



# 복분자 추출물을 이용한 저밀도 지단백 수용체 증가용 조성물 및 이의 용도

한약연구부 / 송광훈 / 책임연구원

2019. 12. 10(화)

## - 목 차 -

- I 연구자 소개
- II 기술 개요
- III 기술 특징/장점
- IV 기술완성도/실험(실증) 결과
- V 적용분야 및 시장
- VI 산업동향
- VII 기대효과



# I. 연구자 소개

## 소속 및 주력 연구분야

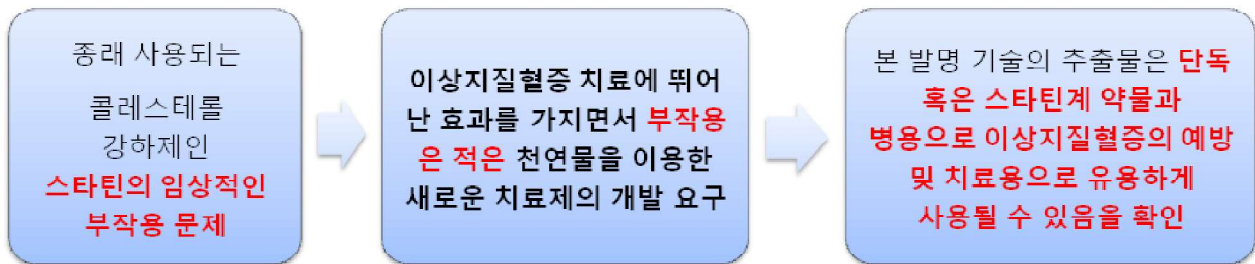
성명	직급	전공	연구분야
송광훈	책임연구원	분자내분비학	천연물 의약품 및 건강기능식품 개발

## 주요연구이력

연번	연도	제목·내용	비고
1	2019	00000을 유효성분으로 함유하는 남성 호르몬 의주성 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물	특허
2	2018	000의 피부건강증진용 조성물	특허
3	2017	백편두 추출물을 유효성분으로 함유하는 숙취해소 및 알코올성 위장질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물	특허
4	2016	백편두 추출물을 포함하는 비알코올성 지방간의 예방 또는 치료용 조성물	특허
5	2015	지밀도지단백수용체 증가 유도용 조성물	특허
6	2018	Anti-Obesity Activities of Chikusetsusaponin IVa and Dolichos lablab L. Seeds	논문
7	2018	<b>Black Raspberry Extract Enhances LDL Uptake in HepG2 Cells by Suppressing PCSK9 Expression to Upregulate LDLR Expression.</b>	논문
8	2017	Therapeutic properties of Scutellaria baicalensis in db/db mice evaluated using Connectivity Map and network pharmacology	논문
9	2016	Water extract of <i>Dolichos lablab</i> Linne attenuate hepatic lipid accumulation in a cellular non-alcoholic fatty liver disease model	논문
10	2014	Effects of apolipoprotein A5 haplotypes on the ratio of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and the risk for metabolic syndrome in Koreans	논문
11	2014	Sho-saiko-to, a traditional herbal medicine, regulates gene expression and biological function by way of microRNAs in primary mouse hepatocytes	논문

# II. 기술 개요

## 1) 개발 배경



## 2) 기술의 시장 동향

### (1) 이상지질혈증 치료제 시장 전망

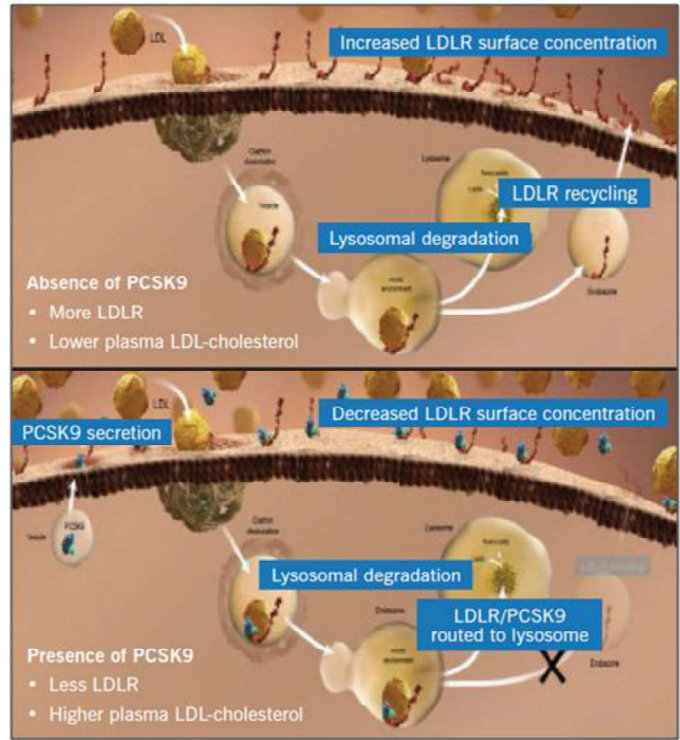
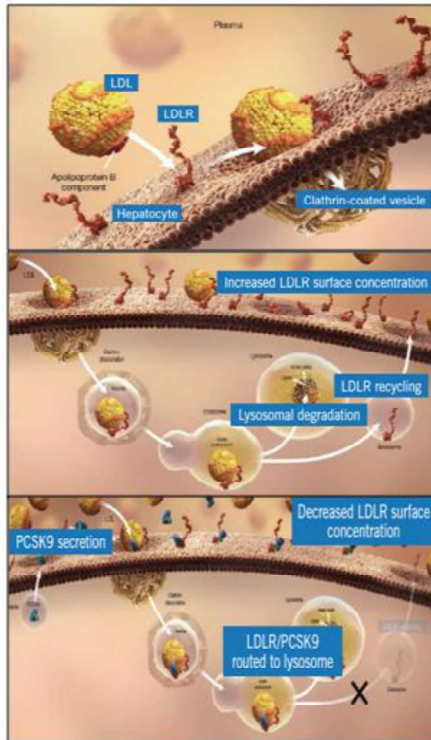
- 국내 이상지질혈증 치료제 시장은 약 6000억원 규모이며, 스타틴 계열의 약제가 80% 정도로 시장을 차지함
- 이상지질혈증 치료제 시장은 매년 10% 정도 성장하는 유일한 마켓임
- 스타틴의 효능을 향상시키기 위한 복합제 개발이 **급속도로 증가** 할 예정
- **PCSK9 표적의 새로운 콜레스테롤 치료제 '레파타(Repatha, evolocumab)'가 2015년 유럽과 미국에서 승인됨**

