



2020년 한국한의학연구원

한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

사업화 유망기술온라인 설명회

한약소재를 유효 성분으로 포함하는 뼈 성장 촉진용 조성물

한약연구부 / 고병섭 / 책임연구원



◆ 특허출원/ 제10-2019-0066904호 / 2019년 06월 05일 ◆ PCT/KR2019/016384

개발배경

- 성장기 아동의 육체적 건강에 도움을 주고, 대사성 질환 및 비만 유도를 방지하며 부작용이 없는 성장 호르몬 개선제 필요
- 성장기 청소년이 다수 섭취하는 가공식품의 화학적 첨가제는 화학반응 등으로 인하여 부작용 발생가능
- 성장 호르몬이 과다하게 분비될 경우 지속적으로 혈중 당의 농도가 높아져 당뇨 유발 빈도가 높아짐
- 성인의 경우 성장호르몬 결핍증은 다른 원인으로부터 생긴 2차적 성장호르몬 결핍증으로 연계될 가능성이 매우 높음

기술 경쟁력

- 성장호르몬 촉진에 부정적 영향을 주는 소제가 아니므로 성장질환에 대한 부작용 감소
- 천연물 소제는 단일성분 화합물과 비교하여 여러 기전으로 작용할 수 있는 장점이 있음(MQMT: 다중성분 다중표적)
- 세포 독성을 억제하고 농도 의존적으로 세포사멸을 억제하고 세포의 생존률 향상
- 성장호르몬 Somatotropin과 비교대조하여 어린 뼈 성장을 확인
- 골다공증 치료제 Alendronate 를 비교대조구로 사용하여 골 형성 확인
- DK추출 소제는 국내 수급이 가능하고 원료 표준화가 완료되었음

기술 소개

- 성장기의 소아나 청소년이 투여하거나 섭취함으로써 뼈 성장을 촉진시킬 수 있는 약학 또는 식품 조성물
- 성장기에 있는 어린이나 청소년의 골밀이 성장, 성장판 확장에 의한 뼈 성장 촉진 및 골밀도 유지 효과 제공
- 성인 또는 고령자용 뼈 형성 촉진 조성물
- 천연 식품소재 유효성분 뼈 성장 촉진용 약학조성물 및 건강기능식품 제조 방법 제공

목표시장

- 1차시장: 성장기 어린이청소년 키 성장 기능성 식품
- 2차시장: 성장호르몬 개선/치료제
- 기타시장: 성인 옻 뼈 성장 촉진 제제

시장동향

- 키 성장 기능성 식품 세계/국내시장
 - ✓ 키 성장 기능성 식품의 세계 시장규모는 2017년 41억 달러 규모에서 연평균 49% 성장하여 2021년에는 52억 달러 수준으로 성장 전망
 - ✓ 국내 시장은 2017년 1천 4백억 원 규모에서 연평균 5.7% 성장하여 2021년 1천 8백억 원 규모로 성장 예상
- 성장호르몬 촉진제 세계/국내시장
 - ✓ 성장호르몬 촉진제 세계 시장규모는 2017년 29억 달러 규모에서 연평균 50% 성장하여 2021년에는 97억 달러 수준으로 성장 전망
 - ✓ 국내 시장은 2017년 8백 30억 원 규모에서 연평균 5.7% 성장하여 2021년 1천 1백억 원 대 규모로 성장 예상

거래유형

- DK추출물 유효성분 뼈 성장 촉진용 조성물 특허기술 실시권 허여
- 공동연구 출자
- 한국한의학연구원과의 직접적인 커뮤니케이션 및 네트워크 보유 가능



2020년 한국한의학연구원

한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

사업화 유망기술온라인 설명회

01 개발배경

02 기술소개

03 환경분석

04 사업화 전략

부작용이 없는 천연 한약 추출 유효성분의 성장 호르몬 개선 조성물 개발 필요

- 성장기 아동의 육체적 건강에 도움을 주고, 대사성 질환 및 비만 유도를 방지하며 부작용이 없는 성장 호르몬 개선제 필요
- 성장기 청소년이 다수 섭취하는 가공식품의 화학적 첨가제는 화학반응 등으로 인하여 부작용 발생가능
- 성장 호르몬이 과다하게 분비될 경우 지속적으로 혈중 당의 농도가 높아져 당뇨 유발 빈도가 높아짐
- 성인의 경우 성장호르몬 결핍증은 다른 원인으로부터 생긴 2차적 성장호르몬 결핍증으로 연계될 가능성이 매우 높음
- 소아의 경우 성장호르몬 부족으로 발생하는 질환이 언어, 행동, 사고 등의 발달장애로 이어질 수 있음

한방 추출물
유효성분 특성

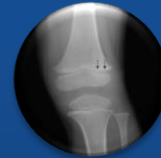
천연 한방 소재 추출 뼈 성장 촉진 유효성분 특성



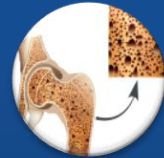
뼈 성장 촉진 통한
육체적 건강 개선



대사성 질환이나
비만 부작용 없음



골길이 성장과
성장판 확장



골밀도 유지 향상

성장기 어린이나 청소년의 뼈 성장 촉진

기술의 간략한 소개

❖ 한약제제 추출물에 포함된 유효성분을 이용한 뼈 성장 촉진용 조성물 제공

- 성장기의 소아나 청소년이 투여하거나 섭취함으로써 뼈 성장을 촉진시킬 수 있는 약학 또는 식품 조성물
- 성장기의 소아나 청소년의 대사성 질환 및 비만 유도를 방지하며 부작용이 없는 성장 호르몬 제
- 성장기에 있는 어린이나 청소년의 골밀이 성장, 성장판 확장에 의한 뼈 성장 촉진 및 골밀도 유지 효과 제공
- 천연 한방 소재 유효성분 뼈 성장 촉진용 약학조성물 및 건강기능식품 제조 방법 제공

기술 완성도 (TRL) TRL 4 : 동물실험 실시

뼈 성장 촉진
효과 검증



세포 독성을 억제하고 농도 의존적으로 세포사멸을 억제하고 세포의 생존률 향상

MCMT : 다중성분-다중표적

성장호르몬 Somatotropin과 비교대조하여 어린 뼈 성장을 확인

골다공증 치료제 Alendronate 를 비교대조구로 사용하여 골 형성 확인

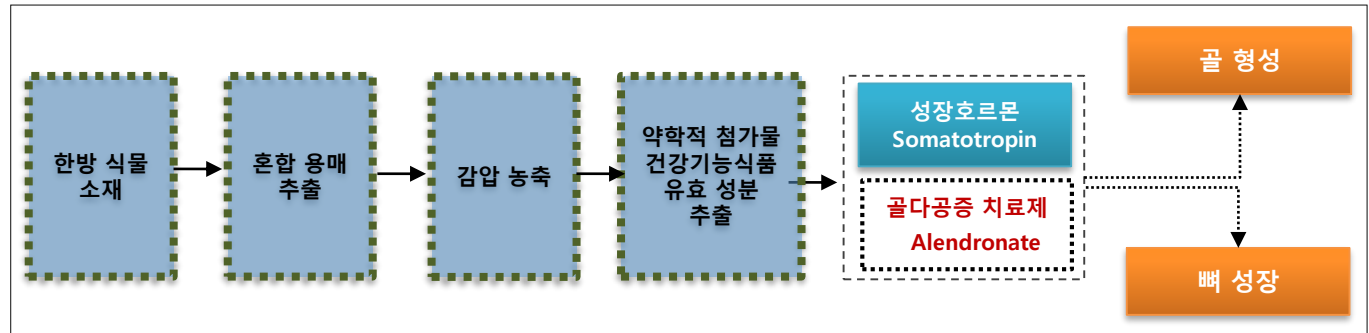
골다공증 질환 동물모델에서 골 형성 효과 확인

국내 수급이 가능하고 원료 표준화가 완료되었음

조성물 추출

- ❖ 본 조성물은 업계에 공지된 통상적인 방법을 이용한 화학적 합성 방식으로 추출
 - 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 과정에 의해 분말 상태로 제조 가능
 - 한약제제 추출물의 양적 상한은 당업자가 적절한 범위 내에서 선택하여 실시할 수 있음
 - 약학 조성물의 제제 형태는 과립제, 산제, 정제, 피복정, 캡슐제, 좌제, 액제, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 주사 가능한 액제 등 다양한 형태로 제품화 될 수 있음
 - 약학 조성물과 동일한 방식으로 제제화 되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품 첨가물로 상용화 될 수 있음
 - 본 유효성분 조성물은 환제, 정제, 캡슐제 또는 음료의 형태로 건강기능식품으로 상용화 가능

기술 구현 프로세스

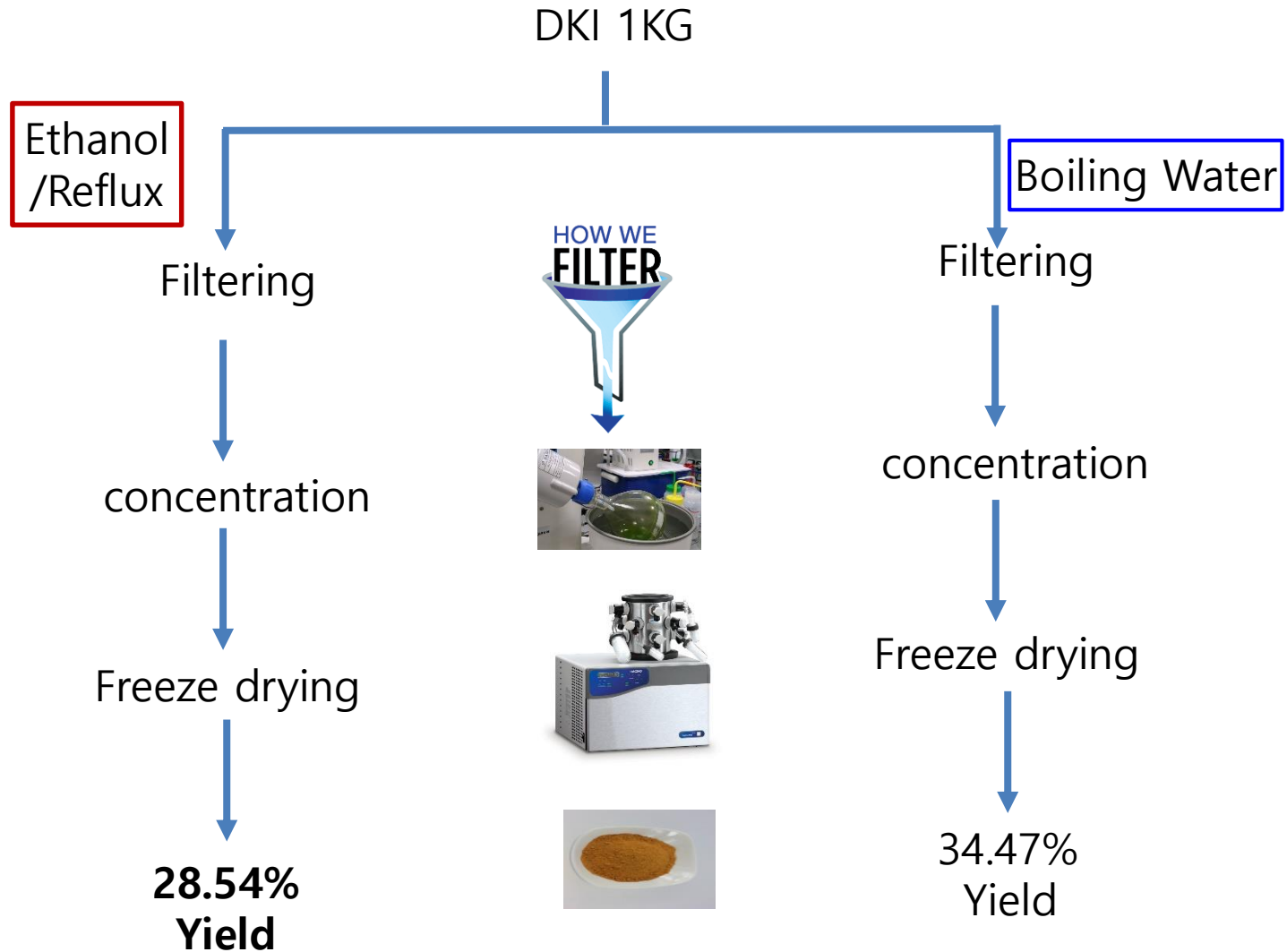


[뼈 성장 촉진 조성물 추출 프로세스 및 주요 효과]

