

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2011년 3월 31일 (31.03.2011)



(10) 국제공개번호
WO 2011/037355 A2

(51) 국제특허분류:

A61K 31/047 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2010/006321

(22) 국제출원일: 2010년 9월 15일 (15.09.2010)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2009-0091763 2009년 9월 28일 (28.09.2009) KR

(72) 발명자: 겸

(71) 출원인: 이일훈 (LEE, Il Hoon) [KR/KR]; 경기 용인시 수지구 성북동 89번지 와이케이타운 B동 306호, 448-830 Gyeonggi-do (KR). 박유신 (PARK, Yoo Sin) [KR/KR]; 경기 용인시 수지구 성북동 89번지 테이파크 B동 306호, 448-830 Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 서원호 (SUH, Won Ho); 서울 강남구 역삼동 649-10 서림빌딩 9층, 135-080 Seoul (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

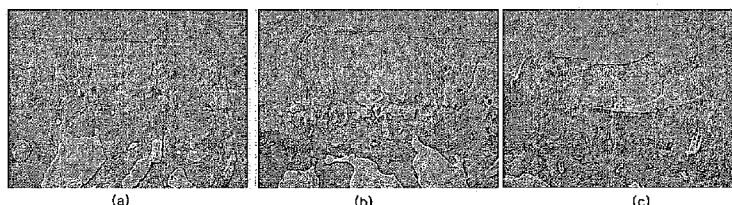
공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING AND PREVENTING DISEASES INVOLVING JOINTS AND CONNECTIVE TISSUE

(54) 발명의 명칭: 관절 및 결합조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물

【Fig. 1】



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for treating and preventing joint-related diseases and connective-tissue-related diseases, wherein the pharmaceutical composition comprises two or more elements selected from a group consisting of polyol, an amino acid, ornithine, nucleic acid and vitamin C. The pharmaceutical composition of the present invention treats and prevents new arthritis, joint damage and connective tissue diseases in an effective and economical manner without adverse side effects, complications, or the like.

(57) 요약서: 본 발명은 폴리올, 아미노산, 오르니틴, 핵산 및 비타민 C로 이루어진 그룹에서 둘 이상을 선택하여 이루어진 관절 관련 질병 및 결합조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 의하면 부작용, 합병증 등의 염려가 없이 신규한 관절염, 관절손상 및 결합조직 질병을 효과적이고 경제적으로 치료 및 예방할 수 있다.



WO 2011/037355 A2

명세서

발명의 명칭: 관절 및 결합조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 포유류의 관절 연골 질환, 콜라겐 등이 포함된 결합조직 질환, 외상 관련 관절 및 결합조직의 부상 및 퇴행성 디스크 질환의 치료, 특히 비수술적 치료에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 콜라겐은 동물의 뼈, 연골, 이, 건(腱), 피부 등을 구성하는 경단백질로, 섬유상 고체로 존재한다. 구성아미노산은 프롤린, 하이드록시프롤린, 글라이신, 글루타민 등이며, 그 중에서도 다른 단백질에 존재하지 않는 하이드록시프롤린의 함량이 높은 것이 특징이다. 또한, 하이드록시프롤린은 하이드록시기를 포함하는 프롤린으로써 하이드록시기가 보습 및 탄력성에 중요한 역할을 한다.
- [3] 콜라겐 I형은 2개의 α -1(I) 유형 폴리펩티드 사슬과 한 개의 α -2 폴리펩티드 사슬로 구성되며, 대부분의 피부조직, 건, 뼈의 지지 구조 및 안구의 각막에서 발견된다. 콜라겐 II형은 α -1(II) 유형의 폴리펩티드 3개로 이루어지며, 주로 관절연골, 추간판 및 눈의 초자체에서 발견된다. 콜라겐 III형은 3개의 α -1(III) 폴리펩티드와 한 개의 α -2(IV) 폴리펩티드 사슬로 이루어지며, 태반과 피부에서 발견된다.
- [4] 관절은 뼈와 뼈가 만나는 부위로서, 뼈와 뼈 사이가 부드럽게 운동할 수 있도록 연골, 관절낭, 활막, 인대, 힘줄, 근육 등으로 구성되어 있으며, 움직임에 따라 발생하는 충격을 흡수하는 역할을 한다. 관절염은 여러 가지 원인에 의해 관절에 염증이 생긴 것으로, 이로 인해 나타나는 대표적인 증상은 관절의 통증이다.
- [5] 이런 관절염의 치료방법으로서 다음과 같은 것들이 있다.
- [6] 하이알루론산은 몸의 여러 부분들 중, 특히 관절에 풍부하게 존재하는 점액다당류(Glycosaminoglycan)의 구성성분으로 관절에서는 윤활작용과 완충작용을 한다. 관절의 퇴행성 변화가 시작되면 연골과 활액 속의 하이알루론산 농도가 낮아지고 점도가 떨어져서 관절의 손상이 빨라지게 된다. 관절강에 하이알루론산을 주사하면 윤활작용과 완충작용을 함으로써 관절의 통증을 줄이고 기능을 개선하는 효과가 있다. 그러나 약효 지속성이 떨어져 반복해서 주사해야 하고 반복주사시 관절내에서 자체적으로 생성되는 양이 줄어 약효가 떨어질 수도 있는 단점이 있다.
- [7] 또한, 글루코사민은 연골의 점액다당류의 구성 단위로서 연골바탕질의 재료가 되고 또한 연골세포의 활동을 촉진할 뿐만 아니라 관절 내의 염증 유발성 물질들을 줄여서 항염 작용도 하는 것으로 보인다. 임상적으로는 통증을

감소시키고 관절의 퇴행 속도를 늦춘다는 보고들이 나오고 있으나, 완전한 검증이 이루어지지 않은 상태로서, 지속적인 약물복용이 요구되며 약을 끊었을 때는 효과도 떨어지는 문제점이 있다. 그 외에도 황산 콘드로이틴, SAM-e, MSM, 펜토산폴리설페이트(Pentosan polysulfate) 등이 퇴행성 관절염의 통증에 도움이 될 수 있으나 조금 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

