 아니라 일정 시간 이상 누워있는 것이 금지되는 등 그 복용방법이 매우 까다롭고, 저칼슘혈증의 위험성을 증가시킨다고 보고되고 있다. 최근 연구에서 지나친 골흡수 억제로 인한 골전환율(bone turnover rate) 저하, 골의 생성속도에 영향을 주어 골형성을 억제, 위장장애 및 악골괴사 등의 문제점이 제기되고 있다. 최근 보고에 따르면 장기간 사용했을 때 오히려 골절위험이 높아지는 치명적인 문제점을 가지는 것으로 알려져 있다(Andrew S Neviaser 등, Journal of Othopaedic Trauma, 2008, 22(5), 346~350).

[0008] 따라서, 천연물에서 유래되어 상기와 같은 부작용이 없이 우수한 약효를 갖는 새로운 물질의 개발이 필요하다.

[0009] 오미자(*Schisandra chinensis*)는 단맛·신맛·쓴맛·짠맛·매운맛의 5가지 맛이 나는 것이 특징이며, 주로 태백산 일대에 많이 자라며, 남오미자는 남부 섬지방, 흑오미자는 제주도에서 자생하는 것으로 알려져 있다. 오미자는 한국을 비롯하여 일본·사할린섬·중국 등지에서 자생하는 것으로 알려져 있다. 오미자는 시잔드린·고미신·시트럴·사과산·시트르산 등의 성분이 들어 있어 심장을 강하게 하고 혈압을 내리며 면역력을 높여 주어 강장제로 사용되어 왔다. 폐 기능을 강하게 하고, 진해·거담 작용이 있어서 기침이나 갈증 등을 치료하는 데 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[0010] 두충나무(*Eucommia ulmoides* OLIV)는 두충과(Eucommiaceae)에 속하는 중국원산의 낙엽교목으로서, 건조한 근피(根皮)를 두충(杜)이라 지칭하여 혈압강하작용, 이뇨작용 등이 알려져 잇으며, 알려진 성분으로는 굽타-퍼르카(gutta-percha), 알칼로이드(alkaloid), 펙틴(pectin), 진방, 수지 등의 성분을 함유한 것으로 알려져 있으며(정보섭외 향약대사전, 영림사, p605-606, 1998년), 우쿠빈(aucubin) 및 게니포시드(geniposide) 등의 성분을 함유한 것으로 알려져 있다(The promoting effects of geniposidic acid and aucubin in Eucommia ulmoides Oliver leaves on collagen synthesis./ Li Y, Sato T, Metori K, Koike K,Che QM, Takahashi S /Biological & Pharmaceutical Bulletin [1998, 21(12):1306-1310])

[0011] 구기자(*Lycium barbarum*)는 구기자나무(Lycium chinense Miller) 또는 영하구기(Lycium barbarum Linne)의 열매로서, 구기자의 성분으로는 carotenoids, choline, meliscic acid, zeaxanthin, physalin(dipalmity-zeaxanthin), betaine, β-sitosterol, vitamin B1, rutin과 불포화 지방산 등으로 기능성 성분이 다량 함유되어 있다. 이뿐만 아니라 항산화, 항노화효과, 항균효과, 간 기능 개선, 혈압강하 및 항당뇨, 면역증진, 혈중 콜레스테롤 저하, 심혈관 관련 질환 예방 및 항암효과 등의 다양한 연구가 보고되고 있다.

[0012] 골다공증 등의 골 대사 질환을 치료하기 위한 천연물에 대한 연구로서, 오미자, 두충 또는 구기자를 포함하는 다양한 복합 추출물 발명이 개시된 바 있으나, 본 발명과 같은 오미자, 두충 및 구기자를 모두 포함하는 복합 추출물은 개시된 바 없으며, 또한 이들의 상승효과에 대한 연구는 전혀 진행된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제2013-0071214호

(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제2007-0093226호

(특허문헌 0003) 대한민국 공개특허 제2005-0047579호

(특허문헌 0004) 대한민국 공개특허 제2003-0031418호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 합성 화학물질에 비해 안전성이 확보된 골 대사 질환의 예방 또는 치료를 위한 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 생약 복합 추출물을 유효성분으로 포함하는 골 대사 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 생약 복합 추출물을 유효성분으로 포함하는 골 대사 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0017] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0019] **약학 조성물**

[0020] 본 발명에 있어서, 상기 생약 복합 추출물은 오미자, 두충 및 구기자를 포함한다.