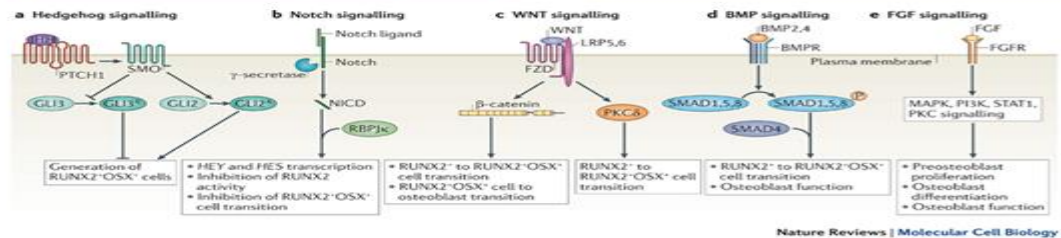
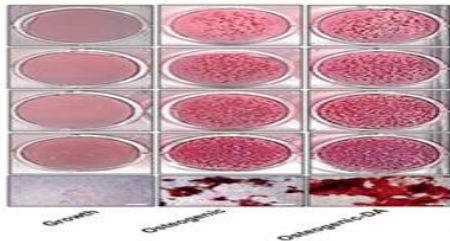
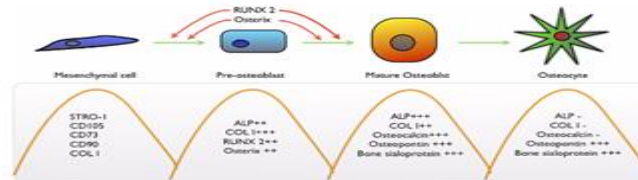
한국한의학연구원 연구진의 기술 자문 및 상용화 노하우 습득 필요

 추출과정

70% Ethanol과 열수추출물에 대한 생리활성 효과는 둘 다 효과가 있음



Discovery : In vitro assay



Nature Reviews | Molecular Cell Biology



❖ Using Preosteoblast cell line

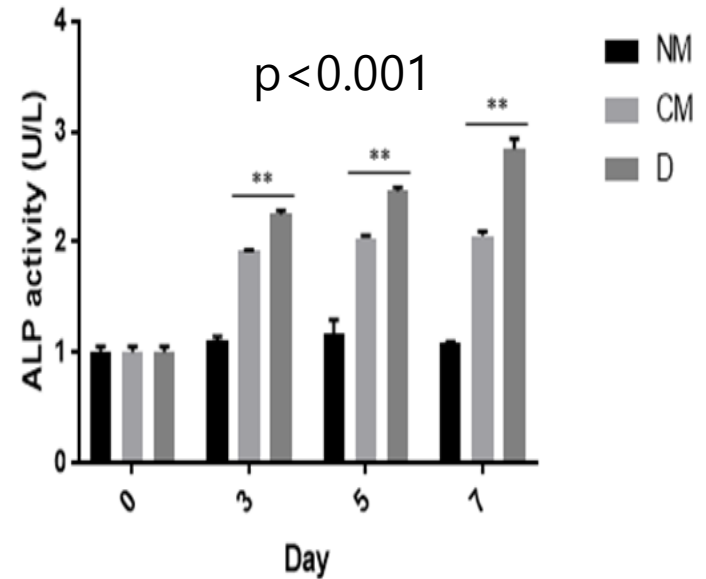
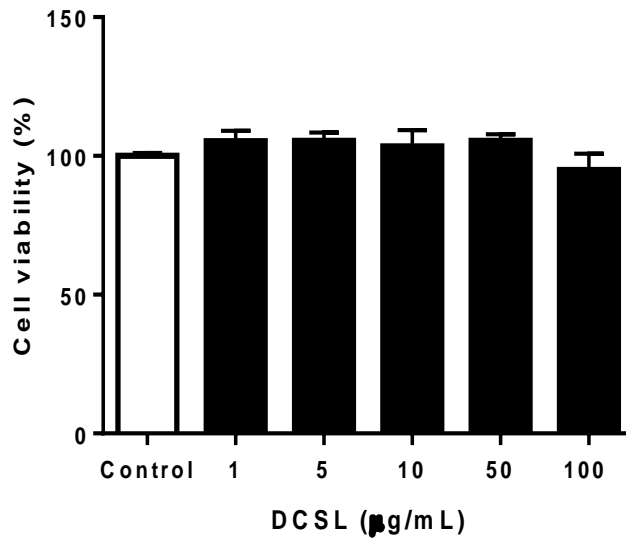
- MC3T3-E1 (Mouse bone/Calvaria, ATCC)
- alpha-MEM 영양배지를 이용해 5% CO₂, 37°C 배양기에서 배양

실증실험 결과

❖ 전조골세포주인 MC3T3-E1 세포독성 및 ALP발현 효과

- 정상군(Con)과 비교하여 세포 독성에 영향을 미치지 않음
- ALP발현량은 일반 배지(Normal media, NM)에 비하여 분화 배지(Conditioned media, CM)에서 활성이 증가함을 확인
- D키추출물로 처리한 군(D)에서는 분화 배지보다 많은 양의 ALP 활성 증가를 확인

세포독성과
인산분해효소의
발현량 측정



실증실험 결과

❖ 칼슘 침착 평가 및 골세포 유전자 발현

- DKI 처리군은 처리기간(7, 14, 21일)과 처리 농도 의존적으로 칼슘 침착이 유의적인 증가
- KOM-DKI은 4배 이상의 골 석회화가 진행
- 알리자린 레드 염색법 통해 골세포 분화 활성을 확인

칼슘 침착 평가 및
골세포 분화
유전자 발현

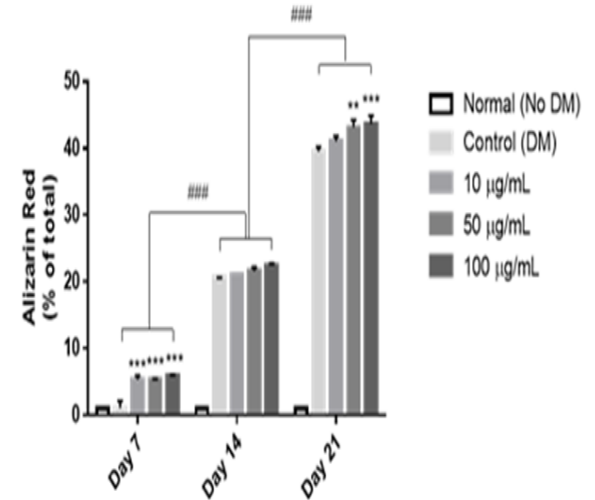
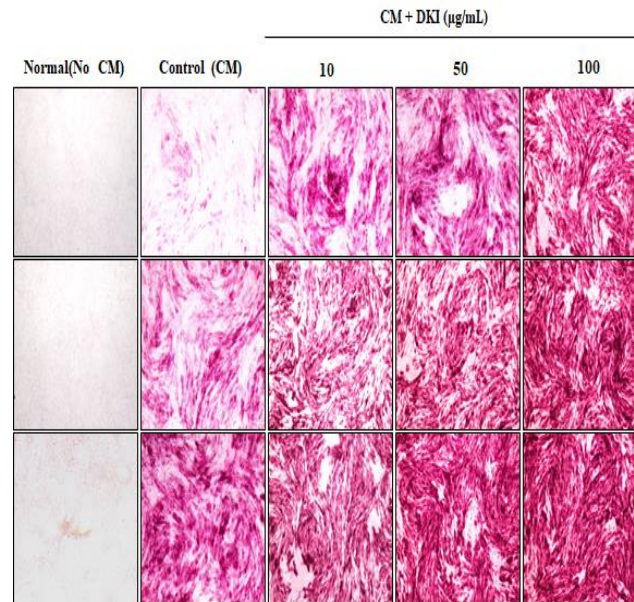


