



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0138595
(43) 공개일자 2023년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/495 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61P 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/495 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2022-0036370
(22) 출원일자 2022년03월24일
심사청구일자 2022년03월24일

(71) 출원인
주식회사 케이에스비류젠
서울특별시 광진구 능동로 120, 건국대학교 의생명과학연구소 701호(화양동)
(72) 발명자
정승효
서울특별시 중랑구 면목로30가길 33, 102동 201호(면목동, 용마아파트)
이경진
서울특별시 광진구 광나루로20가길 13-8, 304호(화양동)
(74) 대리인
김보열

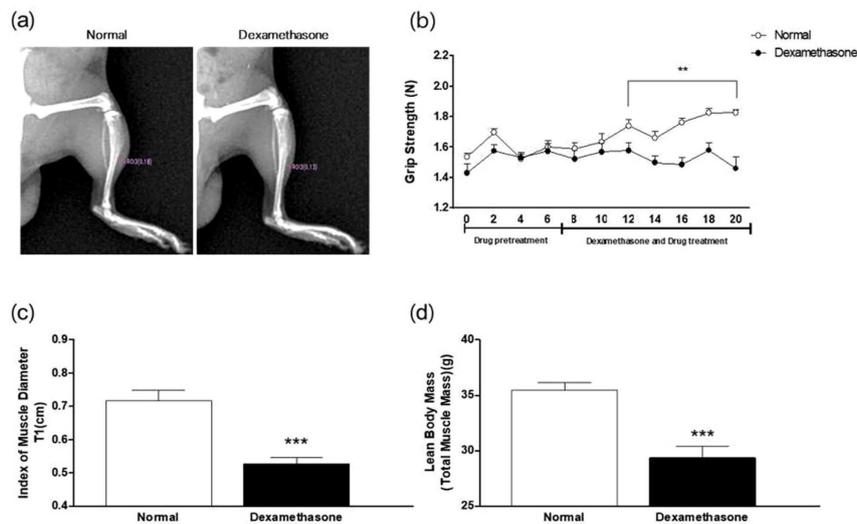
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 레보드로프로피진을 유효성분으로 포함하는 근육질환의 예방, 치료 또는 개선용 조성물

(57) 요약

본 발명은 레보드로프로피진을 유효성분으로 포함하는 근육질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 근위축을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 근위축과 같은 근육질환의 예방, 치료 또는 개선 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/316 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

김수정

서울특별시 광진구 광나루로 545, 104동 504호(구의동, 래미안파크스위트)

(72) 발명자

김수정

서울특별시 광진구 능동로16길 5, 102호(화양동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425157125
과제번호	S3197892
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	창업성장기술개발(일반,R&D)
연구과제명	임상 멀티오믹스 기반 난치성 근감소증 치료제 개발
기여율	100/100
과제수행기관명	주식회사 케이에스비튜젠
연구기간	2021.10.01 ~ 2023.09.30

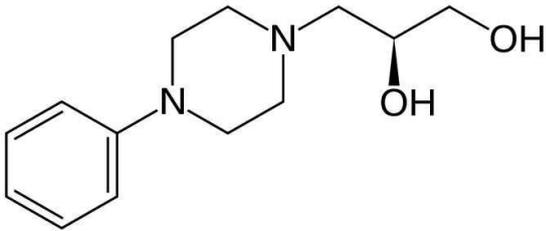
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축(muscle atrophy) 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 근위축은 암성 악액질, 근감소, 노화, 비만, 스테로이드제 장기투여 및 우주비행으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나에 의하여 발생하는 것인 근위축 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 근육 노화 관련 질환은 노인성 근감소증(Sarcopenia), 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근육 퇴화, 근경직증, 근위축성 축삭경화증, 근무력증, 근염, 근육 석회화, 근육 골화, 근육약화 관련 질환 및 악액질(cachexia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환인 것인 근위축 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 안륜근, 저작근육, 혀 및 목 근육, 흉곽 흉대 및 팔의 근육, 팔 및 어깨, 손의 내재성 근육, 하지대 및 다리 근육, 앞다리 및 발근육으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 표적 조직으로 전달되는 것인 근위축 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

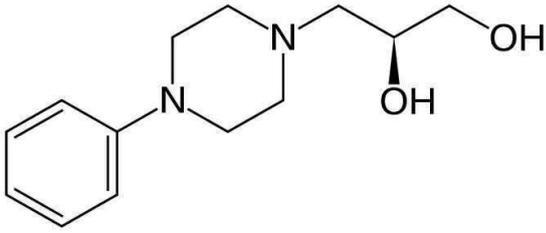
청구항 5

제 2 항에 있어서, 상기 스테로이드제는 텍사메타손인 것인 근위축 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