[0021] 본 발명에 있어서, 상기 오미자는 오미자 나무의 열매를 사용할 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 두충은 두충나무의 나무껍질을 말린 약재를 사용할 수 있다.

[0023] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 구기자는 구기자나무 또는 기타 동속식물의 열매를 사용할 수 있다.

[0024] 본 발명에 있어서 오미자, 두충 및 구기자는 1~100 : 1~100 : 1~100 의 중량비로 혼합될 수 있고, 1~50 : 1~50 : 1~50 의 중량비로 혼합되는 것이 바람직하다. 또한, 1~20 : 1~20 : 1~20 의 중량비로 혼합되는 것이 보다 바람직하며, 1~10 : 1~10 : 1~10 의 중량비로 혼합되는 것이 가장 바람직하다. 상기 범위에서 가장 우수한 치료효과를 나타낸다.

[0025] 본 발명의 일구체예에 따르면, 본 발명의 생약 복합 추출물은 오미자, 두충 및 구지자의 혼합물의 추출물일 수 있다.

[0026] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 생약 복합 추출물은 오미자 추출물, 두충 추출물 및 구기자 추출물의 혼합물일 수 있다.

[0027] 본 발명의 상기 복합 추출물은 추출 전에 상기 생약들을 유수에서 1 내지 5회 세척한 후, 겉에 묻은 불순물 및 염분을 제거하고 24시간 내지 72시간 동안 건조시킨 후 사용할 수 있다. 본 발명에 있어서, 추출용매는 물, C_1~C_4의 알코올, 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 이용하는 것이 바람직하다. C_1~C_4의 알코올은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올, 이소부탄올 또는 t-부탄올 등이 있으며, 메탄올 또는 에탄올이 가장 바람직하다. 물과 C1~C4 알코올의 혼합용매의 경우 혼합용매 내 C1~C4 알코올의 함량이 10 % (v/v) 내지 99 % (v/v) 인 것을 사용할 수 있다.

[0028] 본 발명에 있어서, 추출물은 상기 용매로 추출한 후 농축시키고 동결건조시켜 분말화할 수 있으며, 경우에 따라

서는 상기 용매 추출물을 이후, 헥산, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 에틸아세테이트, 클로로포름 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매로 분획과정을 더욱 실시할 수 있다. 상기 분획시 용매는 1종 이상 사용할 수 있다. 추출방법은 진탕 추출, Soxhlet 추출 또는 환류 추출 방법을 이용할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 추출물 제조온도는 4 내지 120 ℃ 일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 추출시간은 특별히 한정되지는 않으나 최소 30분에서 7일 일 수 있으며, 통상의 열추출기기, 초음파분쇄 추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다. 제조된 추출물은 이후 감압 여과하거나 동결건조하여 용매를 제거할 수 있으며, 감압 여과 및 동결건조를 모두 수행할 수 있다.

[0029] 상기 수득한 복합 추출물은 사용 시까지 급속 냉동 냉장고(deep freezer)에 보관할 수 있다.

[0030] 또한, 상기 복합 추출물은 수득된 추출액을 농축 및 동결건조를 통하여 수분을 완전히 제거시킨 것일 수 있으며, 상기 수분을 완전히 제거시킨 추출물은 분말형태로 사용하거나 상기 분말을 증류수 또는 통상의 용매에 녹여 사용할 수 있다.

[0031] 상기 복합 추출물을 유효성분으로 포함하는 본 발명의 약학 조성물은, 난소 적출 흰 쥐 모델에서 대조군에 비하여 관절구 구조를 정상화시켰고, 성장판 두께의 증가를 감소시켰다. 또한 대조군에 비하여 골염도와 골밀도를 증가시켰고, 조골세포 분화 인자인 오스테오칼신(osteocalcin)을 증가시켰음을 확인하였다. 따라서 골 대사 질환의 예방 또는 치료용도로 사용할 수 있음을 확인하였다.