### (2) 천연물 치료제 시장 규모

- 세계 의약품 시장 중 천연물 관련 시장은 6.17%로 세계 천연물 관련 의약품 시장은 약 20억달러 수준에 이르고 있으며, 연간 9%의 성장률로 성장하고 있음
- 2012년도 의약, 천연물관련, Nutraceutical 국내시장규모를 비교해 보면 천연물 관련시장의 경우 약 5,280억원으로 추정됨

## Ⅱ. 기술 개요

### 3) 기술적 배경



## Ⅲ. 기술 특징/장점

#### ◦ 혁신성

- 임상 성공률을 높이기 위해서는 **좋은 타겟 선정**이 필수이며, 혁신 타겟을 발굴해서 수도해 나가는 생물학적 지능이 중요함
- PCSK9은 중개연구와 인체생물학이 뒷받침되는 좋은 타겟으로 동물실험과 실제 환자에서 효과를 검증 했기 때문에 임상에서 성공확률이 보다 높고, **LDL이라는 좋은 바이오마커**를 통해서 임상에서도 그 효과를 가늠할 수 있어, **효과가 없으면 저렴하고 신속하게 실패(fail fast fail cheap)할 수 있는 장점**이 있음

#### ◦ 기술수명

- 합성신약 개발로 등록되는 특허의 경우 보호 기간이 20년이지만, 일반적으로 임상 등의 기간을 고려하면 7년에서 12년 정도 독점 판매 기간이 주어지지만, 본 기술은 천연물인 한약재를 기반으로 하고 있어 경험적 안정성이 확보되어 있으므로 개발기간의 단축을 통한 기술수명의 확대 가능

#### ◦ 파급성

- 의약품, 병용의약품, 동물의약품 등으로 적용 가능함

#### ◦ 차별성

- Antibody를 이용한 PCSK9 억제제는 고가의 단점이, siRNA기반 PCSK9 억제제는 off-target effects를 배제하지 못하는 단점이 있으나, **본 기술은 천연물 한약재의 장점인 MCMT이 가능하고 제품의 생산단가가 경제적임**

## IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

2019년 한국한의학연구원  
사업화 유망기술 설명회

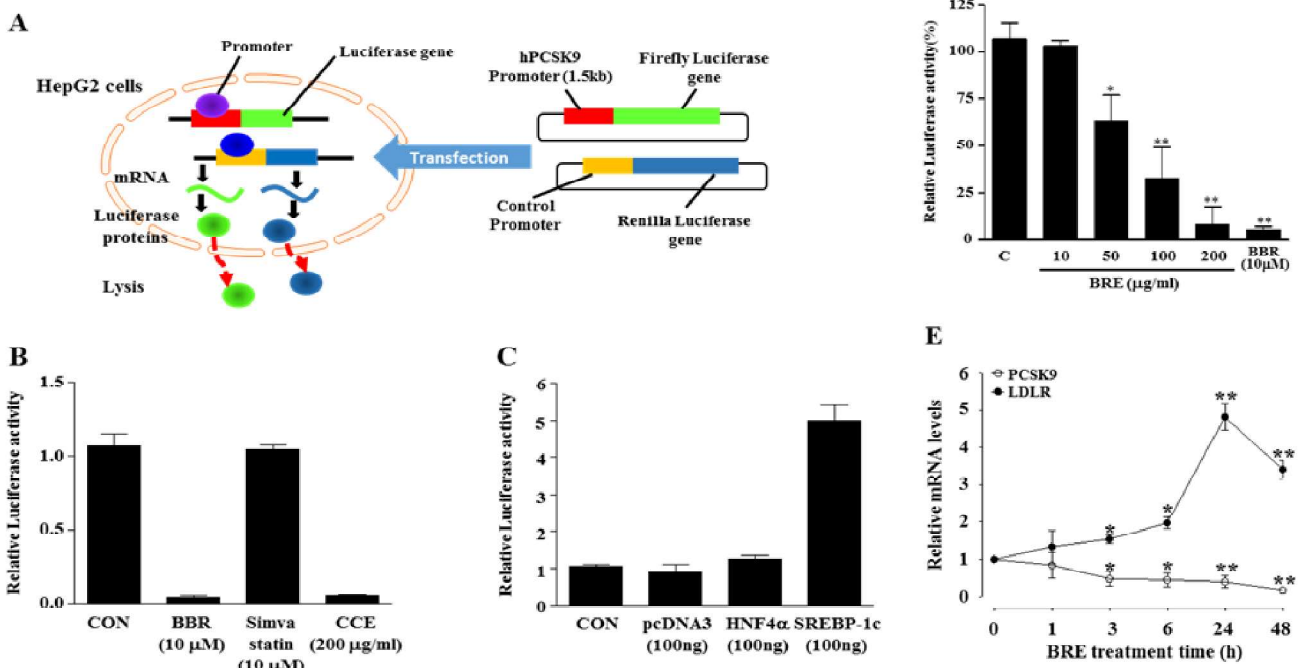
### ❖ 보유기술의 개발상태

- ✓ Reporter assay를 통해 PCSK9 promoter 활성을 억제하는 효과 확인
- ✓ 간세포에서 PCSK9 유전자 발현 억제 확인
- ✓ 간세포에서 PCSK9 분비 억제 확인
- ✓ 간세포에서 저밀도지단백 수용체의 발현 증가 확인
- ✓ 간세포내로의 저밀도지단백-콜레스테롤의 유입 증가 확인
- ✓ 콜레스테롤 합성 유전자 발현 및 단백질의 활성 억제 확인
- ✓ 세포내 신호전달체계 분석 및 PCSK9 발현억제 기전 확인

## IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

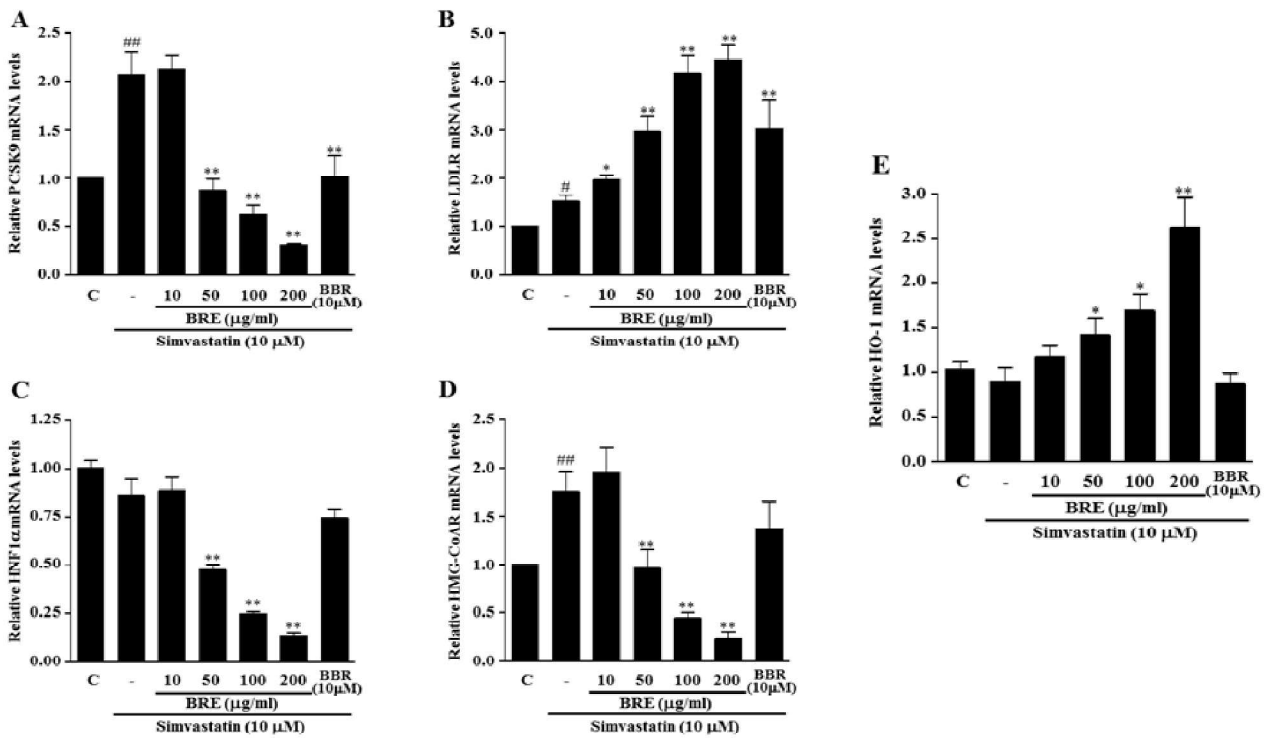
2019년 한국한의학연구원  
사업화 유망기술 설명회

### ☞ Human PCSK9 promoter 활성을 억제 후보소재 발굴



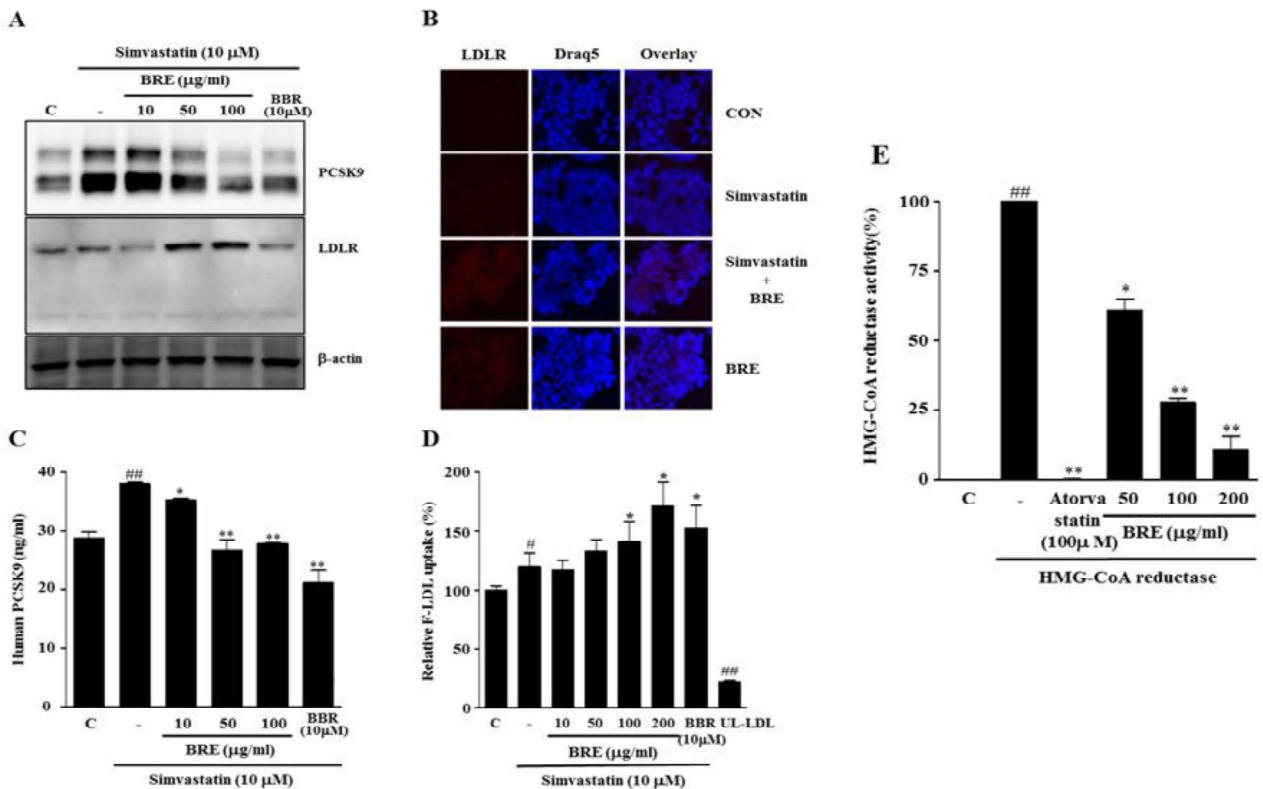
## IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