- [8] 연골재생의 방법은 크게 수술을 이용한 방법과 비수술적 방법이 있는데 수술적 방법에는 뼈에 구멍을 뚫어 새로운 뼈와 연골이 자라나게 하는 방법, 다른 부위의 연골을 이식하는 방법 및 자신의 연골세포를 밖에서 배양한 후 수술을 통해 이식하는 방법 등이 있고, 비수술적 방법은 미분화 줄기세포를 연골 결손부위에 주입해서 연골로 자라게 하는 방법, 연골세포들이 스스로 재생할 수 있도록 도와주는 연골성장인자를 주사하는 방법 등이 있다. 연골성장인자에는 TGF- β , IGF-1, BMP-2 등이 있는데 이러한 물질들을 주사하거나 분비를 촉진함으로써 연골의 성장을 촉진하고 동시에 성장을 방해하는 인자들을 최대한 억제하여 연골을 재생하게 된다. 그러나 이와 같은 방법들은 비용이 상당하며 재생된 연골도 비용 대비 효과가 많이 떨어지므로, 현재 인공관절 수술 등이 가장 뛰어난 방법이나, 이 경우 수술에 대한 심리적, 경제적 부담과 수술 후 재활과정이 무척 어렵고 길다는 단점이 있다.
- [9] 류마티스 관절염의 경우에는 염증에 강력한 영향을 미치는 사이토카인이라고 하는 세포반응 유도물질들을 직접 조절하는 약물들도 있으나, 이 방법은 치료 후 효과는 우수하지만 시간이 지나면서 증상이 재발하는 경향과 합병증의 가능성의 단점이 있다.
- [10] 상기와 같은 관절염 치료약 및 치료방법은 지속성, 합병증, 경제성 등에 문제점이 있어, 이런 단점을 극복하기 위한 관절염 치료제나 치료방법의 개발이 시급한 실정이다.
- [11] 또한, 결합조직은 동물에 있어 조직 사이를 결합하여 기관을 형성하는 조직으로, 예를 들면 추간원판, 피부 등을 들 수 있다.
- [12] 척추는 경추(목뼈) 7개, 흉추(등뼈) 12개, 요추(허리뼈) 5개, 천추(엉치뼈) 및 미추(꼬리뼈)로 구성되며 대기압력과 체중을 효과적으로 유지하기 위하여 옆에서 보면 S자형 모양을 하고 있다. 각각의 척추들은 경추 1-2번을 제외하고는 디스크(추간판)라는 구조물이 각 척추들 사이에 존재하여 척추에 작용하는 충격을 흡수하고 척추의 각종 운동 즉 굴신, 회전 및 측방 굴곡운동을 가능하게 하는 역할을 한다. 디스크는 모양이 타원형으로 뼈로 형성된 척추체와는 달리 중앙은 젤리와 같은 반고체 형태의 수핵(nucleus pulposus)과 이를 둘러싼 원판 모양의 섬유륜(annulus fibrous)이라는 조직으로 구성되어 있다. 수핵은 젊은 나이에 수분이 80% 정도로 이뤄지다가 나이가 들에 따라 수분이 감소되어 디스크의 용적과 탄력성이 감소되어 압박에 대한 저항력이 약해지게 된다. 따라서 나이가 들면 허리가 뻣뻣해져 유연성이 줄어드는 원인이 되는 것이다.
- [13] 노화에 의해 수핵은 탈수되어 굳어지고 섬유륜은 약해져 부분적으로 틈이

생기게 된다. 이에 이차적인 기계적 스트레스 즉 허리를 구부린 상태에서 몸을 회전시키면서 무거운 물건을 들어올리거나 좋지 않은 자세를 유지하는 등의 행동을 하면 굳어진 수핵이 약해진 섬유륜을 밀고 돌출 되거나 섬유륜을 파열시키면서 척추강(척수가 지나가는 척추내 공간)내로 수핵의 일부가 빠져나오는데 이것이 허리 디스크(추간판 탈출증)이다. 이렇게 척추강 내로 빠져나온 수핵이 다리로 내려가는 신경을 직접적으로 압박하게 되면 통증이 생기게 된다. 물론 수핵이 완전히 탈출되지는 않았지만 모든 방향으로 전반적으로 밀고 나와 신경을 압박하는 추간판 팽윤증(disc bulging)의 상태도 흔히 관찰된다.

- [14] 이런 디스크(추간원판)의 치료법으로서 다음과 같은 것을 들 수 있다. 먼저 물리치료로서, 비교적 손쉬운 치료이나 디스크(추간판)자체를 치료하기 보다는 증상의 완화에 목적이 있고, 전인 치료의 경우는 추간판탈출이 비교적 최근(일명 소프트디스크)에 발생한 경우 효과가 있으나 그 외의 경우는 증상 완화의 목적이 많다. 또한, 심부열치료(초음파 등)도 추간판 등에 직접 영향을 주나 질환이 오래된 경우에는 효과가 떨어지는 문제점이 있다.
- [15] 또한, 약물치료로서, 소염제, 근이완제, 스테로이드 등을 사용하나, 물리치료와 마찬가지로 증상의 완화가 주목적이고 또한 약물로 인한 여러 부작용으로 장기 복용이 어렵다는 문제점이 있다.
- [16] 또한, 신경치료 등도 시행되고 있어 비교적 단시간 내에 효과를 볼 수 있다는 장점이 있으나, 시술이 위험하고 부작용의 가능성도 꽤 높다는 단점이 있다.
- [17] 최근 들어 강화치료가 시행되고 있으나 이는 추간판 자체를 치료 하는 것이 아니라 주변의 인대 및 힘줄 등을 치료하는 간접 접근법이다.
- [18] 마지막으로, 수술치료를 들 수 있다. 추간판 성형술 /수핵 용해술/추간판 제거술 및 절제술 / 인공디스크 삽입술 등이 있으나 수술에 대한 부담, 부작용, 합병증, 비용부담 및 회복시간이 많이 걸리는 등의 문제점 외에도 추간판 자체의 결체조직을 되살리는 것이 아니라 추간판을 제거하거나 녹이는 등의 치료로서 대부분의 수술적인 치료는 추간판을 재생시키는 개념의 치료는 하나도 없다.
- [19] 따라서, 비교적 간단하고 안전하게 먹거나 주사제로 추간판의 재생이 가능한 치료법에 대한 요구가 상당히 높다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [20] 따라서 본 발명은 상기 문제점을 극복할 수 있는 새로운 관절 및 결체조직 관련 질병의 새로운 치료제 및 예방약품을 개발하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [21] 본 발명의 일 측면은 폴리올, 아미노산, 오르니틴, 핵산 및 비타민 C로 이루어진 그룹에서 적어도 둘 이상을 선택하여 포함된 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물을 제공한다.

