(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년09월23일
(11) 등록번호 10-2863419
(24) 등록일자 2025년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/17 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61K 8/46 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/17 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2022-0058534
(22) 출원일자 2022년05월12일
심사청구일자 2022년05월12일
(65) 공개번호 10-2022-0155910
(43) 공개일자 2022년11월24일
(30) 우선권주장
1020210063110 2021년05월17일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
Scientific Reports 7:16041 (2017.11.22)*
International Journal of Molecular Sciences 21:3182 (2020.04.30)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
이미옥
서울특별시 용산구 서빙고로 35 시티파크1단지 103동 2902호
박형근
서울특별시 관악구 낙성대로15길 66 인헌아파트 101-707
김현지
서울특별시 관악구 남부순환로230길 93, 505호 (봉천동, 반석블레스빌아파트)
(74) 대리인
이명진

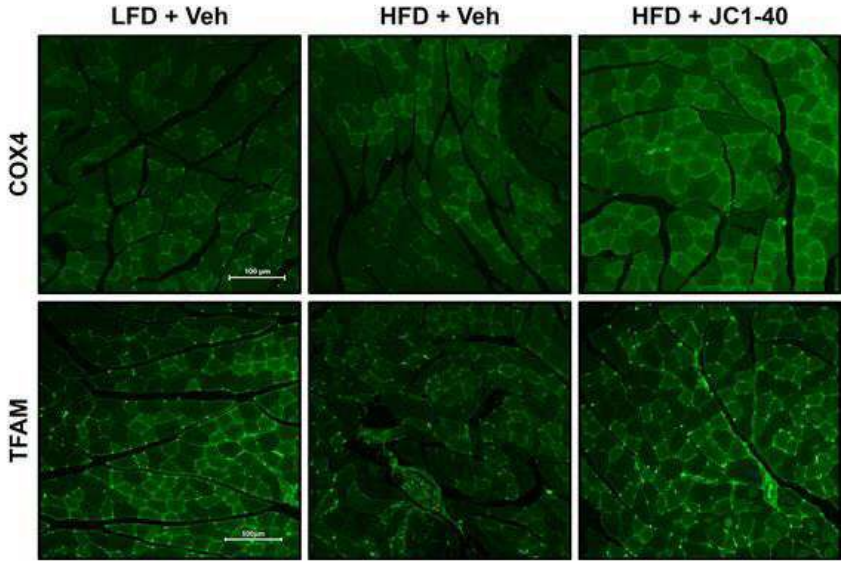
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **RORα의 활성자 JC1-40을 포함하는 근감소증 예방, 개선, 또는 치료를 위한 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 RORα의 활성자 JC1-40을 포함하는 근감소증 예방, 개선, 또는 치료를 위한 약학적 조성물 등에 관한 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 미토콘드리아 막전위를 증가시키고 미토콘드리아 양을 증가시키며, 미토콘드리아와 관련한 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시키는 바, 미토콘드리아의 생합성을 증가시켜 근감소증의 예방, 개선, 및 치료에 효과가 있을 것으로 기대된다.

대 표 도 - 도6b



(52) CPC특허분류
A61K 8/46 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/316 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711023535
과제번호 2015R1A5A1A95008899
부처명 미래창조과학부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공학분야(S/ERC)
연구과제명 대사및염증질환신약개발연구센터
기 여 율 40/100
과제수행기관명 서울대학교 산학협력단
연구기간 2007.11.01 ~ 2016.02.29
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711127590
과제번호 2018R1A5A2024425
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원(R&D)
연구과제명 생체지질 인터액토믹스 연구센터
기 여 율 30/100
과제수행기관명 서울대학교 산학협력단
연구기간 2018.06.01 ~ 2025.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711128841
과제번호 2014M3A9D5A01073556
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 국가마우스표현형분석기반구축
연구과제명 조직 및 세포수준에서 IMPC 마우스 간의 이차 대사표현형 분석기술 구축
기 여 율 30/100
과제수행기관명 한국과학기술원
연구기간 2014.12.26 ~ 2023.11.19

명 세 서

청구범위

청구항 1

JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서,

상기 근감소증은 비만성 근감소증인 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 JC1-40은 RORα 단백질의 활성화제인 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 JC1-40은 전체 조성물 대비 1 내지 100μM의 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 JC1-40은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시키는 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

a) 미토콘드리아 막전위를 증가시킴;

b) 미토콘드리아 양을 증가시킴; 및

c) 미토콘드리아 생합성을 증가시킴.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 JC1-40은 SDHA, COX5A, MCAD, PGC-1α, NRF1, NRF2α, 및 TFAM으로 이루어진 군에서 선택된 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시키는 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 TFAM 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성은 RORα에 의존적인 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물로서,

상기 근감소증은 비만성 근감소증인 것을 특징으로 하는, 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 RORα의 활성자 JC1-40을 포함하는 근감소증 예방, 개선, 또는 치료를 위한 약학적 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 한국 사회는 평균수명의 연장과 출산율의 감소로 초고령화 사회 시대를 맞이하고 있다. 또한 현대 사회의 건강을 위협하는 주된 요인인 비만은 한국 사회에서 지속적으로 증가하고 있고, 이는 다양한 만성질환의 병인이 되며 조기 사망의 증가를 유발시킨다. 노화와 비만에 따른 신체적 변화 중의 하나로서, 근육량 및 근력의 감소로 나타나는 근감소증 및 근감소성 비만은 일상생활의 운동력을 상실시킬 뿐 아니라 만성 간질환, 심혈관계 질환, 폐질환, 뇌질환 및 퇴행성 질환으로 이어질 수 있다는 점에서 현대 사회의 인류 건강을 위해 반드시 극복해야 할 질환이다. 현재로서는 절식, 단백질 보충, 운동 요법이 일차적 치료 요법이 되고 있으며 테스토스테론, myostatin 저해제, ghrelin analogue, 비타민 K 등이 미래의 치료요법으로 제시되고 있지만 근감소증을 특이적으로 치료하는 약물은 여전히 부재한 상황이다.

[0004] 미토콘드리아는 에너지 대사에 있어 주축이 되는 세포소기관이며 미토콘드리아의 양적, 질적 유지는 세포 내 항상성 유지에 필수적인 요인이다. 미토콘드리아 기능 조절은 크게 생합성, fission/fusion, 미토콘드리아 특이적 자가포식 작용을 통해 이루어진다. 미토콘드리아의 기능 손상은 산화 스트레스, 세포 사멸, 염증 등 근감소증의 복합적인 병인에 기여하는 주요 요인이다.

