

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2019년 5월 23일 (23.05.2019) WIPO | PCT

WO 2019/098811 A2

(51) 국제특허분류:

A61K 31/4985 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 35/52 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 36/48 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/014275

(22) 국제출원일: 2018년 11월 20일 (20.11.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2017-0154820 2017년 11월 20일 (20.11.2017) KR

(71) 출원인: 주식회사 노브메타파마 (NOVMETAPHARMA CO., LTD.) [KR/KR]; 06050 서울시 강남구 언주로 727, 13층 (논현동, 트리스빌딩), Seoul (KR).

(72) 발명자: 정희윤 (JUNG, Hoe Yune); 37668 경상북도 포항시 남구 지곡로 394, 101-801 (지곡동, 테크노빌), Gyeongsangbuk-do (KR). 이현중 (LEE, Heon Jong); 21048 인천시 계양구 계양대로 215, 107동 2004호 (계산동, 신도브레뉴 아파트), Incheon (KR). 이도현 (LEE, Do Hyun); 37669 경상북도 포항시 남구 지곡로 294, 215동 303호, Gyeongsangbuk-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), 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, 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, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

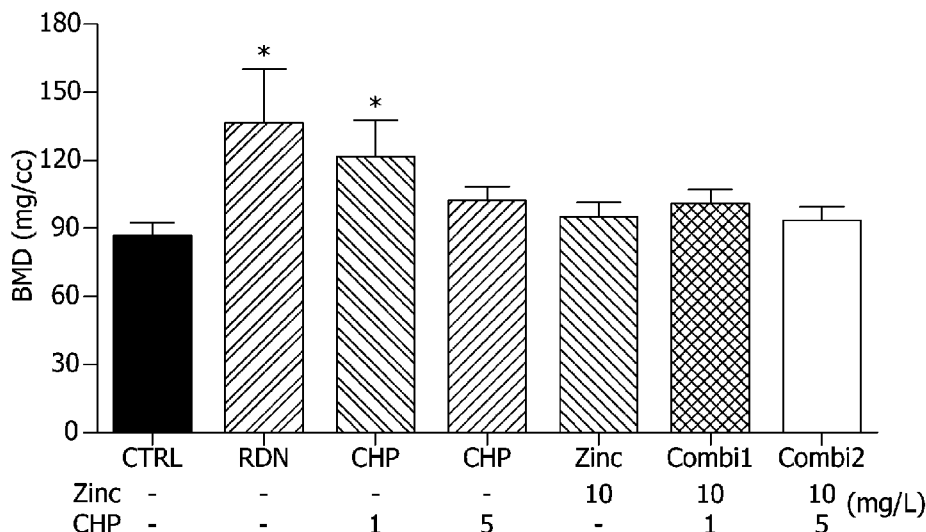
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,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

공개:

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

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING, ALLEVIATING, OR TREATING BONE LOSS DISEASES, COMPRISING CYCLO(HIS-PRO) (CHP)

(54) 발명의 명칭: CHP(시클로-히스프로)를 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing, alleviating, or treating bone loss diseases, comprising cyclo(His-Pro) (CHP), and more specifically to a composition for preventing, alleviating, or treating bone loss diseases, comprising CHP or a prostate extract comprising same.

(57) 요약서: 본 발명은 CHP(시클로-히스프로)를 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 CHP 또는 이를 포함하는 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

WO 2019/098811 A2

명세서

발명의 명칭: CHP(시클로-히스프로)를 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 CHP(시클로-히스프로)를 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 CHP 또는 이를 포함하는 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 뼈의 발생, 성장 및 대사과정에는 뼈의 형성(bone modeling)과 재형성(remodeling) 과정이 중요한 역할을 한다. 뼈의 형성은 태생기부터 시작하여 이후 골격이 성숙되어 성장이 끝나는 청장년기까지 지속되어 20대에서 30대 초반까지 최대 골량을 형성하게 된다. 이후 약 30년 동안은 뼈를 제거하고 다시 이를 보충하는 골재형성 과정을 반복하게 되는데 이때는 골형성과 골흡수가 서로 짝을 이루어 균형을 유지하게 된다. 이 시기가 지난 후에는 골 흡수에 따른 골소실을 골형성이 충분히 따라갈 수 없어 결국 연 0.3 ~ 0.5 % 정도의 골량 감소를 겪게 되며, 특히 여성의 경우에는 폐경 초기에 연 2 ~ 3 %의 상당한 골손실을 겪게 된다.
- [3] 골 조직은 연골과 골격계를 구성하며 기계적 기능으로 지지와 근 부착의 역할을 하고, 생체기관 및 골수를 보호하는 기능을 하며, 칼슘과 인 이온의 항상성 유지를 위해 이들을 보존하는 기능을 담당한다. 골 조직은 교원질, 당단백질과 같은 세포 기질과 조골세포(골아세포; osteoblast), 파골세포 및 골세포 등 여러 종류의 세포들로 이루어진다.
- [4] 또한, 골조직은 조골세포에 의해 형성되고 파골세포에 의해 파괴 흡수가 끊임없이 반복되는 동적인 조직으로, 골다공증은 조골세포와 파골세포의 평형이 무너져 골 흡수가 골 형성보다 항진됨으로써 유발되는 질병으로, 골조직의 석회가 감소되어 뼈의 치밀질이 얇어지고 그로 인해 골수강이 넓어지게 되며, 증세가 진전됨에 따라 뼈가 약해지기 때문에 작은 충격에도 골절되기 쉽다.
- [5] 골다공증은 그 증세 자체보다는 골의 약화에 따라 용이하게 초래되는 각종 골절, 특히 대퇴골 골절 또는 척추골절 등이 장기간 활동을 제한하여 건강한 생활을 영위할 수 없고, 결과적으로 노인층 사망의 15%에 대한 원인 제공을 하는 것으로 알려져 있다. 골량은 유전적 요인, 영양 섭취, 호르몬의 변화, 운동 및 생활 습관의 차이 등 여러 가지 요인들에 의해 영향을 받으며, 골다공증의 원인으로는 노령, 운동 부족, 저체중, 흡연, 저칼슘 식이, 폐경, 난소 절제 등이 알려져 있다. 특히 여성의 경우 30세 이후부터 골 감소가 지속적으로 진행되며,