[0032] 본 발명에 있어서, 상기 골 대사 질환은 골다공증, 골감소증, 골연화증, 골이영양증 및 파제트병으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 바람직하게는 골다공증일 수 있으며, 특히 바람직하게는 폐경기성 골다공증일 수 있다.

[0033] 상기 폐경기성 골다공증은 에스트로겐 분비 감소와 같은 체내 비정상적 호르몬 현상에 기인한 것으로 상기의 에스트로겐의 분비량의 감소는 뼈의 파골세포 (osteoclast)의 활동을 증가시켜 뼈의 파괴를 촉진하고 뼈의 칼슘침작을 감소시키며, 조골세포의 활성을 감소시키는 원인으로 유발된 골다공증을 의미한다.

[0034] 본 발명의 약학 조성물은 합성 화합물이 아닌 생약 성분을 포함하고 있으므로 부작용 없이 우수한 약리활성을 나타낸다. 따라서, 장기간 투여시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0035] 본 발명에서 "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, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명에 약학 조성물은 일회 투여될 수도 있고, 또는 일정한 시간 간격을 두고 수회 나누어 투여될 수 있다.

[0037] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물은 경구투여를 위하여 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제제로 제제화될 수 있다.

[0038] 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.

[0039] 상기 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0040] 상기 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.

[0041] 상기 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.

[0042] 상기 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성 오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0043] 상기 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.

[0044] 상기 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다.

[0045] 상기 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물은 비경구 투여를 위한 제제화를 위하여 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함될 수 있다.

[0047] 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.

[0048] 본 발명의 약학 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 복합 추출물을 0.001 내지 99.9중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99 중량%로 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 1 내지 50 중량%로 포함될 수 있다. 다만, 조성물의 사용방법 및 사용목적에 따라 유효성분의 함량을 적절히 조절할 수 있다.

[0049] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어 정맥내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 복합 추출물의 일일 투여량은 성인 기준 1일 약 0.001 내지 약 8,000 mg/kg 일 수 있으며, 바람직하게는 약 1 내지 약 4000 mg/kg이며, 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 1000 mg/kg이다, 가장 바람직하게는 약 30 내지 약 300 mg/kg이다.

[0050] 본 발명의 약학 조성물은 골 대사 질환의 예방 또는 치료와 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 다른 유효성분을 1종 이상 더 함유할 수 있다.

[0051] 본 발명의 약학 조성물은 골 대사 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0052] 또한, 본 발명은 골 대사 질환의 예방 또는 치료를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 본 발명의 약학 조성물을 투여함으로서 골 대사 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0054] **식품 조성물**

[0055] 본 발명은 오미자, 두충 및 구기자를 포함하는 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 대사 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0056] 상기 복합 추출물은 본 발명의 약학 조성물의 경우와 동일하게 준비할 수 있다.

[0057] 본 발명의 식품 조성물은 골 대사 질환에 대한 치료효과가 있으므로 골 대사 질환의 예방 또는 개선 용도로 사용될 수 있으며, 골 대사 질환의 범위는 본 발명의 약학 조성물의 경우와 동일하다.

[0058] 본 발명에 따른 상기 식품 조성물은 본 발명의 복합 추출물을 그대로 첨가하거나, 다른 식품 조성물, 건강기능식품 또는 음료에 통상적으로 첨가제 등을 더 포함할 수 있다.

[0059] 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 함

유할 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.

[0060] 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.

[0061] 본 발명의 상기 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류로 이용될 수 있다.

[0062] 또한, 본 발명의 상기 식품 조성물은 골 대사 질환을 예방 또는 치료하기 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.