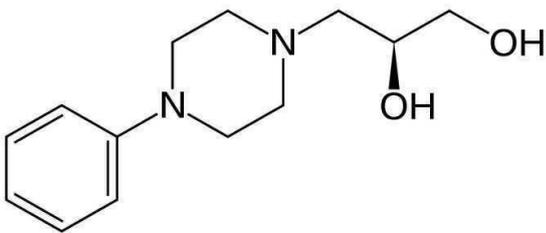
청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 근위축은 텍사메타손의 장기투여에 의하여 발생한 것인 근위축 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 근위축은 텍사메타손의 장기투여에 의하여 발생한 것인 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 레보드로프로피진을 유효성분으로 포함하는 근육질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 근육은 구조나 기능면에서 골격근(skeletal muscle), 평활근(smooth muscle), 심근(cardiac muscle)으로 분류되고, 이 중 골격근은 손, 발, 가슴, 배 등의 피부 바로 밑에 있으면서 전신의 뼈나 힘줄을 통해 뼈에 붙어있는 600 여개의 수의적인 근육이다. 골격근은 체중의 40 내지 50%를 차지하고 있어 체온유지, 에너지생성 등의 기능을 한다. 또한, 골격근은 수축을 통해 뼈를 움직이거나 지지하는데, 이 때 근육의 수축은 신경신호에 의해 일어나고 조절된다.

[0003] 골격근 위축(skeletal muscle atrophy)은 골격근의 양이 감소하거나 완전히 소실되어 인체를 지지하거나 운동하는 능력이 감소하는 증세로, 외상에 의한 탈신경(denervation)으로 일어나는 골격근 위축과 안정 와상이나 관절 고정 등의 부동으로 발생하는 골격근 위축(폐용성 위축)으로 구분된다.

[0004] 골격근 위축은 일반적으로 근육으로의 혈액 공급 감소와 운동 부족(immobilization), 지속적인 체중 감소, 영양 불량 상태(malnutrition or starvation), 암, 에이즈, 울혈 심부전(congestive heart failure), 만성 폐쇄 폐

질환(chronic obstructive pulmonary disease), 신부전(renal failure), 심각한 화상(severe burns) 등 다양한 원인에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다.

[0005] 그 중, 텍사메타손은 암과 같은 여러 질병을 치료하는데 사용되지만, 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 통해 골격근에서 단백질 합성 속도를 감소시키고, 단백질 분해 속도를 증가시켜 근위축을 유발한다. 2개의 근육 유비퀴틴 리가아제(ubiquitin ligase)는 Atrogin-1 및 MuRF1과 관련이 있는데, 텍사메타손은 Atrogin-1을 통해 MyoD(myogenic differentiation antigen)를 저하시키고, 이와 같은 기전을 통하여 근육량이 감소하게 된다.

[0006] 골격근 위축을 치료하기 위한 일반적인 방법으로는 운동을 통한 근육감소의 예방을 들 수 있지만, 현재 시장에 출시된 근본적인 치료제는 보고된 바가 없다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 근위축의 예방, 치료 및 개선 효과가 우수한 치료제를 개발하기 위한 연구를 수행하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

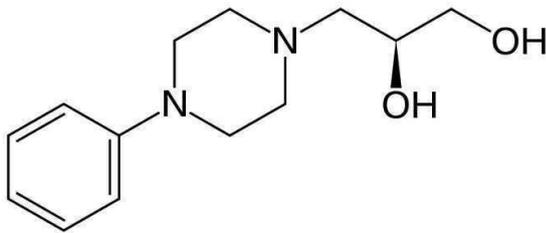
[0008] (특허문헌 0001) 대한민국 특허공개 제10-2022-0014187호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 하나의 목적은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축(muscle atrophy) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다:

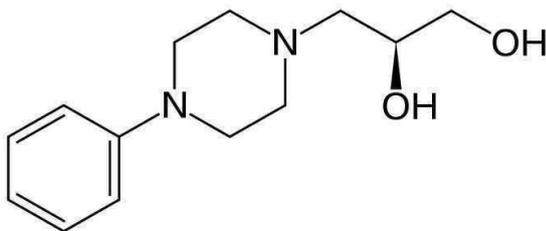
화학식 1



[0010]

[0011] 본 발명의 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다:

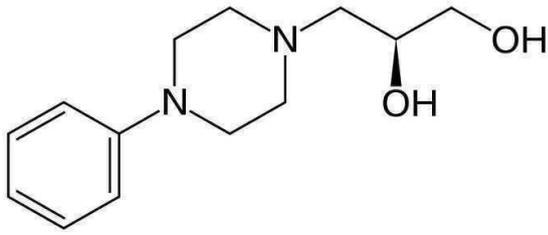
[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다:

[0015] [화학식 1]



[0016]

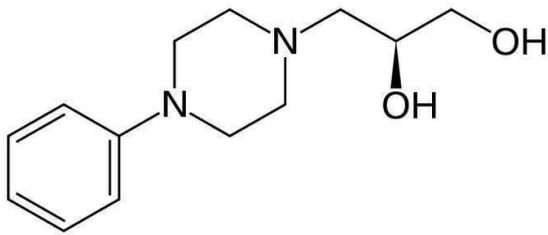
과제의 해결 수단

[0017]

본 발명의 일 양상은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축(muscle atrophy) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0018]

[화학식 1]



[0019]

[0020]

본 발명에서 사용되는 용어, "근위축"은 "골격근 위축"과 동일한 의미로 사용되며, 근육세포와 근조직의 크기 및 질량적 손실을 말한다. 이러한 근위축은 노화, 중증질병, 신경손상 등으로 인해 오랫동안 움직일 수 없는 상태에 처하거나, 영양공급장애 등 다양한 원인에 의하여 유발되는 것일 수 있다.