폐경기에 이르면 호르몬 변화에 의해 골 감소가 급격히 진행된다.

- [6] 이와 같이 골다공증은 정도에 차이는 있으나 노년층, 특히 폐경기 이후의 여성에게 있어서는 피할 수 없는 증상으로, 선진국에서는 인구가 노령화됨에 따라 골다공증 및 그 치료제에 대한 관심이 점차 증가되고 있다. 또한 전 세계적으로 골질환 치료와 관련되어 약 1300억 달러의 시장이 형성되어 있는 것으로 알려져 있으며 앞으로 더 증가할 것으로 예상되기 때문에, 세계적인 각 연구 기관과 제약회사에서는 골질환 치료제 개발에 많은 투자를 하고 있고 현재 골흡수 억제제의 개발이 활발히 진행되고 있다.

- [7] 골다공증 치료제로 널리 사용되는 칼슘 보강 제제가 최근에 그 효과가 유의하지 못함이 보고되었으며, 에스트로겐이나 칼시토닌을 이용한 호르몬 요법에 있어서도 역시 치료효과가 유의하지 못함이 보고되고 있다. 특히, 에스트로겐이나 칼시토닌을 포함한 호르몬 요법의 경우 골밀도를 증가시키고, 직장암의 발생을 감소시킨다는 보고도 있으나, 유방암, 심근경색, 정맥 혈전증 등의 부작용이 보고된 바 있다. 또한, 골다공증 치료제로 널리 사용되는 비스포스포네이트는 파골세포를 억제하는 골흡수 억제제로서 새로운 대체 치료제로 주목받고 있으나, 올바르게 사용하지 않으면 경구 투여시 상기도에 병소가 관찰되기도 한다. 따라서, 골다공증은 약물의 단기 투여만으로는 치료할 수 없고 약물의 장기 투여가 필수적인 질환이므로, 새로운 작용 및 골격구조를 가지면서 독성 및 부작용이 적어 골다공증의 예방 및 치료에 효과적인 신물질의 개발이 절실히 요구되고 있다.

- [8] 한편, 본 발명 이전에는 아연 이온 및 시클로-히스프로(Cylco-HisPro; CHP)를 포함하는 해당노 조성물이 개시된 바 있으나, CHP의 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료 효과에 대해서는 알려진 바 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명의 목적은 시클로-히스프로를 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은 시클로-히스프로를 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [13] 상술한 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 시클로-히스프로 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [14] 본 발명은 또한 시클로-히스프로를 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [15] 본 발명은 또한 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [16] 본 발명은 또한 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [17] 본 발명의 바람직한 다른 일실시에 따르면, 상기 골 손실 질환은 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 치조골 손실, 골연화증 및 신성골이영양증(renal osteodystrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [18] 본 발명의 바람직한 또 다른 일실시에 따르면, 상기 골다공증은 여성 호르몬 감소로 인해 발생하는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [19] 본 발명의 사이클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 골아세포 분화 촉진 및 골밀도 증진 효과가 우수하여 골 손실 질환의 치료에 효과적이다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1은 CHP(시클로-히스프로) 투여에 의한 대퇴골의 골밀도의 변화를 분석하여 나타낸 그래프이다.
- [21] 도 2는 CHP(시클로-히스프로)의 투여에 의한 골 체적비의 변화를 분석하여 나타낸 그래프이다.
- [22] 도 3은 CHP(시클로-히스프로) 처리에 의한 골아세포의 분화 촉진 효과를 확인한 것이다.
- [23] 도 4는 CHP(시클로-히스프로) 처리에 의한 ALP 활성 증가 효과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [24] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [25] 상술한 바와 같이, 본 발명자들은 난소적출 동물모델의 골다공증 개선 효과 및 골아세포의 분화 촉진 효과를 통해 시클로-히스프로가 골 손실 질환을 예방, 개선 또는 치료하는데 효과적임을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.
- [26] 따라서, 본 발명은 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [27] 본 발명은 또한, 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [28] 본 발명에서 “시클로-히스프로(Cyclo-HisPro; CHP)”는 갑상선 자극호르몬 방출호르몬 (thyrotropin-releasing hormone, TRH)의 대사산물인 Histidine-Proline으로 구성된 자연적으로 발생하는 원형 디펩티드(dipeptide) 또는 TRH 대사과정과 de novo로 체내에서 합성되기도 하는 생리활성 디펩티드로, 뇌

전반과 척수 및 위장관 등에 널리 분포하는 물질을 말한다.