- [22] 폴리올의 농도는 2.5~50%이며, 폴리올은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [23] 아미노산은 프롤린(Pro), 글라이신(Gly), 글루타민(Gln), 알라닌(Ala), 아스파르트산(Asp), 세린(Ser), 글루탐산(Glu), 메티오닌(Met), 라이신(Lys), 시스테인(Cys), 하이드록시프롤린(hydroxy-Pro) 및 아르기닌(Arg)으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다. 또한, 아미노산의 농도는 2.5~50%이고, 아미노산은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [24] 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~95중량부, 하이드록시프롤린 5~95중량부, 글라이신 5~95중량부, 글루타민 1~50중량부, 알라닌 1~30중량부, 아스파르트산 1~30중량부, 세린 1~30중량부, 아르기닌 5~95중량부, 메티오닌 1~50중량부, 시스테인 1~30중량부, 라이신 1~30중량부 및 글루탐산 1~30중량부를 포함할 수 있다.
- [25] 또는 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~85중량부, 하이드록시프롤린 5~85중량부, 글라이신 10~90중량부, 글루타민 1~30중량부, 알라닌 1~20중량부, 아스파르트산 1~20중량부, 세린 1~20중량부, 아르기닌 5~80중량부, 메티오닌 1~30중량부, 시스테인 1~20중량부, 라이신 1~20중량부 및 글루탐산 1~20중량부를 포함할 수 있다.
- [26] 또한, 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~70중량부, 하이드록시프롤린 5~70중량부, 글라이신 10~70중량부, 글루타민 1~20중량부, 알라닌 1~10중량부, 아스파르트산 1~10중량부, 세린 1~10중량부, 아르기닌 5~60중량부, 메티오닌 1~15중량부, 시스테인 1~10중량부, 라이신 1~10중량부 및 글루탐산 1~10중량부를 포함할 수 있다.
- [27] 오르니틴의 농도는 2.5~65%이며, 오르니틴은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [28] 핵산은 퓨린계 핵산 관련 물질 및 피리미딘계 핵산 관련 물질 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 또한, 핵산의 농도는 0.1~50%이고, 핵산은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [29] 이때, 사용되는 핵산의 분자량은 10만Da~5000만Da일 수 있다.
- [30] 퓨린계 핵산 관련물질은 아데닌, 아데노신, 아데노신의 인산 에스테르, 아데노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염; 구아닌, 구아노신, 구아노신의 인산 에스테르, 구아노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다.
- [31] 또한, 피리미딘계 핵산 관련 물질은 시토신, 시티딘(cytidine), 시티딘의 인산 에스테르, 데옥시 시티딘, 데옥시 시티딘의 인산 에스테르, 및 이들의 염; 우라실, 우리딘, 우리딘의 인산 에스테르, 우리딘의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염; 티민, 티미딘, 티미딘의 인산 에스테르, 오로트산, 5'-오로티딘산 및 이들의 염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다.

- [32] 비타민 C는 비타민 C 유도체를 포함할 수 있다. 또한, 비타민 C의 농도는 0.01~10%이고, 비타민 C는 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 0.1~50중량부일 수 있다.
- [33] 비타민 C의 유도체는 L-아스코르빈산의 알킬 에스테르, L-아스코르빈산의 인산염, L-아스코르빈산의 황산염 및 L-아스코르빈산의 나트륨염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택될 수 있다.
- [34] 본 발명의 또 다른 측면은 농도가 2.5~50%인 폴리올 20~80중량부; 농도가 2.5~50%인 오르니틴 20~80중량부; 프롤린, 글라이신, 글루타민, 알라닌, 아스파르트산, 세린, 글루탐산, 메티오닌, 라이신, 시스테인, 하이드록시프롤린 및 아르기닌으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되며, 농도가 2.5~50%인 아미노산 20~80중량부; 농도가 0.1~50%인 핵산 20~80중량부; 및 농도가 0.01~10%인 비타민 C 0.1-15중량부를 포함하는 관절 관련 질병 및 결합조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [35] 핵산의 분자량은 10만Da~5000만Da일 수 있다.

발명의 효과

- [36] 결체 조직의 보습 효과를 가지는 폴리올(polyol; 당알코올)과 연골 및 결합조직을 구성하는 기본 물질인 글라이신, 프롤린, 하이드록시프롤린 등의 아미노산, 오르니틴, 핵산, 항산화 작용을 해 연골이 퇴행하는 것을 막는 비타민C 등을 혼합하여 관절염, 관절 손상 및 결합조직 손상에 효능이 있는 약물을 제조하였다. 이 약물을 손상 및 퇴행된 연골에 주입하면 연골 세포가 재생해 연골 조직이 회복된다. 이는 결합조직의 경우에도 마찬가지이다.
- [37] 추간 연골(intervertebral disk)에서 세포외 삼투압(extracellular osmolarity)이 증가함에 따라 어그리칸(aggrecan) 및 콜라겐 II 유형의 발현이 증가한다고 알려져 있다. 본 발명에 의한 약학 조성물을 손상된 연골에 주입하면 어그리칸(aggrecan) 및 콜라겐 II 유형의 합성이 증가되어 관절 및 결합조직 관련 질병을 치료 및 예방할 수 있다.
- [38] 본 발명에 의하면, 부작용, 합병증 등의 염려 없이 관절염, 관절손상 및 결합조직 질병을 효과적이고 경제적으로 치료 및 예방할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [39] 도 1은 정상군, 실험군 및 대조군의 대퇴골 내측돌기(Femur Medial condyle)를 병리조직학적으로 관찰한 현미경 사진이다.
- [40] 도 2는 정상군, 실험군 및 대조군의 대퇴골 외측돌기(Femur Lateral condyle)를 병리조직학적으로 관찰한 현미경 사진이다.
- [41] 도 3은 정상군, 실험군 및 대조군의 경골 내측고평부(Tibia Medial plateau)를 병리조직학적으로 관찰한 현미경 사진이다.
- [42] 도 4는 정상군, 실험군 및 대조군의 경골 외측고평부(Tibia Lateral plateau)를 병리조직학적으로 관찰한 현미경 사진이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [43] 이하에서 본 발명을 더 상세히 살펴본다.
- [44] 본 발명의 일 측면에 의하면, 폴리올, 아미노산, 오르니틴, 핵산 및 비타민 C로 이루어진 그룹에서 적어도 둘 이상을 선택하여 이루어진 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [45] 폴리올은 힘줄이나 인대 및 관절의 섬유질 회복을 돕는 기능 및 보습 효과를 유지하여 관절 및 결체조직의 탄력성을 유지하고 통증을 완화하는 역할을 한다. 또한, 폴리올은 오르니틴을 고농도로 사용할 때 오르니틴을 안정화시키는 역할도 한다.
- [46] 폴리올은 만니톨(mannitol), 에리트리톨(erythritol), 이소말트(isomalt), 락티톨(lactitol), 말티톨(maltitol), 솔비톨(sorbitol), 자일리톨(xylitol), 둘시톨(dulcitol), 리비톨(ribitol), 이노시톨(inositol), 글리세롤, 당밀, 폴리에틸렌 글리콜, 포도당, 프로필렌 글리콜, 전화한 당 및 1,3-부틸렌 글리콜, 이소프로필 알코올, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리딘, 솔비탄 모노올레이트 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [47] 폴리올의 농도는 2.5~50%이며, 또한 폴리올은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [48] 폴리올의 하이드록시메틸 체인(hydroxymethyl chain) 및 하이드록시기(hydroxyl group)는 단백질의 수화(hydration)를 통해 콜라겐 구조를 안정하게 하는 역할을 한다. 따라서 폴리올이 관절 내로 투입되면 관절 및 결체조직에 보습력 및 안정성을 유지할 수 있게 된다.
- [49] 그동안 솔비톨, 만니톨 등과 같은 폴리올은 의약품에서 주로 약품을 전달하기 위한 담체(drug carrier)로서 사용되었지만, 본 발명에서는 의약적 효능을 지닌 약제 조성물의 하나로서 사용된다.
- [50] 이러한 폴리올은 다른 대사 경로를 통해 TGF- β , ERK 및 PKC(protein kinase C) 등의 전사를 자극하여 세포외기질을 생성하는 작용을 한다.
- [51] 일반적으로 폴리올은 하이드록시기(-OH)가 존재하여 보습성 및 탄력성이 우수하다. 예를 들면, 폴리올 중 폴리비닐 알코올이 손상된 관절에 투여되면 본래의 관절 연골을 모방한 표면 점탄성을 가진, 생체적합성(biocompatible)의 하이드로겔(hydrogel) 물질로 작용한다. 또한, 하이드로겔 표면과 세포결합 단백질인 피브로넥틴(fibronectin)의 공유결합으로 인하여 연골세포(chondrocyte)에의 부착 및 성장을 촉진시킨다.
- [52] 또한 폴리올은 단백질의 구조 형성에 작용하며, 용매와 단백질의 상호작용에 작용하여 소수성 작용을 강화시켜 단백질 구조를 안정화시킨다. 또한, 당알코올의 하이드록시기(OH) 및 하이드록시메틸기(CH₂OH)는 콜라겐의 안정화에 기여한다. 예를 들면, 에리스리톨, 자일리톨, 솔비톨 등과 같은 폴리올이 콜라겐과 공존하면 구아니딘 하이드로클로라이드(GdmCl)에 대해