[0005] RORα(또는 NR1F1, RORA or RZR로 알려짐)는 스테로이드 호르몬 수용체 슈퍼패밀리의 하나로, 유전자 발현을 조절하는 전사 인자이다. RORα는 콜레스테롤과 콜레스테롤 유도체, 멜라토닌 및 thiazolidinedione의 하나인 CGP52608 등의 리간드의 특이적 결합을 통해 활성이 조절되며, 타겟 유전자의 프로모터에 있는 ROR-결합 반응 엘리먼트(RORE)에 결합하여 타겟 유전자의 발현을 조절한다. 근육에서 RORα는 p300과 MyoD와의 직접적인 결합을 통해 근육의 분화를 촉진한다. RORα 결손 마우스 (sg/sg, sg/+)는 당 불내성의 개선과 인슐린 감수성의 증가를 보였으며 이는 근육의 RORα가 당 대사에 관여할 수 있음을 시사한다. 뿐만 아니라 근육 내 RORα 의 발현이 감소되었을 때 지질 항상성과 관련된 유전자들(caveolin-3, CPT-1)의 발현이 감소하였으며, 잘린 (우성 음성) RORa1의 근육 특이적인 발현을 나타내는 형질 전환 마우스를 이용하여 RORα가 Akt2-AMPK 경로 조절을 통해 지질 항상성에 관여할 수 있다. 또한 근육세포에서 합성 활성제 및 천연물질을 통해 RORα를 활성화시켰을 때 fibroblast growth factor 21(FGF21)의 발현, 미토콘드리아 Complex II 활성화, 및 슈퍼 컴플렉스 형성이 증가하였으며 이는 비만 관련 질환 치료 및 근감소증에 RORα 활성이 적용될 수 있음을 의미한다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 JC1-40 화합물이 미토콘드리아 생합성을 증가시키고 미토콘드리아 관련 조절 인자의 발현을 증가시키는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 등록특허 제10-1771680호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 이에 본 발명자들은 JC1-40 화합물이 미토콘드리아 생합성을 증가시키고 미토콘드리아 관련 조절 인자의 발현을 증가시키는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[0010] 이에 본 발명의 목적은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 JC1-40 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근기능 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 미토콘드리아 생합성 증가용 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0018] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근기능 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 미토콘드리아 생합성 증가용 조성물을 제공한다.

[0020] 본 발명의 일 구현예에서 상기 JC1-40은 RORα 단백질의 활성화제인 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0021] 본 발명의 다른 구현예에서 상기 JC1-40은 전체 조성물 대비 1 내지 100μM의 농도로 포함되는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 JC1-40은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시키는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다: a) 미토콘드리아 막전위를 증가시킴; b) 미토콘드리아 양을 증가시킴; 및 c) 미토콘드리아 생합성을 증가시킴.

[0023] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 JC1-40은 SDHA, COX5A, MCAD, PGC-1α, NRF1, NRF2α, 및 TFAM으로 이루어진 군에서 선택된 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시키는 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 TFAM 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성은 RORα에 의존적인 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 본 발명의 또 다른 구현예에서 상기 근감소증은 비만성 근감소증 또는 노인성 근감소증인 것을 특징으로 할 수

있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 근감소증 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 근감소증 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0028] 또한, 본 발명은 근감소증 예방 또는 치료에 이용되는 약제를 생산하기 위한 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0030] 본 발명에 따른 조성물은 미토콘드리아 막전위를 증가시키고 미토콘드리아 양을 증가시키며, 미토콘드리아와 관련한 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시키는 바, 미토콘드리아의 생합성을 증가시켜 근감소증의 예방, 개선, 및 치료에 효과가 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 C2C12 세포에서 JC1-40이 미토콘드리아 막전위에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 2는 HeLa 세포에서 JC1-40이 미토콘드리아 양에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 3은 C2C12 세포에서 JC1-40이 SDHA, COX5A, 및 MCAD의 mRNA 발현에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 4a는 C2C12 세포에서 JC1-40이 PGC-1α, NRF1, NRF2α, 및 TFAM의 mRNA 발현에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 4b는 C2C12 세포에서 JC1-40이 NRF1 및 TFAM 단백질의 활성에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 4c는 C2C12 세포에서 JC1-40이 TFAM 프로모터의 전사 활성에 미치는 효과를 나타낸 것이다.

도 5는 C2C12 세포에서 JC1-40에 의한 TFAM 발현 증가가 RORα 의존적인지를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 6a 및 6b는 고지질 식이 유도 동물 모델에서 JC1-40이 미토콘드리아 생합성 효과에 미치는 영향을 확인한 실험 방법 및 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

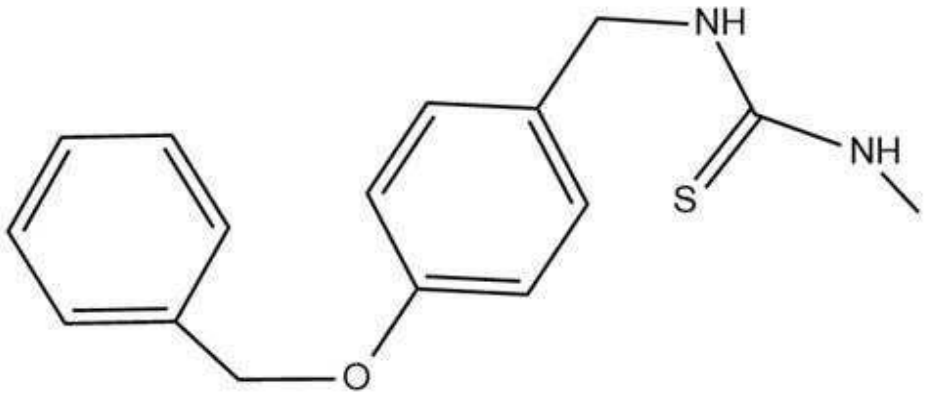
[0033] 본 발명자들은 근감소증을 효과적으로 치료하거나, 진행을 둔화시키는 제제를 개발하기 위해 예의 노력한 결과, JC1-40 화합물이 미토콘드리아 막전위를 증가시키고 미토콘드리아 양을 증가시키며, 미토콘드리아와 관련한 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시키는 바, 미토콘드리아의 생합성을 증가시켜 근감소증을 효율적으로 예방, 개선, 또는 치료할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0035] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0037] 본 발명은 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0038] 본 발명에 있어서, JC1-40은 RORα 단백질의 활성화제로서 하기 화학식 1로 표시될 수 있으며, 1-methyl-3-[(4-phenylmethoxyphenyl)methyl]thiourea의 IUPAC 네임을 가질 수 있으며, 화학식은 $C_{16}H_{18}N_2OS$일 수 있고, 분자량은 286.39일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 화합물의 획득 방법은 본 발명이 속한 분야에서 공지된 방법으로 화학적으로 합성하거나, 시판되는 물질을 사용할 수 있다.