- [29] 본 발명의 조성물에 있어서, 상기 CHP는 합성하여 사용하거나, 시판되는 것을 사용할 수 있다. 또한, CHP가 함유된 물질, 예를 들어 전립선 추출물로부터 정제하여 사용할 수 있다.
- [30] 용어 “정제된”의 사용으로, CHP가 전립선 추출물과 같은 천연 유래로 얻을 수 있는 형태에 비하여 농축된 형태임을 의미하고자 한다. 정제된 성분들은 이들의 천연원으로부터 농축시키거나, 또는 화학적 합성 방법을 통해 얻을 수 있다.
- [31] 상기 “전립선 추출물 (prostate extract)”의 주요 구성성분은 아연, CHP, 프로스타글란딘 전구체 및 아라키돈산이며, CHP가 고농도로 함유되어 있어 CHP로 유도되는 골밀도 및 골 체적비 증가 효과와 골아세포 분화 및 골형성 촉진 효과를 합리적으로 예상할 수 있다.
- [32] 본 발명의 조성물에 있어서, 상기 “전립선 추출물”은 소 또는 돼지의 전립선 분말 등일 수 있고, 바람직하게는 CHP의 함량을 높이기 위해 지방이 제거된 형태로 사용할 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [33] 본 발명에서, 용어 “골 손실”은 파골세포와 조골세포의 불균형에 의하여 초래되는 뼈가 손실되는 증상을 의미하는 것으로, “골 손실 질환”은 상기 증상과 관련된 질환을 모두 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 파골세포의 활성이 지나치게 높아져 뼈가 손실되어 골밀도가 낮아지거나, 조골세포의 활성이 저하되어 뼈의 생성이 원활하게 일어나지 않아 초래되는 질환을 모두 포함한다. 상기 골 손실 질환의 구체적인 예로는, 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 치조골 손실, 골연화증 및 신성골이영양증(renal osteodystrophy) 등이 있으나, 이로 제한되지 않는다.
- [34] 이때, 상기 골다공증은 갱년기 또는 폐경기 증상의 하나로서 여성 호르몬 감소로 인해 발생하거나, 골아세포의 파괴 또는 활성 억제로 인해 발생하는 것일 수 있다.
- [35] 본 발명에서, 용어 “갱년기”는 일반적으로 생식 능력을 갖는 시기에서 생식능력이 사라지는 시기로 전환되는 시기를 의미한다. 상기 갱년기는 여성의 갱년기를 언급하는데 주로 쓰이고 있지만, 여성의 갱년기는 폐경기(menopause)만이 아닌 폐경주변기(perimenopause) 전후의 시기를 모두 포함하는 범위로 일반적으로 40~60세의 연령층에 해당한다.
- [36] 본 발명의 CHP 또는 전립선 추출물을 포함하는 조성물은 골아세포의 분화를 촉진하여 골형성을 촉진함으로써 골 손실 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.
- [37] 본 발명의 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 있어서, 용어 “예방”은 질병 또는 병증의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에 있어서는 골아세포의 분화를 촉진하여, 골 손실 질환의 발병 시기를 지연시키거나, 발병을 억제하는 것을 의미한다.
- [38] 본 발명의 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 있어서, 용어

“개선”은 질병 또는 병증 상태를 호전 또는 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미하는 것으로, 본 발명에 있어서는 골아세포의 분화를 촉진하는 작용을 통해서 골다공증의 증상 또는 치조골 손실과 같은 증상을 호전시키는 것을 의미한다.

