



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월12일  
(11) 등록번호 10-1656306  
(24) 등록일자 2016년09월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 36/282 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-0039550  
(22) 출원일자 2014년04월02일  
심사청구일자 2014년04월02일  
(65) 공개번호 10-2015-0115108  
(43) 공개일자 2015년10월14일  
(56) 선행기술조사문헌  
KR101487761 B1\*  
KR100727887 B1\*  
CN1561994 A\*  
WO2012033266 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
연세대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)  
(72) 발명자  
정원윤  
서울특별시 마포구 독막로28길 7 10동 1501호 (신수동, 신수동성원아파트)  
박광균  
서울특별시 동대문구 천장산로11길 17 203동 1003호 (이문동, 이문삼성래미안아파트)  
(74) 대리인  
특허법인 정안  
(덧면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 10 항

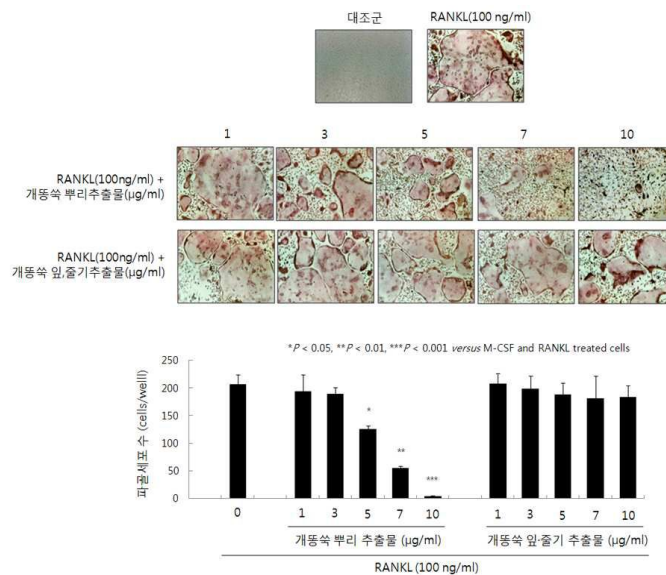
심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 **개똥썩 추출물을 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 조성물**

**(57) 요약**

본 발명에 따른 개똥썩 추출물, 아테미시닌, 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학 조성물은 세포 독성이 낮아 안정적이며, 파골 세포의 형성을 효과적으로 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 형성된 파골 세포의 골 흡수 기작도 효과적으로 억제할 수 있다.

**대표도 - 도4**



(72) 발명자

**마광택**

서울특별시 구로구 공원로 26, 1310호

**정만길**

서울특별시 서대문구 수색로 100, 303동 1004호 (북가좌동, DMC래미안e편한세상)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PJ011578

부처명 농촌진흥청

연구관리전문기관 국립원예특작과학원

연구사업명 국책기술개발\_핵심전략기술개발

연구과제명 쑥속 약용작물 유래 차아 및 뼈 건강 기능성 소재 개발

기여율 1/1

주관기관 연세대학교 산학협력단

연구기간 2015.04.01 ~ 2017.12.31

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

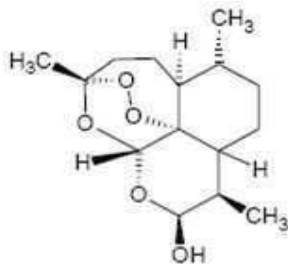
아테미시닌과 다우몬(Daumone)이 결합된 복합유도체 또는 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin)을 유효성분으로 함유하는 골질환의 예방 및 치료용 약학조성물로서, 상기 골질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 섬유성골염(fibrous ostitis), 치주염(periodontitis), 또는 대사성 골질환인 약학조성물.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

상기 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin)은 화학식 2로 표현되는, 약학조성물.

[화학식 2]



**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

상기 골질환은 과골세포의 골 흡수에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

상기 골다공증(osteoporosis)은 암세포의 골전이에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는, 약학조성물.

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

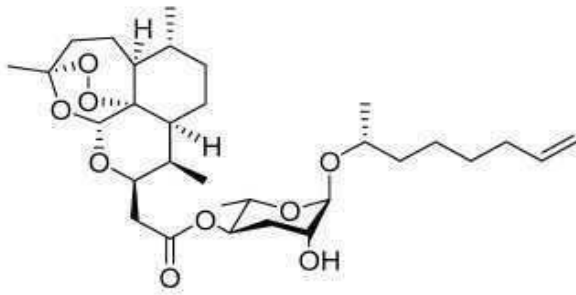
삭제

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,

상기 아테미시닌과 다우몬(Daumone)이 결합된 복합유도체는 화학식 3으로 표현되는, 약학조성물.

[화학식 3]



청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

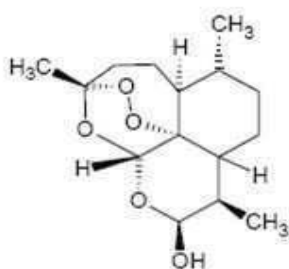
아테미시닌과 다우몬(Daumone)이 결합된 복합유도체 또는 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin)을 유효성분으로 함유하는 골질환의 개선 및 완화용 식품조성물로서, 상기 골질환은 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 섬유성골염(fibrous ostitis), 치주염(periodontitis), 또는 대사성 골질환인 식품조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin)은 화학식 2로 표현되는, 식품조성물.

[화학식 2]



청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 골질환은 파골세포의 골 흡수에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는, 식품조성물.

**청구항 14**

제 11 항에 있어서,

상기 골다공증(osteoporosis)은 암세포의 골전이에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는, 식품조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

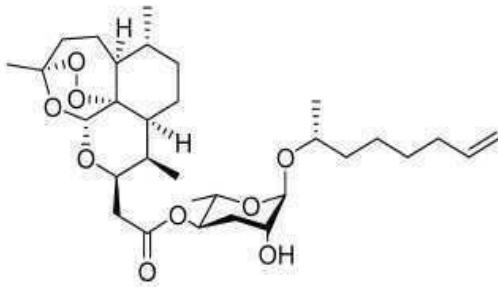
삭제

**청구항 17**

제 11 항에 있어서,

상기 아테미시닌과 다우몬(Daumone)이 결합된 복합유도체는 화학식 3으로 표현되는, 식품조성물.