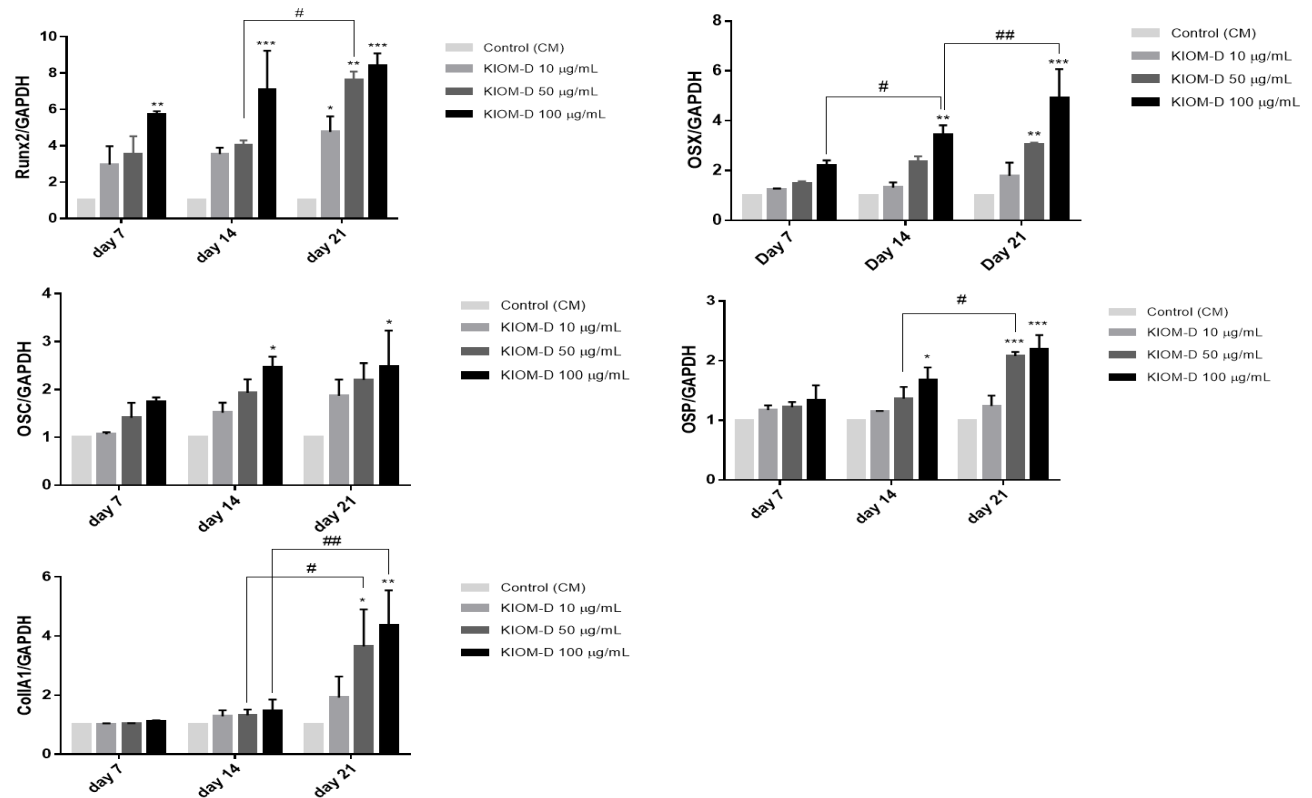
Fig. 골세포 분화 활성 칼슘 침착

실증실험 결과

골 성장 관련 유전자 발현

❖ 골 성장 관련 유전자 발현

- 골 성장 관련 유전자 발현을 확인한 결과, DKI 추출물에서는 Runx2, Osterix, Osteocalcin, Osteopontin, Collagen Type 1 등에서 14일 이후부터 통계적으로 유의한 발현 증가가 확인됨



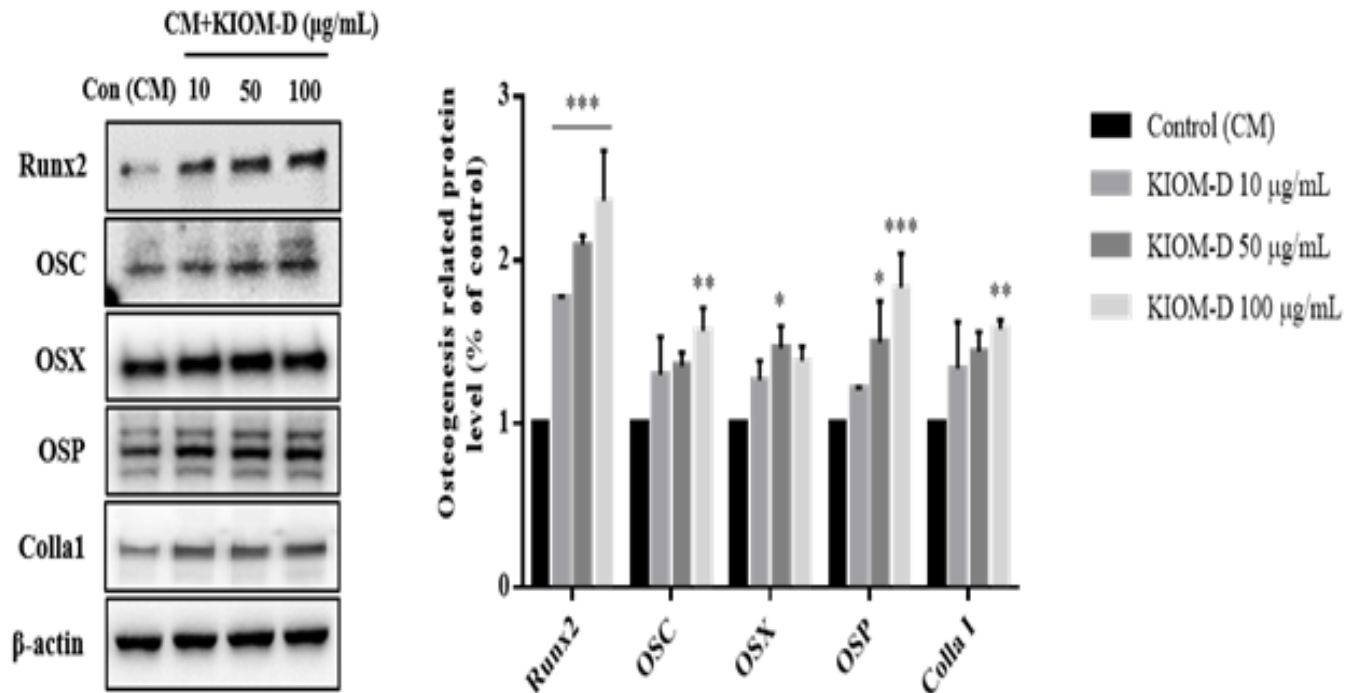
<MC3T3-E1 세포주에서 DKI 추출물에 의한 골 형성 관련 유전자 발현>

실증실험 결과

❖ 골 분화 관련 단백질 발현

- mRNA 발현은 KIOM-D에 의해 Runx2, Osterix, Osteocalcin, Osteopontin, Collagen Type 1이 대조군과 비교해 14일 또는 21일에서 유의적인 발현 증가를 확인됨

골세포 분화
단백질 발현



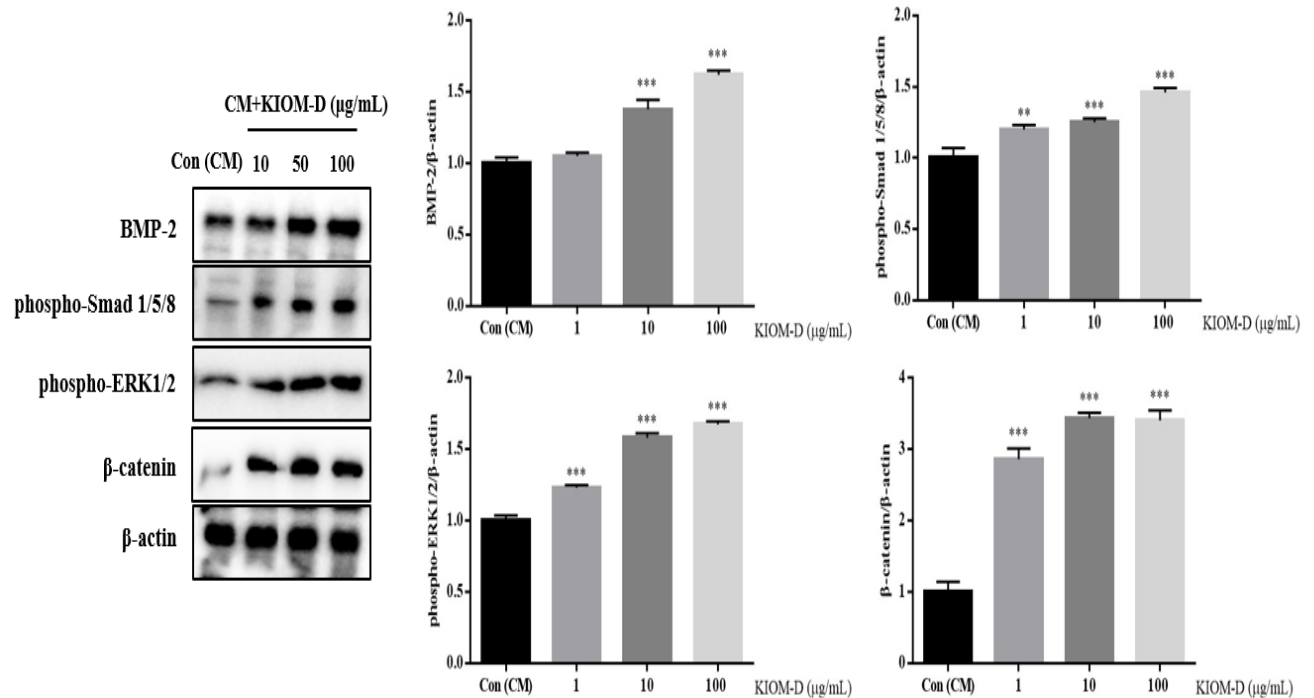
<MC3T3-E1 세포주에서 KIOM-D 추출물에 의한 골 형성 관련 단백질 발현>

실증실험 결과

❖ 골 분화 기전 확인

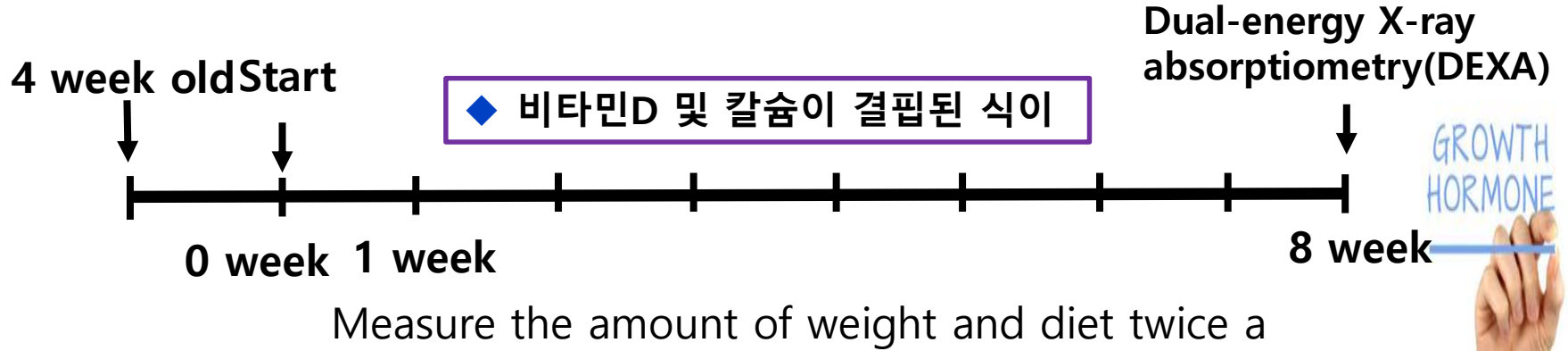
- BMP, Wnt signal pathway 관련 단백질 활성을 확인한 결과, BMP-2의 활성이 10, 100 µg/mL 처리군에서 대조군과 비교해 유의적인 발현 증가를 보임
- 하위 신호 전달 단백질인 smad 1/5/8의 인산화 또한, 유의적인 증가가 확인
- wnt 경로 또한, β-catenin의 발현 증가가 확인되었으며, 세포 증식에 따른 MAPK의 활성이 확인되었음