콜라겐을 보호할 수 있다. 따라서 당알코올은 관절관련 질병 및 인대, 힘줄 등의 결합조직 관련 질병의 치료 및 예방에 작용한다.

- [53] 또한, 플루로닉 폴리올(pluronic polyol)은 적은 양으로 인간 치은 섬유아세포(human gingival fibroblast)의 초기 부착(early attachment)을 촉진하고 치은 섬유아세포의 성장속도를 향상시켜 상처치유의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.
- [54] 본 발명의 일 측면에서 사용되는 아미노산은 콜라겐을 합성하는데 이용되며, 사용할 수 있는 아미노산의 종류에는 제한이 없다. 그러나 그 중에서 성장인자에 관여하는 아미노산을 선별하여 사용할 수도 있다. 예를 들면, 프롤린(Pro), 글라이신(Gly), 하이드록시프롤린(hydroxy-Pro), 아르기닌(Arg), 아스파르트산(Asp), 글루타민(Gln), 알라닌(Ala), 세린(Ser), 글루탐산(Glu), 메티오닌(Met), 라이신(Lys) 및 시스테인(Cys)으로 이루어진 아미노산 그룹에서 적어도 하나 이상을 조합하여 사용할 수도 있다.
- [55] 상기 아미노산의 농도는 2.5~50%이며, 또한 아미노산은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.
- [56] 본 발명에서 사용한 아미노산들은 그 자체가 콜라겐 합성의 기질이면서 유전자 발현에 영향을 줄 수 있다.
- [57] 상술한 바와 같이 상기 아미노산 외에, 아스파라긴(Asn), 이소루신(Ile), 루신(Leu), 페닐알라닌(Phe), 트립토판(Trp), 트레오닌(Thr), 히스티딘(His), 발린(Val) 등의 다른 아미노산도 사용할 수 있다. 페닐알라닌은 중추신경계에 작용하여 기분을 좋게 하여 우울증, 정신분열증 등 신경학적 질환 및 비만 치료에도 사용되며, 통증 조절기능이 있어 편두통, 생리통, 관절염에 수반되는 통증을 경감시킬 수 있다. 또한, 트레오닌은 인체의 결합조직을 구성하는 콜라겐, 인대 등에 존재하는 엘라스틴 등의 합성에 중요한 역할을 한다.
- [58] 본 발명에 사용하는 아미노산은 L-아미노산일 수도 있다.
- [59] 또한, 상기 아미노산은 단독으로 사용될 수도 있고 2종 이상 혼합하여 사용할 수도 있다. 2종 이상 혼합할 경우 전체 약학 조성물 내에서 아미노산 자체의 중량부는 당업자가 유형 II 콜라겐의 아미노산 구성비 및 농도에 따라 적절하게 결정할 수 있다.
- [60] 일 예로서, 전체 아미노산 혼합액 내에서 각 아미노산이 차지하는 비율은 다음과 같이 설정될 수 있다: 프롤린 5~95%, 하이드록시프롤린 5~95%, 글라이신 5~95%, 글루타민 1~50%, 알라닌 1~30%, 아스파르트산 1~30%, 세린 1~30%, 아르기닌 5~95%, 메티오닌 1~50%, 시스테인 1~30%, 라이신 1~30%, 글루탐산 1~30%.
- [61] 또는 전체 아미노산 혼합액 내에서 각 아미노산이 차지하는 비율은 다음과 같을 수 있다: 프롤린 5~85%, 하이드록시프롤린 5~85%, 글라이신 10~90%, 글루타민 1~30%, 알라닌 1~20%, 아스파르트산 1~20%, 세린 1~20%, 아르기닌 5~80%, 메티오닌 1~30%, 시스테인 1~20%, 라이신 1~20%, 글루탐산 1~20%.