[화학식 3]



**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 개똥썩 추출물을 유효성분으로 하는 골 질환 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 다핵 대형 세포인 파골세포(osteoclast)는 골(bone) 조직의 파괴 및 흡수의 기능을 가지고 있어, 골 기질을 파괴하고 뼈의 미네랄을 분해하는 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 활성화된 파골세포는 세 개 이상의 핵을 가지고 있는데, 파골세포 전구세포(precursor cell)로부터 성숙한 다핵의 파골세포로 분화되기 위해서는 다양한 호르몬들과 인자들을 필요로 한다. 그 중 가장 중요한 두 가지 인자는 조골세포(osteoblast)로부터 생산되는 M-CSF(macrophage colony stimulating factor)와 RANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)이

다(Mojtaba A., et al., *Cancer Biol Ther.*, 7:1,3-9;1 (2008)). M-CSF는 조골세포와 골수 기질 세포(stromal cell)로부터 발견되는 사이토카인으로 파골세포 형성에 중요한 역할을 하며, 주로 세포의 증식, 생존, 세포골격 형성(cytoskeletal organization) 등에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다(Kim SY., et al., *J Korean Orthop Assoc.*, 44:151-158 (2009)). 또 다른 중요 인자인 RANKL은 조골세포에서 발견되며, 파골세포 전구 세포에 있는 RANK 수용기에 부착되어 파골세포의 성장을 유도하고 분화시키는 역할을 한다(Mojtaba A., *Cancer biology & Therapy*, 7:1,3-9;1 (2008)). 또한, RANKL은 c-fos, NFATc1(nuclear factor of activated T cells), NF-kB(Nuclear factor kappa B) 등과 같은 전사인자들을 활성화시켜 파골세포의 분화를 촉진시키고, PI-3K(phosphatidylinositol 3-kinase), ERK(extracellular signal-regulated kinase)와 같은 신호전달 체계를 활성화시켜 파골세포의 생존 및 기능을 촉진하는 역할도 담당하는 것으로 알려져 있다(LEE ZH., et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 305:211-213 (2003)).

[0003] 이러한 파골세포는 골 내에서 조골세포(osteoblast)와의 불균형(imbalance)으로 인하여 비정상적인 골 조직의 파괴 및 흡수를 유발하고 이로 인하여, 뼈(bone)의 질량 및 골밀도가 감소하는 골다공증(osteoporosis), 뼈에서 석회화 탈실되는 골연화증(osteomalacia), 골수가 섬유화되는 섬유성골염(fibrous ostitis), 치조골이 소실되는 치주염(periodontitis), 관절의 파괴 및 변형을 초래하는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 등의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 파골세포와 조골세포와의 불균형은 암 세포의 골 전이, 내분비 장애, 부갑상선 기능항진증 등 다양한 원인에 의하여 유발될 수 있다. 따라서 파골세포에 의한 골 조직의 파괴 및 흡수를 효과적으로 억제할 수 있다면, 이로 인한 다양한 골 질환을 치료할 수 있을 것이라 예상하고, 파골세포에 대한 다양한 약물들과 치료법들이 활발히 연구되고 있다. 최근에는 골다공증과 같은 파골세포에 의한 골 손상 치료에 포사맥스(Fosamax, 성분명: aledronate), 악토넬(Actonel, 성분명: risedronate), 조메타(Zometa, 성분명: zoledronate) 등과 같은 비스포스포네이트(bisphosphonate) 계열의 치료제가 널리 이용되고 있다. 이러한 비스포스포네이트 제제들은 대부분 뼈를 파괴하는 파골세포의 기능을 약화시키고 파골세포의 사멸을 유도해 뼈의 손실을 지연시키거나 억제하는 작용을 한다. 그러나 최근 비스포스포네이트 계열의 약제들을 복용하는 환자들에게서 턱뼈 괴사(osteonecrosis), 중증 심방 세동, 뼈 또는 관절의 무력화, 근골격의 통증 등 다양한 부작용이 발생하는 사례가 해마다 증가되고 있다(Coleman RE., *Br J Cancer*, 98:1736-1740 (2008)). 또한 유방암, 전립선암 등에서 뼈로 전이된 암세포에 의해서도 파골세포의 형성이 촉진되어 심각한 골 질환들이 발생하는데 이를 치료하기 위한 약물은 개발되어 있지 않은 실정이다.

[0004] 이와 같이, 기존의 비스포스포네이트 제제들의 단점을 보완하고, 독성이 없으며, 파골세포에 의한 골 흡수를 효과적으로 억제할 수 있는 약제들의 개발이 요구되고 있는 실정이다.

[0005] 한편, 개똥쑥(*Artemisia annua* Linne)은 국화과(Asteraceae)에 속하는 식물로써 중국, 한국, 일본, 몽골, 시베리아 등지의 길가, 빈터, 강가 등에서 흔히 볼 수 있는 식물이다. 고대 중국에서는 말라리아와 같은 열대열 말라리아원충(*Plasmodium falciparum*)의 감염으로 인한 증상을 치료하는데 사용되어 왔으며(Kooy and Sullivan, *J Ethnopharmacol.*, 150:1-13 (2013)), 한방에서는 발열감기, 학질, 소아경기, 소화불량, 이질 등의 치료에 사용되어 왔다. 또한 최근에는 개똥쑥에 함유되어 있는 성분 중의 하나인 아테미시닌(artemisinin)의 항암 효능이 알려지면서 개똥쑥에 대한 관심이 높아지고 있다. 현재 식약청 기준에서 개똥쑥은 어린 잎만 식용으로 사용할 수 있게 되어있기 때문에 현재 시판되고 있는 환이나 진액 등은 모두 어린 잎으로만 가공되어 시판되고 있지만, 개똥쑥의 뿌리, 잎, 줄기 또한 약용으로써 효과가 있다고 알려지면서 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0006] 아테미시닌은 개똥쑥으로부터 분리된 sesquiterpene trioxane lactone계 화합물로서 활성산소(free radicals) 생성을 통하여 말라리아 기생충을 제거하여 말라리아 감염에 탁월한 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 경구투여나 근육주사로써 사용되고 있다. 또한 톡소포자충(*Toxoplasma gondii*), 주혈흡충(*Schistosoma*), 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*), 사람 거대세포바이러스(Human Cytomegalovirus), 단순포진 바이러스(Herpes simplex viruses), B형 간염, C형 간염 등 다른 감염성 질병에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 아테미시닌의 효능을 높이기 위하여 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin), 아테에테르(Artemether), 아테메테르(Artemether), 아테수네이트(Artisunate) 등 다양한 유도체들의 합성에 관한 연구가 시도되었으며, 이 중 디히드로아테미시닌은 아테미시닌 보다 더욱 강한 항말라리아 효능을 가지고 있으며 아테에테르, 아테메테르 및 아테수네이트의 최종 대사산물로써 알려져 있다(Li QG., et al., *J Pharm Pharmacol.*, 50:173-182 (1998)). 또한, 최근의 연구에서는 아테미시닌 및 디히드로아테미시닌이 폐암, 유방암, 전립선암 등에서 암의 세포사멸(apoptosis)을 유도하고 침윤성(invasion)을 억제시켜 탁월한 항암 효과를 나타낸다는 연구 결과들이 발표되고 있다.