### PCSK9와 LDLR mRNA 발현 조절 (Q-PCR)



## IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

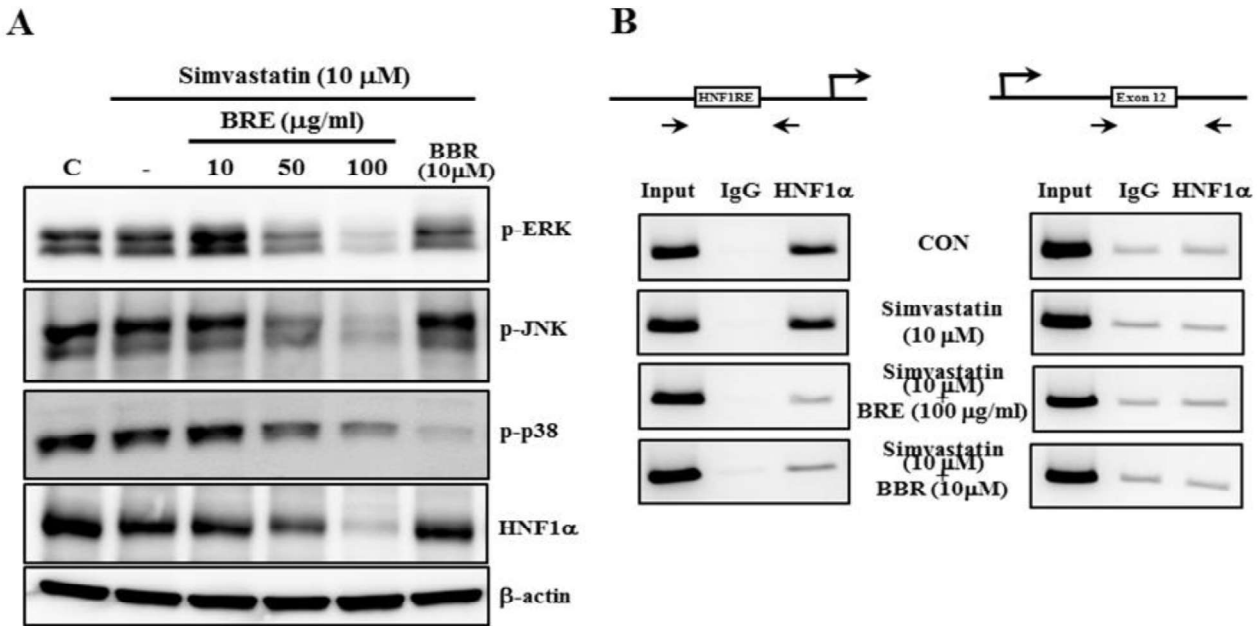
### PCSK9와 LDLR 단백질 발현 조절



# IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

2019년 한국한의학연구원  
사업화 유망기술 설명회

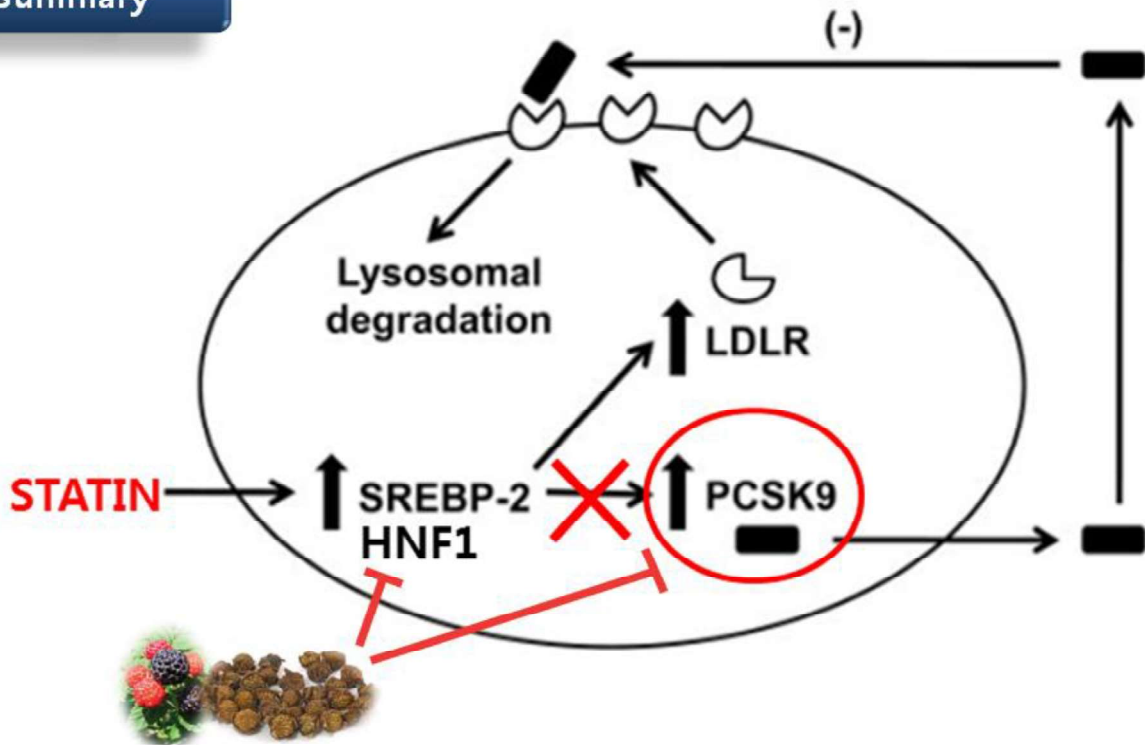
## 세포 신호전달 체계/ChIP



# IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

2019년 한국한의학연구원  
사업화 유망기술 설명회

## Summary

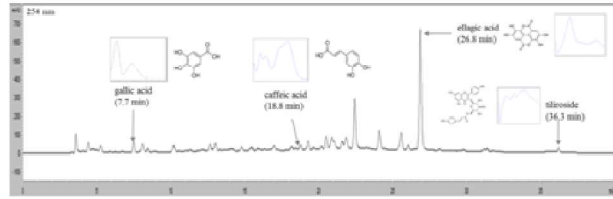


# IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

2019년 한국한의학회연구원  
사업화 유망기술 설명회

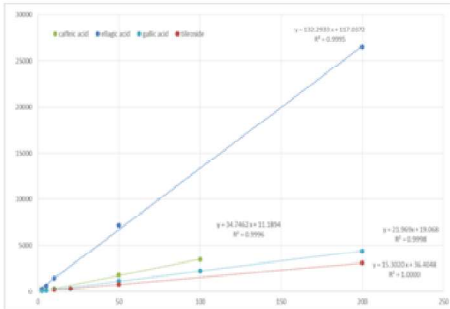
## A. Target compounds profiling

- 복분자 구성성분 4종의 피크 머무름 시간
- Gallic acid 7.7분
- Caffeic acid 18.8분
- Ellagic acid 26.8분
- Tiliroside 36.3분 검출
- DAD를 이용하여 표준품과 흡수파장으로 성분 확인



<Separation of a standard mixture in BRE water extract by reversed-phase HPLC with spectrophotometric detection at 254nm>

## B. 표준성분의 직선성 확인



## C. 복분자 열수추출물의 구성성분 4종의 함량분석 결과

Compound	Lot1			Lot2		
	Content (ug/mg)	SD	CV	Content (ug/mg)	SD	CV
Gallic acid	3.506	0.1372	3.9143	2.819	0.0512	1.815
Caffeic acid	0.622	0.0244	3.9318	1.025	0.0017	0.169
Ellagic acid	4.295	0.1592	3.7079	4.993	0.0651	1.303
Tiliroside	0.629	0.0598	9.5161	3.787	0.0386	1.018