- [62] 또는 전체 아미노산 혼합액 내에서 각 아미노산이 차지하는 비율은 다음과 같을 수 있다: 프롤린 5~70%, 하이드록시프롤린 5~70%, 글라이리신 10~70%, 글루타민 1~20%, 알라닌 1~10%, 아스파르트산 1~10%, 세린 1~10%, 아르기닌 5~60%, 메티오닌 1~15%, 시스테인 1~10%, 라이신 1~10%, 글루탐산 1~10%.
- [63] 상기 2종 이상의 아미노산을 조합할 경우, 시판되는 아미노산을 상기에서 정의한 비율로 혼합한다. 본 발명의 조성물을 제조보관하는 온도는 특별히 한정되지 않지만 실온 이하에서 제조보관할 수도 있다.
- [64] 특히 콜라겐의 구성 아미노산인 프롤린, 하이드록시프롤린, 글라이신, 글루타민, 알라닌, 아스파르트산, 세린, 아르기닌, 메티오닌, 시스테인은 관절 및 결합조직 관련 질병의 약학 조성물에 있어 의미가 있다.
- [65] 이 중에서 프롤린은 비타민 C의 도움으로 인체의 생화학적인 진행과정을 통해 하이드록시프롤린이라는 콜라겐 특유의 아미노산으로 변환된다. 하이드록시프롤린은 콜라겐 구조와 콜라겐의 중요한 역할인 수분흡수 능력을 책임져서 탄력성 유지에 필수적 요소로서 작용한다.
- [66] 아르기닌(Arginine)은 대식세포(Macrophage) 활성화 향상, NK(natural killer) 세포 활성화 향상 및 인터루킨 2(IL-2) 생성 향상의 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 아르기닌은 상처 치유, 특히 콜라겐 합성을 향상시키는 것으로 알려져 있으며, 오르니틴과 함께 존재하면 상처 치유 작용이 상승한다.
- [67] 또한, 아르기닌(Arg)은 골아세포-유사 세포(osteoblast-like cell)에서 IGF-I 생성 및 콜라겐 합성을 자극하는 것으로 알려져 있으며, IGF-I는 생체내 및 생체외에서 골형성(osteoblastic) 뼈 대사의 중요한 조절자이다.
- [68] 아스파르트산은 콜라겐의 합성을 증가시켜 결합 조직(결체 조직) 구조의 세포를 자극하는 효과를 나타낸다. 특히, 하이드록시프롤린과 함께 섬유아세포에 작용하여 세포증식(cytostimulation)을 유발하고 결과적으로 콜라겐과 엘라스틴의 단백질 섬유의 합성을 증가시킨다. 또한, 아스파르트산은 아스파르트나아제의 작용에 의해 아스파라긴을 합성하여, 콜라겐 합성에 작용한다.
- [69] 글루타민은 면역기능을 향상시키고 근육섬유의 붕괴를 막아주는 역할을 한다. 또한 콘드로이틴, 콜라겐과 함께 연골을 구성하는 글루코사민의 구성요소로서, 글루코사민은 연골을 구성하고 있는 연골세포를 자극하여 세포 사이를 촘촘하게 하는 프로테오글리칸의 구성물질이며 콜라겐의 생성을 촉진한다. 이와 같은 글루코사민은 골관절염에 우수한 효능을 나타낸다. 또한 글루타민은 배양된 인간 섬유아세포 내 콜라겐 유전자 발현을 간접 제어하는 것으로 알려져 있다.
- [70] 세린은 천연보습 인자(N.M.F)로 작용하여 외부의 수분을 세포내로 공급하는 역할을 한다. 또한, 메티오닌은 DNA-RNA 구조, 콜라겐, 그리고 세포의 단백질 합성에 필수적인 요소이며, 또한 인간 관절연골세포에서 프로테오글리칸의 합성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 또한, 신체 조직뿐만 아니라 피부의

탄력성은 시스테인의 영향을 받게 되는데, 시스테인은 콜라겐이나 신경조직 단백질의 비정상적 교차결합을 줄이는 기능을 한다. 또한 시스테인은 소 및 인간 관절 연골 내 MAPK의 하위류인 EPK 활성화시키는 것으로 알려져 있다.

[71] 본 발명의 일 측면에 의하면, 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병에 대한 약학 조성물에 오르니틴이 포함될 수 있다.

[72] 오르니틴은 단백질 중에 함유되어 있는 염기성 아미노산의 일종이다. 오르니틴은 아미노산 대사의 중간대사물질로서 결과로 생기며 중추 신경독인 암모니아를 간장에서 요소로 변화시켜 무독화하는 우레아 사이클의 구성 성분의 하나이다. 또한 오르니틴은 푸트레신(putrescine), 스페르미딘(spermidine) 등의 폴리아민의 원료이며, 폴리아민은 DNA와 결합하고 DNA의 복제를 제어하여 단백질 합성이나 세포분열에 영향을 준다.

[73] 또한, 오르니틴은 우레아 사이클에서 아르기닌의 중요 대사 산물로서 아르기닌과 생약물적(biopharmacologic) 효과를 공유한다. 따라서 오르니틴 역시 상처 치유 및 콜라겐 합성을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 더 정확하게는 오르니틴은 프롤린의 전구체로서 상처 치유에 작용한다. 특히 아르기닌과 함께 존재하면 상처치유의 상승작용이 일어난다.

[74] 오르니틴의 농도는 2.5~65%이며, 또한 오르니틴은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부일 수 있다.

[75] 그러나, 오르니틴이 고농도로 존재할 경우, 오르니틴의 분자안정성이 저하되는 경향이 있다. 이 경우, 상술한 솔비톨 등의 폴리올을 첨가하면 폴리올의 하이드록시기가 오르니틴의 분자안정성을 향상시키는 효과가 있다. 따라서, 고농도의 오르니틴을 사용하는 경우 폴리올의 존재에 의의가 있다.

[76] 상처를 치유하기 위해서는 상당량의 콜라겐이 국부적으로 합성되어야 한다. 콜라겐 합성의 중간 전구체로서 아미노산이 사용된다. 이때 특히 프롤린 및 그 대사 전구체 즉, 오르니틴, 글루타민 및 글루탐산 등이 중요한 역할을 한다.

[77] 핵산은 뉴클레오티드라는 기본 단위물질 여러 개가 1 렬로 연결되어 있는 물질로서, RNA와 DNA로 분류된다. 또한 뉴클레오티드는 오탄당, 염기 및 인산으로 구성되어 있고, 상기 염기에는 아데닌, 구아닌의 퓨린, 그리고 시토신, 우라실 및 티민의 피리미딘이 포함된다.

[78] 본 발명의 핵산은 퓨린계 핵산 관련 물질 및 피리미딘계 핵산 관련 물질 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[79] 퓨린계 핵산 관련 물질에는 아데닌, 아데노신, 아데노신의 인산 에스테르, 아데노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염; 구아닌, 구아노신, 구아노신의 인산 에스테르, 구아노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염이 포함될 수 있다.

[80] 또한, 피리미딘계 핵산 관련 물질에는 시토신, 시티딘(cytidine), 시티딘의 인산 에스테르, 데옥시 시티딘, 데옥시 시티딘의 인산 에스테르, 및 이들의 염; 우라실, 우리딘, 우리딘의 인산 에스테르, 우리딘의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의

염; 티민, 티미딘, 디미딘의 인산 에스테르, 오로트산, 5'-오로티딘산 및 이들의 염 등을 들 수 있다.