[0021]

본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 약학적으로 허용되는 담체는 약제의 제조에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (22th ed., 2013)에 상세히 기재되어 있다.

[0022]

본 발명의 약학적 조성물은 그 제형의 제제화에 필요하고 적절한 각종 기재 및/또는 첨가물을 포함할 수 있으며, 그 효과를 떨어뜨리지 않는 범위 내에서 비이온 계면활성제, 실리콘 폴리머, 체질안료, 향료, 방부제, 살균제, 산화 안정화제, 유기 용매, 이온성 또는 비이온성 증점제, 유연화제, 산화방지제, 자유 라디칼 파괴제, 불투명화제, 안정화제, 에몰리언트(emollient), 실리콘, α-히드록시산, 소포제, 보습제, 비타민, 곤충 기피제, 향료, 보존제, 계면활성제, 소염제, 물질 P 길항제, 충전제, 중합제, 추진제, 염기성화 또는 산성화제, 또는 착색제 등 공지의 화합물을 더 포함하여 제조될 수 있다.

[0023]

본 발명의 약학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 성인 기준으로 0.001~1000mg/kg일 수 있다.

[0024]

본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

[0025]

본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여 시 다양한 제형으로 투여될 수 있는데, 환제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 등의 고형제제 형태로 투여될 수 있으며, 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물을 분말, 과립, 정제 또는 캡셀 형태로 제형화 할 경우, 이의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 예를 들어, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알기네이트, 젤라틴, 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 광물유가 사용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 또한, 제제화에 일반적으로 사용되는 충전제, 증량

제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함하여 조제될 수 있으며, 상기 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크 같은 윤활제를 더 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구 투여시 다양한 제형으로 투여될 수 있는데, 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드, 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제 및 동결건조제제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 또한, 치료제의 효능 증진을 위해 칼슘이나 비타민 D3를 첨가할 수 있다.

[0027] 이러한 조성물은 단위-용량(1회분) 또는 다중-용량(수 회분) 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들면, 주사용 수의 부가만을 요구하는 동결-건조 조건하에 저장할 수 있다. 즉석의 사용제 및 현탁제는 멸균성 산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 근위축은 암성 악액질, 근감소, 노화, 비만, 스테로이드제 장기투여 및 우주비행으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나에 의하여 발생하는 것일 수 있다.

[0029] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 근육 노화 관련 질환은 노인성 근감소증(Sarcopenia), 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근육 퇴화, 근경직증, 근위축성 축삭경화증, 근무력증, 근염, 근육 석회화, 근육 골화, 근육약화 관련 질환 및 악액질(cachexia)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환일 수 있다.

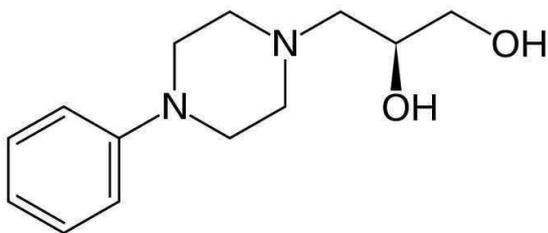
[0030] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 조성물은 안륜근, 저작근육, 혀 및 목 근육, 흉곽 흉대 및 팔의 근육, 팔 및 어깨, 손의 내재성 근육, 하지대 및 다리 근육, 앞다리 및 발근육으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 표적 조직으로 전달될 수 있다.

[0031] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 스테로이드제는 텍사메타손일 수 있다.

[0032] 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분인 레보드로프로피진은 스테로이드제, 특히 텍사메타손의 장기 투여에 의하여 발생하는 부작용인 근위축을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 즉, 텍사메타손의 투여 전 및/또는 투여 후, 본 발명의 약학적 조성물의 투여에 의하여 근위축의 효과적인 예방 또는 치료가 가능하다.

[0033] 본 발명의 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다:

[0034] [화학식 1]



[0035] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 제조되는 경우, 식품은 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0037] 또한, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 사이클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 향미제로서 천연 향미제[타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다.

[0038] 예를 들어, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 레보드로프로피진 외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액 및/또는 감초 추출액 등이 추가로 포

함될 수 있다.

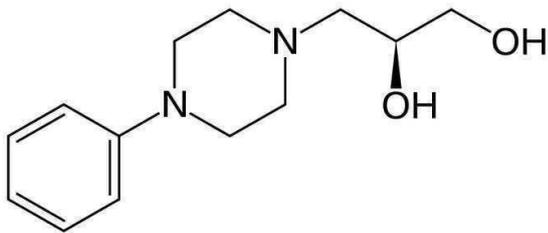
[0039] 또한, 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[0040] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있으며, 이러한 첨가제의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 근위축은 텍사메타손의 장기투여에 의하여 발생하는 것일 수 있다.