[0063] 본 발명의 상기 식품 조성물은 골 대사 질환의 예방 또는 개선을 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

[0064] 본 발명의 복합 추출물은 천연물 유래 물질로 부작용이 없고, 난소적출 흰 쥐 모델에서 성장판 두께의 증가를 감소시키고, 골염도와 골밀도를 증가시키고, 조골세포 분화 인자인 Runx2와 Ossterix의 발현량을 증가시킨다. 따라서, 본 발명의 복합 추출물은 골 대사 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은 대퇴골 골조직에서 성장판 두께의 투여군에 따른 변화를 확인한 사진이다

도 2는 대퇴골에서 골염도의 변화를 비교한 그래프이다.

도 3은 대퇴골에서 골밀도의 변화를 비교한 그래프이다.

도 4는 Saos-2 세포에서 Runx2 및 Osterix 발현 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 제조예 및 실시예를 제시한다. 그러나, 이들 제조예 및 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 제조예 및 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0067] 이하에서는, 본 발명의 구성을 실시예를 들어 더욱 상세히 설명하지만, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다. 또한, 하기에서 기재된 실험 결과에 따른 대조군, 비교군 및 실험군들 간의 유의성은 ANOVA로 검증한 후, a=0.05 수준에서 Scheffe 법, Bonferroni 법으로 다중 비교하였다.

[0068] **제조예 1. 본 발명의 복합 추출물의 제조**

[0069] 정도생약(서울)에서 구입한 오미자, 두충 및 구기자를 건조한 후 각각 표 1과 같은 구성과 중량비가 되도록 중량을 측정하여 마쇄하였다. 시료의 중량의 10배에 해당하는 70% 에탄올을 첨가하여 실온에서 24시간 추출하였다. 이후 감압 회전 농축기를 사용하여 감압 농축하여 농축액을 얻었으며, 이를 이용하여 -70℃에서 동결한 후 동결건조기를 이용하여 분말을 수득하였다. 수득한 동결건조분말을 최종 추출물을 하기 실험의 시료로 사용하였다.

[0070] [표 1]

[0071]

	오미자	두충	구기자
제조예 1	200 g	100 g	100 g

[0072] **제조예 2 내지 4. 오미자 추출물, 두충 추출물 및 구기자 추출물의 제조**

[0073] 하기 표 2의 중량으로 단독 추출한 것을 제외하고는 제조예 1과 동일한 방법으로 오미자, 두충 및 구기자 각각의 단독 추출물을 제조하였다.

[0074] [표 2]

[0075]

	오미자	두충	구기자
제조예 2	400 g	-	-
제조예 3	-	400 g	-
제조예 4	-	-	400 g

[0076] **실시예 1. 난소적출 흰 쥐에서 골 대사 질환 치료효과 확인**

[0077] **1-1. 난소 적출술 및 약물 투여**

[0078] 제조예 1의 복합 추출물의 골 대사 질환 치료 활성을 측정하기 위하여, 평균체중이 30 g인 6 주령의 ICR계 암컷 흰쥐(라온바이오, 대한민국) 28 마리를 22 내지 24 ℃의 온도 및 55 내지 60%의 상대습도의 조건에서 사육하였다. 실험동물의 사료는 고형사료(대한바이오링크, 대한민국)를 사용하였고, 사료와 물은 상시로 섭취할 수 있게 하였다.

[0079] 실험동물은 ① 배를 갈라 난소를 확인하고 다시 봉합하는 수술(sham 수술)을 수행한 정상군(normal), ② 난소를 적출하고 약물 투여를 하지 않은 대조군(OVX), ③ 난소를 적출하고 포유류 에스트로겐인 에스트라디올(Estradiol; E2)을 투여한 양성대조군(E2), ④ 본 발명의 복합 추출물(제조예 1) 200 mg/kg을 투여한 복합 투여군(복합), ⑤ 오미자 단독 추출물(제조예 2) 100 mg/kg 오미자 투여군(오미자), ⑥ 두충 단독 추출물(제조예 3) 50 mg/kg 두충 투여군(두충) 및 ⑦ 구기자 단독 추출물(제조예 4) 50 mg/kg 투여한 구기자 투여군(구기자)으로 나누어 실험하였다.