- [81] 또한 상기 염으로서는 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등의 염기성 알칼리토류금속염; 염기성 아미노산염; 암모늄염; 알칸올 아민염 등을 들 수 있다.
- [82] 또한, 상기 핵산은 10만Da 내지 5000만Da의 저분자 핵산(Low molecular weight nucleotides)일 수 있다.
- [83] 사용되는 핵산의 농도는 0.1~50%일 수 있고, 핵산은 전체 약학 조성물에 대하여 10~90중량부를 포함할 수도 있다.
- [84] 핵산은 일반적으로 체액성 면역을 향상시키고, 인터루킨 2(IL-2)를 생성하며, 헬퍼-T 세포(helper T cell) 활성화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 또한, 핵산 중 ATP 및 UTP는 연골 프로테오글리칸(proteoglycan) 및 콜라겐 응집을 자극하고, 관절 연골세포를 합성하는 것으로 알려져 있다.
- [85] 또한, 우리딘 및 우리딘 유도체가 연골세포(chondrocyte cell), 섬유아세포(fibroblast cell), 활액막세포(synovial cell) 등에서 콜라겐 생합성을 촉진하는 효능이 있다는 것이 알려져 있다.
- [86] 상기 우리딘 유도체에는 우라실, 우리딘 모노포스페이트(uridine monophosphate), 우리딘 디포스페이트(uridine diphosphate), 트리아세틸 우리딘(triacetyl uridine), 트리벤조일 우리딘(tribenzoyl uridine), 5-에틸 우리딘(5-ethyl uridine), 2-디옥시우리딘(2-deoxyuridine), 이소프로필리덴 우리딘(isopropylidene uridine) 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [87] 또한, 본 발명의 약학 조성물에는 콜라겐 합성에 필요한 수산화효소를 활성화시키는 비타민 C 또는 이의 유도체를 더 첨가할 수 있다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 비타민 C가 많이 존재할수록 더 많은 하이드록시프롤린이 생성되어 콜라겐 합성도 활발해진다.
- [88] 비타민 C (또는 아스코르빈산)은 골관절염 진행을 늦추는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.
- [89] 비타민 C(아스코르빈산) 유도체는 단독 또는 조합으로, 모든 엔안티오머(enantiomer)가 포함될 수 있다. 적절하게 아스코르빈산은 L 형태(levo form)로 제공될 수 있다. 비타민 C의 유도체로서 L-아스코르빈산의 알킬 에스테르; L-아스코르빈산의 인산염; L-아스코르빈산의 황산염; L-아스코르빈산의 나트륨염 등을 예로서 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [90] 이때, 비타민 C의 농도는 0.01~10%일 수 있고, 비타민 C는 전체 약학 조성물에 대하여 0.1~50중량부일 수 있다.
- [91] 본 발명에 의한 약학 조성물은 의약 또는 식품의 형태로 이용된다. 의약으로서 이용하는 경우 경구투여, 주사, 수액에 의한 투여, 피부에 도포 또는 분무 등 일반적인 방법으로 투여될 수 있다.

- [92] 경구투여의 경우 본 발명에 의한 약학 조성물 자체로, 또는 의약적으로 허용되는 담체, 부형제(excipient)와 함께 정제, 알약, 캡슐, 젤, 시럽 등의 제제로 이용할 수도 있다. 그 경우 염화나트륨 등의 염류, 완충제, 킬레이트제 등과 같은 첨가물과 함께 수용액으로 투여될 수도 있다. 상기 담체로는 식염수, 완충 식염수, 물, 에탄올 등이 있으나, 이에 한정되지 않으며, 당해 기술 분야에서 알려진 적합한 제제(Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA)를 모두 사용할 수 있다.
- [93] 또한, 적절하게 코팅하여 당제 코어를 만들 수도 있다. 이를 위해서, 농축된 당용액이 이용될 수도 있고, 이에 선택적으로 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 또는 이산화티타늄, 락커 용액과 적절한 유기용매 또는 용매 혼합물 등을 포함할 수도 있다.
- [94] 경구로 이용될 수 있는 제약학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-피트(push-fit) 캡슐과 젤라틴과 글리세롤 등의 가소제로 만들어진 연성 캡슐을 포함할 수도 있다. 푸쉬-피트 캡슐에는 활성 성분과 락토오스 등과 같은 충전제, 전분 등의 결합제, 활성 또는 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제 또는 선택적으로 안정화제를 포함할 수 있다. 연성 캡슐에는 활성화합물을 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 등의 적절한 액체에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다.
- [95] 또한, 관절염 또는 섬유증 조직을 표적으로 하는 특이 항체로 피복된 리포솜 등의 표적 약물 수송 시스템을 이용할 수도 있다.
- [96] 주사에 의한 투여의 경우 적당한 완충제, 등장제 등을 첨가하고 멸균증류수에 용해한 것을 이용하여, 관절강, 결체조직 또는 정맥내 등으로 직접 주입할 수도 있다. 주사로 본 발명의 약학 조성물을 투여하면 세포 내의 삼투환경을 변화시켜서 유전자 발현에 영향을 준다. 예를 들면 추간연골세포(intervertebral disc cell)에서는 삼투압이 증가함에 따라 어그리칸(aggrecan) 및 유형 II 콜라겐의 발현을 증가시킨다.
- [97] 식품으로 이용하는 경우, 상기 효과를 기대하거나 요구하는 통상적인 식품류나 음료 이외에 의료용 식품, 건강식품 등의 형태로 이용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [98] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이런 실시예들로 한정되는 것은 아니다.
- [99] (실시예 1) 치료조성물의 제조에
- [100] 하기 표 1과 같은 치료조성물을 제조하였다. 하기 성분들은 모두 Sigma Chemical Co.(USA)에서 구입하였다.
- [101] 표 1

성분(농도%)		제조예 1	제조예 2	제조예 3	제조예 4
솔비톨(10%)		1	5	10	20
오르니틴(50%)		5	15	22.5	40
아미노산(20%)	글라이신	0.5	4	10.25	20
	프롤린	0.5	3	8.75	15
	하이드록시프롤린	0.5	3	8.75	15
	아르기닌	0.5	3	8.75	15
	글루탐산	0.1	2	2.55	5
	글루타민	0.1	2	2.55	5
	아스파르트산	0.1	2	2.55	5
	시스테인	0.1	1	1.55	3
	메티오닌	0.1	1	1.55	3
	세린	0.1	1	1.55	3
비타민 C(5%)		0.1	1	2.55	5
LMW DNA(1%)		0.1	10	25	50

[102] (실시예 2) 실험동물모델의 구축

[103] 본 실험에서는 사람의 무릎관절과 유사구조를 갖는 토끼모델을 이용하였으며, 구체적으로는 뉴질랜드 화이트종(New Zealand White Rabbit) 암컷토끼 11마리(평균 몸무게: $3.0 \pm 0.01\text{kg}$ (2.8~2.9kg), 8개월령)를 이용하였다. 이때 성숙토끼를 이용한 이유는 인간과 골관절염을 유발하는 조건과 유사하고 미성숙토끼에 비하여 연골 재생 능력이 떨어지기 때문이다.

[104] 시험토끼 11마리를 전신마취하여 하지 우측 무릎관절에 십자인대절제술을 시행한 후 6주간 방치하여 관절염을 유발하였다.

[105] 이들 시험토끼 중 6마리는 실험군으로서 이용하였고, 십자인대절제술 후 6주째에 시험토끼를 전신마취 후 실시예 1에서 제조한 본 발명의 치료조성물 중 제조예 2의 치료조성물을 해당 실험군 토끼의 관절염이 유발된 우측 무릎관절강에 주사하였다. 실시예 1 중 제조예 2의 치료조성물을 2주 간격으로 총 5회 주사하였다.

[106] 또한, 대조군으로서 이들 시험토끼 중 5마리를 이용하였으며, 실험군과 동일한 스트레스를 주기 위해 실험군과 동량의 생리식염수를 십자인대절제술 후 6주째부터 2주 간격으로 총 5회 주사하였다.

[107] 또한, 십자인대절제술 및 기타 어떠한 시술도 시행하지 않은 좌측 무릎관절은 정상군으로 사용하였다.