골 분화 기전

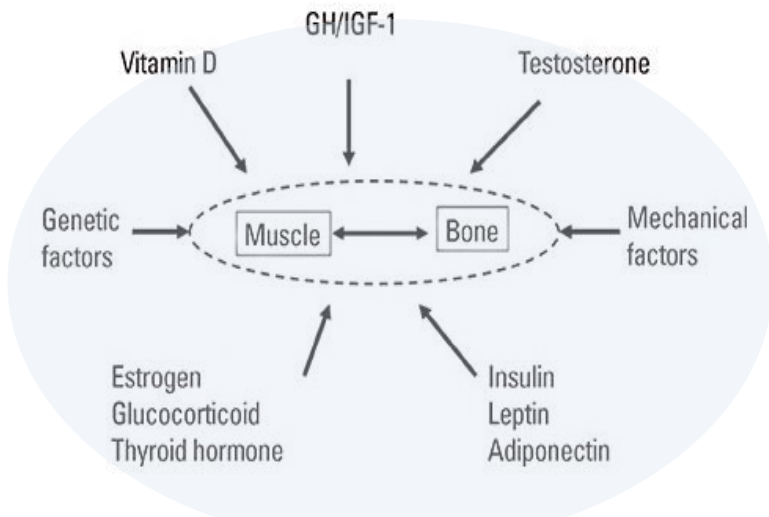


<MC3T3-E1 세포주에서 KIOM-D 추출물의 작용 기전>

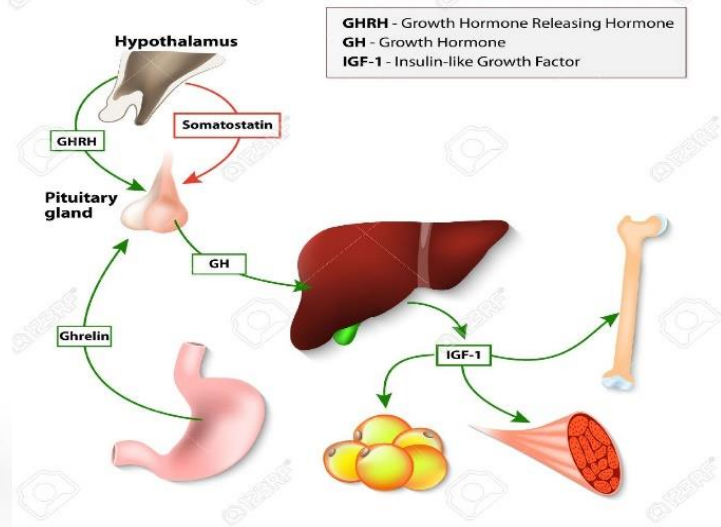
In vivo 활성 평가



Measure the amount of weight and diet twice a week.
 Low: 150mg/kg/day
 High: 450mg/kg/day



GROWTH HORMONE



<Various factors influence the interactions between muscle and bone>

Growth hormone

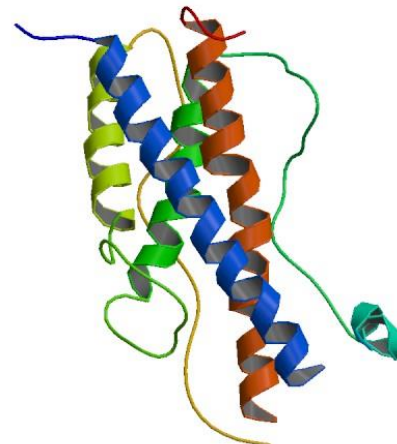


Somatropin ...9mg/V, 14mg/V, 24mg/V
0.5mg/kg을 주 1회, SC

- **Positive-control**
✓ 20ug/kg body weight injection



◆ Protein Based Therapies Hormones



Recombinant human growth hormone (somatotropin) 191 residues, MW 22.1 kD, synthesized in *E. coli*

Osteoporosis

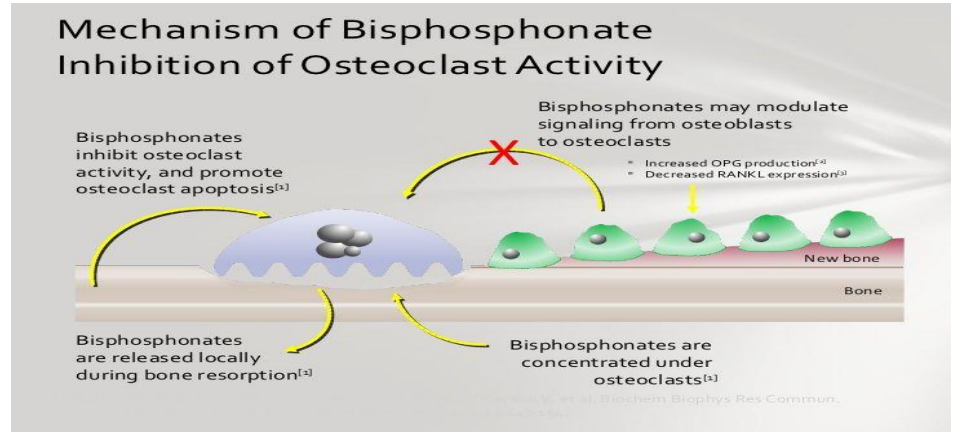
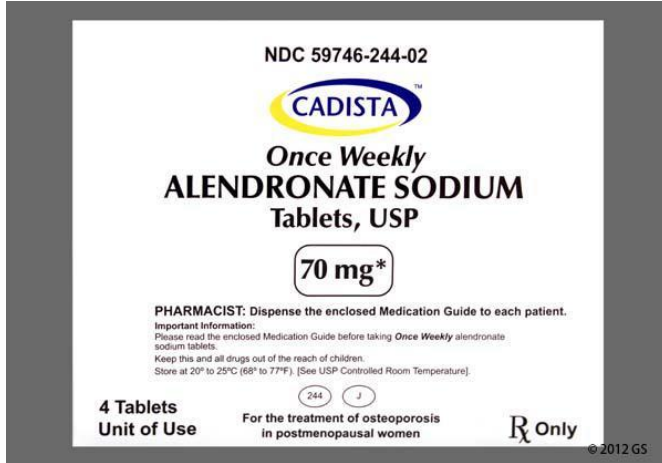
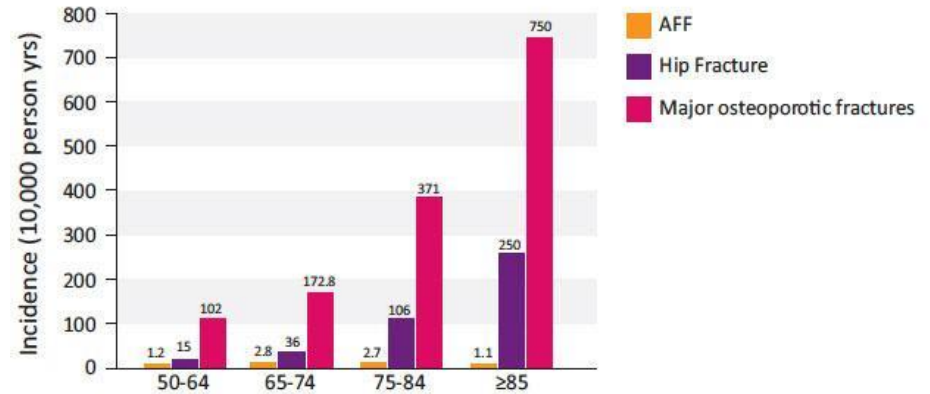
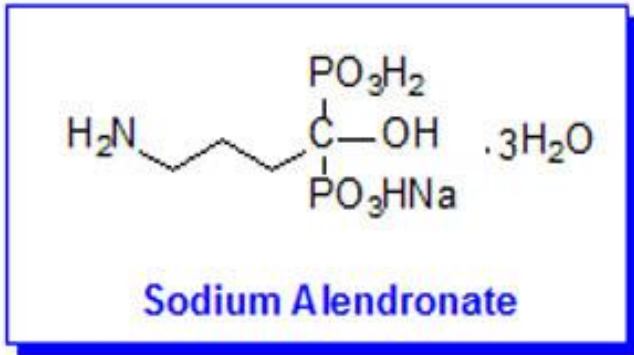


Figure 1. AFF, hip and major osteoporotic fractures by age



Adapted from Black DM slides. Presented 18 September, Singapore.



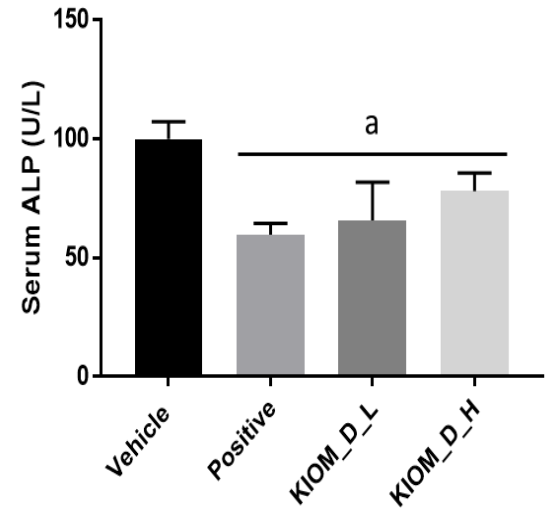
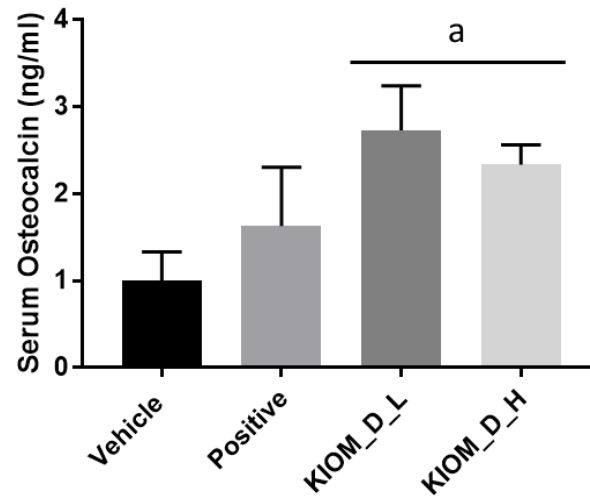
Alendronate for osteoporosis: An overview, clinical updates, and ...(www. specialty.mims.com)

실증실험 결과

혈중 골 지표 인자 함량 분석 변화 분석

❖ 혈중 골 지표 인자 함량 분석 변화 분석

- 혈중 염기성 인산분해효소(ALP)의 양이 유의성 있게 감소
- 오스테오칼신의 경우, 양성 대조군으로 사용된 Somatotrophin 과 비교하였을 때에도 유의성 있게 증가함을 확인