[0080] 난소 적출술은 Zoletil 과 Rumpun 을 1:1(부피비) 로 혼합하여 g 당 0.002ml를 주사하여 실험동물을 마취한 후, 심마취기에 이르면 등의 척추좌우 콩팥 부위를 절개하여 난소를 제거하고 절개부를 봉합하는 방법으로 수행하였다.

[0081] 상기 복합 추출물 및 단독 추출물의 투여는 제조예 1 내지 4의 분말을 상기의 투여량으로 증류수 200 μl에 용해하여 제조한 실험시료를 상기의 난소 절제 수술 6주 후부터 매일 경구투여하는 방법으로 수행하였다. 상기 정상군 및 대조군은 실험군과 동일 용량의 증류수를 투여하였다. 양성대조군의 투여는 10 μg/kg 에스트라디올을 증류수 200 μl에 용해하여 제조한 실험시료를 상기의 난소 절제 수술 6주 후부터 매일 복강투여하는 방법으로 수행하였다.

[0082] **1-2. 성장판 두께의 측정**

[0083] 채취한 대퇴골(femur) 골조직을 10% 포르마린 용액에 고정한 수 포름산 os에서 탈회를 실시하였다. 골조직의 관찰 부위를 수술칼로 절단한 뒤 20 내지 100 % 알코올과 아세톤에 이르는 단계별 탈수 과정을 거쳐 자일렌으로 수세하고 파라핀 포매를 실시하였다. 파라핀 포매된 골조직을 마이크롬으로 5 ㎛로 절단하고 헤마톡실린 및 에오신(hematoxyline and eosin, H&E) 염색을 실시하고, 광학 현미경으로 확인하였다(도 1 참조).

[0084] 난소 적출한 대조군(OVX)은 정상군에 비해 성장판의 두께가 급증하였으나, 본 발명의 복합 추출물의 투여로 인하여 대퇴골의 성장판 두께는 현저히 감소됨을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 복합 추출물은 골 조직의 변화를 억제하여 골다공증의 조직학적 증상을 개선시킬 수 있음을 알 수 있다.

[0085] **1-3. 대퇴골의 골염도와 골밀도 비교**

[0086] 채취한 대퇴골(femur)을 이용하여 대퇴골의 골밀도를 비교하였다. 좌측 대퇴골의 골단을 절단하고, PIXImus 기

기를 사용한 듀얼-에너지 엑스레이(dual energy X-ray) 흡광분석법을 수행하여, 대조군 및 각 실험군의 마우스로부터 수득한 대퇴골의 골염도(bone mineral content; BMC) 및 골밀도(bone mineral density; BMD)를 측정하고, 이를 비교하였다(도 2 및 도 3 참조).

[0087] 난소 적출한 대조군(OVX)은 정상군에 비하여 대퇴골의 골염도와 골밀도가 크게 감소하였다. 본 발명의 복합 추출물의 투여로 인하여 대퇴골의 골염도와 골밀도가 양성대조군에 버금가는 수준으로 회복되었으며, 오미자, 두충, 구기자 단독 추여군에 비하여 우수한 효능이 있음을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 복합 추출물은 골염도와 골밀도의 감소를 억제하여 골다공증 등의 골 대사 질환의 예방 또는 치료용도로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0088] **실시예 2. Saos-2 세포에서 Runx2 및 Osterix 발현 확인**

[0089] 조골세포 증식 관련 인자 발현 정도를 확인하기 위하여, 실험물질을 Osteoblast like cell line인 Saos-2 cells에 24 시간 동안 처리하였다. 시험물질의 농도는 복합 추출물 100 μg/mL, 오미자 추출물 50 μg/mL, 구기자 추출물 25 μg/mL, 두충 추출물 25 μg/mL로 처리하였다. 조골세포 분화 촉진 인자인 Osterix와 Runx2 (Runt-related transcription factor 2)의 발현은 Western blot assay를 이용하여 확인하였다.

[0090] 그 결과, 본 발명의 복합 추출물은 조골세포 증식 관련 인자의 발현을 유의하게 증가시켰으며, 오미자, 두충, 구기자 단독 투여군에 비하여 그 발현 정도가 현저히 우수하였다.