- [108] (실시예 3) 연골조직의 재생 및 회복 측정
- [109] 실시예 1의 제2에 2의 치료조성물의 마지막 주사 후 4주째에 시험토끼를 전신마취한 후 안락사시켜 우측 및 좌측 무릎관절 모두를 떼어내 10% neutral formalin (pH 7.4)에 담가 24시간 이상 고정하였다.
- [110] 채취한 실험군 및 대조군의 좌우 무릎 관절을 조직병리학적인 평가법(H&E 염색, modified Mankin's grading method)을 통하여 실험군과 대조군 간의 차이를 통해 관절연골의 파괴 및 재생 정도를 평가하였다.
- [111] 또한, 정상적인 좌측 관절연골(정상군) 상태의 평가를 통해, 관절염유발 후 실험군과 대조군의 우측 무릎 연골상태를 보정한 후 각 군의 차이를 통계적으로 비교 평가하였다.
- [112] 도 1 내지 4는 본 발명의 치료조성물의 효과를 조직에서 직접 관찰하기 위해 실험토끼의 무릎관절연골 조직을 적출, 파라핀에 포매하여 serial section 과정을 거친 후 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin; H&E) 염색을 하여, 100배율의 광학현미경으로 조직병리를 관찰한 것이다. 실험군은 관절연골 표면 구조의 일부가 불규칙하였지만 전반적으로 정상군과 비교하여 차이가 없었으며, 세포의 상태도 양호하였다. 반면, 대조군은 정상군 및 실험군과 비교한 결과, 표면이 매우 불규칙할 뿐만 아니라 판누스 형성 및 이행부위 또는 방사부위에서 갈라진 틈이 관찰되었고 세포 상태도 과도한 세포충실도와 함께 세포 클로닝 상태도 관찰되어 정상군 및 실험군에 비하여 관절연골의 손상상태가 눈에 띄게 크게 나타났다.
- [113] 하기 표 2의 수정된 Mankin 등의 조직병리학적 평가 등급 시스템을 이용하여 처치 시작후 18주째 실시예 2의 대조군 및 실험군 토끼들의 대퇴부 표면, 경골 표면 및 연골의 평가 등급을 측정하였다.
- [114] 표 2

Modified Mankin grading method에 의한 관절연골조직에 대한 조직학적 평가기준(Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular grug delivery in osteoarthritis. Adv Drug Rev 2006; 58:226-242).

항목	등급	평가	항목	등급	평가
조직	0	정상	세포 상태	0	정상
	1	표면 불규칙		1	과도한 세포충실도의 확산(diffuse hypercellularity)
				2	클로닝(cloning)
				3	세포충실도의 부족(hypocellularity)
				2	관누스 형성 및 표면 불규칙
				3	이행부위의 갈라진 틈
				4	방사부위의 갈라진 틈
				5	석회화부위의 갈라진 틈
6	완전해체				

[115] 표 3

평가부위	정상군	실험군	대조군	P
대퇴골 돌기(내외측)(femoral condyle surface)	1.14±0.52 a	3.67±0.76 b	5.80±0.49 c	0.000
경골 고평부(내외측)(tibial plateau surface)	1.18±0.35 a	2.17±0.58 a	3.60±0.50 b	0.000
연골 총점(total cartilage score)	1.16±0.31 a	2.92±0.49 b	4.70±0.42 c	0.000

[116] 상기 표 3에서, 평가된 등급 점수는 평균점수±표준오차평균 으로 표시하였으며 SPSS 17.0 version을 이용하여 ANOVA와 Duncan의 사후검사를 통해 유의수준 $p<0.05$ 수준에서 각 군의 평가등급 점수를 비교하였다. 평가등급 점수가 클수록 관절연골의 파괴 정도가 심함을 의미하며 평가등급 점수 옆에 표시된 영어 알파벳이 같은 군끼리는 평가 등급이 서로 유사하여 차이가 없음을 나타내고 영어 알파벳이 다른 군끼리는 평가 등급이 서로 유의하게 차이가 있음을 나타낸다. 통계결과, 대퇴골 돌기의 경우 정상군<실험군<대조군 순으로 평가등급 점수가 높았고($p=0.000$), 경골 고평부의 경우 정상군과 실험군은 동일

수준인 반면 대조군의 평가등급 점수는 유의하게 가장 높은 것으로 나타났다($p=0.000$). 연골 전체에 대한 평가 총점은 정상군<실험군<대조군의 순으로 평가등급이 높게 나타났다($p=0.000$). 이 모든 결과는 통계적으로 유의한 수준이었다($P<0.05$). 따라서, 본 발명의 치료조성물은 대퇴골 및 경골 부위에 대한 관절염 진행 억제효과가 있으며, 그 효과는 특히 체중 부하를 더 많이 받는 부위인 경골에서 크게 나타나 정상군과 동일한 수준으로 회복된 것으로 나타났다.

청구범위

- [청구항 1] 폴리올, 아미노산, 오르니틴, 핵산 및 비타민 C로 이루어진 그룹에서 적어도 둘 이상을 선택하여 이루어진 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 폴리올의 농도는 2.5~50%이며,
상기 폴리올은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 아미노산은 프롤린, 글라이신, 글루타민, 알라닌, 아스파르트산, 세린, 글루탐산, 메티오닌, 라이신, 시스테인, 하이드록시프롤린 및 아르기닌으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되며,
상기 아미노산의 농도는 2.5~50%이고,
상기 아미노산은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~95중량부, 하이드록시프롤린 5~95중량부, 글라이신 5~95중량부, 글루타민 1~50중량부, 알라닌 1~30중량부, 아스파르트산 1~30중량부, 세린 1~30중량부, 아르기닌 5~95중량부, 메티오닌 1~50중량부, 시스테인 1~30중량부, 라이신 1~30중량부 및 글루탐산 1~30중량부를 포함하는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.
- [청구항 5] 제3항에 있어서,
상기 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~85중량부, 하이드록시프롤린 5~85중량부, 글라이신 10~90중량부, 글루타민 1~30중량부, 알라닌 1~20중량부, 아스파르트산 1~20중량부, 세린 1~20중량부, 아르기닌 5~80중량부, 메티오닌 1~30중량부, 시스테인 1~20중량부, 라이신 1~20중량부 및 글루탐산 1~20중량부를 포함하는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.
- [청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 아미노산은 전체 아미노산에 대하여 프롤린 5~70중량부, 하이드록시프롤린 5~70중량부, 글라이신 10~70중량부, 글루타민

1~20중량부, 알라닌 1~10중량부, 아스파르트산 1~10중량부, 세린 1~10중량부, 아르기닌 5~60중량부, 메티오닌 1~15중량부, 시스테인 1~10중량부, 라이신 1~10중량부 및 글루탐산 1~10중량부를 포함하는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 7]

제1항에 있어서,
상기 오르니틴의 농도는 2.5~65%이며,
상기 오르니틴은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 8]