[0007] 이외에도 아테미시닌의 유도체로서 아테미시닌-당지질 복합유도체(artemisinin-glycolipid) 등도 개발되었다.

아테미시닌-당지질 복합유도체는 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)으로부터 분리된 다우몬(daumone)이라고 하는 당지질과 아테미시닌을 결합시켜 제조한 복합 유도체이다. 다우몬은 꼬마선충을 휴면기로 유도하여 노화를 지연시키는 물질로 알려져 있으며, 암의 혈관 신생을 억제한다는 것이 알려져 있다(Jung M., et al., *Eur J Med Chem.*, 44:3120-3129 (2009)). 이러한 아테미시닌-당지질 복합유도체는 아테미시닌이나 다우몬에 비해서 구강암, 폐암, 유방암 등에서 더 높은 항암 효과를 가진다는 것이 보고된 바 있다(Ricci J., et al., *Chem Pharm Bull.*, 59:1471-1475 (2011)).

[0008] 이에 본 발명자들은 천연물질인 개똥쑥 추출물, 오랜 기간 임상에서 말라리아 치료제로서 사용되어 안정성이 확인된 아테미시닌, 또는 이의 유도체 등을 이용하여 부작용 및 독성이 적고, 뼈 손실을 효과적으로 방지할 수 있는 골 질환의 예방 및 치료용 조성물을 개발하고자 하였다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0009] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 개똥쑥 추출물, 아테미시닌, 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0010] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0011] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물, 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0012] 본 명세서에 있어서, "골 질환(bone disease)"은 뼈 내의 파골세포와 조골세포의 불균형에 의해 유발되는 질환을 의미한다. 바람직하게는 암세포의 골 전이에 의해 초래되는 뼈의 손상, 골다공증(osteoporosis), 골연화증(osteomalacia), 섬유성골염(fibrous osteitis), 치주염(periodontitis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 대사성 골질환 등이 있으나 파골세포의 골 흡수에 의해 유발되는 질환이라면 이에 제한되지 않는다.

[0013] 본 명세서에 있어서, "아테미시닌 유도체(Artemisinin derivative)"는 아테미시닌의 일부를 화학적으로 변화시켜서 얻어지는 유사한 화합물을 의미한다. 바람직하게는 디히드로아테미시닌(Dihydroartemisinin), 아테수네이트(Artесunate), 아테메테르(Artemether), 아테에테르(Arteether), 에스엠905(SM905), 아테미시드(Artemiside), 아테미존(Artemisone), 에스엠934(SM934), 아테미시닌-당지질 복합유도체 등을 의미한다(Wanxing EH., et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 142:126-139 (2014)). 그러나 아테미시닌으로부터 얻어지는 유사한 화합물이라면 이에 제한되지 않는다.

[0014] 본 명세서에 있어서, "아테미시닌-당지질 복합유도체"는 아테미시닌과 당지질을 결합시켜 제조한 복합 유도체를 의미한다. 바람직하게는 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)으로부터 분리된 다우몬(daumone)이라고 하는 당지질과 아테미시닌을 결합시켜 제조한 복합 유도체이다. 그러나 이에 제한되지는 않는다.

[0015] 본 발명은 개똥쑥 추출물, 아테미시닌 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 골 질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명에 있어서 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로

할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.

- [0017] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약제적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 유허제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0019] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 유허제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0021] 또한 본 발명은 개똥썩 추출물, 아테미시닌 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 골 질환 개선 및 완화용 식품 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명에 있어서 상기 식품 조성물은, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 사용할 수 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태로 사용할 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 개똥썩 뿌리 추출물, 아테미시닌 또는 이의 유도체의 양은, 일반적으로 본 발명의 식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100mL를 기준으로 0.02 내지 10g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 식품 조성물은 당업계에 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제 등을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 식품 조성물은 필수 성분으로서, 상기 개똥썩 뿌리 추출물, 아테미시닌 또는 이의 유도체 외에 첨가되는 성분에는 특별한 제한은 없으며 통상의 식품과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로 텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100mL당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 약 5 내지 12g이다.
- [0024] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로



이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

**발명의 효과**

[0025] 본 발명에 따른 개똥쑥 추출물, 아테미시닌, 또는 이의 유도체를 유효성분으로 함유하는 조성물은 세포 독성이 낮아 안정적이며, 파골 세포의 형성을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라, 형성된 파골 세포의 골 흡수 기작도 효과적으로 억제할 수 있기 때문에 골 질환 예방 및 치료용 약학 조성물, 골 질환의 개선 및 완화용 식품 조성물 등 다양하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

**도면의 간단한 설명**

[0026] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체 및 졸레드로닉산의 세포 독성 측정 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 개똥쑥 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 세포 독성 측정 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산의 파골세포 형성 억제능 확인 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 개똥쑥 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 파골세포 형성 억제능 확인 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 파골세포 골 흡수 억제능 확인 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 MMP-9 및 MMP-2의 활성 억제능 확인 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 카텡신 K 활성 억제능 확인 실험 결과를 나타낸 도면이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0027] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0028] **실시예**