[0042] 본 발명의 또 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 레보드로프로피진(Levodropropizine) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근위축 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다:

[0043] [화학식 1]



[0044]

[0045] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 건강기능식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효물질의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부일 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로써 본 발명의 건강기능식품의 유효물질인 레보드로프로피진을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 식품과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강기능식품 조성물 100 중량부당 일반적으로 약 1 내지 20 중량부, 바람직하게는 약 5 내지 12중량부일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 상기 외에 본 발명의 유효물질을 함유하는 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0048] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 성분의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 유효물질을 함유하는 건강기능식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 근위축은 텍사메타손의 장기투여에 의하여 발생하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0050] 레보드로프로피진을 유효성분으로 포함하는 근육질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 따르면, 근위축을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 근위축과 같은 근육질환의 예방, 치료 또는 개선 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 도 1은 덱사메타손 처리에 따른 앞정강이 전경골 사진(a), 앞 다리의 근력(b), 앞정강이 전경골의 근육 길이(c) 및 제지방 근육량(d)에 미치는 영향을 나타내는 사진 및 그래프이다.
- 도 2는 레보드로프로피진 처리에 따른 앞정강이 전경골(TA)의 사진(a), 앞정강이 전경골의 제지방 근육량(b), 앞정강이 전경골의 근육 길이(T1)(c) 및 장딴지근(GS)의 제지방 근육량(d)에 미치는 효과를 나타내는 사진 및 그래프이다.
- 도 3은 덱사메타손 처리 모델에서의 레보드로프로피진에 따른 근력 변화를 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 0일, 7일, 14일 및 21일차의 레보드로프로피진 처리에 따른 앞정강이 전경골 근육 길이(a), 앞정강이 전경골의 제지방 근육량(b), 전체 제지방 근육량(c) 및 장딴지근의 제지방 근육량(d) 변화율을 나타내는 그래프이다.
- 도 5는 골격근 미토콘드리아 기능 및 골격근세포 위축에 대한 레보드로프로피진의 효과를 나타내는 사진 및 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 이하 본 발명을 하나 이상의 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 실시예 1. 덱사메타손에 의한 골격근 위축 모델 준비

[0055] 덱사메타손(Dexamethasone)에 의한 골격근 위축 또는 근육 감소 효과를 확인하기 위하여, 10mg/kg의 덱사메타손을 14일 동안 복강내투여(intraperitoneal injection, IP)하여 골격근 위축 모델을 제작한 다음, 골격근 위축 모델의 근육량 감소 효과를 확인하기 위하여, 다리 두께, 근력(Grip Strength), 앞정강이 전경골근(Tibialis Anterior, TA)의 근육 길이 및 제지방 근육량(Lean Body Mass)을 분석하였다.

[0056] 구체적으로, 텍사스칸을 사용하여 앞정강이 전경골 다리 두께를 촬영하였고, 근력을 측정하기 위하여, 약물 투여 전 3회 이상 근력 적응 훈련을 시행하였으며, 시험이 시작되는 시점부터 완료되는 시점까지 3일에 1회씩 근력 평가하였다. 근력 평가를 위하여, 마우스가 앞발로 그리드를 잡을 수 있도록 근력 측정 장치에 배치한 후, 앞발로 그리드를 놓을 때까지 일정한 힘으로 꼬리를 천천히 당겨주어 그리드를 잡는 최대 강도를 5회 반복 측정하여 그 평균값을 뉴턴(N) 단위로 도출하였다. 또한, 앞정강이 전경골근의 길이(T1)를 분석하기 위하여, 마우스의 경골의 상지에서 내측 해부까지의 길이(경골의 길이:L) 및 경골의 절반 길이에서 뒷다리 근육의 외부 가장자리까지의 수직 거리(근육의 두께, T)를 측정하였다. 마지막으로, 제지방 근육량을 측정하기 위하여, 앞정강이근(Tibialis anterior, TA) 및 장딴지근(Gastrocnemius muscle, GS)을 대상으로 하여 제지방량을 측정하였고, 스트레스에 의한 시험결과와 오류를 최소화하기 위해 촬영은 일주일에 1번으로 제한하였다.

[0057] 그 결과, 정상 마우스 대비 덱사메타손 처리 모델의 다리 두께가 감소된 것으로 나타났고(도 1(a)), 근력, 앞정강이 전경골근의 길이 및 제지방 근육량이 모두 감소하는 것으로 나타났다는 점에서(도 1(b) 내지 (d)), 덱사메타손에 따른 근육량 감소 효과가 확인되어, 골격근 위축 모델이 구축된 것으로 확인되었다.

[0059] 실시예 2. 덱사메타손에 의한 골격근 위축 모델에 대한 레보드로프로피진의 우수한 근육량 개선 효과 확인

[0060] 덱사메타손에 의한 근육량 감소 효과에 대한 레보드로프로피진(Levodropropizine)의 근육량 개선억제 효과를 확인하였다.