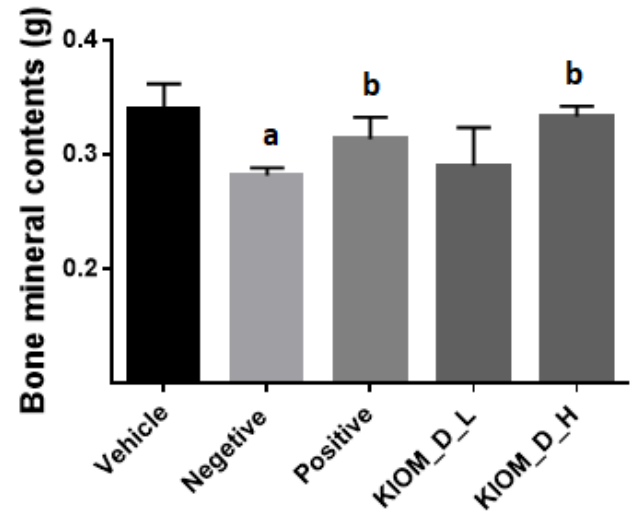
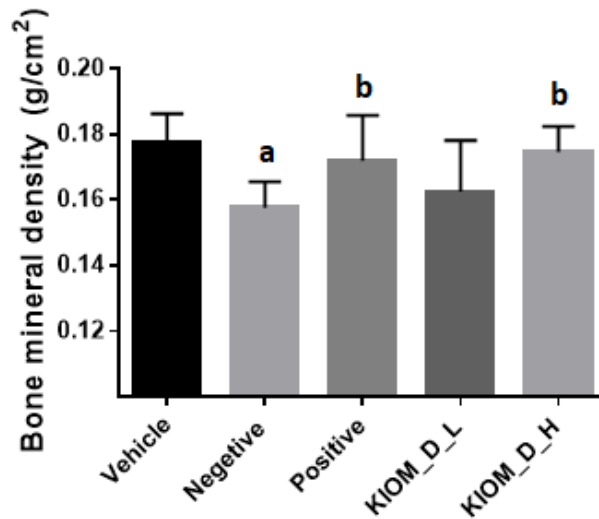


실증실험 결과

❖ 골 밀도 및 골 중 미네랄 농도 측정

- 대퇴골 및 경골을 이용하여 골 밀도, 골 중 미네랄 농도 및 성장판 두께를 측정
- DK추출물의 골 밀도 및 골 중 미네랄 농도 증가 효과에 대한 양성 대조군으로 사용된 Somatotrophin를 투여한 마우스와 유사한 효과를 보임

골 밀도 및 골 중 미네랄 농도 측정



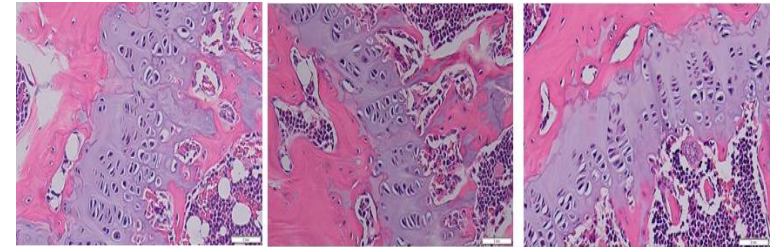
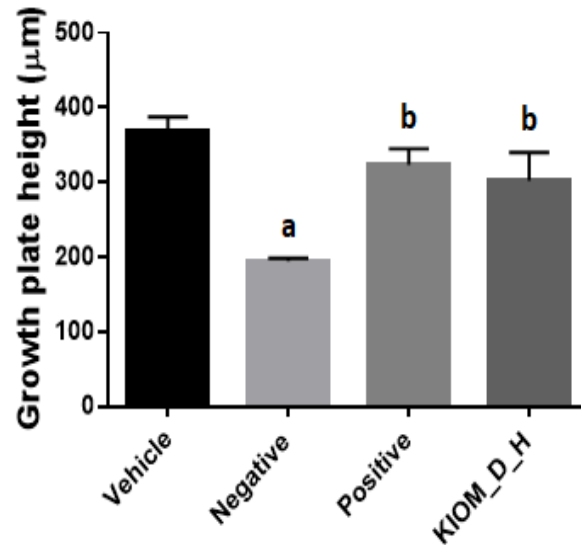
실증실험 결과

❖ 경골 성장판 두께 측정

Somatotropin

- 성장판 두께를 관찰
- DK1 추출물을 투여하지 않은 음성 대조군 마우스에 비하여, 상기 추출물을 투여한 마우스의 성장판 두께가 더 두꺼운 것으로 관찰
- DK1 추출물의 성장판 두께 증가 효과는 양성대조군으로 사용된 Somatotrophin를 투여한 마우스와 유사한 효과

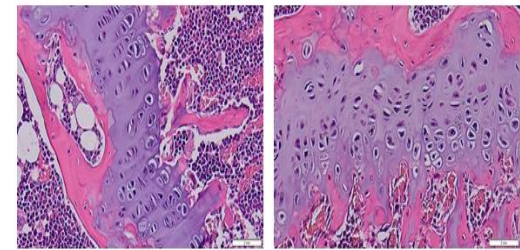
경골 성장판 두께 측정



Control

Negative

Positive
Somatotropin

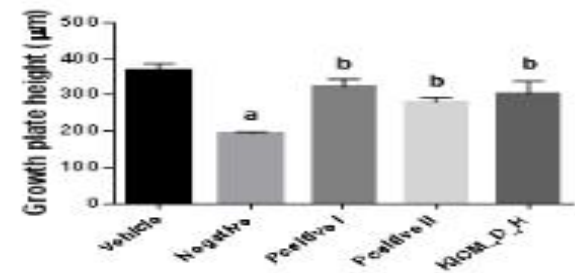
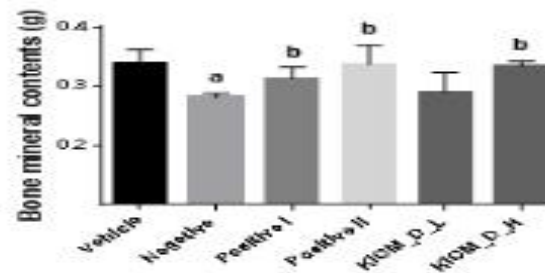
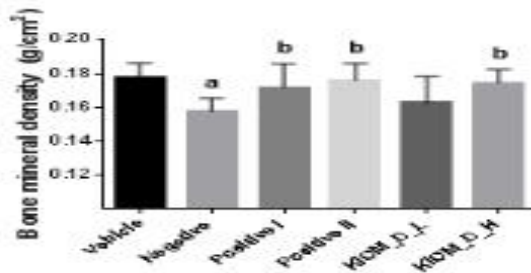
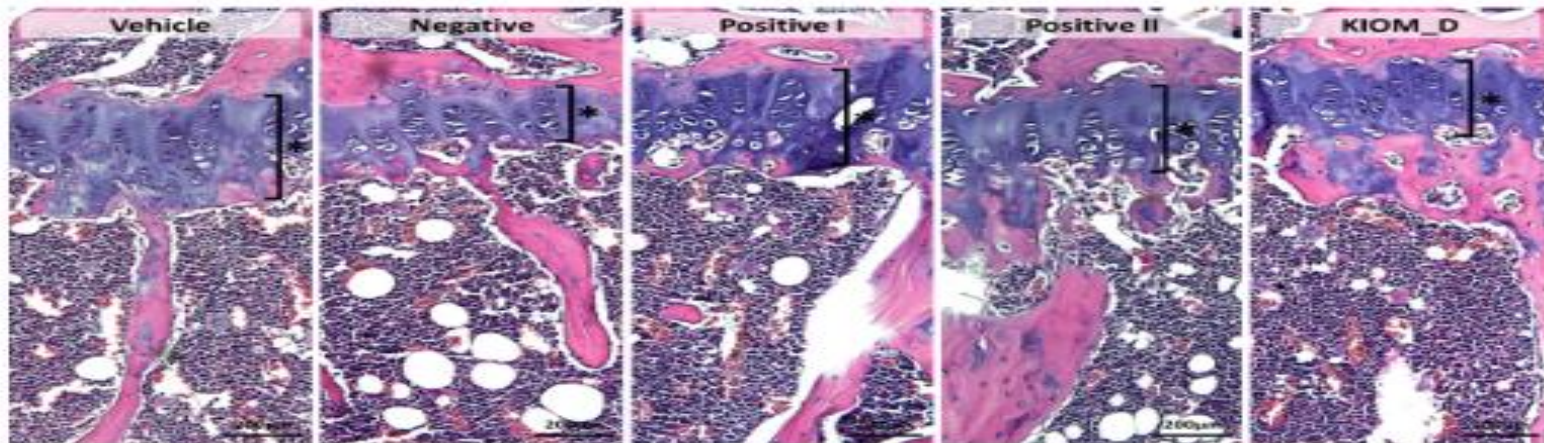


30% 150

30% 450

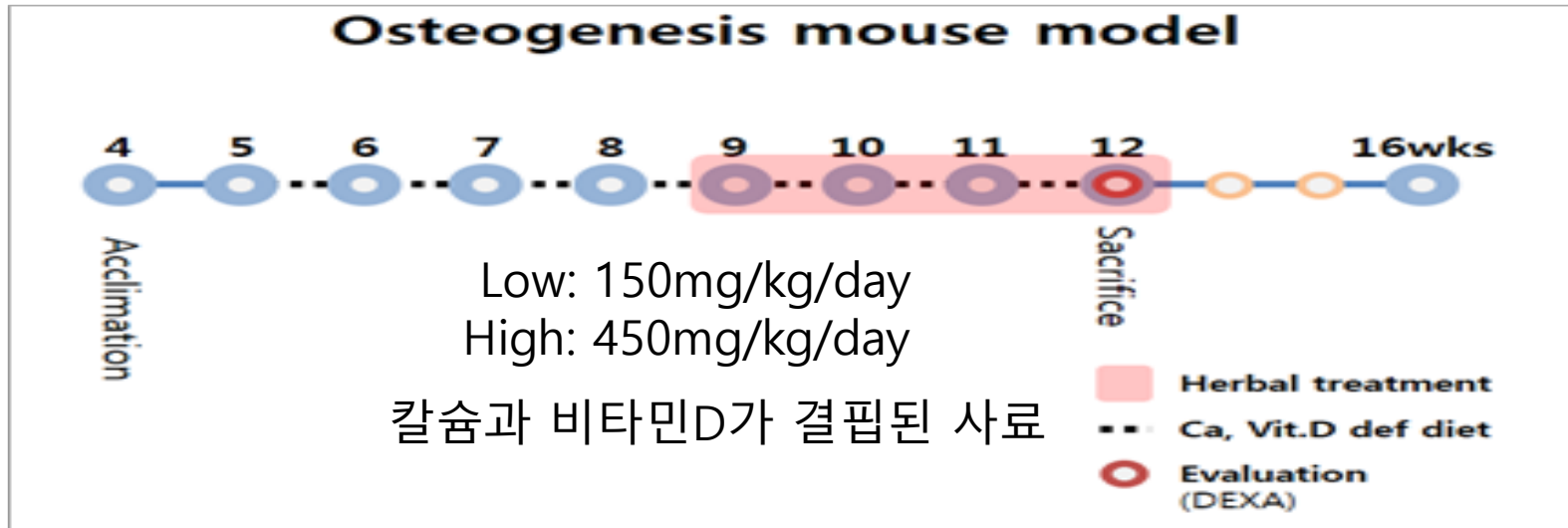
Positive I Somatotropin & Positive II Alendronate

- ALP/osteocalcin activity
- BMD(femur), BMC(femur)
- Growth plate(tibia)