[0029] **실시예 1: 생쥐 골수 대식세포의 준비**

[0030] 생쥐 골수 대식세포의 준비를 위하여, 3주령의 수컷 ICR 생쥐(중앙실험동물㈜, 대한민국)를 경추 탈골시킨 뒤에 겸좌를 이용하여 뒷다리의 외피를 벗기고, 수술용 가위로 외피가 벗겨진 뒷다리를 절단하여 혈청이 첨가되지 않은 α-MEM(Minimum Essential medium alpha; Gibco, 미국)에 담가두었다. 그리고 핀셋을 이용하여 근육 속의 뼈를 분리하여 새로운 α-MEM에 옮겨 담고, 주사기에 600uL의 α-MEM을 담아 분리된 다리뼈의 중앙 척수 부분에 꽂고 2~3회 분사하여 골수 세포를 적출하였다. 적출된 골수세포는 원심분리를 통하여 상층액을 제거하고 새로운 α-MEM을 섞어 준 후, 분리 배지 히스토파크(Histopaque; Sigma, 미국)를 사용하여 상기 골수세포로부터 골수 대식세포를 분리하였다. 그리고 α-MEM에 1%의 항생-항균 용액(Antibiotic-Antimycotic; Gibco, 미국), 10%의 우태아혈청(fetal bovine serum(FBS); Gibco, 미국), 대식세포-집락 자극 인자(macrophage-colony stimulating factor(M-CSF); R&D system Inc, 미국) 30ng/ml을 첨가한 후, 분리된 생쥐 골수 대식세포를 배양하였다.

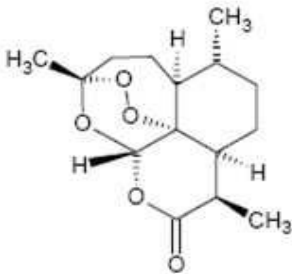
[0031] **실시예 2: 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체 및 졸레드로닉산의 세포 독성 측정**

**실험**

[0032] 아테미시닌(화학식 1), 디히드로아테미시닌(화학식 2), 아테미시닌-당지질 복합유도체(화학식 3) 및 졸레드로닉산(조메타 성분)의 세포 독성을 확인하기 위하여, 실시예 1의 방법으로 준비된 생쥐 골수 대식세포를 이용하여 MTT assay를 실시하였다. 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체는 DMSO(dimethyl sulfoxide; Sigma, 미국)에 용해시키고, 졸레드로닉산은 PBS(phosphate buffered saline; Gibco, 미국)에 용해시킨 후, 각각을 1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 및 30ng/mL의 M-CSF가 첨가된  $\alpha$ -MEM을 이용하여 희석하였다. 아테미시닌은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 및 1 $\mu$ M의 농도가 되도록 희석하였고, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산은 각각 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 및 0.5 $\mu$ M의 농도가 되도록 희석하였다. 그리고 96-웰 플레이트의 각 웰에  $5 \times 10^4$  개의 생쥐 골수 대식세포를 첨가한 후, 희석된 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산이 첨가되어 있는  $\alpha$ -MEM을 각각 200 $\mu$ l씩 첨가하고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 조건인 세포 배양기에서 생쥐 골수 대식세포를 배양하였다. 그리고 이틀마다 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산이 포함된 새로운  $\alpha$ -MEM(1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 30ng/mL의 M-CSF 첨가)으로 교환해 주며 5일간 배양하였다. 그리고 각 웰 당 0.5mg/ml의 농도가 되도록 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide; Sigma, 미국) 용액을 첨가하고, 4시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 배양한 후, PBS로 세척하여 상층액을 완전히 제거하고 DMSO 200 $\mu$ l를 첨가하고 30분 동안 반응시키고 570nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존율은 대조군(배지만 처리한 실험군)의 흡광도에 대한 실험군(아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산을 처리한 각각의 웰)의 흡광도의 백분율로 계산하였다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

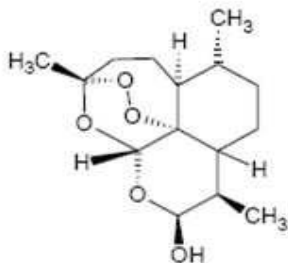
[0033] 도 1에 나타난 바와 같이, 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산은 모두 실험 농도에서 90% 이상의 세포 생존율을 나타냈으며, 유의적인 세포 생존율 억제 효과를 보이지 않는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산 모두 실험 농도에서 골수 대식세포에 독성을 나타내지 않는 것을 확인할 수 있었다.

[0034] [화학식 1]



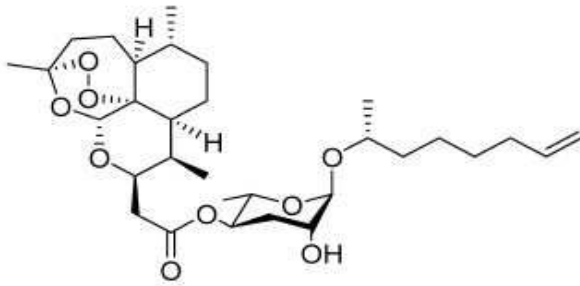
[0035]

[0036] [화학식 2]



[0037]

[0038] [화학식 3]



[0039]

[0040] **실시예 3: 개똥썩 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 세포 독성 측정 실험**

[0041] 개똥썩 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 세포 독성을 확인하기 위하여, 개똥썩 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물을 각각 준비하였다. 각각의 추출물을 획득하기 위하여, 세척된 개똥썩을 잎 및 줄기와 뿌리로 나눈 후, 50℃에서 건조시키고, 분쇄하여 각각의 분말을 제조하였다. 각각의 분말 120g을 가속용매추출장치(ASE(Accelerated Solvent Extractor)-300; DIONEX, 미국)를 사용하여 50℃에서 100% 메탄올로 5분간 2회 반복 추출하고, 추출액은 감압농축장치(SB-1000; EYELA, 일본)를 사용하여 50℃ 이하의 온도에서 농축하여 최종적으로 추출물들을 획득하였다. 준비된 개똥썩 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물은 각각 DMSO에 용해시킨 후, 1%의 항생-항균 용액, 10% FBS 및 30ng/mL의 M-CSF이 첨가된 α-MEM을 이용하여 각각 1, 3, 5, 7, 및 10ug/ml의 농도가 되도록 희석하였다. 그리고 실시예 2와 동일한 방법으로 MTT assay를 실시하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0042] 도 2에 나타난 바와 같이, 개똥썩 뿌리 추출물은 5, 7, 및 10ug/mL의 농도로 처리하였을 때 약 15% 이상 유의성 있게 생존율이 증가하였으며, 개똥썩 잎 및 줄기 추출물은 10ug/mL의 농도로 처리한 경우에도 90% 이상의 세포 생존율을 확인할 수 있었다. 상기 결과를 통하여, 개똥썩 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물 모두 실험 농도에서 골수 대식세포에 독성을 나타내지 않는 것을 확인할 수 있었다.