[0039] [화학식 1]



[0040]

[0041] 본 발명에 있어서, 상기 JC1-40은 전체 조성물 대비 1 내지 100㎛M, 1 내지 90㎛M, 1 내지 80㎛M, 1 내지 70㎛M, 1 내지 60㎛M, 1 내지 50㎛M, 2 내지 100㎛M, 2 내지 90㎛M, 2 내지 80㎛M, 2 내지 70㎛M, 2 내지 60㎛M, 2 내지 50㎛M, 3 내지 100㎛M, 3 내지 90㎛M, 3 내지 80㎛M, 3 내지 70㎛M, 3 내지 60㎛M, 3 내지 50㎛M, 4 내지 100㎛M, 4 내지 90㎛M, 4 내지 80㎛M, 4 내지 70㎛M, 4 내지 60㎛M, 4 내지 50㎛M, 5 내지 100㎛M, 5 내지 90㎛M, 5 내지 80㎛M, 5 내지 70㎛M, 5 내지 60㎛M, 5 내지 50㎛M, 10 내지 50㎛M, 10 내지 40㎛M, 10 내지 30㎛M, 또는 20㎛M의 농도로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 JC1-40은 하기 특징 중 하나 이상을 만족시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다: a) 미토콘드리아 막전위를 증가시킴; b) 미토콘드리아 양을 증가시킴; 및 c) 미토콘드리아 생합성을 증가시킴. 상기 JC1-40은 특히 근육세포에서 상기 특징 중 하나 이상을 만족시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 본 발명에 있어서, 상기 JC1-40은 SDHA, COX5A, MCAD, PGC-1α, NRF1, NRF2α, 및 TFAM으로 이루어진 군에서 선택된 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 증가시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 TFAM 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성은 RORα에 의존적일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0043] 본 발명에 있어서, “RORα(RAR-related orphan receptor alpha)”는 스테로이드 호르몬 수용체 슈퍼패밀리의 하나로, 유전자 발현을 조절하는 전사 인자이다. 근육에서 RORα는 p300과 MyoD와의 직접적인 결합을 통해 근육의 분화를 촉진한다. RORα가 활성화되면 미토콘드리아 콤플렉스(Complex) II 활성화 및 슈퍼 컴플렉스 형성이 증가할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0044] 본 발명에 있어서, “근감소증(sarcopenia)”은 근육량 및 근력이 감소하는 퇴행성 질환으로, 정상적인 노화 과정에서 나타나는 근육 소실과 달리, 비정상적으로 급격히 근육량이 감소하는 질환을 말한다. 이러한 근감소증은 노화에 의한 일차성 근감소증(Primary sarcopenia)과 다양한 원인들에 의한 이차성 근감소증(Secondary sarcopenia)으로 나누어지는데, 이차성 근감소증의 원인으로는 영양결핍, 활동 저하, 비만, 장기 부전, 약물, 염증, 악성 질환, 또는 내분비 대사질환 등이 있다. 상기 근감소증은 미토콘드리아 기능 장애에 의한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 비만성 근감소증 또는 노인성 근감소증일 수 있으며, 바람직하게는 비만성 근감소증일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0045] 본 발명에 있어서, 상기 미토콘드리아 생합성 활성은 산화 대사 및 조직 생물 에너지 발생을 향상시키고, 근감소증 질환에서 근기능을 향상시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0046] 또한, 본 발명은 JC1-40 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함할 수 있다. 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.

[0047] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0048] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0049] 본 발명자들은 JC1-40 화합물이 미토콘드리아 막전위 증가 효과 및 미토콘드리아 양 증가 효과가 우수한 것을 확인하였으며(실시예 1 및 2 참조),

[0050] 미토콘드리아 관련 유전자 및 단백질의 발현 및 활성 증가 효과가 우수함을 확인하였으며(실시예 3 및 4 참조),

[0051] 미토콘드리아 생합성 조절인자 TFAM의 발현이 RORα 의존적으로 증가하는 것을 확인하였으며, 고지질 식이 유도 동물 모델에서 JC1-40의 미토콘드리아 생합성 증가 효과가 현저함을 확인하였다(실시예 5 및 6 참조).

[0052] 따라서, 본 발명의 JC1-40 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 또는 미토콘드리아 생합성 증가용 조성물로서 제공될 수 있다.

[0053] 본 발명의 조성물 내의 상기 JC1-40 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 또는 0.001 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.

[0054] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0055] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0056] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0057] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0058] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오

스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0060] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0062] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0063] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9%염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨($NaHSO_3$)이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0064] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M ,Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0065] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0066] 경구 투여를 위한 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, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수

성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0067] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0069] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0070] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0071] 본 발명에서 “개체”란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0072] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0073] 본 발명에서 “예방”이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, “치료”란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, “개선”이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0075] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근감소증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다. 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물을 포함한다.

[0076] 본 발명의 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 JC1-40 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0077] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0078] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 덱스트린 및 시클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ㎖당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g 이다.

[0079] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사

용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0081] 또한, 본 발명은 JC1-40 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 근기능 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0082] 본 발명에 있어서, "근기능 개선"은 노화, 비만 등으로 인해 발생하는 근육량 감소를 개선시키는 것을 의미한다. 상기 근기능은 근육량에 비례할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0083] 본 발명에 따른 화장료 조성물의 제형은 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스쳐 로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스쳐 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션 또는 바디클렌저의 형태일 수 있다.

[0084] 본 발명의 화장료 조성물은 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 및 스핑고 지질로 이루어진 군에서 선택된 조성물을 더 포함할 수 있다.

[0085] 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 염산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염(티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체(아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)도 본 발명에서 사용할 수 있는 수용성 비타민에 포함된다. 수용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다.