- [39] 본 발명의 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 있어서, 용어 “치료”는 질병 또는 병증의 진행을 지연, 중단 또는 역전시키는 모든 행위를 의미하는 것으로, 본 발명에 있어서는 골아세포의 분화를 촉진하는 작용을 통해서 치조골 또는 뼈 등의 손실을 중단, 경감, 완화 또는 없애거나, 역전시키는 것을 의미한다.
- [40] 본 발명의 일실시예에서는 난소적출 동물모델에 CHP를 단독으로 투여한 결과, 도 1 및 2에 나타난 바와 같이 대퇴골의 골밀도 및 골 체적비를 현저하게 상승하는 것을 확인하였다. 이러한 CHP의 효과는 아연염 투여군 및 아연염과 CHP를 혼합하여 투여한 혼합 투여군에서 나타나는 효과보다 현저하게 우수하였으며, 이를 통해 CHP가 기존에 알려진 체내 아연 흡수율을 증가시키는 효과를 통해 골 밀도를 증가시키는 것이 아님을 유추할 수 있다.
- [41] 본 발명의 또 다른 일실시예에서는 CHP 처리에 의한 골아세포 분화 효과를 확인하였다. 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이 CHP 처리 농도가 증가할수록 골아세포의 분화 및 골형성이 촉진되었고, 음성 대조군에 비해 촉진되는 증가 폭도 커지는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 도 4에 나타난 바와 같이 CHP는 ALP의 활성을 증가시킴으로써 골아세포의 분화와 골형성을 촉진한다는 것을 확인하였고, CHP 2mM 처리군은 양성 대조군(hPTH₁₋₃₄ 10nM)과 동등 또는 유사한 수준의 ALP 촉진 활성이 관찰됨을 확인하였다. 본 발명의 골 손실 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 있어서, CHP는 0.1 내지 5mg/L, 바람직하게는 0.5 내지 3mg/L로 투여될 수 있다.
- [42] 본원에서, 용어 “약학적으로 허용 가능한”은 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말하며, 상기 염으로는 약제학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의하여 형성된 산 부가산염이 바람직하다.
- [43] 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 유기산 또는 무기산을 이용하여 형성된 산 부가염일 수 있으며, 상기 유기산은 예를 들면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 부티르산, 이소부티르산, 트리플루오로아세트산, 말산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 숙신산, 숙신산 모노아미드, 글루탐산, 타르타르산, 옥살산, 시트르산, 글리콜산, 글루쿠론산, 아스코르브산, 벤조산, 프탈산, 살리실산, 안트라닐산, 디클로로아세트산, 아미노옥시 아세트산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 메탄술폰산을 포함한다. 무기산은 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산, 탄산 또는 붕산을 포함한다. 산 부가염은 바람직하게는 염산염 또는 아세트산염 형태일 수 있으며, 보다 바람직하게는 염산염 형태일 수 있다.
- [44] 이외에도 추가적으로 염이 가능한 형태는 가바염, 가바펜틴염, 프레가발린염,

- 니코틴산염, 아디페이트염, 헤미말론산염, 시스테인염, 아세틸시스테인염, 메티오닌염, 아르기닌염, 라이신염, 오르니틴염 또는 아스파르트산염 등이 있다.
- [45] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여용 담체는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있다. 또한, 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그 밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).
- [46] 본 발명의 약학 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들어, 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구적인 투여방법으로는 이에 제한되는 것은 아니나, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장 내 투여될 수 있다.
- [47] 본 발명의 약학 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화할 수 있다. 제형화할 경우에는 하나 이상의 완충제(예를 들어, 식염수 또는 PBS), 카보하이드레이트(예를 들어, 글루코스, 만노스, 수크로스, 또는 덱스트란 등), 항산화제, 정균제, 킬레이트화제(예를 들어, EDTA 또는 글루타치온), 충전제, 증량제, 결합제, 아췌반트(예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드), 현탁제, 농후제, 습윤제, 붕해제 또는 계면활성제, 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [48] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 액제, 젤제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액 또는 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 등 포함), 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose), 덱스트로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 말티톨, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 예컨대, 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다.
- [49] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물 또는 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수

있다.

- [50] 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 봉해제로 첨가할 수 있으며, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [51] 비경구적으로 투여하는 경우 본 발명의 약학 조성물은 적합한 비경구용 담체와 함께 주사제, 경피 투여제 및 비강 흡입제의 형태로 당 업계에 공지된 방법에 따라 제형화 될 수 있다. 상기 주사제의 경우에는 반드시 멸균되어야 하며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염으로부터 보호되어야 한다. 주사제의 경우 적합한 담체의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 혼합물 및/또는 식물유를 포함하는 용매 또는 분산매질일 수 있다. 보다 바람직하게는, 적합한 담체로는 헹크스 용액, 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline) 또는 주사용 멸균수, 10% 에탄올, 40% 프로필렌 글리콜 및 5% 덱스트로스와 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 상기 주사제를 미생물 오염으로부터 보호하기 위해서는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 주사제는 대부분의 경우 당 또는 나트륨 클로라이드와 같은 등장화제를 추가로 포함할 수 있다.
- [52] 경피 투여제의 경우 연고제, 크림제, 로션제, 젤제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제, 에어로졸제 등의 형태가 포함된다. 상기에서 '경피 투여'는 약학적 조성물을 국소적으로 피부에 투여하여 약학적 조성물에 함유된 유효한 양의 활성성분이 피부 내로 전달되는 것을 의미한다.
- [53] 흡입 투여제의 경우, 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여, 가압 팩 또는 연무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달 할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 흡입기 또는 취입기에 사용되는 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 화합물, 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기제의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화할 수 있다. 비경구 투여용 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, 1975. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 87: Blaug, Seymour)에 기재되어 있다.
- [54] 본 발명의 약학적 조성물은 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 유효량으로 포함할 때 바람직한 골 손실 질환 예방, 개선 또는 치료 효과를 제공할 수 있다. 본원에서, 용어 “유효량”은 음성대조군에 비해 그 이상의 반응을 나타내는 양을 말하며, 바람직하게는 골 손실 질환을 예방, 개선 또는 치료하기에 충분한 양을 말한다. 본 발명의 약학적 조성물에 시클로-히스프로

또는 전립선 추출물이 0.01 내지 99.9% 포함될 수 있으며, 잔량은 약학적으로 허용가능한 담체가 차지할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물의 유효량은 조성물이 제품화되는 형태 등에 따라 달라질 것이다.