[0043] **실시예 4: 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산의 파골세포 형성 억제능 확인 실험**

[0044] 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산이 RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)에 의해 유도된 파골세포 형성을 억제하는지 확인하기 위하여, "Park EK. *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 325(4):1472-1480 (2004)"에 기재된 방법으로 파골세포 형성 억제능 확인 실험을 실시하였다. 그리고 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산 용액은 각각 실시예 2와 동일한 방법으로 준비하였다. 96-웰 플레이트의 각 웰에 실시예 1의 방법으로 준비된 생쥐 골수 대식세포를 5X10<sup>4</sup> 개씩 첨가한 후, 희석된 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산이 첨가되어 있는 α-MEM(1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 30ng/mL의 M-CSF, 100ng/mL의 RANKL 첨가)을 각각 200uL씩 첨가하고 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 조건인 세포 배양기에서 생쥐 골수 대식세포를 배양하였다. 그리고 이틀마다 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산이 포함된 새로운 α-MEM(1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 30ng/mL의 M-CSF, 100ng/mL의 RANKL 첨가)으로 교환해 주며 5일간 배양하였다. 음성 대조군으로는 1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 및 30ng/mL의 M-CSF가 첨가된 α-MEM을 사용하여 세포를 배양하였고, 양성 대조군으로는 1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 30ng/mL의 M-CSF, 및 100ng/mL의 RANKL이 첨가된 α-MEM을 사용하여 세포를 배양하였다. 그리고 TRAP 분석 키트(tartrate resistant acid phosphatase assay kit; Sigma, 미국)를 사용하여 다핵의 파골세포를 염색하였고, 핵이 3개 이상인 파골세포를 광학 현미경을 이용하여 카운팅하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[0045] 도 3에 나타난 바와 같이, 100ng/mL의 RANKL을 처리한 양성 대조군의 경우에는 파골세포의 수가 확연히 증가되었으며, 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체, 졸레드로닉산을 각각 처리한 경우에는 파골세포의 형성이 농도에 따라 감소되는 것을 확인할 수 있었다. 0.5uM의 아테미시닌을 처리한 경우에는

28%, 1 $\mu$ M의 아테미시닌을 처리한 경우에는 69%의 파골세포 형성이 억제되었으며, 디히드로아테미시닌은 0.4 $\mu$ M 농도에서 파골세포가 거의 형성이 되지 않았으며, 아테미시닌-당지질 복합유도체는 0.3 $\mu$ M 농도에서 파골세포가 거의 형성이 되지 않은 것을 확인하였다. 졸레트로닉산은 0.3 $\mu$ M을 처리한 경우에 47%의 파골세포 형성이 억제되었다. 상기 결과를 통하여, 디히드로아테미시닌 및 아테미시닌-당지질 복합유도체는 기존의 비스포스포네이트 계열인 졸레트로닉산과 비교하여 더 강한 파골세포 형성 억제능을 가지고 있는 것을 확인하였으며, 이를 통하여 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체를 파골세포 형성에 의해 야기되는 질병에 사용 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.

**실시예 5: 개똥쭉 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 파골세포 형성 억제능 확인 실험**

개똥쭉 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물의 파골세포 형성 억제 효능을 확인하기 위하여, 실시예 3과 동일한 방법으로 개똥쭉 뿌리 추출물과 잎 및 줄기 추출물 용액을 준비하였다. 그리고 실시예 4와 동일한 방법으로 파골세포 형성 억제능 확인 실험을 실시하였다. 그 결과는 도 4에 나타내었다.

도 4에 나타난 바와 같이, 개똥쭉 뿌리 추출물을 처리한 경우 농도에 따라 파골세포 형성이 억제되었으며, 7 $\mu$ g/mL의 농도에서는 73%, 10 $\mu$ g/mL의 농도에서는 98%의 파골세포 형성이 억제되었다. 반면 개똥쭉 잎 및 줄기 추출물을 처리한 경우에는 10 $\mu$ g/mL의 농도에서 약 10%의 파골세포 형성만이 억제되었다. 상기 결과를 통하여, 개똥쭉 뿌리 추출물을 파골세포 형성에 의해 야기되는 질병에 사용 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.

**실시예 6: 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 파골세포 골 흡수 억제능 확인 실험**

아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체가 파골세포의 골 흡수 기능을 억제하는지 확인하기 위하여, "Myung Hee Kim. *J Cell Physiol.* 221:618-628 (2009)"에 기재된 방법으로 파골세포 골 흡수 억제능 확인 실험을 실시하였다. 인산칼슘(calcium phosphate)으로 코팅되어 있는 96-웰 플레이트의 각 웰에 실시예 1의 방법으로 준비된 생쥐 골수 대식세포를 5X10<sup>4</sup> 개씩 첨가한 후,  $\alpha$ -MEM(1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 30ng/mL의 M-CSF, 100ng/mL의 RANKL 첨가)을 각각 200 $\mu$ l씩 첨가하고 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 조건인 세포 배양기에서 생쥐 골수 대식세포를 배양하였다. 그리고 이틀마다 새로운 배지로 교환해 주며 6일간 배양하였다. 음성 대조군으로는 1%의 항생-항균 용액, 10% FBS, 및 30ng/mL의 M-CSF가 첨가된  $\alpha$ -MEM을 사용하여 세포를 배양하였다. 파골세포의 형성을 확인한 후에 실시예 4와 동일한 방법으로 준비된 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체가 첨가된 배지를 이용하여 이틀마다 새로운 배지로 교환해 주며 7일간 추가 배양하였다. 그리고 기질금속단백질분해효소(matrix metalloprotease, MMP) 및 카텡신 K(Cathepsin K)의 활성을 측정하기 위하여 배양액을 따로 수거하고, 세포에는 차아염소산나트륨(sodium hypochlorite) 용액을 첨가하여 5분간 반응시킨 후, 첨가된 차아염소산나트륨 용액을 완전히 제거하고 3차 증류수로 두 번 세척하여 파골세포에 의하여 형성된 골 흡수 구멍(resorption pit)을 광학현미경으로 관찰하였다. 그 결과는 도 5에 나타내었다.