[0086] 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E(d1-알파 토코페롤, d-알파 토코페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체(팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산 d1-알파 토코페롤, 니코틴산 d1-알파 토코페롤 비타민 E, DL-판토테닐알코올, D-판토테닐알코올, 판토테닐에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함된다. 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.

[0087] 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴, 케라틴 등을 들 수 있다. 고분자 펩티드는 미생물의 배양액으로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 정제 취득할 수 있으며, 또는 통상 돼지나 소 등의 진피, 누에의 견섬유 등의 천연물로부터 정제하여 사용할 수 있다.

[0088] 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염(나트륨염 등) 등을 들 수 있다. 예를 들어, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 등은 통상 포유 동물이나 어류로부터 정제하여 사용할 수 있다.

[0089] 스핑고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 세라미드, 피토스핑고신, 스핑고당지질 등을 들 수 있다. 스핑고 지질은 통상 포유류, 어류, 패류, 효모 또는 식물 등으로부터 통상의 방법에 의해 정제하거나 화학 합성법에 의해 취득할 수 있다.

[0090] 본 발명의 화장료 조성물에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장품에 배합되는 다른 성분을 배합해도 된다.

[0091] 이외에 첨가해도 되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.

[0092] 유지 성분으로서는 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지, 식물 유지 등을 들 수 있다.

[0093] 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸,

리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸롤프로판, 트리이소스테아르산트리메틸롤프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리스틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소데실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴,카프린산)프로필렌글리콜, 디카프릴산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리운데실산글리세릴, 트리이소팔미틴산글리세릴, 트리이소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오데칸산헥실데실, 네오데칸산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트리이소세틸, 시트르산트리이소알킬, 시트르산트리이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리스틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산디이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실, 아디핀산디이소부틸, 세바신산디이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드로콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계 등을 들 수 있다.

[0094] 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부덴, 마이크로크리스탈린왁스, 와셀린 등의 탄화 수소계 유지 등을 들 수 있다.

[0095] 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산·메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산·메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리콘유, 아미노 변성 실리콘유 등을 들 수 있다.

[0096] 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.

[0097] 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새플라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마커데이미아너트유, 메도홈유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 밍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔데리러왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린, 경화피마자유 등의 동물 또는 식물 유지를 들 수 있다.

[0098] 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자, 지용성 고분자 등을 들 수 있다.

[0099] 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 n=2 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 n=2 이상), 폴리글리세린B(중합도 n=2 이상), 락트산, 락트산염 등을 들 수 있다.

[0100] 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤, 콜레스테롤에스테르 등을 들 수 있다.

[0101] 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키틴, 키토산, 덱스트린 등을 들 수 있다.

[0102] 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈·에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈·헥사데센 공중합체, 니트로셀룰로오스, 덱스트린지방산에스테르, 고분자 실리콘 등을 들 수 있다.

[0103] 에몰리엔트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아르산, 스테아르산, 로진산, 라놀린지방산콜레스테릴에스테르 등을 들 수 있다.

[0104] 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0105] 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE(폴리옥시에틸렌)솔비탄지방산에스테르,

POE 솔비트지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POE·POP(폴리옥시에틸렌·폴리옥시프로필렌) 공중합체, POE·POP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드, 수소첨가대두인지질 등을 들 수 있다.

[0106] 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인산염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포숙신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염, 퍼플루오로알킬인산에스테르 등을 들 수 있다.

[0107] 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴디메틸암모늄, 염화스테아릴디메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드, 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0108] 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포베타인형, 포스포베타인형, 아미노카르복실산염형, 이미다졸린 유도체형, 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0109] 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 탤크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트오렌지 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료 등을 들 수 있다.

[0110] 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금속염; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술폰산 다가금속염; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파-파리토일올니틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화우지지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 사불화에틸렌 등을 들 수 있다.

[0111] 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모멘틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필·디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술폰산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술폰산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-p-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진, 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸 등을 들 수 있다.

[0112] 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301 호, 모노니트로과이어콜나트륨, 운데시렌산 등을 들 수 있다.

[0113] 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리소르빈산 등을 들 수 있다.

[0114] pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등을 들 수 있다.

[0115] 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올을 들 수 있다.

[0116] 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 또, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총중량에 대하여 0.01-5% 중량 백분율 또는 0.01-3% 중량 백분율로 배합될 수 있다.

[0117] 본 발명의 제형이 로션, 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0118] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0119] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

[0120] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0121] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

[0123] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0125] **[실시예]**

[0126] **실시예 1. 근육세포에서 JC1-40의 미토콘드리아 막전위의 증가 효과 확인**

[0127] C2C12 세포(2×10^5 세포/웰)를 12-웰 배양 플레이트에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 배양하였다. C2C12 세포를 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함습 항온기에서 37℃로 유지시켰다. 배양 48 시간 후, 2% horse serum을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 분화 배지로 교체하고 JC1-40(20 μM), 및 용매(대조군)를 처리하였다. 분화 배지 교체 48 시간 후, 테트라메틸로다민(Tetramethylrhodamine), 메틸에스터(Methyl Ester), 및 과염소산염(Perchlorate, TMRM) 600 nM로 C2C12 세포의 미토콘드리아를 염색하였다. 20분 후, TMRM 150 nM이 담긴 배지로 교체하였고, 10분 후 red 형광을 확인하였다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

[0128] 도 1에 나타난 바와 같이, JC1-40을 처리한 C2C12 myotube에서 red 형광이 증가한 것을 확인하였다. 이는 JC1-40에 의해서 미토콘드리아 막전위가 증가한 것을 의미한다.

[0130] **실시예 2. JC1-40의 미토콘드리아 양의 증가 효과 확인**

[0131] HeLa 세포(4×10^4 세포/웰)를 12-웰 배양 플레이트에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 하룻밤 동안 배양하였다. HeLa 세포를 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함습 항온기에서 37℃로 유지시켰다. 배양 24 시간 후, 배지를 교체하며 JC1-40(5 μM, 50 μM), 및 용매(대조군)를 24시간 처리하였다. 이후 MitoTracker Green 200 nM로 30분간 37℃에서 염색하였고, 4% 포름알데하이드(formaldehyde)로 고정(fixation)한 후 공초점 현미경으로 green 형광을 확인하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0132] 도 2에 나타난 바와 같이, HeLa 세포에서 JC1-40에 농도 의존적으로 green 형광이 증가한 것을 확인하였다. 이는 JC1-40에 의해서 미토콘드리아의 양이 증가된 것을 의미한다.