## ▶ 복분자 추출물의 Sprague-Dawley (SD) rat를 이용한 단회 경구투여 독성시험(GLP)

- 암수 2,000 mg/kg 투여군에서 사망례는 관찰되지 않음
- 일반증상, 체중 및 부검에서 시험물질 투여에 의한 영향은 인정되지 않음
- 치사량은 암수 모두 2,000 mg/kg를 상회하는 것으로 판단됨

# IV. 기술완성도/실험(실증) 결과

2019년 한국한의학회연구원  
사업화 유망기술 설명회

## ❖ 산업재산권 현황

발명의 명칭	복분자 추출물을 유효성분으로 함유하는 PCSK9 유전자의 발현 억제를 통한 저밀도 지단백 수용체 증가용 조성물 및 이의 용도		
출원번호	10-2015-0065355	출원일자	2015.05.11.
등록번호	10-1881146	등록일자	2018.07.17.



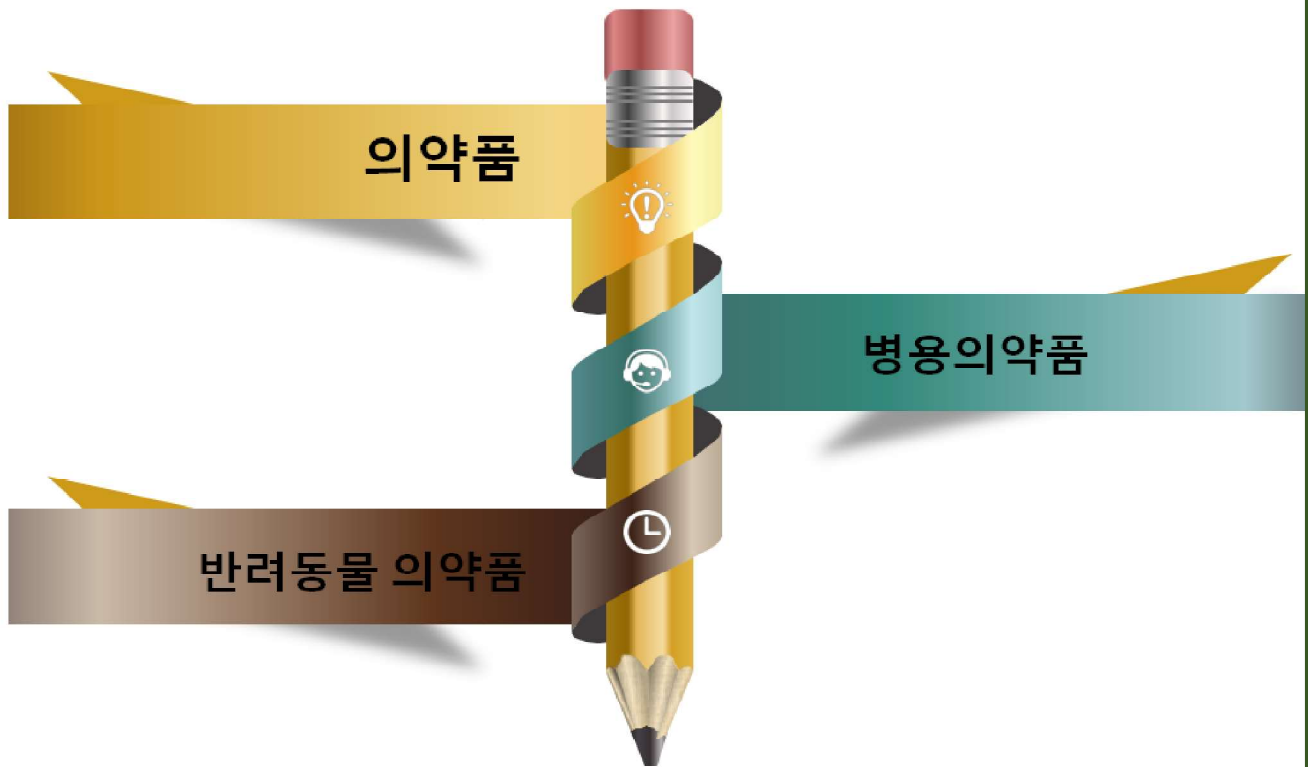
▶ 청구항 1  
스타틴계 화합물 및 복분자 에탄올 또는 물 추출물을 유효성분으로 함유하는 PCSK9 유전자의 과발현에 의한 고콜레스테롤혈증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

▶ 청구항 2  
삭제

▶ 청구항 3  
제1항에 있어서, 상기 스타틴계 화합물은 심바스타틴(simvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 로바스타틴(lovastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin) 및 메바스타틴(mevastatin) 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 PCSK9 유전자의 과발현에 의한 고콜레스테롤혈증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

▶ 청구항 4  
제1항에 있어서, 상기 유효성분 이외에 추가로 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 PCSK9 유전자의 과발현에 의한 고콜레스테롤혈증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