^ap<0.05 vs. Vehicle group, ^bp<0.05 vs. Negative group

I 골 형성(골다공증) 활성 평가



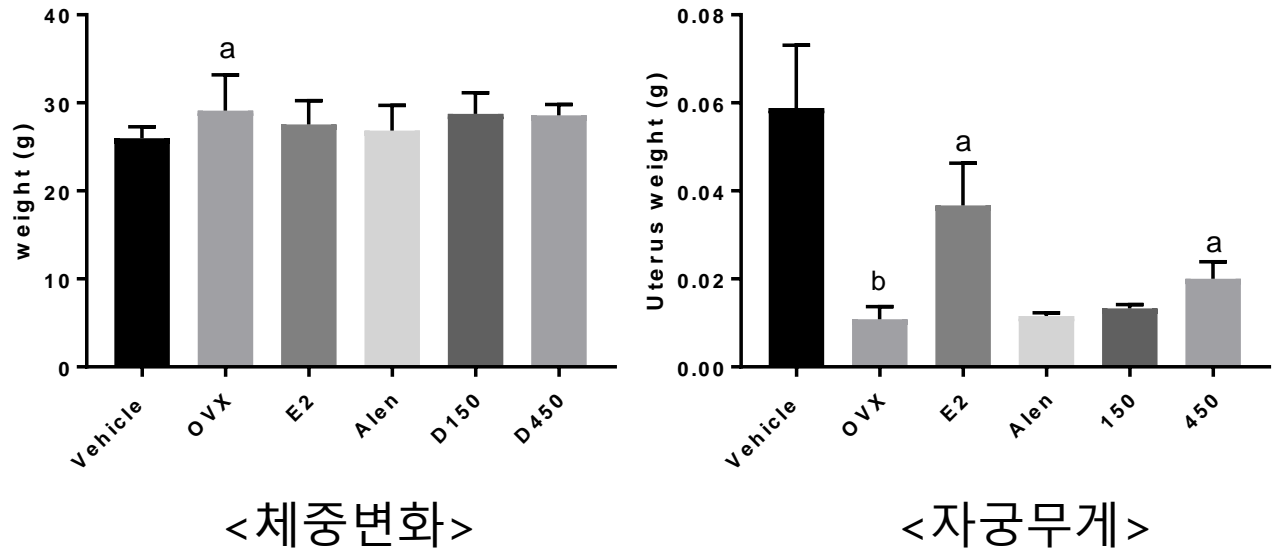
| | | |
|-------------|---------------------|------------------------|
| Vehicle | AIN-76A | |
| Negative | Ca+Vit.D deficiency | |
| Positive | Ca+Vit.D deficiency | Estradiol (E2) |
| | Ca+Vit.D deficiency | Alendronate |
| Group1(150) | Ca+Vit.D deficiency | KIOM_D (150 mg/kg/day) |
| | Ca+Vit.D deficiency | KIOM_D (450 mg/kg/day) |

실증실험 결과

체중변화 및 자궁무게 변화

❖ 골다공증 유발 동물모델

- 난소 절제 동물모델(OVX)는 정상 동물에 비해 체중이 증가되었음
- E2와 450mg/kg에서 OVX에 비해 자궁 무게가 증가함을 확인함



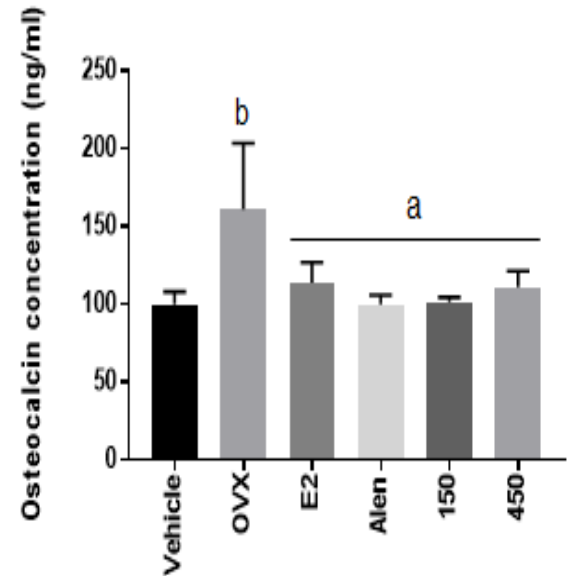
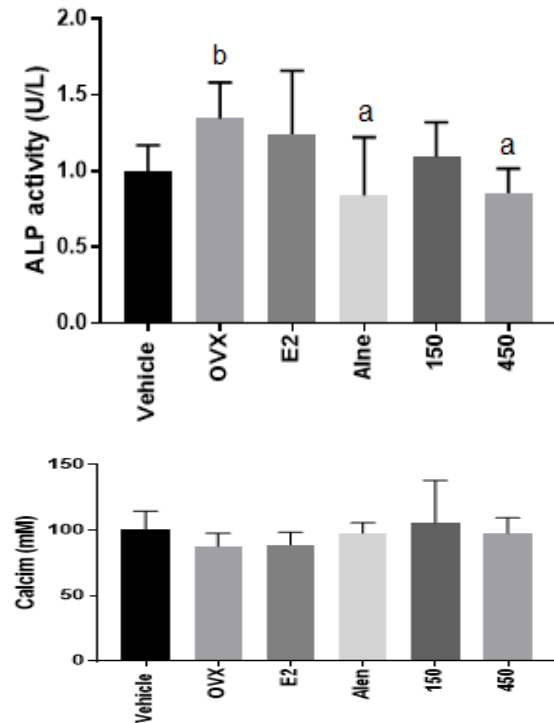
^a $P < 0.05$ vs. OVX
^a $P < 0.05$ vs. Vehicle

실증실험 결과

혈중 골 지표 인자 함량 분석 변화 분석

❖ 혈중 골 지표 인자 함량 분석 변화 분석

- OVX보다 양성대조군과 DK투여군의 염기성 인산분해효소(ALP)의 양이 유의성 있게 감소
- 오스테오칼신의 경우, 양성 대조군으로 사용된 Alendronate와 Estradiol 그리고 DK투여군 모두 OVX와 비교하였을 때에도 유의성 있게 감소함을 확인
- 칼슘의 경우 유의성은 없었으나 증가하는 경향을 보임



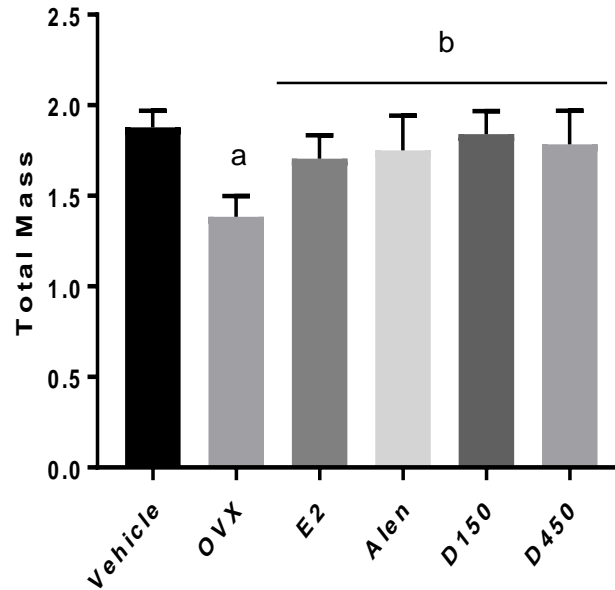
^aP<0.05 vs. Vehicle

실증실험 결과

❖ 골 밀도 및 골 중 미네랄 농도 측정

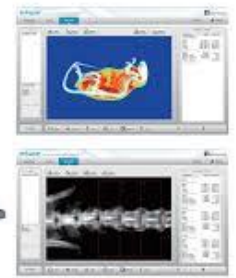
- Total Mass는 OVX보다 양성대조군과 DK투여군의 저 농도와 고농도 모두 증가 하였음

골 밀도 및
골 중 미네랄 농도 측정
DEXA-1



^aP<0.05 vs. Vehicle

^aP<0.05 vs. OVX

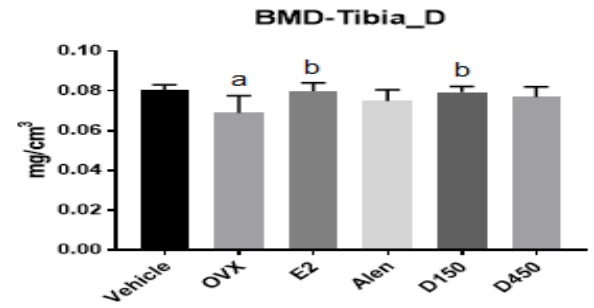
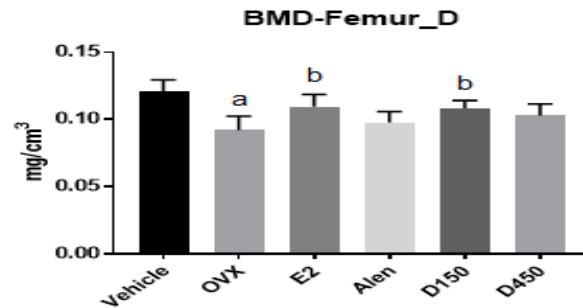
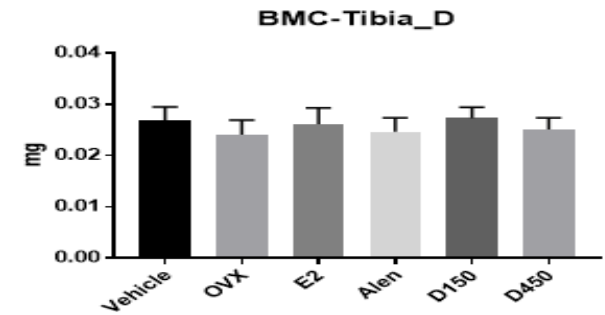
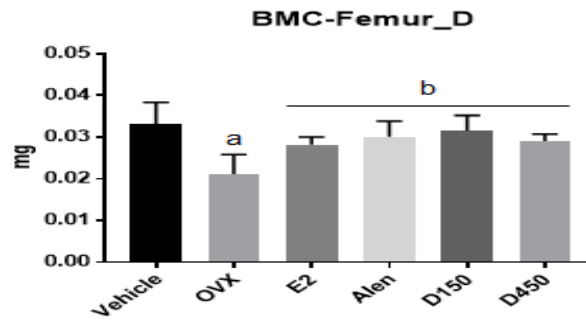


실증실험 결과

❖ 골 밀도 및 골 중 미네랄 농도 측정

- BMC-Femur는 OVX보다 양성대조군과 DKI투여군의 저 농도와 고농도 모두 증가 하였음
- BMFD -Femur와 Tibia는 OVX보다 양성대조군과 DKI투여군의 저 농도와 고농도 모두 증가 하는 경향을 보였고 DKI투여군 의 저 농도에서 통계적으로 유의성을 나타냈음