- [55] 본 발명의 약학적 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 예를 들어, 시클로-히스프로를 기준으로 하루에 체중 1 kg당 바람직하게 0.001 내지 100 mg, 더 바람직하게는 0.01 내지 10 mg의 양으로 투여되도록 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 그러나 상기 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물의 용량은 약학적 조성물의 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 상기 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 골손실 질환의 예방, 치료 또는 개선을 위한 특정한 용도에 따른 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.
- [56] 본 발명의 골손실 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 또는 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [57] 본 발명의 골손실 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 또한 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 포함하는 외용제의 제형으로 제공할 수 있다. 이러한 측면에서, 본 발명의 조성물은 골손실 질환 예방 또는 개선용 의약품 조성물 및 상기 조성물을 포함하는 의약품 일 수 있다.
- [58] 상기 외용제는 피부 또는 구강 내에 직접 적용될 수 있다. 본 발명의 골손실 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 피부 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [59] 본 발명의 조성물이 외용제로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 액제, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제 등의 제형일 수 있다. 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명의 의약품은 치약, 양치액 및 마우스 스프레이를 포함하는 구강관리 제품, 연고제, 마스크, 습포제, 첩부제 및 경피흡수제 등을 포함할 수

있다.

- [60] 본 발명의 시클로-히스프로를 처리하는 경우 골아세포의 분화가 촉진되었는바, 상기 유효성분을 구강관리 제품에 적용하는 경우, 골아세포의 분화를 촉진하여 치조골 질환의 예방 또는 개선에 효과가 있다. 따라서, 상기 의약품 조성물은 골 손실 예방 또는 개선을 위한 구강 관리용 조성물일 수 있다.
- [61] 본 발명의 조성물을 의약품 조성물로 사용하는 경우, 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 의약품 성분과 함께 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [62] 본 발명의 의약품 조성물 및 의약품에 대하여 본 발명의 약학적 조성물 및 건강기능식품 조성물의 내용이 준용될 수 있다.
- [63] 본 발명에서, 용어 “건강기능식품”은 “기능성 식품” 및 “건강 식품”의 의미를 모두 포함한다.
- [64] 본 발명에서, 용어 “기능성 식품(functional food)”은 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다.
- [65] 본 발명에서 용어, “건강 식품(health food)”은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)는 건강 보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 기능성식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용된다. 상기 식품은 골 손실 질환의 개선 또는 회복에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.
- [66] 이러한 기능성 식품의 구체적인 예로, 상기 조성물을 이용하여 농산물, 축산물 또는 수산물의 특성을 살려 변형시키는 동시에 저장성을 좋게 한 가공식품을 제조할 수 있다.
- [67] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 또한, 영양 보조제 (nutritional supplement), 식품 첨가제 (food additives) 및 사료 등의 형태로 제조될 수 있으며, 인간 또는 가축을 비롯한 동물을 취식 대상으로 한다.
- [68] 상기 유형의 식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 일반 식품으로는 이에 한정되지 않지만 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마아말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게이트, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 젓, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물 유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 첨가하여 제조할 수 있다.
- [69] 또한, 영양보조제로는 이에 한정되지 않지만 캡슐, 타블렛, 환 등에

시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 첨가하여 제조할 수 있다.

- [70] 또한, 건강기능식품으로는 이에 한정되지 않지만 예를 들면, 상기 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용(건강음료)할 수 있도록 액상화, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 상기 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물을 식품 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다. 또한, 상기 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물과 골 손실 질환의 예방 또는 개선에 효과가 있다고 알려진 공지의 활성 성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다.
- [71] 본 발명의 식품 조성물이 건강음료 조성물로 이용되는 경우, 상기 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 수크로스과 같은 디사카라이드; 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.
- [72] 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물은 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물의 유효성분으로 함유될 수 있는데, 그 양은 상기 예방 또는 개선 효과를 얻기에 유효한 양으로, 예를 들어 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%인 것이 바람직하나, 이에 특별히 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 시클로-히스프로 또는 전립선 추출물과 함께 골 손실 질환의 예방 또는 개선에 효과가 있는 것으로 알려진 다른 활성성분과 함께 혼합하여 제조될 수 있다.
- [73] 상기 외에 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료, 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [74] 이하 본 발명을 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 단, 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는바, 이하에서 기술하는 특정 실시예 및 설명은 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니다. 본 발명의 범위는 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야

한다.