[0134] **실시예 3. 근육세포에서 JC1-40의 미토콘드리아 구성 유전자의 mRNA 발현 증가 효과 확인**

[0135] C2C12 세포(8×10^5 세포/dish)를 60 mm dish에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 배양하였다. C2C12 세포는 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함

습 항온기에서 37℃로 유지하였다. 배양 48 시간 후, 2% horse serum을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 분화 배지로 교체하고 JC1-40 (20 μM) 및 용매(대조군)를 처리하였다. 분화 배지 교체 48 시간 후, RNA 추출을 하였다. 추출을 위해서 EASY BLUE(Intron, Korea)로 용해하고, 이소프로판올(iso-propanol) 분획과 에탄올(ethanol) 침전을 이용하였다. 각 RNA 샘플을 가지고 cDNA를 합성하였고 특정 유전자의 cDNA를 증폭시키는 올리고머를 사용하였으며, β-actin의 발현을 대조군으로 모니터링하였다. 보다 자세하게는, M-MLV 역전사 효소(reverse transcriptase, Invitrogen)를 이용하여 mRNA-M-MLV 혼합물을 제조하고 thermal cylcer를 이용하여 역전사 중합효소 연쇄반응을 전개하였다. 그 후, ABI StepOnePlus Real-Time PCR system(Applied Biosystems)을 이용하여 실시간 중합효소 연쇄반응을 수행하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다. 또한, 실험에 사용한 프라이머 서열은 하기 표 1에 타내었다.

표 1

[0137]

Marker	Sequence	서열번호
SDHA	F: GAAAGGCGGGCAGGCTCATC	1
	R: CACCACGGCACTCCCCATTTT	2
COX5A	F: TTGATGCCTGGGAATTGCGTAAAG	3
	R: AACAACCTCCAAGATGCGAACAG	4
MCAD	F: GATCGCAATGGGTGCTTTTGATAGAA	5
	R: AGCTGATTGGCAATGTCTCCAGCAAA	6

[0139] 도 3에 나타난 바와 같이, JC1-40을 처리하였을 때 미토콘드리아 구성 요소인 SDHA(Succinate dehydrogenase complex, subunit a), 및 COX5A(Cytochrome c oxidase subunit 5a)의 mRNA 발현과 미토콘드리아 지방산 β 산화에 연관된 효소인 MCAD(Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase)의 mRNA 발현이 증가하였다.

[0141] **실시예 4. JC1-40의 미토콘드리아 생합성 조절 인자 mRNA 및 단백질 발현 증가 효과, 및 프로모터 활성 증가 효과 확인**

[0142] C2C12 세포(8×10^5 세포/dish)를 60 mm dish에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 배양하였다. C2C12 세포는 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함습 항온기에서 37℃로 유지하였다. 배양 48 시간 후, 2% horse serum을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 분화 배지로 교체하고, JC1-40(20 μM), 및 용매(대조군)를 처리하였다. 분화 배지로 교체하고 48 시간 후, RNA 추출을 하였다. RNA 추출 방법은 실시예 3에 기재한 바와 같다. JC1-40에 의한 미토콘드리아 생합성 조절인자인 PGC-1α(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), NRF-1(Nuclear Respiratory Factor 1), NRF-2α(Nuclear Respiratory Factor 1 alpha), 및 TFAM(Mitochondrial transcription factor A)의 mRNA 발현 결과를 도 4a에 나타내었다. 또한, 실험에 사용한 프라이머 서열은 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0144]

Marker	Sequence	서열번호
PGC-1α	F: CCCTGCCATTGTTAAGACC	7
	R: TGCTGCTGTTCCTGTTTTC	8
NRF-1	F: CCCCCGAGGACACTTCTTATGATG	9
	R: GGCCGTTTCCGTTTCTTCCCTGTT	10
NRF-2α	F: CAAGAGCAACAGATGAATGAG	11
	R: ACTTTAATCGTAGTCGGTGTAG	12
TFAM	F: GGAATGTGGAGCGTGCTAAAA	13
	R: ACAAGACTGATAGACGAGGGG	14

[0146] 상기 방법과 동일하게 JC1-40 화합물을 C2C12 세포에 처리한 후 웨스턴 블롯팅 분석법으로 미토콘드리아 생합성 조절인자인 NRF1 및 TFAM 단백질의 발현을 분석하였다. 또한, NRF1(Santa Cruz Biotechnology), TFAM(Santa Cruz Biotechnology), α-tubulin(Millipore)에 대한 특정 항체를 사용하였다. JC1-40에 의한 미토콘드리아 생합성 조절인자들의 단백질 발현 결과를 도 4b에 나타내었다.

[0147] C2C12 세포(1 × 10^5 세포/웰)를 12-웰 배양 플레이트에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 하룻밤 동안 배양하였다. C2C12 세포는 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함습 항온기에서 37℃로 유지하였다. 배양 24 시간 후, PolyFect(QIAGEN)를 이용하여 human TFAM-Luc 리포터(100 ng)를 C2C12 세포에 형질전환시켰다. 형질전환 24시간 후, 2% horse serum을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 분화 배지로 교체하고, JC1-40(20 μM), 및 용매(대조군)를 처리하였다. 24 시간 후, 세포 용해물을 수득하고 Analytical luminescence luminometer를 이용하여 루시퍼라아제 활성을 분석하고 결정하였다. β-gal 활성으로 형질전환 효율에 대한 루시퍼라아제 활성을 표준화하였고, 그 결과를 도 4c에 나타내었다.

[0148] 도 4a에 나타난 바와 같이, JC1-40을 처리하였을 때 미토콘드리아 생합성 조절 인자인 PGC-1α, NRF-1, NRF-2, 및 TFAM의 mRNA 발현이 증가하였다. 또한, 도 4b에 나타난 바와 같이 JC1-40에 의해 NRF-1, 및 TFAM의 단백질 발현이 증가하였다. 또한, 도 4c에 나타난 바와 같이, JC1-40에 의한 TFAM의 mRNA 및 단백질 발현의 증가는 TFAM 프로모터의 전사 활성에 의한 것임을 확인하였다.