[0061] 구체적으로, 실시예 1에서 준비한 골격근 위축 모델에 0.5% Carboxymethylcellulose(CMC) 및 0.1% Tween80 용매에 녹인 레보드로프로피진(恩, 중국)를 30mg/kg의 용량으로 투여하였으며, 대조군은 레보드로프로피진 대신 용매 100 μl를 투여하였다. 투여는 덱사메타손 처리 7일 전부터 덱사메타손 처리 14일 후 기간, 총 21일 동안 하루 1회 경구투여하였다. 그 후, 대조군 및 레보드로프로피진 처리군의 앞정강이 전경골의 두께 변화, 제지방 근육량, 근육 길이 및 장딴지근의 제지방 근육량을 실시예 1과 동일한 방법으로 측정하였다.

[0062] 그 결과, 레보드로프로피진 처리군의 다리 두께가 대조군 대비 두꺼운 것이 육안으로 확인되었고(도 2(a)), 레

레보드로프로피진 처리군의 앞정강이 전경골의 제지방 근육량, 근육 길이 및 장딴지근의 제지방 근육량이 대조군 대비 완만하게 감소하는 것으로 나타났다(도 2(b) 및 (d)).

[0063] 또한, 0일, 7일, 14일, 21일에 촬영한 사진으로 측정된 레보드로프로피진 처리군의 앞정강이 전경골의 길이, 제지방 근육량, 전체 제지방 근육량 및 장딴지근의 근육량의 변화율은 21일 째에 현저히 증가한 것으로 나타나(도 4), 레보드로프로피진이 텍사메타손에 의한 골격근 위축 또는 감소 활성을 억제하는 것으로 확인되었다.

[0064] 또한, 근력의 경우, 대조군의 근력이 감소한 반면, 레보드로프로피진 처리군의 근력은 14일 동안 완만하게 증가하는 것으로 나타났다. 특히, 텍사메타손 투여 5일 이후부터는 대조군 대비 레보드로프로피진 투여군에서 근력이 높아지는 것으로 나타나, 레보드로프로피진이 텍사메타손에 의한 근력 감소 효과를 억제하면서도 골격근을 증가시키는 것으로 확인되었다(도 3).

[0066] **실시예 3. TNF- α 에 의한 근위축 활성에 대한 레보드로프로피진의 우수한 개선 효과 확인**

[0067] 세포내 에너지인 ATP가 활성화되면 근원세포(근아세포, myoblast)의 근관세포(myotube)로의 분화가 이루어진다. 따라서, 세포위축인자(Atrophic factor) TNF- α 에 의해 분화가 완료된 근관세포에서 골격근 세포 위축(skeletal muscle cell atrophy)이 유도될 때의 미토콘드리아의 활성을 분석하여, 레보드로프로피진의 골격근 위축 개선 효과를 확인하였다.

[0068] 구체적으로, C2C12 마우스 근원세포(ATCC, CRL-1772TM)를 구입하여, 각각 5×10^3 cells/well 및 2×10^5 cells/well로 96 well cell culture plate 및 6 well culture plate에 분주하여, 온도 37°C, 5% CO₂, 95% O₂ incubation의 Growth media(GM) 배지(Fetal bovine serum(FBS) 10%, penicillin/streptomycin(P/S) 1%가 포함된 Dulbecco's modified eagle's medium(DMEM)-high glucose(4500mg/L)에서 배양하였다. 근관세포로의 분화를 유도하기 위하여, C2C12 마우스 근원세포가 70 내지 80% 정도의 컨플루언트(confluent)가 된 것을 확인하였고, 그 후, 분화배지(Horse serum(HS) 2%, penicillin/streptomycin(P/S) 1%가 포함된 DMEM-high glucose(4500mg/L)로 교체하여 4 내지 5일 동안 분화시켰다. 형성된 근관세포에 TNF- α 10ng/ml 및 레보드로프로피진 10 μ M를 각각 처리하여 2일 후 발광 검정 방법(Luminescence assay) 및 광학현미경 관찰을 수행하였다.

[0069] 레보드로프로피진의 TNF- α 에 의한 근위축 개선 효과를 확인하기 위하여, 실시예 3에 따라 제조된 근관세포에 대하여 ATP 발광 분석(Luminescence assay)을 실시하였다. 구체적으로, 상기 C2C12 세포를 96 flat clear black plate에 seeding하였고, 다음날 1×PBS로 1회 wash 후 분화 배지로 제조한 각 10 μ M의 약물을 처리하였다. 약물 처리(분화 2일) 후, plate에 있는 배지를 제거하였고, ATP 시약을 100 μ L씩 well에 분주한 후 호일로 어두운 환경을 조성하였으며, 10분 후 ATP luminescence를 측정하였다(Room temperature(RT), veritas microplate luminometer; CellTiterGlo; integration time; 0.5sec). 대조군(control)으로는 레보드로프로피진을 처리하지 않은 근관세포를 사용하였다.