발명의 실시를 위한 형태

[75] [준비에]

[76] 하기 실시예에서 사용한 아연염은 Captek Softgel International에서 구입 하였고, CHP(시클로-히스프로)는 바켄에서 구입하여 사용하였다. 양성대조군으로 사용된 hPTH₁₋₃₄(부갑상선호르몬₁₋₃₄)는 토크리스에서 구입하였다. 골아세포 배양에는 겐코의 MEM α , 아스코르브산 무첨가(no ascorbic acid) 배지와 하이클론의 FBS를 구입하여 사용하였고, 분화에 사용된 β -글리세로포스페이트(β -glycerophosphate)와 아스코르브산은 시그마알드리치에서 구입하여였다. ALP(알칼리 인산분해효소) 활성 측정을 위해서는 씨모의 1-STEPTM NBCT/BCIP 용액을 사용하였다.

[77] [실시예 1] CHP 또는 아연염 및 혼합 투여에 따른 난소적출 동물모델을 이용한 골다공증 개선 효과 측정

[78] 1-1. 실험동물의 설계 및 실험 물질 처리 조성

[79] CHP, 아연염 또는 이들의 혼합 투여에 따른 난소적출 동물모델의 골다공증 개선 효과를 측정하기 위하여 20주령의 SD 암컷 쥐(SLC/중앙실험동물(주), 서울, 한국))를 구입하여 일정한 조건(온도: 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 상대습도: 55 $\pm$ 10%, 일주기: 12시간)에서 사육하였다. 7 마리를 한 군으로 하여 케이지에서 물과 먹이를 자유 공급하였으며, 실험 전 1주일간 순화를 거쳐 실험에 사용하였다. 순응기간이 끝난 후, 7개의 군으로 나누어 하기 표 1와 같이 CHP 또는 아연염 또는 혼합 투여를 음수로 진행하였으며, 양성대조군의 경우 리세드로네이트(risedronate)를 일주일에 한번 피하투여를 진행하였다.

[80] [표1]

군	CHP(mg/L)	아연염(mg/L)	리세드로네이트(mg/kg)
난소절제 대조군	-	-	-
CHP 투여군 1	1	-	-
CHP 투여군 2	5	-	-
아연염 투여군	-	10	-
혼합 투여군 1	1	10	-
혼합 투여군 2	5	10	-
양성대조군(리세드로네이트)	-	-	10

[81] 1-2. Micro CT 측정

[82] CHP, 아연염 또는 이들의 혼합 투여를 6주간 진행한 후, 난소적출 동물모델의

골다공증 개선 효과를 Micro CT를 이용하여 분석하였다. 난소적출 동물의 골밀도는 micro-CT (QuantumFX, Perkin Elmer, Massachusetts, USA)를 이용하여 대퇴골 성장판 2 mm 앞쪽 3 mm 범위를 골 CT 촬영을 실시하여 측정하였다. 또한, 골 체적비 (bone volume fraction, BV/TV, %)를 측정하였다. 대퇴골의 골밀도를 측정한 결과는 도 1에 나타내었고, 골 체적비는 도 2에 나타내었다.

- [83] 실험결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, CHP 1 mg/L를 투여한 군이 난소 절제군 보다 현저하게 대퇴골의 골밀도가 증가한 것을 관찰할 수 있었으며 양성대조군 (리세드로네이트)과 비슷함을 관찰할 수 있었다. 또한, 도 2에 나타낸 바와 같이, CHP 1 mg/L를 투여한 군은 양성대조군인 리세드로네이트와 비슷한 수준으로 골체적비 (BV/TV)가 회복되었다.
- [84] 상기 실험결과는 난소적출대조군과 CHP, 아연염, CHP와 아연염의 혼합처리 및 리세드로네이트 처리 실험군 간의 t 검정(t-test)으로 비교 검증을 실시하여 그 유의성을 검증하였으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(*p<0.05).
- [85] 따라서, CHP 1 mg/L의 투여가 골밀도 및 골체적비를 증가시킴으로써 골다공증을 치료하는 효과를 나타냄을 알 수 있었다.
- [86] [실시에 2] CHP에 따른 MC3T3-E1 골아세포 분화 촉진 및 골형성 촉진 효능 측정
- [87] 2-1. MC3T3-E1 골아세포 배양 조건
- [88] 10% FBS와 1% 페니실린/스트렙토마이신이 함유된 MEM α , 아스코르브산 무첨가 배지를 이용하여 MC3T3-E1 세포를 37°C, 5% CO₂ 조건의 인큐베이터에서 배양하였다. 조골세포로의 분화를 위해서는 상기 기본 배지 구성에 10mM β -글리세로포스페이트와 50 μ g/ μ l 아스코르브산을 추가하여 사용하였다.
- [89] 2-2. CHP 또는 양성대조군 hPTH₁₋₃₄ 처리에 따른 MC3T3-E1 골아세포의 분화 유도
- [90] 24 웰 플레이트에 1x10⁵ 개의 MC3T3-E1 세포를 500 μ l로 파종(seeding)하고 세포가 가득 찰 때까지 24시간 동안 배양하였다. 조골세포로 분화시키기 위해 분화배지로 배지를 교체하고 표 2와 같이 양성 대조군에는 10nM hPTH₁₋₃₄를, 시험군에는 0.5, 1, 2 mM CHP를 처리하였다. 이때, 분화에 대한 음성 대조군인 미분화군에는 분화배지가 아닌 기본배지를 사용하였다. hPTH₁₋₃₄를 처리한 양성 대조군은 처리 6시간 후 배지를 분화배지로 교체한다. 48시간 마다 배지를 교체하면서 각 농도의 CHP와 hPTH₁₋₃₄를 총 14일 동안 처리하였다.