[0150] **실시예 5. JC1-40의 미토콘드리아 생합성 조절인자 TFAM 발현의 RORα 의존적 증가 효과 확인**

[0151] C2C12 세포(8 × 10^5 세포/dish)를 60 mm dish에 씨딩하고, 10% FBS(fetal bovine serum)를 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 하룻밤 동안 배양하였다. C2C12 세포는 5% CO_2 및 95% 공기를 갖는 함습 항온기에서 37℃로 유지하였다. 배양 24 시간 후, Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific)을 이용하여 si-RORα(250 pmoles) 및 si-GL3(대조군)을 C2C12 세포에 형질전환시켰다. 형질전환 24시간 후, 2% horse serum을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 분화 배지로 교체하고, JC1-40(20μM)으로 48 시간 동안 처리하였다. RNA 및 단백질 추출 방법은 상기에 제시한 바와 같다. JC1-40에 의한 TFAM 발현 증가의 RORα 의존성 결과를 도 5에 나타내었다.

[0152] 도 5에 나타난 바와 같이, JC1-40을 처리하였을 때 미토콘드리아 생합성 조절 인자인 TFAM의 단백질 발현이 증가하였지만, si-RORα에 의해서는 TFAM 발현 증가 현상이 일어나지 않았다. 이를 통해 JC1-40에 의한 TFAM 발현 증가는 RORα 의존적임을 확인하였다.

[0154] **실시예 6. 고지질 식이 유도 동물 모델의 근육 조직에서 JC1-40의 미토콘드리아 생합성 효과 확인**

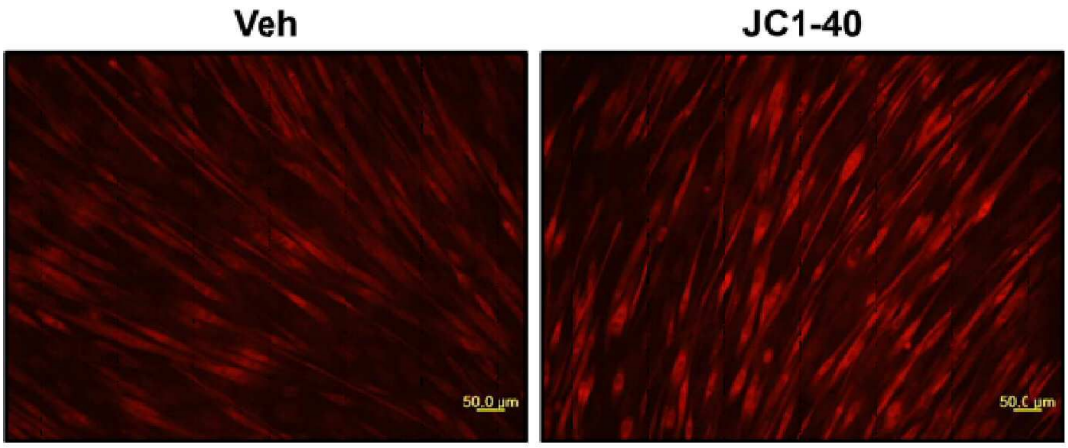
[0155] JC1-40의 투여와 미토콘드리아 생합성의 증가 및 근감소증 억제와의 연관관계를 확인하기 위하여, 식이 유도 동물 모델을 이용하여 실험을 진행하였다. 구체적으로, 5주령 C57BL/6 마우스 수컷을 실온 및 습도가 조절되는 환경에 1주일 간 적응시키고, 고지질 식이(돈유(lard) 유래 지방 및 콩기름(soybean oil) 유래 지방 60 kcal% 함유, Research diets)를 12주간 제공하였다. 식이 시작 8주째부터 JC1-40을 5 mg/kg 농도로 5주간 1일 1회 경구 투여하였다(도 6a). 자세하게는, 0.5% 카복시메틸셀룰로스를 포함하는 멸균수에 최종 농도에 부합하는 양의 JC1-40을 칭량하여 첨가한 후, 막자사발을 이용하여 고르게 현탁하여 약물을 제조하였다. 개별 마우스 개체의 투여량을 취하여 존데(Sonde)를 사용하여 경구 투여하였다. 대조군에는 0.5% 카복시메틸셀룰로스를 포함하는 멸균수를 동일한 방법으로 투여하였다. 12 주간의 식이가 종료된 후, 마우스들을 마취하여 비복근(gastrocnemius) 조직을 적출하였고 4% 파라포름알데하이드 용액을 이용하여 고정하였다. 고정화한 조직은 세척, 탈석회(decalcification), 및 탈수화를 거쳐 최종적으로 파라핀을 이용한 파라핀 블록으로 제작되었다. 제작된 파라핀 블록을 3 ㎛ 두께로 절단하여 절편을 제작한 후, COX4(Cytochrome c oxidase subunit 4, Santa Cruz Biotechnology), TFAM(Mitochondrial transcription factor A, Santa Cruz Biotechnology)에 대한 특정 항체를 이용하여 단백질 발현을 형광으로 확인하였다. 그 결과는 도 6b에 나타내었다.

[0156] 도 6b에 나타난 바와 같이, 고지질 식이로 유도된 근감소증이 유도되었다. 또한, JC1-40을 경구 투여한 경우, 미토콘드리아 구성 요소인 COX4와 미토콘드리아 생합성 조절 인자인 TFAM의 단백질 발현이 현저히 증가하였는바, 근감소증이 현저하게 개선된 것을 확인하였다. 이는, JC1-40의 근감소증 억제 효과가 우수하다는 것을 의미한다.

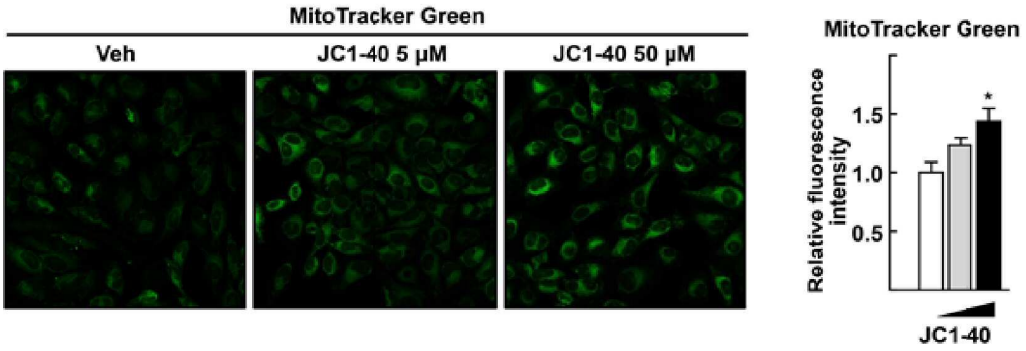
[0158] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