[0070] 레보드로프로피진 처리 후, 근위축 개선 효과를 확인하기 위하여, 실시예 3에 따라 제조된 근관세포에 대하여 현미경 사진을 분석하였다. 구체적으로, C2C12 cell seeding 후, confluency가 70 내지 80% 되었을 때, 1×PBS로 씻어낸 후 분화 배지로 교체하였다. 4 내지 5일 동안의 분화 후, GM으로 각 atrophic factor인 TNF- α 10ng/ml 및 레보드로프로피진 10 μ M를 실온 상태에서 제조한 다음 37°C로 온도를 높여 myotube에 처리하였다. 2일 후 현미경으로 관찰 및 촬영을 수행하였고(CCD, $\times 40$, $\times 100$), 100배 배율에서 촬영한 사진으로 myotube diameter를 측정하였다(pixel).

[0071] 그 결과, 근관세포의 ATP 활성이 대조군 대비 우수한 것으로 나타나, 레보드로프로피진 처리에 따라 미토콘드리아가 활성화되었고, 이에 따라 ATP의 생성량이 증가하게 되어, 결과적으로 골격근 세포 위축이 억제되는 것으로 확인되었다(도 5(a)). 또한, TNF- α 을 처리한 경우, 근관세포의 직경 및 면적이 감소하여 근위축이 발생한 것이 확인된 반면, 레보드로프로피진을 처리한 경우, 근관세포의 직경이 TNF- α 을 처리한 경우보다 회복되었음을 확인하였고, 특히, 근관세포의 면적이 대조군과 유사한 수준으로 회복하였음을 확인하였다(도 5(b) 및 도 5(c)).

[0072] 이와 같은 결과를 통하여, 레보드로프로피진 사용에 따른 우수한 근위축 개선 효과를 확인하였다.

[0074] **제조예 1. 약제의 제조**

[0075] 본 발명에 따른 유효물질은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 유효물질을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0077] 제조예 1-1. 산제

[0078] 표 1에 따른 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

표 1

구분	성분	합량
1	유효물질	2g
2	유당	1g

[0082] 제조예 1-2. 정제

[0083] 표 2에 따른 성분을 혼합한 후, 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

표 2

구분	성분	합량
1	유효물질	100mg
2	옥수수전분	100mg
3	유당	100mg
4	스테아린산 마그네슘	2mg

[0087] 제조예 1-3. 캡슐제

[0088] 표 3에 따른 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

표 3

구분	성분	합량
1	유효물질	100mg
2	옥수수전분	100mg
3	유당	100mg
4	스테아린산 마그네슘	2mg

[0092] 제조예 1-4. 주사제

[0093] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP에 본 발명에 따른 유효물질을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묽은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시킨 후, 120℃에서 15분 이상 오토클레이브(autoclave)시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.

표 4

구분	성분	함량
1	유효물질	10 μ g/ml
2	물은 염산 BP	pH 3.5가 될때까지
3	주사용 염화나트륨 BP	<1ml

[0097] 제조예 1-5. 경비흡수제

[0098] 통상의 경비흡수제의 제조방법에 따라, 염수(0.9% NaCl, w/v, 용매는 정제수) 1ml당 유효물질 3mg이 포함되도록 제조하고, 불투명한 스프레이 용기에 충전하여 멸균시켜 경비흡수제(Nasal spray)를 제조하였다.

표 5

구분	성분	함량
1	유효물질	1.0
2	아세트산나트륨	0.3
3	메틸파라벤	0.1
4	프로필파라벤	0.02
5	염화나트륨	적량
6	HCL 또는 NaOH	pH 조정 적량

[0102] 제조예 1-6. 액제

[0103] 통상의 액제의 제조방법에 따라, 정제수에 표 6에 따른 각각의 성분을 용해시키고, 레몬 향을 첨가하여 혼합하였다. 혼합물에 정제수를 첨가하여 전체 100ml로 조절하여 갈색 병에 충전하고, 멸균시켜 액제를 제조하였다.

표 6

구분	성분	함량
1	유효물질	100mg
2	이성화당	10g
3	만니톨	5g
4	정제수	적량

[0107] 제조예 2. 건강식품의 제조

[0108] 본 발명에 따른 유효물질은 목적에 따라 여러 형태의 건강식품으로 제조 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 유효물질을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 건강식품의 제조방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0110] 제조예 3-1. 유제품

[0111] 본 발명의 유효물질 0.01 내지 1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품(dairy products)을 제조하였다.

[0113] 제조예 3-2. 선식

[0114] 현미, 보리, 찹쌀, 울무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 쪄서 건조시킨 것을 배전한 후, 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 유효물질을 진공 농축기에서 감압농축하고 건조분말을 제조하였다. 제조된 곡물류, 종실류 및 유효물질의 건조분말을 표 7에 따른 비율로 배합하여 선식을 제조하였다.