## V. 적용분야



## VI. 산업동향

- 이상지질혈증, 동맥경화 치료제는 주로 스타틴(statin) 계열이며, 치료 효과를 위해 고용량 복합 처방이 필요하고, 고용량에서의 부작용 사례가 보고되고 있음
- PCSK9 inhibitor 개발이 중요한 이유는 스타틴 계열의 약물이 역설적으로 PCSK9의 발현을 증가시킬 수 있다는 부작용이 보고되었기 때문임
- 스타틴 요법을 비롯한 표준치료에 PCSK9 inhibitor를 병용하면, 스타틴에 의한 PCSK9의 발현 증가를 제어함으로써, 혈중 콜레스테롤 농도를 효과적으로 감소시킬 수 있으므로, 관상동맥질환으로 인한 심장병의 발병률을 줄일 수 있는 고콜레스테롤혈증의 치료 표적으로서 매우 중요한 단백질로 판단되고 있음
- 현재 승인을 앞둔 3개 PCSK9 inhibitor는 단일클론 항체(mAbs)로 가격, 정기 주사제의 수용여부, 안전성 등 약물에 대해 많은 불확실성이 있지만 개발될 경우 경제적 부가가치를 창출할 수 있음
- 후속 대형 제약회사들도 340억 달러 규모의 콜레스테롤 시장의 점유를 위해 PCSK9 inhibitor의 개발 경쟁을 하고 있음
- 본 개발 기술과 같은 한약재로서 효능 및 안전성이 확보된 소재를 활용하여 약리 유효성과 기전이 확보될 경우 시장 개척에 큰 파급효과를 가져올 것임



## VII. 기대효과

- 본 연구결과는 단독 혹은 스타틴계 약물과 병용으로 PCSK9 유전자의 발현을 감소시키거나, 저밀도 지단백수용체 (LDLR)를 증가시키는 것을 특징으로 하는 고콜레스테롤혈증의 예방 또는 치료용 조성물 등을 제공할 수 있음
- 본 발명의 저밀도 지단백수용체(LDLR) 증가용 조성물은 의약품, 병용의약품, 동물의약품 등으로 제품화될 수 있음
- 이상지질혈증의 예방과 제어물질 발굴을 위한 PCSK9 표적분자 제어 선도물질 탐색과 약효검증을 통해 유전자 조절분야, 세포신호 전달체계에 대한 연구 및 신물질 분리·합성 등 제약 분야에도 기여할 것으로 기대됨
- 고콜레스테롤혈증 평가 model 확립 및 작용기전 규명을 통한 이상지질혈증 개선 건강기능식품, 약용식품 (Pharmafood) 및 nutraceutical food 개발을 위한 산업기반 기술 구축에 활용 가능
- 분자기전에 기초한 표적분자 발굴 시험을 통한 고콜레스테롤혈증을 예방하거나 억제할 수 있는 기능성 소재개발에 관련 기술을 응용하여 기능성 식품 소재 및 치료제 개발에 근거자료 활용

감사합니다.

# 천연 추출물을 이용한 대사성 질환 예방용 조성물



- 이름 : 송광훈
- 소속 : 한약연구부
- 연구분야 : 분자내분비학



적용분야 : 대사성 질환 치료제

거래유형

라이선스

기술가격

별도 협의

## 기술개요

- 본 기술은 천연물인 복분자 추출물을 이용하여 스타틴계 화합물에 의해 증가된 PCSK9 유전자의 발현을 감소시키거나 저밀도 지단백 수용체(LDLR)를 증가시키기 위한 약학 조성물이다.
- 혈중 콜레스테롤 수치를 감소시켜 비만, 고혈압, 심혈관 질환 등의 예방이나 개선에 도움을 줄 수 있다.

## 기술의 필요성

- 현대인들의 바쁜 일상과 나쁜 식습관 등으로 인해 성인병 환자가 매년 큰 폭으로 증가하고 있는 추세
- 성인병은 대부분 심혈관 질환으로 이어지게 되어 사망에 이를 수 있으나 관리나 치료에 소홀하여 병을 키우는 경우가 많음

## 기존 기술 대비 장점 및 비교 우위성

### 기존기술 한계

- ☑ 식이요법의 한계
  - ❖ 가장 접근이 쉬운 민간요법이나 엄격한 관리와 실시가 필요하며 일정 수준이상
- ☑ 재료이용의 한계
  - ❖ 복분자의 경우 전문 의약품의 소재로 활용되기보단 일종의 건기식, 특히 남성 활력제나 담금주 등으로만 활용되어옴