제1항에 있어서,
상기 핵산은 퓨린계 핵산 관련 물질 및 피리미딘계 핵산 관련 물질 중 적어도 하나를 포함하며,
상기 핵산의 농도는 0.1~50%이고,
상기 핵산은 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 10~90중량부인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 9]

제8항에 있어서,
상기 핵산의 분자량은 10만Da~5000만Da인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 10]

제8항 또는 제9항에 있어서,
상기 퓨린계 핵산 관련물질은 아데닌, 아데노신, 아데노신의 인산 에스테르, 아데노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염; 구아닌, 구아노신, 구아노신의 인산 에스테르, 구아노신의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 11]

제8항 또는 제9항에 있어서,
상기 피리미딘계 핵산 관련 물질은 시토신, 시티딘(cytidine), 시티딘의 인산 에스테르, 데옥시 시티딘, 데옥시 시티딘의 인산 에스테르, 및 이들의 염; 우라실, 우리딘, 우리딘의 인산 에스테르, 우리딘의 인산 에스테르의 대사산물 및 이들의 염; 티민, 티미딘, 티미딘의 인산 에스테르, 오로트산, 5'-오로티딘산 및 이들의 염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 12]

제1항에 있어서,
상기 비타민 C는 비타민 C 유도체를 포함하며,
상기 비타민 C의 농도는 0.01~10%이고,

상기 비타민 C는 전체 약학 조성물 100중량부에 대하여 0.1~50중량부인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 13]

제12항에 있어서,

상기 비타민 C의 유도체는 L-아스코르빈산의 알킬 에스테르, L-아스코르빈산의 인산염, L-아스코르빈산의 황산염 및 L-아스코르빈산의 나트륨염으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 14]

농도가 2.5~50%인 폴리올 20~80중량부;

농도가 2.5~65%인 오르니틴 20~80중량부;

프롤린, 글라이신, 글루타민, 알라닌, 아스파르트산, 세린,

글루탐산, 메티오닌, 아르기닌, 라이신, 시스테인,

하이드록시프롤린 및 아르기닌으로 이루어진 그룹에서 적어도 하나 이상 선택되며, 농도가 2.5~50%인 아미노산 20~80중량부;

농도가 0.1~50%인 핵산 20~80중량부; 및

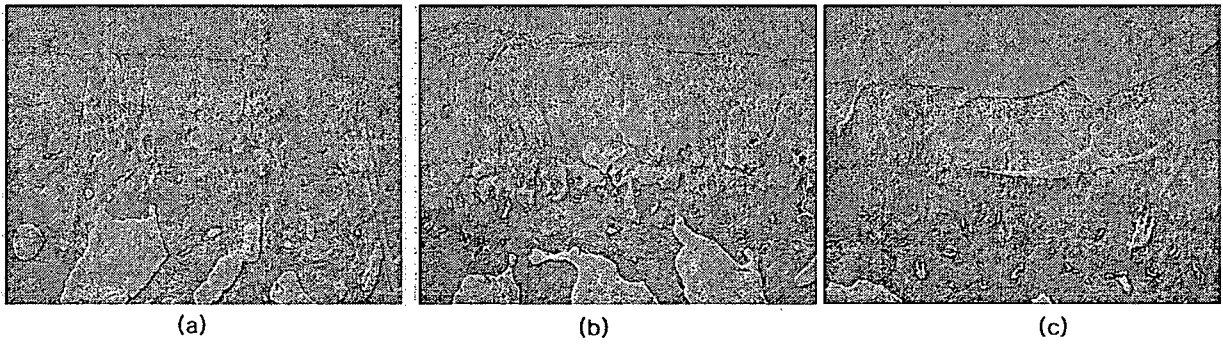
농도가 0.01~10%인 비타민 C 0.1-15중량부;를 포함하는 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

[청구항 15]

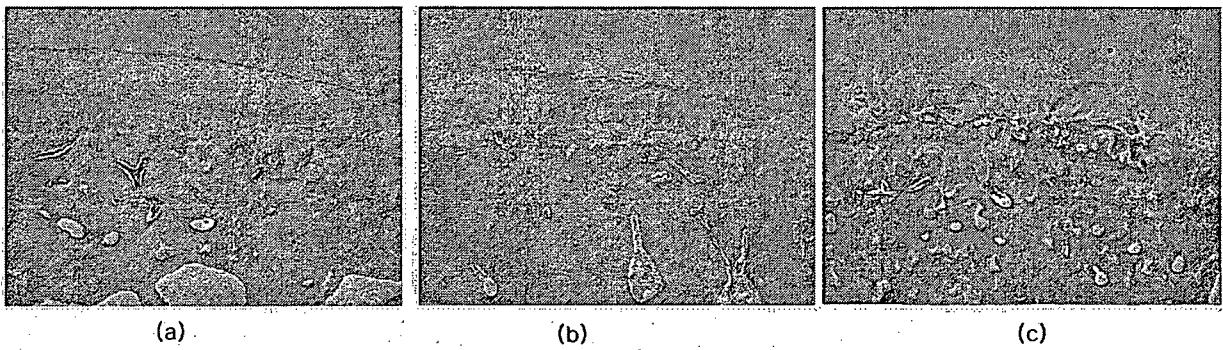
제14항에 있어서,

상기 핵산의 분자량은 10만Da~5000만Da인 관절 관련 질병 및 결체조직 관련 질병의 치료 및 예방을 위한 약학 조성물.

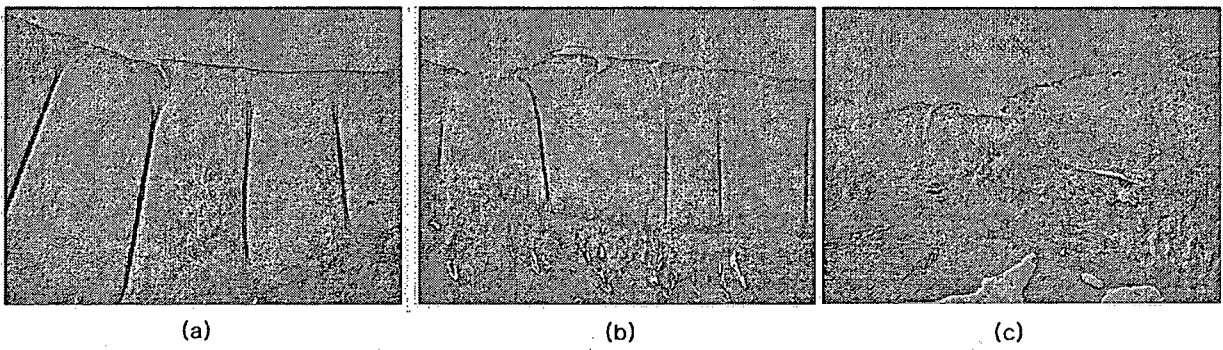
【Fig. 1】



【Fig. 2】



【Fig. 3】



【Fig. 4】