표 7

구분	성분	중량부
1	현미	34
2	울무	19
3	보리	20
4	들깨	7
5	검정콩	8
6	검정깨	7
7	유효물질	2
8	영지	1.5
9	지황	1.5
총합		100

[0118] 제조예 3. 건강기능식품의 제조

[0119] 본 발명에 따른 유효물질은 목적에 따라 여러 형태의 건강기능식품으로 제조 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 유효물질을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 건강기능식품의 제조방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0121] 제조예 4-1. 건강기능식품 1

[0122] 표 8의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

표 8

구분	성분	함량
1	유효물질	100mg
2	비타민 혼합물	적량
3	비타민 A 아세테이트	70 μ g
4	비타민 E	1.0mg
5	비타민 B1	0.13mg
6	비타민 B2	0.15mg
7	비타민 B6	0.5mg
8	비타민 B12	0.2 μ g
9	비타민 C	10mg
10	비오틴	10 μ g
11	니코틴산아미드	1.7mg
12	엽산	50 μ g
13	판토텐산 칼슘	0.5mg
14	무기질 혼합물	적량
15	황산 제 1 철	1.75mg
16	산화아연	0.82mg

17	탄산마그네슘	25.3mg
18	제 1 인산 칼륨	15mg
19	제 2 인산 칼륨	55mg
20	구연산칼륨	90mg
21	탄산칼슘	100mg
22	염화마그네슘	24.8mg

[0126] 제조예 4-1. 건강기능식품 2

[0127] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 표 9에 따른 성분을 혼합하고, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 용기에 수득하였다. 그 후, 밀봉 멸균 및 냉장 보관하여 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다. 표 9에 따른 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

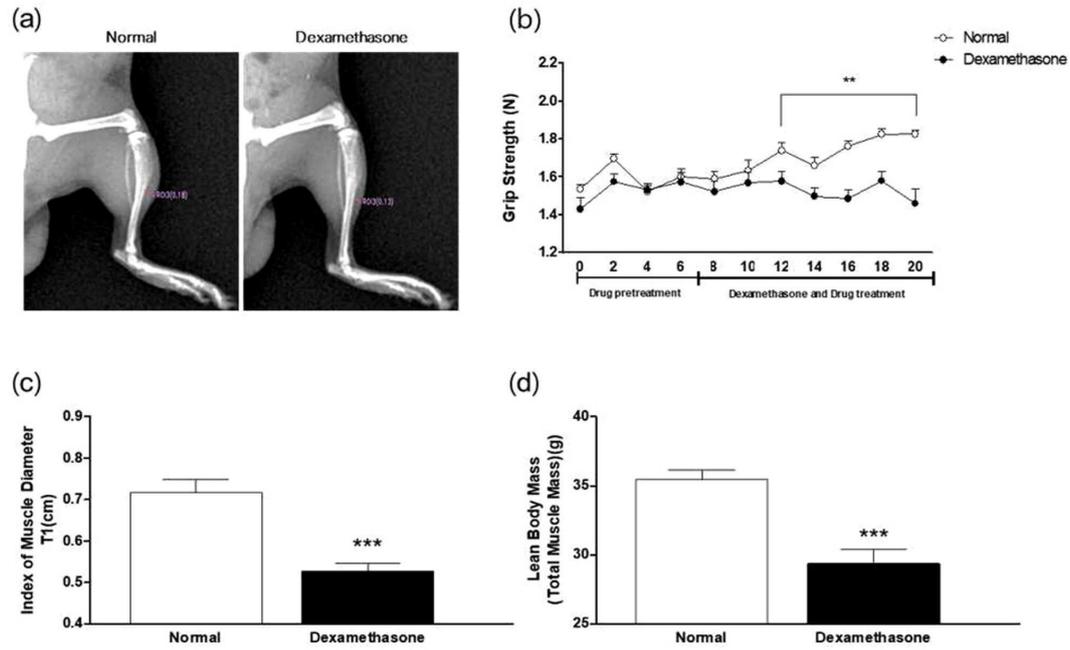
표 9

구분	성분	함량
1	유효물질	100mg
2	구연산	100mg
3	올리고당	100mg
4	매실농축액	2mg
5	타우린	100mg
6	정제수	500mg