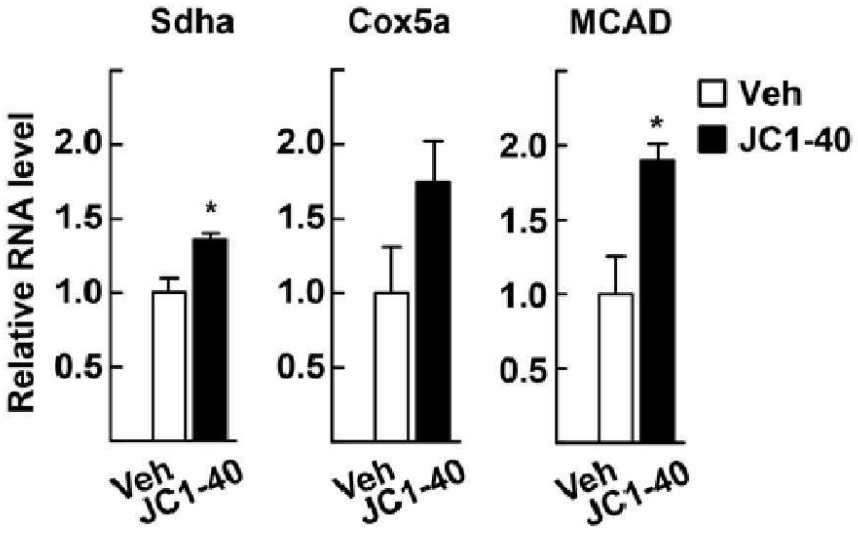
도면1



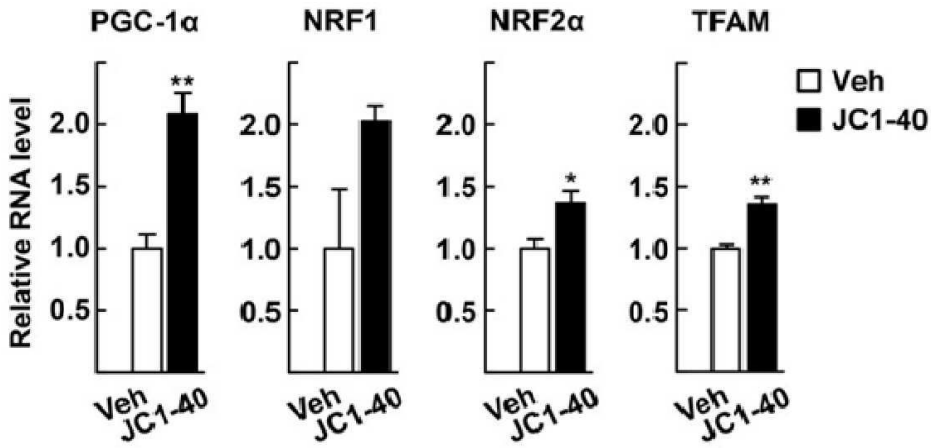
도면2



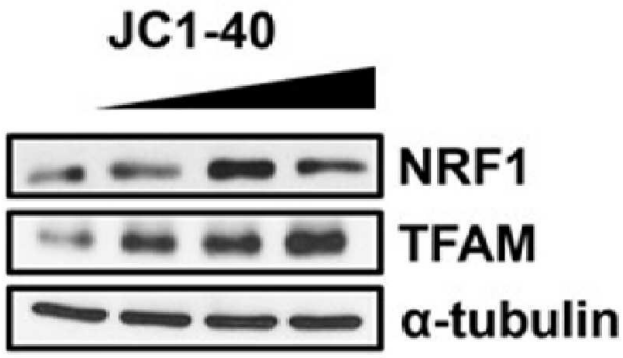
도면3



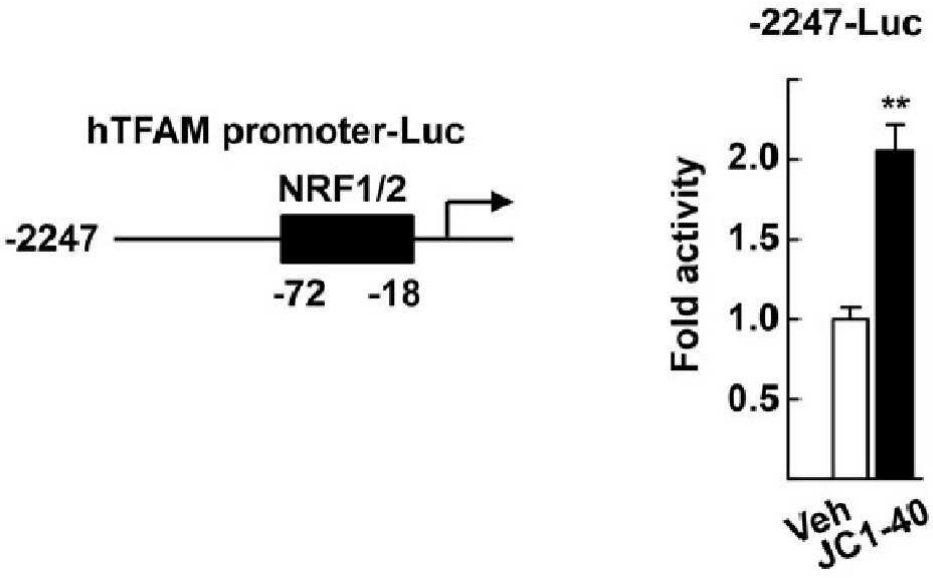
도면4a



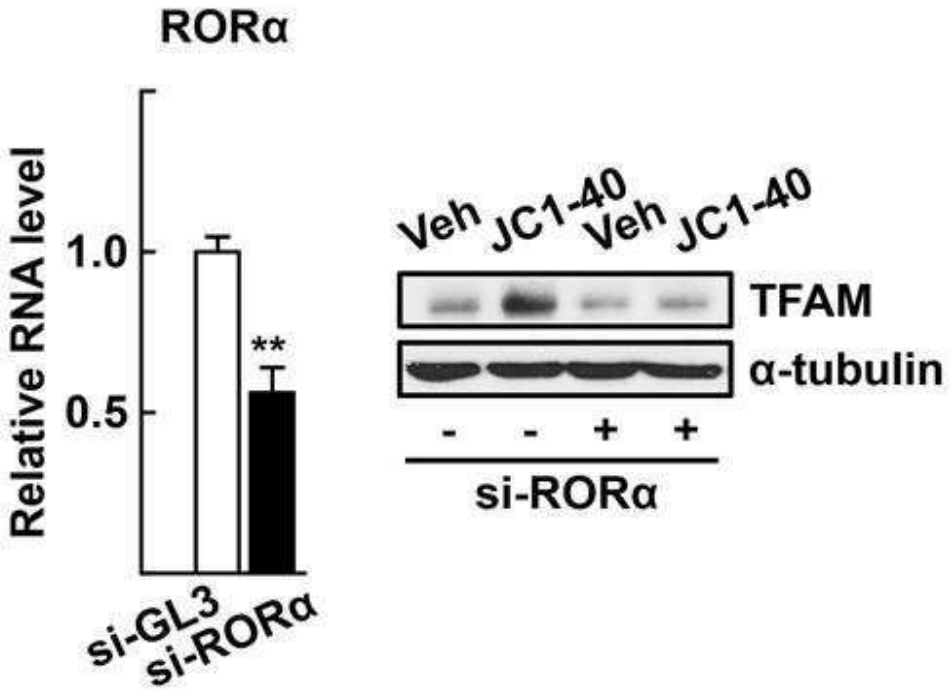
도면4b



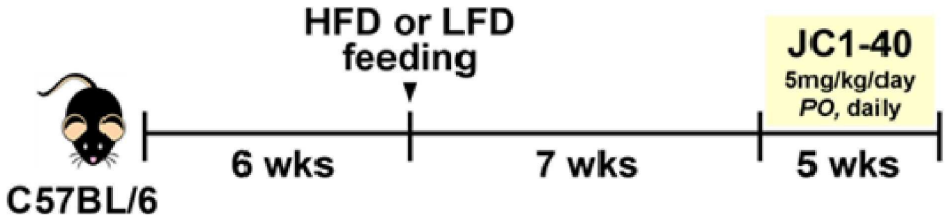
도면4c



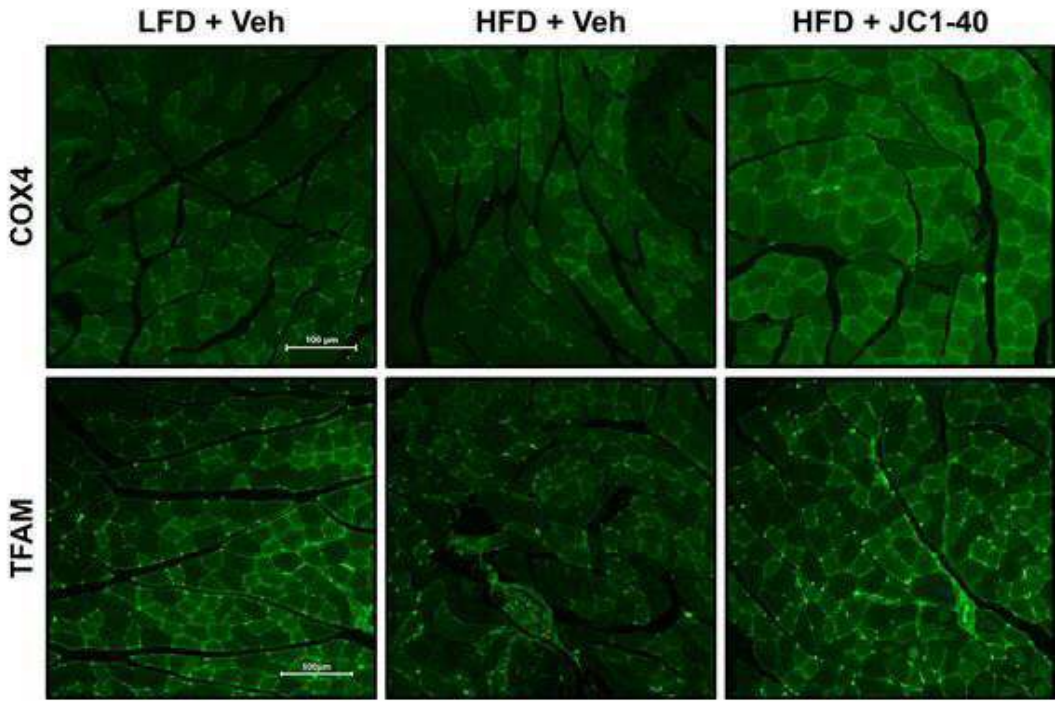
도면5


RORα
Relative RNA level
1.0
0.5
**
si-GL3
si-RORα
Veh
JC1-40
Veh
JC1-40
TFAM
α-tubulin
- - + +
si-RORα

도면6a


HFD or LFD
feeding
JC1-40
5mg/kg/day
PO, daily
C57BL/6
6 wks
7 wks
5 wks

도면6b



서 열 목 록

<110> Seoul National University R&DB Foundation

<120> Pharmaceutical composition containing JC1-40, the activator of RORalpha, for the prevention, improvement, or treatment of sarcopenia

<130> MP21-103P1

<150> KR 10-2021-0063110

<151> 2021-05-17

<160> 14

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SDHA_F

<400> 1

gaaaggcggg caggctcatc 20

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> SDHA_R

<400> 2

caccacggca ctccccattt t 21

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> COX5A_F

<400> 3

ttgatgcctg ggaattgcgt aaag 24

<210> 4

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> COX5A_R

<400> 4

aacaacctcc aagatgcgaa cag 23

<210> 5

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MCAD_F

<400> 5

gatcgcaatg ggtgcttttg atagaa 26

<210> 6

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> MCAD_R

<400> 6

agctgattgg caatgtctcc agcaaa 26

<210> 7

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PGC-1a_F

<400> 7

ccctgccatt gttaagacc 19

<210> 8

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PGC-1a_R

<400> 8

tgctgctgtt cctgttttc 19

<210> 9

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NRF-1_F

<400> 9

cccccgagga cacttcttat gatg 24

<210> 10

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NRF-1_R

<400> 10

ggccgtttcc gtttcttccc tgtt 24

<210> 11

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NRF-2a_F

<400> 11

caagagcaac agatgaatga g 21

<210> 12

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NRF-2a_R

<400> 12

actttaatcg tagtcggtgt ag 22

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TFAM_F

<400> 13

ggaatgtgga gcgtgctaaa a 21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> TFAM_R

<400> 14

acaagactga tagacgaggg g 21