### 본 기술의 우위성

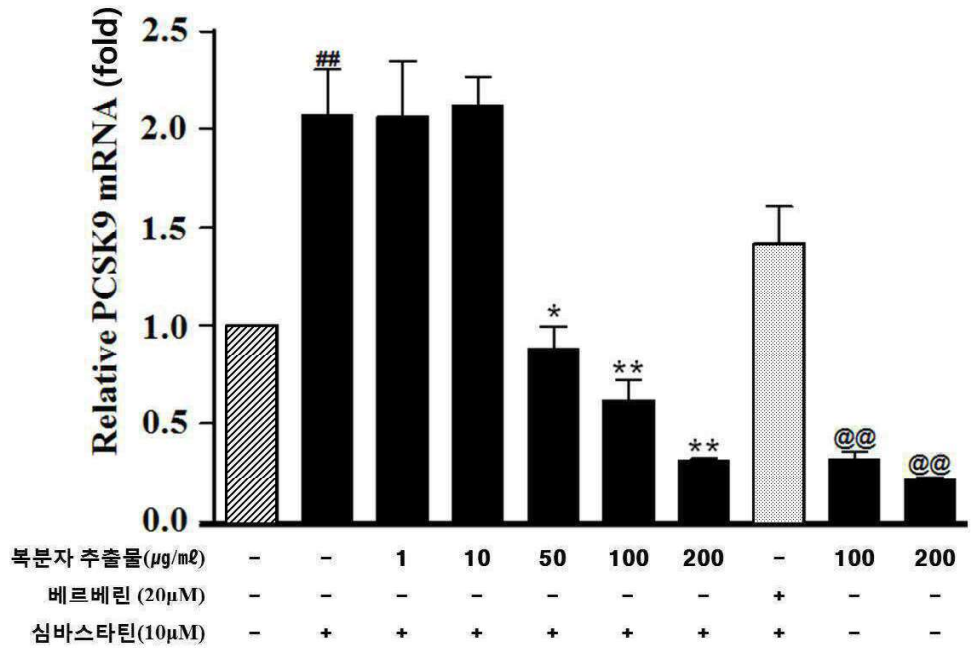
- ☑ 천연 추출물을 이용하여 인체 유해성 최소화 및 완화
- ☑ 스타틴계 화합물에 의해 증가된 PCSK9 유전자의 발현을 현저히 억제
- ☑ 콜레스테롤 혈중 수치를 낮추어 각종 대사성 질환에 대한 개선, 치료 가능

## 구현방법

복분자 추출물을 이용한 저밀도 지단백 수용체 증가용 조성물은 아래와 같이 구현됨

- 저급 알코올, 물, 에탄올 등을 혼합한 추출용매로 복분자 추출
- 추출 용액을 여과한 후 동결건조
- 경구, 비경구 등으로 최종 제형화

## 대표도면



[본 기술의 실시예에 따른 PCSK9 유전자의 mRNA 발현량 확인]

## 기술완성도



TRL 5 : 연구실 규모의 배양/물질규명 완료

## 지식재산권 현황

No.	특허번호	특허명
1	10-1881146	복분자 추출물을 유효성분으로 함유하는 PCSK9 유전자의 발현 억제를 통한 저밀도 지단백 수용체 증가용 조성물 및 이의 용도

## 기술동향

- 최근 바쁜 현대인들이 일상을 소화하면서 건강에 대한 경각심이 다소 낮아지고 있고 불규칙하고 나쁜 식습관 등으로 인하여 성인병 발병률이 급증하고 있음
- 이러한 성인병 예방을 위해 건강기능식품 등으로 제조된 포, 겔, 기타 음용 등으로 제조되어 시중에 다양하게 유통 및 제품이 출시되고 있으나 현실적으로 도움을 크게 주지 못하고 있으며 한계가 있음
- 국내 주요 제약사나 대학, 연구원 등은 화학적 조성물보다 천연물에 대해서 해답을 찾고자 하는 움직임이 있으며 실제로 관련 지재권 수가 매년 증가하고 있음

## 시장규모

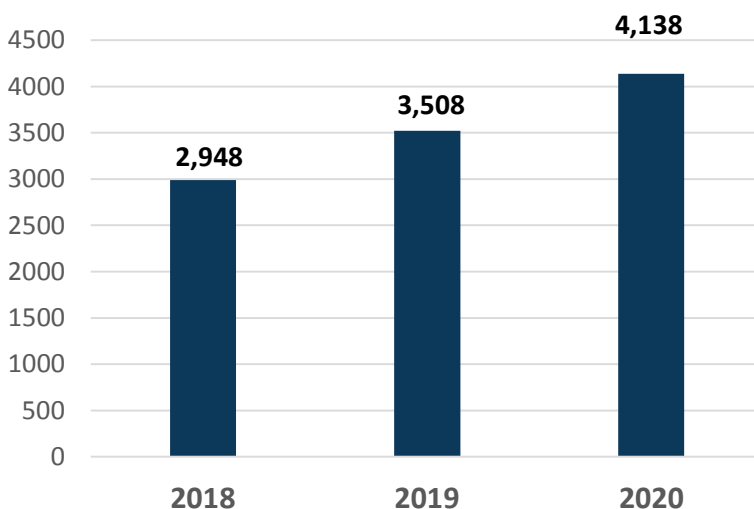
- 세계 대사성 질환 치료제 시장 규모 : 약 4,138억 달러(2020년 전망)
- 국내 대사성 질환 치료제 시장 규모 : 약 3,380억 원(2020년 전망)

## 시장동향

- 항암제와 당뇨병 치료제 등이 강세였던 대사성 질환 치료제 시장이 최근 심혈관 질환이나 성인병 치료제 등으로 강세가 바뀌는 추세임
- 인구의 고령화, 성인병 유병률 증가등이 해당 시장을 견인하는 큰 요소이며 2050년

세계 고령 인구비율이 사상 첫 20%대를 돌파할 것으로 전망되어 고혈압, 콜레스테롤 과다, 심부전증 등의 질병에 대한 대응 및 치료가 큰 인기를 끌 것으로 전망됨

(단위 : 억 달러)



(출처 : 2018, 데이터모니터)

[세계 대사성 질환 치료제 시장 규모]