[0092] **<제제예> 본 발명의 복합 추출물을 포함하는 약학 조성물의 제조**

[0093] **A. 산제의 제조**

[0094] 복합 추출물 200 mg

[0095] 유당 100 mg

[0096] 탈크 10 mg

[0097] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0098] **B. 정제의 제조**

[0099] 복합 추출물 200 mg

[0100] 옥수수전분 100 mg

[0101] 유당 100 mg

[0102] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0103] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0104] **C. 캡슐의 제조**

[0105] 복합 추출물 200 mg

[0106] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0107] 락토오스 14.8 mg

[0108] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0109] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0110] **D. 주사제의 제조**

[0111] 복합 추출물 200 mg

[0112] 만니톨 180 mg

[0113] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0114] $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 26 mg

[0115] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0116] **E. 액제의 제조**

[0117] 복합 추출물 200 mg

[0118] 이성화당 10 g

[0119] 만니톨 5 g

[0120] 레몬향 적량

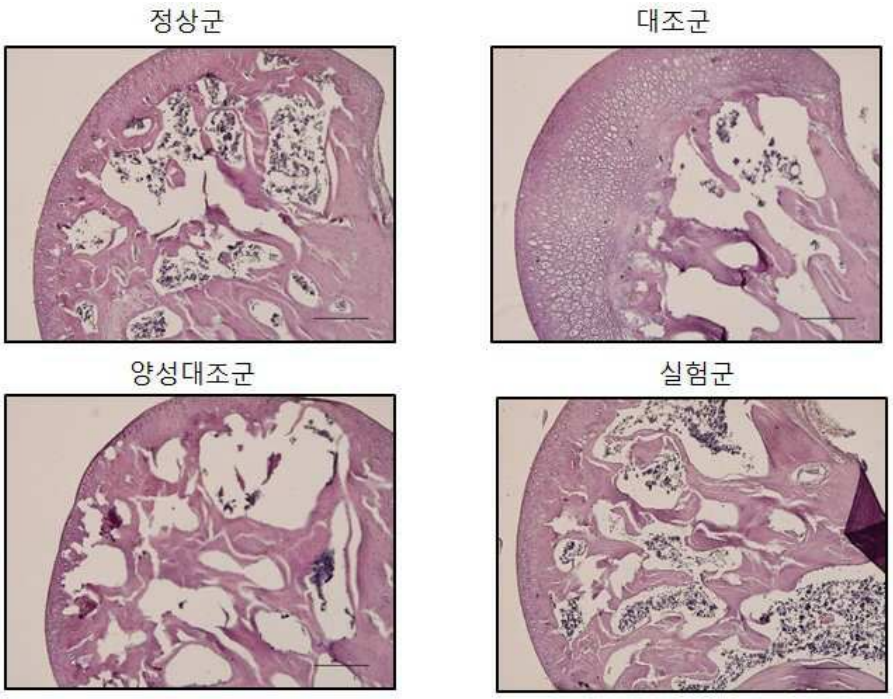
[0121] 정제수 적량

[0122] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ㎖로 조절한 후 갈색 병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

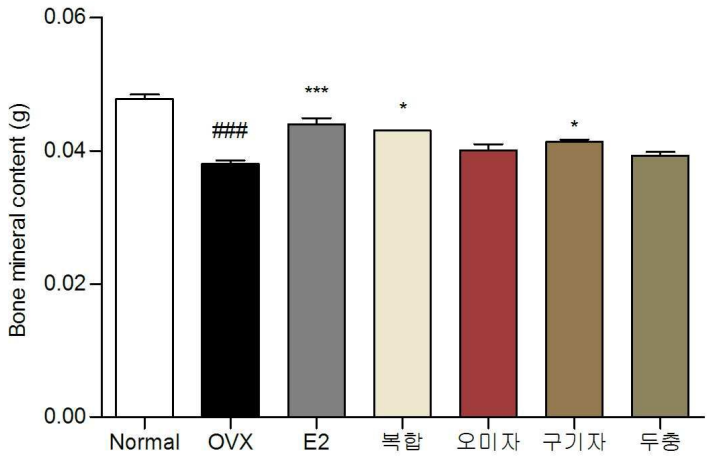
[0123] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의하여 용이하게 실시될 수 있으며, 이러한 변형이나 변경은 모두 본 발명의 영역에 포함되는 것으로 볼 수 있다.