도 5에 나타난 바와 같이, RANKL을 처리하고 배양한 양성 대조군의 경우에는 음성 대조군과 비교하여 흡수 구멍의 생성이 현저히 증가하였으며, 0.5 및 1 $\mu$ M의 아테미시닌을 처리한 경우와 디히드로아테미시닌 0.1 및 0.2 $\mu$ M을 처리한 경우에도 흡수 구멍 생성이 거의 억제되지 않았다. 그러나 아테미시닌-당지질 복합유도체를 처리한 경우에는 0.1 및 0.2 $\mu$ M의 농도에서 흡수 구멍의 생성이 확연히 억제되는 것을 확인하였다.

상기 결과들을 통하여, 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체는 모두 파골세포의 형성을 억제하므로 최종적으로는 파골세포에 의한 골 흡수를 억제할 수 있지만, 아테미시닌-당지질 복합 유도체는 파골세포의 형성뿐만 아니라 형성된 파골세포에 의한 골 흡수도 억제하는 것을 확인할 수 있었다.

**실시예 7: 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 MMP-9 및 MMP-2의 활성 억제능 확인 실험**

파골세포는 기질금속단백질분해효소(matrix metalloprotease, MMP) 및 카텡신 K(Cathepsin K)를 분비하여 골 기질의 유기성분을 분해함으로써 골 흡수를 야기시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체가 파골세포에서 분비하는 대표적인 기질금속단백질분해효소인 MMP-9 및

MMP-2의 활성을 억제하여 골 흡수를 억제하는지 확인하기 위하여, 실시예 6의 방법으로 수거한 배양액을 원심분리하여 불순물이 제거된 상층액을 획득하고, 이를 이용하여 젤라틴 자이모그래피(gelatin zymography)를 실시하였다. 젤라틴 자이모그래피를 실시하기 위하여 5% 젤라틴이 첨가된 10% sodium dodecyl sulfate(SDS)-폴리아크릴아마이드 겔을 준비하였고, 상기 상층액 내의 단백질량을 BSA protein assay 방법을 통해 측정 후 단백질의 양이 30ug이 되도록 보정하였다. 그리고 보정된 값의 상층액과 sample dye를 혼합한 뒤 준비된 혼합액 20uL를 폴리아크릴아마이드 겔에 로딩하고 120V에서 전기 영동하였다. 전기영동이 종료된 후, 폴리아크릴아마이드 겔을 세척용 버퍼로 세척한 뒤, 반응용 버퍼에 담가 37℃, 50rpm 조건하의 항온수조기에서 24시간동안 반응시키고, 다시 폴리아크릴아마이드 겔을 세척한 뒤 쿠마지 블루(commassie blue) 용액을 이용하여 1시간 동안 염색하고, 탈색 용액을 이용하여 30분씩 2회 탈색하여 MMP에 의한 젤라틴 분해 활성(염색이 제거된 하얀색 밴드)을 측정하였다. 그 결과는 도 6에 나타내었다.

[0055] 도 6에 나타난 바와 같이, RANKL을 처리하고 배양한 양성 대조군의 경우에는 음성 대조군과 비교하여 MMP-9의 활성은 현저히 증가하였지만, MMP-2의 활성에는 큰 영향을 주지 않는 것을 확인할 수 있었다. 또한, RANKL과 함께 아테미시닌 또는 디히드로아테미시닌을 처리한 경우에는 배양액 내의 MMP-9의 활성이 억제되지 않았지만, 아테미시닌-당지질 복합유도체를 함께 처리한 경우에는 활성화 및 비활성화 상태의 MMP-9의 활성이 모두 억제되었다. 상기 결과들을 통하여, 파골세포의 골 흡수에서 가장 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 알려져 있는 MMP-9의 분비가 아테미시닌-당지질 복합유도체에 의하여 현저히 억제되는 것을 확인할 수 있었으며, 이를 통하여 아테미시닌-당지질 복합체는 MMP-9의 분비를 억제하여 형성된 파골세포에 의한 골 흡수도 억제하는 것을 확인할 수 있었다.

[0056] **실시예 8: 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체의 카텡신 K 활성 억제능 확인 실험**

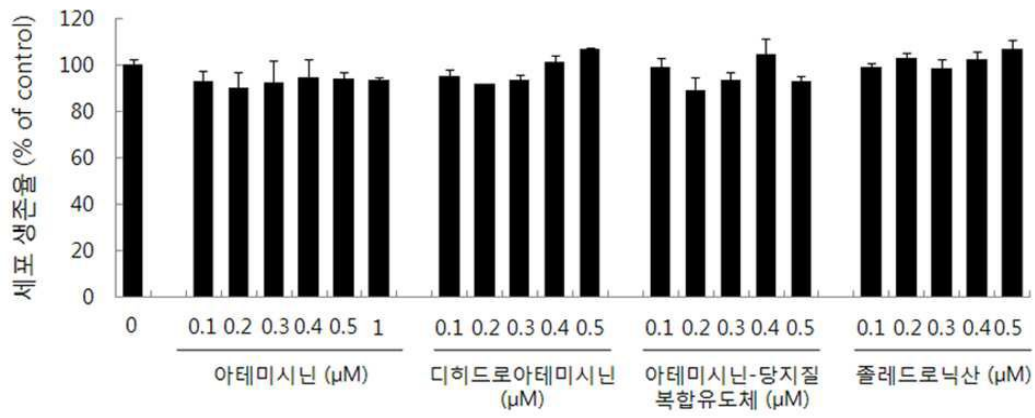
[0057] 아테미시닌, 디히드로아테미시닌, 아테미시닌-당지질 복합유도체가 카텡신 K의 활성을 억제하는지 확인하기 위하여, 실시예 6의 방법으로 수거한 배양액을 원심분리하여 불순물이 제거된 상층액을 획득하고, Sensizyme Cathepsin K activity assay kit(Sigma-Aldrich, 미국)를 이용하여 상기 상층액 내의 카텡신 K 활성을 측정하였다. 카텡신 K 항체가 붙어있는 96-웰 플레이트에 상기 상층액과 카텡신 K 스탠다드를 각각 첨가하고 상온에서 1시간 동안 반응시킨 후, 세척용 버퍼를 이용하여 상층액을 깨끗이 제거하고 반응용 시약(eaction mixture)을 첨가하여 37℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 그리고 405nm에서 흡광도를 측정하여 Cathepsin K standard curve를 도출하고 이를 이용하여 카텡신 K의 활성을 측정하였다. 그 결과는 도 7에 나타내었다.