골 밀도 및
골 중 미네랄 농도 측정
DEXA-2



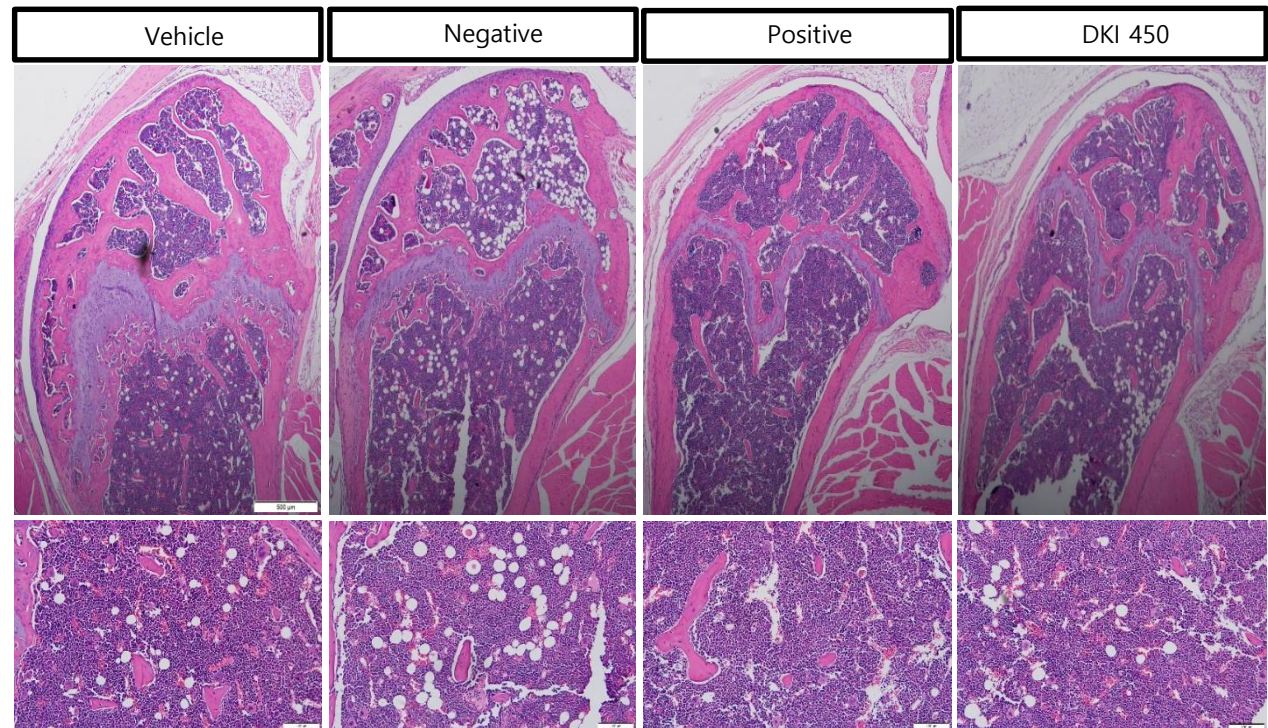
^aP<0.05 vs. Vehicle
^bP<0.05 vs. OVX

실증실험 결과

골 형성 현미경사진

❖ 골조직 현미경 사진

- DKI 450은 OVX보다 양성대조군과 비슷한 정도로 골 형성이 이루어지고 있음



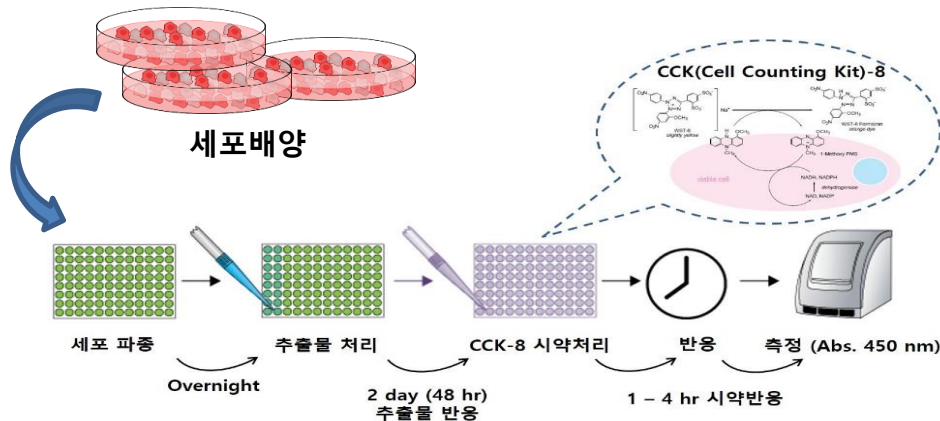
세포독성평가

신장세포

HEK293 Human Embryonic Kidney cells

면역세포

Raw264.7 Mouse macrophage cells



IC50 ($\mu\text{g/mL}$, 50% Inhibitory Conc.)

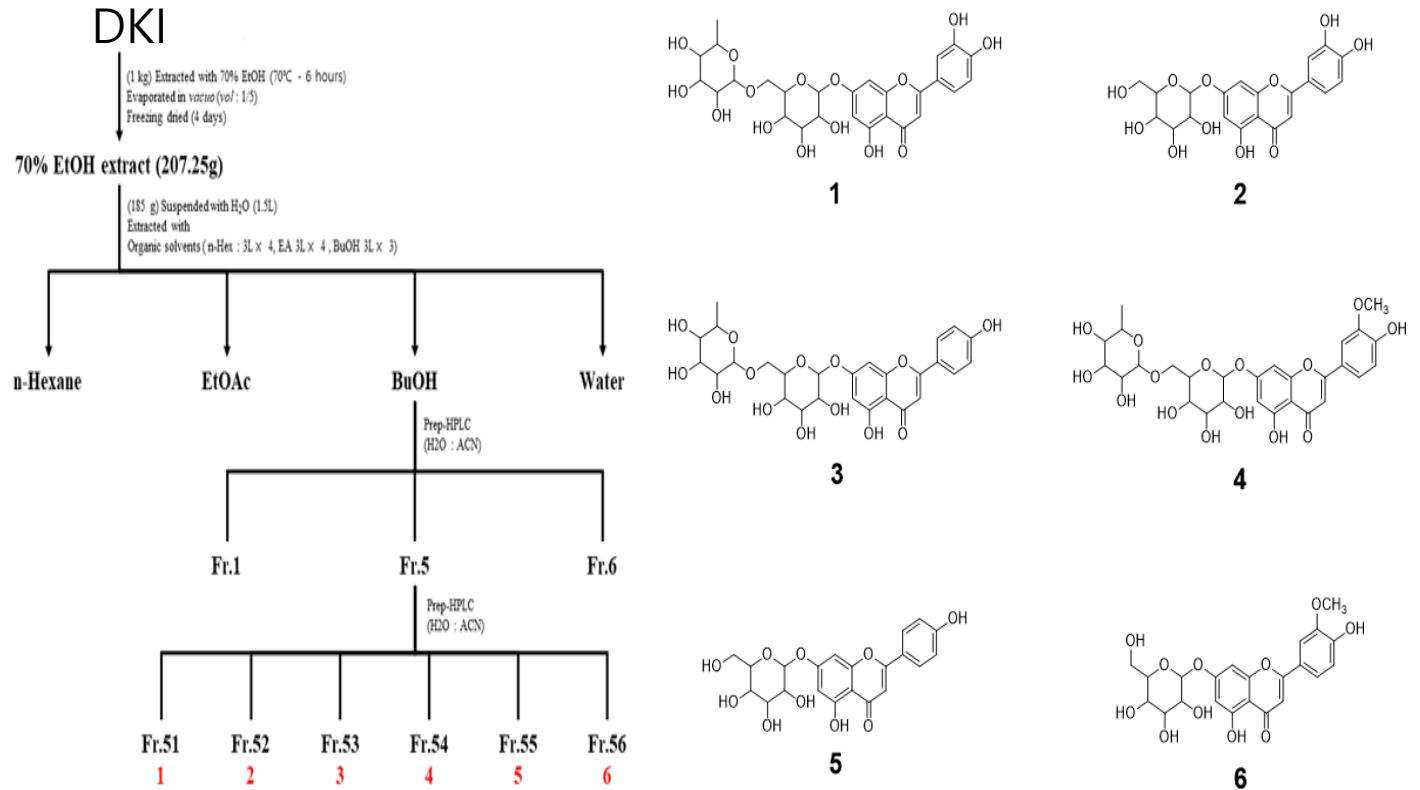
| | Raw264.7 | HEK293 |
|------|----------|--------|
| DW | >1000 | >1000 |
| DMSO | >1000 | 978 |

실증실험 결과

❖ 원료표준화

- 활성성분의 분리 및 정제
- luteolin-7-o-neohesperidoside외 5종의 성분 분리(화합물 보유)

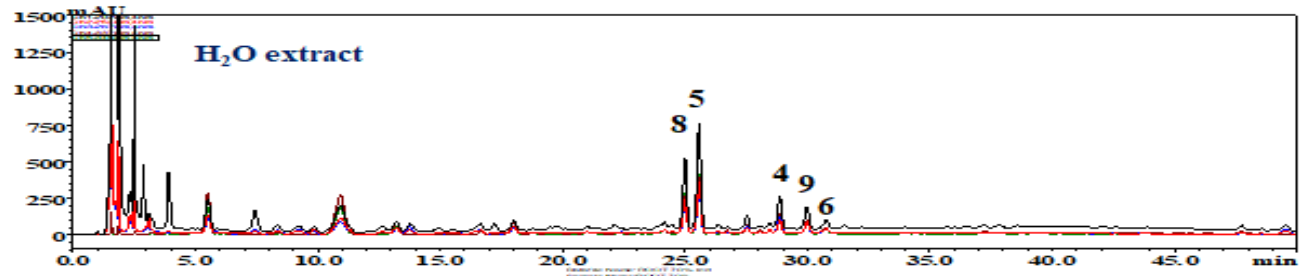
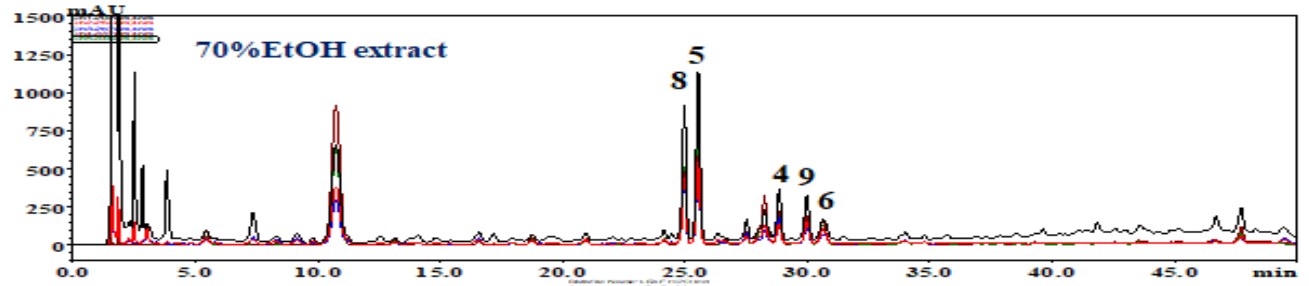
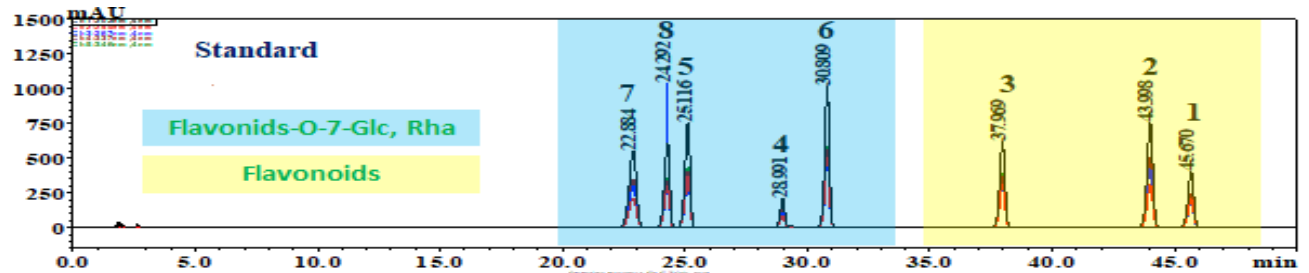
DKI추출물로 부터 활성 성분의 분리 및 정제