도면

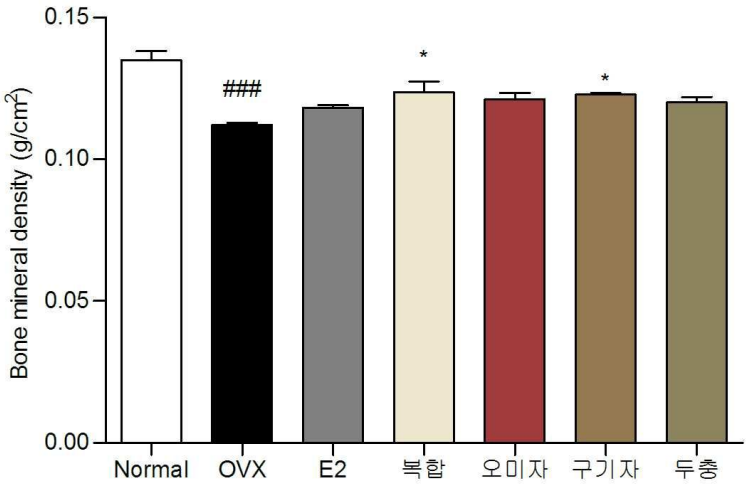
도면1



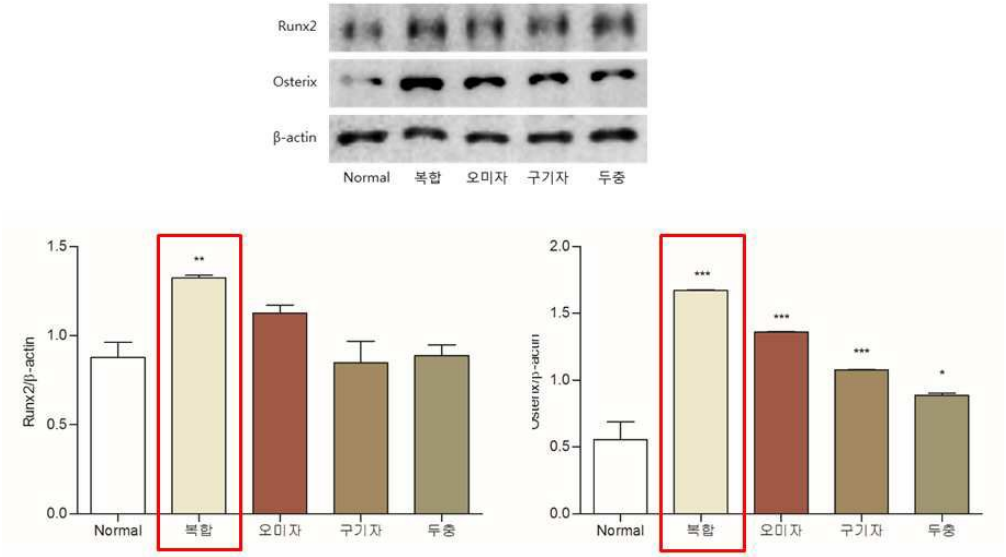
도면2


0.06
0.04
0.02
0.00
Bone mineral content (g)
###
***
*
*
Normal
OVX
E2
복합
오미자
구기자
두충

도면3


0.15
0.10
0.05
0.00
Bone mineral density (g/cm2)
###
*
*
Normal
OVX
E2
복합
오미자
구기자
두충

도면4


Runx2
Osterix
β-actin
Normal
복합
오미자
구기자
두충
Runx2/β-actin
1.5
1.0
0.5
0.0
**
Normal
복합
오미자
구기자
두충
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
***
***
*
Normal
복합
오미자
구기자
두충