[91] [표2]

군	10mMβ-글리세로포스페 이트 50μg/μl 아스코르브산	10nM hPTH ₁₋₃₄ (6시간 후 세척)	CHP
미분화 군(No differentiation)	-	-	-
음성 대조군(Control)	+	-	-
양성 대조군 (hPTH ₁₋₃₄)	+	+	-
시험군 1(CHP 0.5mM)	+	-	0.5mM
시험군 2(CHP 1mM)	+	-	1mM
시험군 3(CHP 2mM)	+	-	2mM

[92] 2-3. ALP(Alkaline phosphatase, 알칼리 인산분해효소) 활성 측정

[93] 분화 14일째, 배지를 제거하고 PBS로 1회 세척한 후 4%

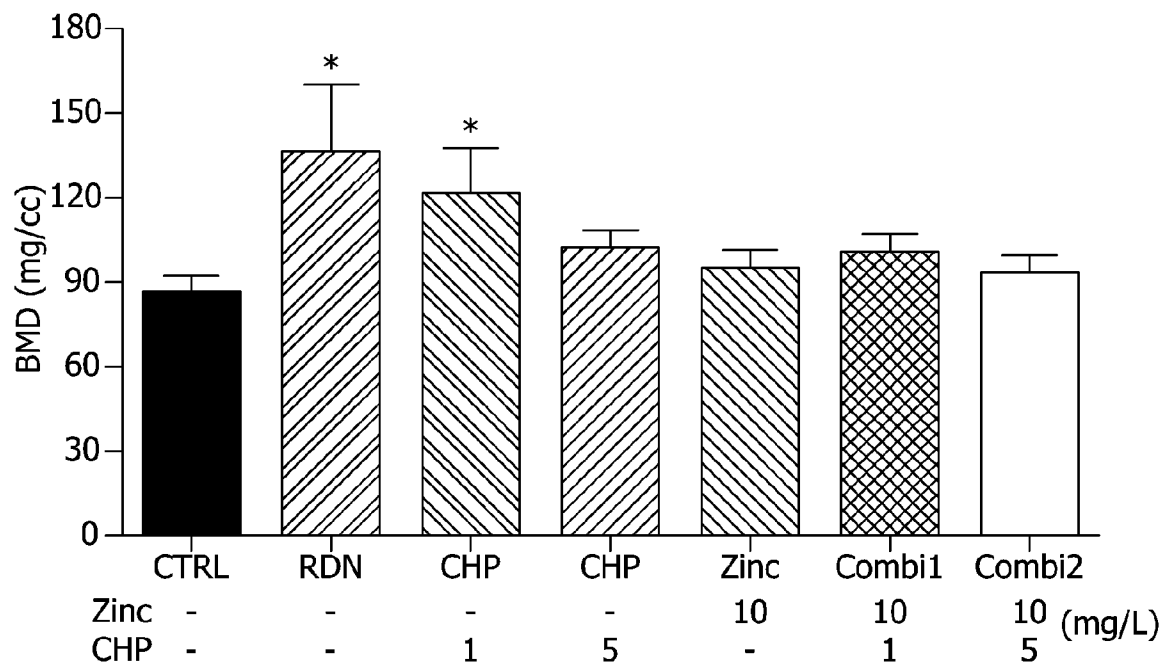
PFA(파라포름알데히드)로 상온에서 5분간 고정하였다. 1-STEP™ NBCT/BCIP 용액을 500μl 넣고 1시간 동안 상온에서 반응시켰다. 증류수로 세척한 후 상온에서 말리고 세포의 착색된 정도를 현미경으로 관찰하였다. 이어서 각 웰에 DMSO를 넣고 흔든 뒤 525nm에서의 흡광도를 측정하였다.

[94] 실험 결과, 도 3에 나타낸 바와 같이, CHP를 처리한 군의 착색이 음성 대조군(Control)에 비해 현저하게 증가하는 것을 확인하였으며 CHP의 농도가 높아짐에 따라 증가 폭이 커지는 것을 확인할 수 있었다. 특히, CHP 2mM의 결과는 양성대조군(hPTH₁₋₃₄ 10nM)과 비슷한 수준임을 확인할 수 있었다 (도 4). 이는 CHP에 의해 ALP 활성이 증가하면서 CHP가 골아세포의 분화와 골형성을 촉진시키는 것으로 해석할 수 있다. 이를 통해 CHP가 뼈 건강과 골다공증 치료에 효능이 있다고 판단할 수 있었다.