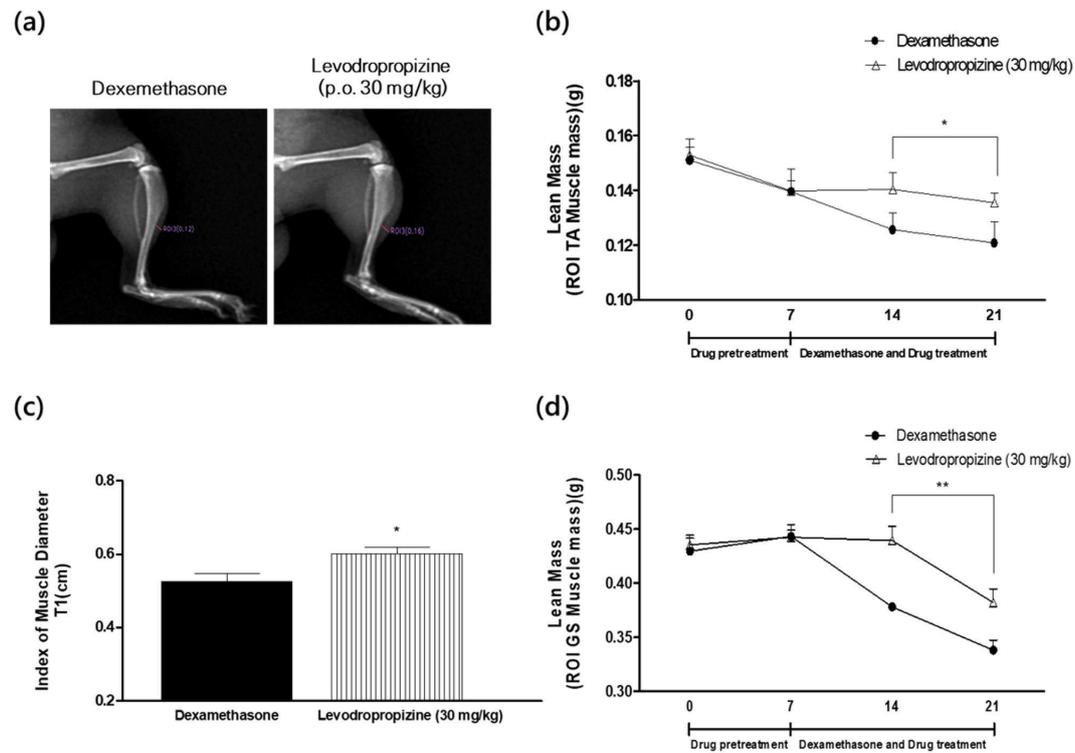
[0131] 이제까지 본 발명에 대하여 그 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

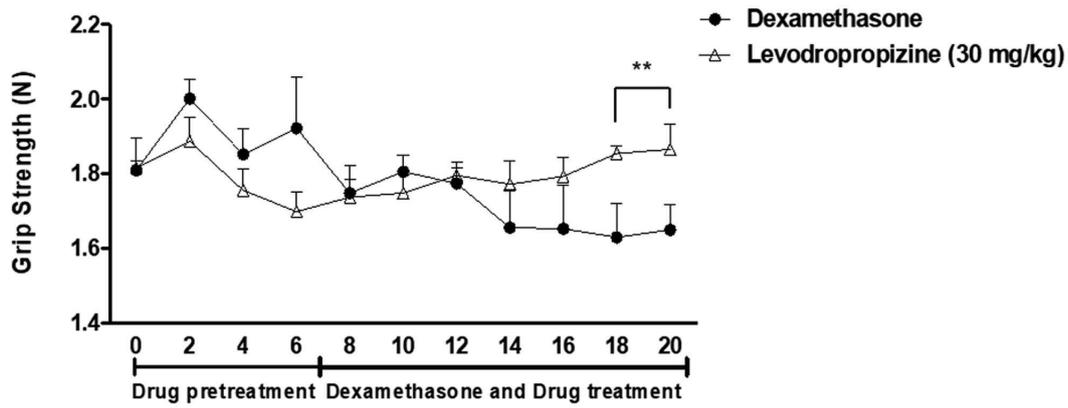
도면1



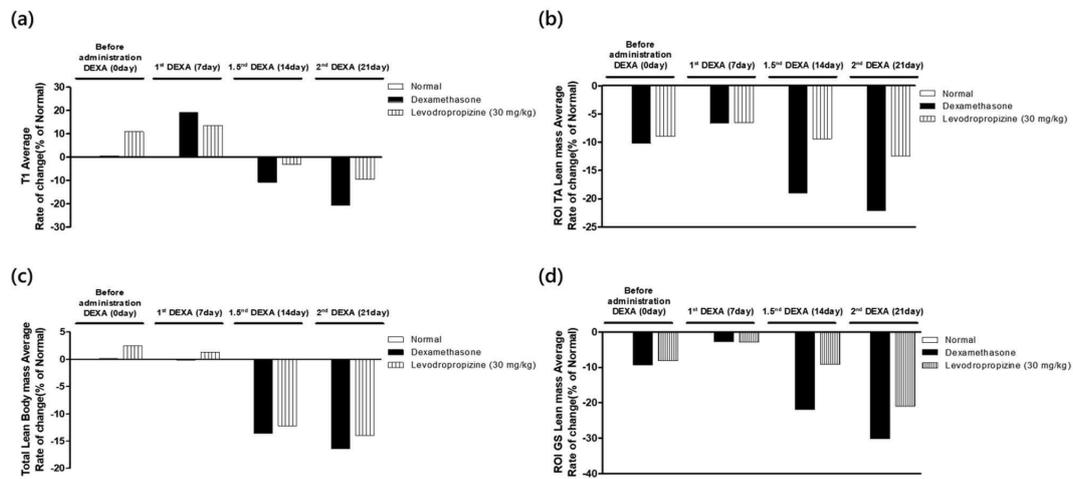
도면2



도면3



도면4



도면5