[0058] 도 7에 나타난 바와 같이, RANKL을 처리하고 배양한 양성 대조군의 경우에는 음성 대조군과 비교하여 카텡신 K의 활성이 현저히 증가되었으며, RANKL과 함께 아테미시닌 또는 디히드로아테미시닌을 처리한 경우에는 배양액 내의 카텡신 K 활성에 큰 차이를 보이지 않는 것을 확인하였다. 그러나 RANKL과 함께 아테미시닌-당지질 복합유도체 0.1uM을 처리한 경우에는 카텡신 K의 활성이 양성 대조군과 비교하여 36% 억제되었으며, 0.2uM을 처리한 경우에는 카텡신 K의 활성이 47% 억제되는 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여, 아테미시닌-당지질 복합 유도체는 파골세포의 카텡신 K 분비를 현저히 억제하여 형성된 파골세포에 의한 골 흡수도 억제하는 것을 확인할 수 있었으며, 또한 아테미시닌-당지질 복합 유도체는 파골세포의 형성뿐만 아니라 형성된 파골세포에 의한 골 흡수도 억제할 수 있기 때문에 동일한 농도에서 아테미시닌 또는 디히드로아테미시닌보다 파골세포에 의한 골 흡수를 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

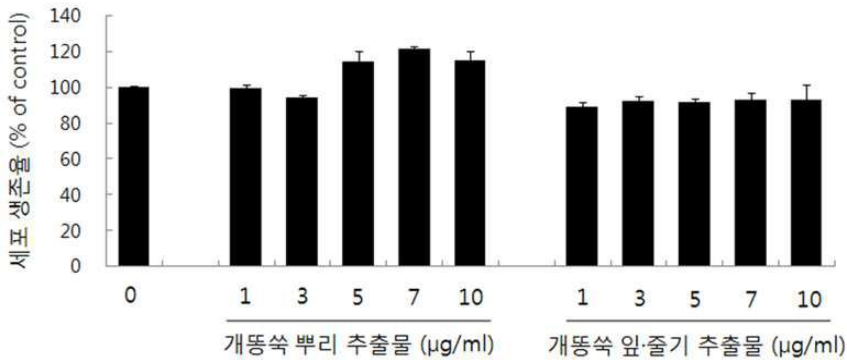
[0059] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