실증실험 결과

❖ 70% Ethanol & Boiling Water

- 70% Ethanol 추출물이 열수추출물보다 표준(지표)물질 함량이 높음



HPLC/DAD Chromatogram

기존 기술 대비 우위성

기존기술 한계

- 성장호르몬을 과다 분비 시켜 대사성 질환을 유발하거나 비만 등의 부작용 발생 가능성 있음
- 외래 단백질로서 인지될 수 있는 부분인 에피토프를 가질 수 있으며, 치료제로서 사용될 경우 여전히 면역원성으로 작용하는 단점 발생
- 성장호르몬제 과잉 투여 시, 경우 치매, 유방암, 자궁암, 순환기 장애, 당뇨병, 중풍 등 심각한 부작용을 유발 할 수 있음



본 기술의 우위성

- 대사성 질환 및 비만 유도를 방지하며 부작용이 없는 성장 호르몬 개선 조성물
- 성장기에 있는 어린이나 청소년의 골밀이 성장, 성장판 확장에 의한 뼈 성장 촉진 및 골밀도 유지 효과 제공
- 성장호르몬 촉진에 부정적 영향을 주는 소재가 아니므로 성장질환에 대한 부작용 감소
- 천연물 소재는 단일성분 화합물과 비교하여 여러 기전으로 작용할 수 있는 장점이 있음(MCMT)
- 한약 추출 소재는 국내외 수급이 가능하여 원료 수급이 용이함

기존 약제 대비 부작용이 거의 없는 천연 식물 소재 추출 유효성분
뼈 성장 촉진용 조성물

키 성장 기능성 식품 시장 환경

시장 동향

- 2017년 기준 7세~17세 인구수는 약 600만 명으로, 키 성장 고민이 있는 자녀 수는 절반 가량인 약 300만 명으로 추산되고 있음
- 국내 키 성장 직접시장은 약 7600억 원 규모로 예상되며, 이 중 호르몬 시장 900억 원, 한의원 3600억 원, 운동센터 1600억 원, 키 성장 기능식품 1500억 원 규모로 파악됨
- 건강기능식품업체 롯데헬스원이 주부 727명을 대상으로 한 설문조사 결과에 따르면 이들의 97.4%가 자녀의 키와 관련해 고민해봤으며 26.3%는 매우 심각한 스트레스를 받고 있고, 자녀의 키 1cm 성장을 위해 62.9%가 500~1000만원까지 지출할 의향을 밝힘
- 어린이 성장 발육을 표방하는 제품은 칼슘이나 비타민 등 일반적인 영양제와 다를 것이 없는 것이 대다수이며, 기능성과 안전성 근거가 부족한 상황으로 키 성장 제품과 관련해 많은 논란이 발생하고 있는 상황임



아이들의 키 성장 관련 고민이 지속되고 있으며,
신뢰성 있는 키 성장 기능성 식품에 대한 수요가 매우 많은 상황

키 성장 기능성 식품 시장 환경

경쟁 제품 동향

- 식약처로부터 기능성원료로 인정받은 황기추출물 등 복합물(HT042)을 주 원료로 하는 키 성장 건강기능제품들이 다수 기업에 의해 출시되고 있음
- 전국적으로 양방 또는 한방 '키 클리닉'만 500여 곳이 넘는 것으로 추정되고 있으나, 과학적으로 입증되지 않는 고가의 기능성 제품들이 시중에 판매되고 있는 실정임(조선일보, 2016.09.03 기사)

| 원료명 | 특징 | 생산 업체 |
|---------------------|--|---------|
| 황기추출물 등 복합물 (HT042) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 국내 최초로 키 성장에 도움을 줄 수 있는 원료로 식약처 인정을 받은 황기추출물 등 복합물(HT042) 및 정상적인 면역기능, 세포 분열에 필요한 아연 등을 포함 | 롱키원메디스㈜ |
| 황기추출물 등 복합물 (HT042) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 황기추출물 등 복합물(HT042) 복합물 성분의 어린이 키 성장 촉진 제품을 출시, 식약처로부터 기능성을 인정 받음 | 종근당 |
| 황기추출물 등 복합물 (HT042) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 성장단백질 IGFBP-3가 유의미한 증가 및 테트라사이클린 성장 속도 측정법을 통해 발육기 흰쥐의 뼈 길이 성장속도 증가 확인 | 뉴메드 |
| 한방 신물질(KI-180) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 키 작은 아이들을 치료한 결과 여아의 경우 성장호르몬이 275.5ng/ml에서 치료 후 418.7ng/ml로 52% 늘었고, 남아는 301.1ng/ml에서 449.7ng/ml로 49.4% 증가 확인 | 하이키한의의원 |
| 생약성분 조성물(EIF) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 생약성분 조성물이 들어간 사료를 먹은 쥐들은 골 형성지표인 오스테오칼신과 뼈의 활성인자(ALP) 농도가 생약성분 조성물 사료 섭취군이 식이대조군보다 높게 나타남 | H한의원 |

부모와 아이들의 불안한 심리를 활용해 '성장 촉진'이라는 문구가 들어간 과학적으로 검증되지 않는 다양한 식품들이 판매되고 있음

성장호르몬 촉진제 시장 환경

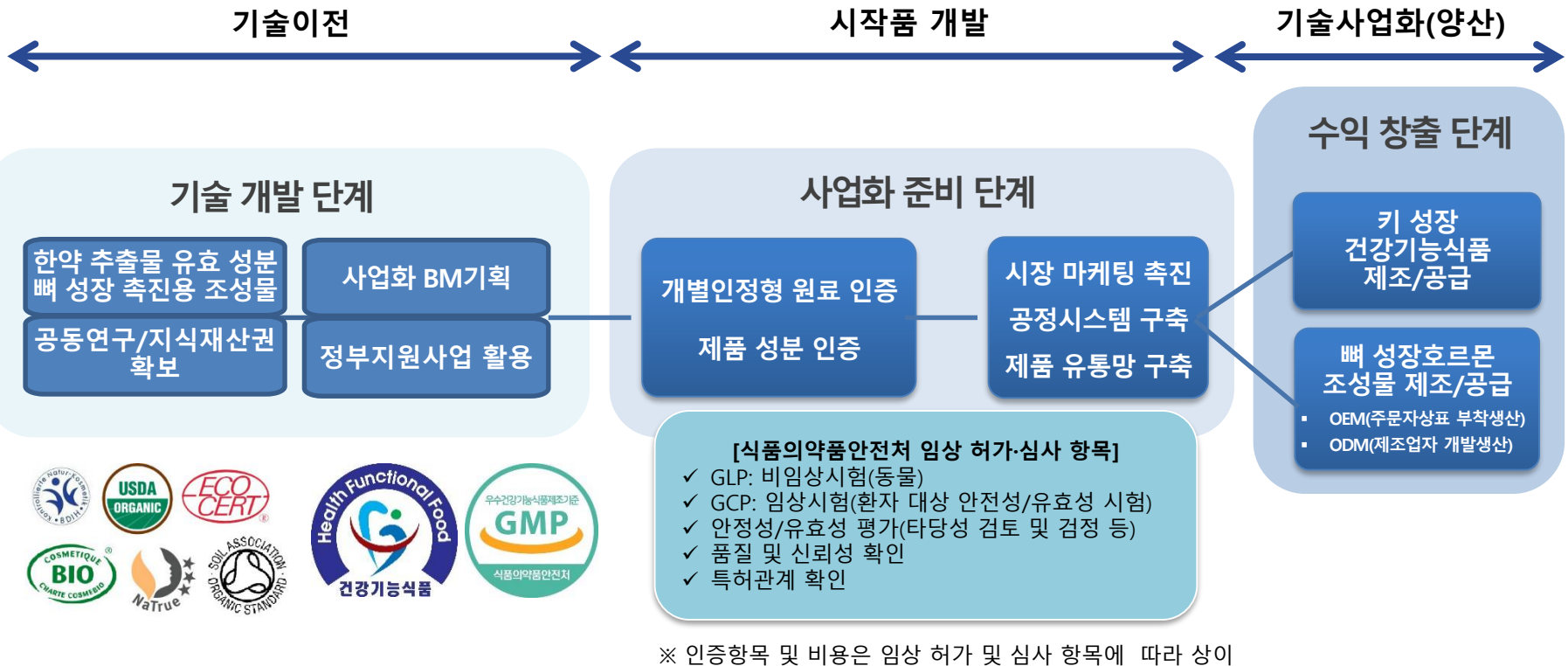
시장 동향

- 세계 성장 호르몬 시장이 앞으로 10년 동안 꾸준히 성장할 것으로 예측(영국 컨설팅업체 글로벌데이터)되었으며, 성장 원인은 ▲장기지속형 성장 호르몬 출시 ▲성장 호르몬 사용 개선 ▲성장 호르몬 복용 순응도 증가 ▲높아진 질병 인식 등으로 밝힘
- 성장 호르몬은 매일 복용을 하는 경우가 많았으나, 최근의 경우 매일 복용하는 제형보다 매주 또는 격주로 투여할 수 있는 장기지속형 제형 으로 개발되는 추세임
- 2017년 기준 개발이 진행 중인 성장호르몬 결핍증 치료제 12개 가운데 9개가 장기지속형 성장호르몬 바이오베터 제형 형태임
- 매일 투여가 필요한 재조합 성장호르몬제는 매년 마이너스 성장을 기록하고 있지만, 장기지속형 성장호르몬제는 오는 2024년 12억 달러 안팎으로 확대될 수 있을 것으로 추측
- 기존 화학적 성장호르몬제의 부작용 우려로 인해, 천연 소재 성장 촉진제에 대한 관심도 증가하고 있으며, 천연 한약제 성분으로도 충분히 성장호르몬의 분비를 촉진해 키울 수 있다는 연구결과도 발표되고 있음



기존 화학적 성장호르몬제에 대한 부작용 우려로 인해 안정성이 강조된 천연 소재 장기지속형 성장호르몬 제형에 대한 관심 증가

BM Process



한국한의학연구원 우수기술 이전 및 기술사업화 협업 추진



2020년 한국한의학연구원

한국한의학연구원
KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE

사업화 유망기술온라인 설명회

감사합니다.