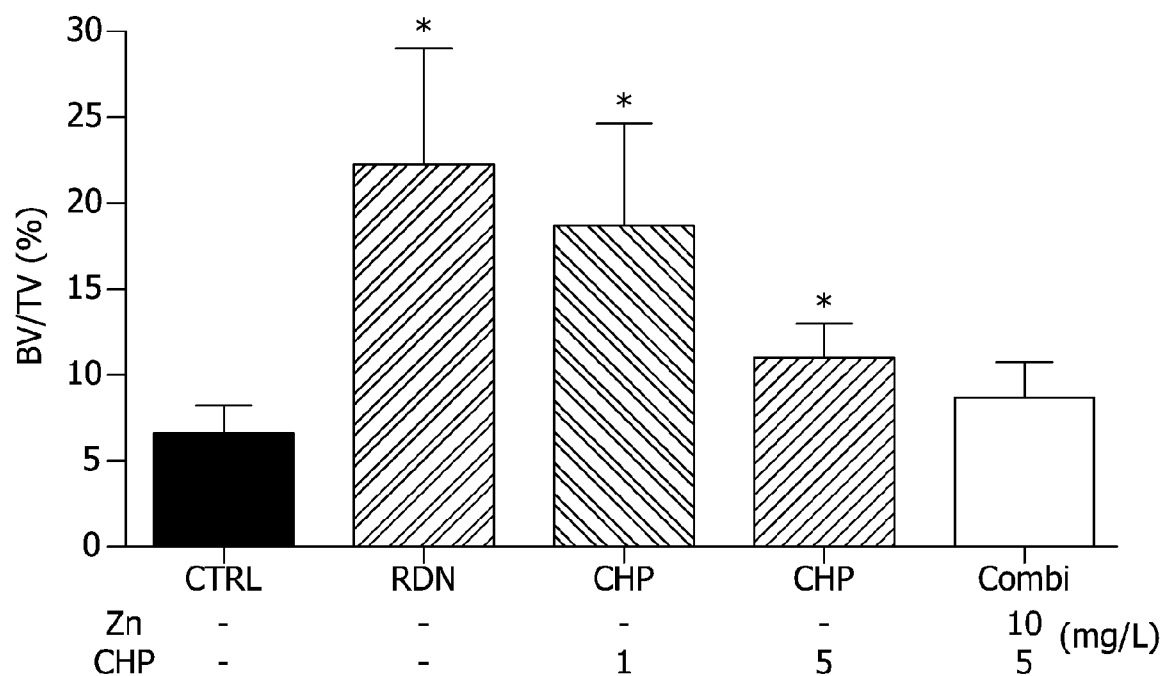
청구범위

- [청구항 1] 시클로-히스프로 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 골 손실 질환은 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 치조골 손실, 골연화증 및 신성골이영양증(renal osteodystrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 골다공증은 여성 호르몬 감소, 골아세포의 파괴 또는 활성 억제로 발생하는 것인 약학적 조성물.
- [청구항 4] 시클로-히스프로를포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 골 손실 질환은 골다공증, 파제트병(Paget's disease), 치조골 손실, 골연화증 및 신성골이영양증(renal osteodystrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것인 건강기능식품 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 골다공증은 여성 호르몬 감소, 골아세포의 파괴 또는 활성 억제로 발생하는 것인 건강기능식품 조성물.
- [청구항 7] 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 8] 전립선 추출물을 포함하는 골 손실 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

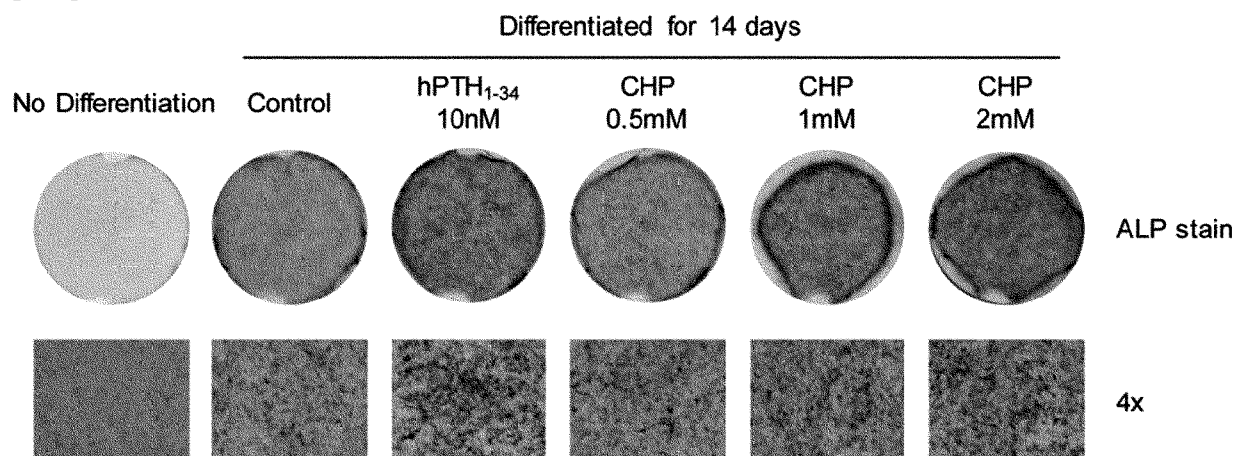
[도1]



[도2]



[도3]



[도4]