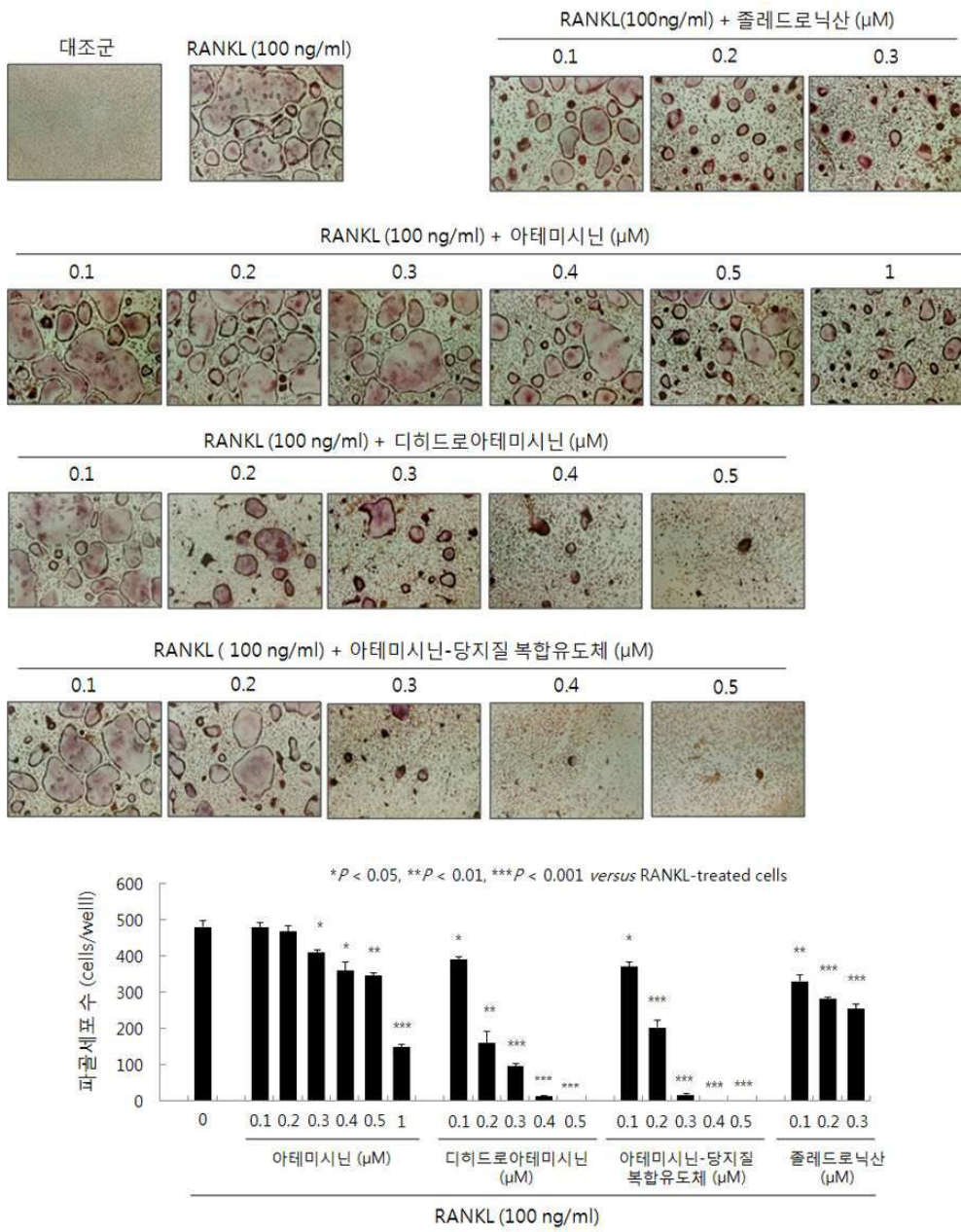
도면1



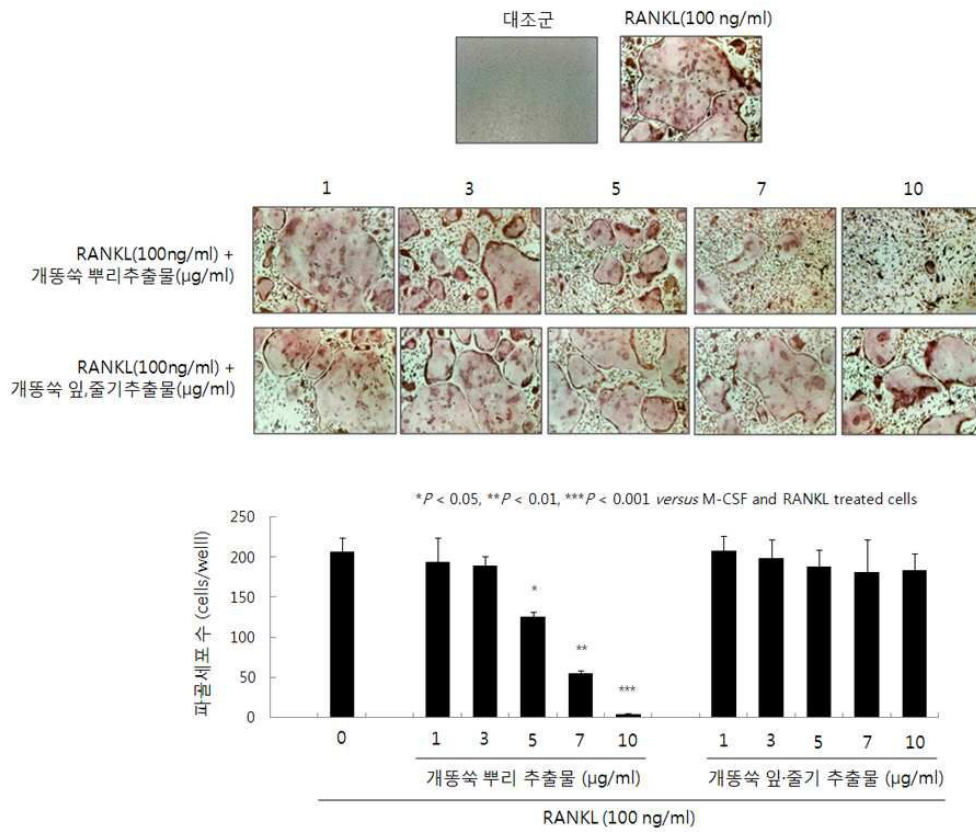
도면2



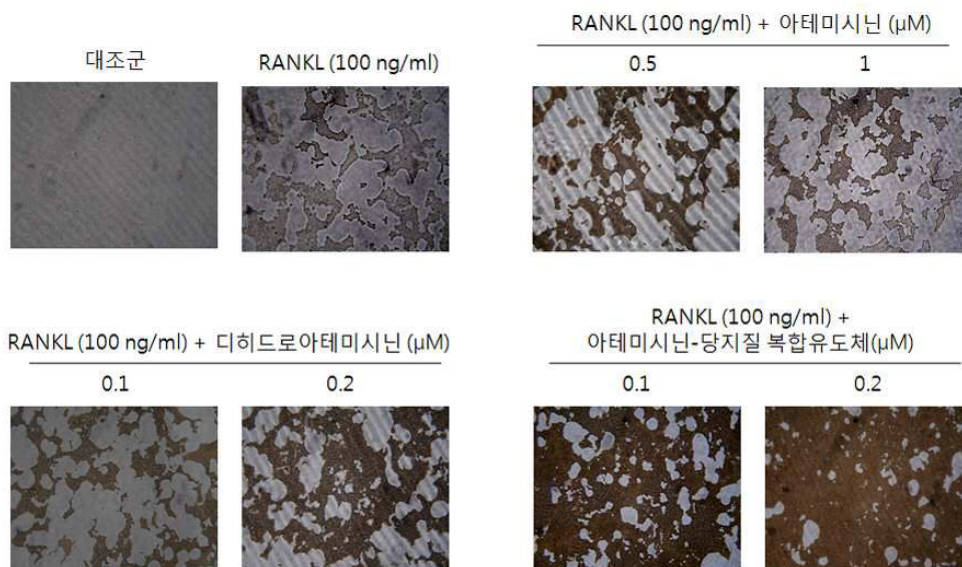
도면3



도면4

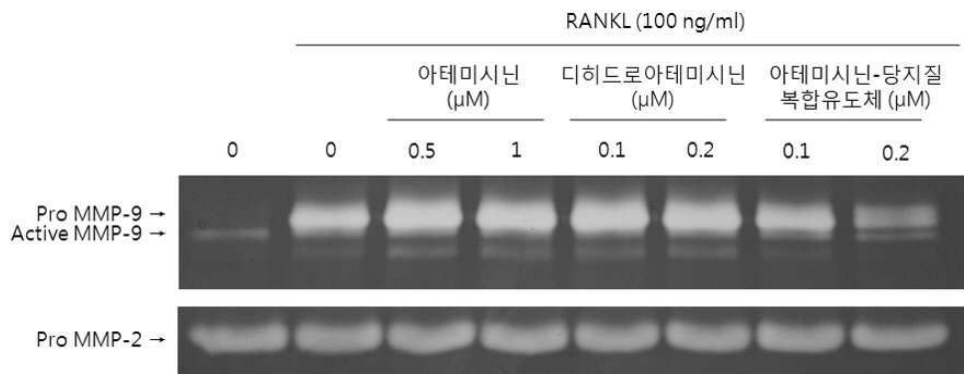


도면5





도면6



도면7

