

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/70

(11) 공개번호 특2002 - 0042212
(43) 공개일자 2002년06월05일

(21) 출원번호 10 - 2000 - 0072008
(22) 출원일자 2000년11월30일

(71) 출원인 윤택구
서울 마포구 연남동 246 - 18
홍원선
서울특별시 종로구 소격동 86번지

(72) 발명자 윤택구
서울 마포구 연남동 246 - 18

(74) 대리인 박사룡

심사청구 : 있음

(54) 인삼분인 진세노사이드계 배당체를 유효성분으로 함유하는암예방 조성물

요약

본 발명은 진세노사이드계 배당체(진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅, 진세노사이드Rh₂ 에서 선택된 1종이상의 성분) 또는 인삼추출물에 진세노사이드계 배당체(진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅, 진세노사이드Rh₂ 에서 선택된 1종 이상의 성분)를 더 첨가시킨 성분을 유효성분으로 함유하고, 여기에 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 보조제를 첨가하고 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 방법으로 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 제제형태로 제제화하여 얻어진 조성물을 제공하는 것이며, 본 발명의 조성물은 높은 암발생 위험비를 가지는 개인 또는 집단에서 발생하는 암을 예방할 수 있는 탁월한 암예방효과를 가진다.

색인어

진세노사이드계 배당체, 암예방

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 진세노사이드 배당체를 유효성분으로 함유하는 암예방 조성물에 관한 것이다.

1945년에 처음으로 개발된 암의 화학치료제인 알킬화제를 비롯하여 지난 50년간 약 50여종의 암의 화학요법제가 개발되었음에도 불구하고 아직도 암은 난치병에 속한다.

1970년대 중반기에 암환자의 5년생존율을 2명중 1명으로 향상시키려는 노력이 역시 좌절되자 본 발명자는 암은 화학적 예방에 의하여 정복되어야 한다고 전제하고 동양에서 영약으로 알려져 있는 인삼에 암예방효과가 있는가를 연구관찰하기 시작하였다.

1.마우스 폐선종을 이용한 장기 항발암실험에서의 홍삼추출물의 암예방효과

화학적발암물질인 9,10 - 디메틸 - 1,2 - 벤즈안트라센(9,10 - dimethyl - 1,2 - benzantracene : DMBA), 우레탄(urethane), 아플라톡신 B₁ (aflatoxin B₁), N - 2 - 플루오레닐아세트아마이드(N - 2 - fluorenylacetaimide : FAA) 및 담배연기농축물등을 신생마우스의 피하에 1회 투여한 후 3주후부터 홍삼추출물을 음료에 용해하여 투여하였다. 우레탄과 홍삼을 같이 투여한 후 28주 마우스에서는 폐선종이 22% (p 0.05),아플라톡신과 홍삼을 투여후 56주의 마우스에서는 간암이 75% (p 0.05) 감소하였다. 이 결과들은 홍삼추출물을 장기간 투여하면 우레탄과 아플라톡신에 의하여 발생하는 종양을 억제함으로써, 천연물의 섭취로 사람의 암을 예방할 수 있을 것이라는 희망을 갖게 하였다 그 결과는 다음의 표 1에 나타내었다.(Yun et al:Cancer Detect. Prev.6: 515 - 525, 1983).

2. 9주 중기 항발암실험법의 정립

본 발명자는 발암물질 벤조파이렌으로 유발시키는 마우스 폐선종을 9주에 발생시키는 실험법 (논문에서는 윤의 모델이라 칭함) 을 정립하여 4년근 수삼에서는 항발암성이 관찰되지 않았으나 6년근 홍삼추출물에서는 항발암성이 관찰되었다. 열로 가공되지 않은 4년근에서는 암예방효과가 없었으며 열로 가공한 6년근 홍삼에서는 암예방효과가 관찰되었다 (윤택구등:대한암학회지 19: 1 - 7, 1987) .

표 1. 장기 동물실험에서의 홍삼추출물의 발암물질에 의한 마우스

폐선종발생에 미치는 영향

발암물질 도살시기 폐선종 미만성 간암

(주) 발생빈도 폐선종 침윤 발생빈도

DMBA* 48 21% 감소 63% 감소

Urethane 28 22% 감소**

Aflatoxin B₁ 56 29% 감소 75% 감소**

*: DMBA: 9,10 - /dimethyl - 1,2 - benzantracene.

**: p < 0.05

3. 인삼의 종류별 년근별 항발암성

본 발명자는 그후 인삼의 년근별 즉 1.5년근 3년근 4년근 5년근 및 6년근과 종류별 즉 수삼 백삼 및 홍삼을 분말 및 추출물별로 암예방효과를 상기한 9주 중기 항발암실험법으로 실험한 결과 현저한 항발암효과가 6년근 수삼의 분말 또는 추출물에서 관찰되는 반면 백삼에서는 4년 및 5년근에서, 홍삼에서는 4년, 5년 및 6년근에서 각각 관찰되었다. 그 결과

는 다음의 표 2에 나타내었다. 즉 연령이 높으면 열로 가공하지 않아도 암예방작용을 보이거나 연령이 낮아도 열로 가공하면 4년근부터 암예방작용을 보이는 동시에 분말과 추출물에서 동일한 암예방작용을 보였다.(Yun et al: Korean J. Ginseng Sci. 18: 89 - 94,1994 및 18: 160 - 164, 1994).

표 2. 9주 중기 항발암성 실험법에 의한 고려인삼의 종류별 년근별 항발암성차이

폐선종의 발생율

수 삼 백 삼 홍 삼

년근 (년) 분 말 추출물 분 말 추출물 분 말 추출물

Benzo(a)pyrene (BP) 41.3 63.9 45.0 41.3 48.6 47.5

BP + 1.5 31.2 48.3 - - - 37.9 40.7

BP + 3 30.0 52.5 41.3 32.0 41.7 35.0

BP + 4 31.3 51.8 38.0 46.0 31.7 ^a30.1^a

BP + 5 30.3 47.5 31.6 ^a44.0 28.3 ^b30.0

BP + 6 27.8 ^a44.1^a25.3^c26.5^a25.4^c26.3^a

BP: Benzo(a)pyrene, ^a: p < 0.05, ^b: p < 0.02 and ^c: p < 0.01.

4. 인체에 대한 역학적연구: (1) 905쌍의 암환자 - 대조군 연구

인삼의 복용이 암의 위험비에 미치는 영향을 보기 위하여 연령, 성별, 입원 일시를 맷치한 905명의 암환자 및 암이외의 환자 905명에 대한 증례 - 대조군 연구를 수행한 결과 암의 위험비(odds ratio)는 0.56 (95% 신뢰구간: 0.45 - 0.69) 였고. 인삼추출물과 백삼분말이 수삼절편, 인삼쥬스 또는 인삼차보다 더욱 현저한 위험비의 감소를 보임으로서 동물실험에서 보였던 인삼을 열로 가공한 홍삼에서 가장 현저한 암예방작용을 보인 바와 같이 사람을 대상으로 한 역학적 연구에서도 수삼쥬스 또는 절편으로 복용하면 암의 위험비가 유의하게 감소되지 않으나 수삼열탕 또는 백삼열탕등 인삼을 열로 가공하여 복용하면 현저한 암예방작용이 있음을 확인하였. 그 결과는 다음의 표 3에 나타내었다. (Yun et al : Int. J. Epidemiol. 19: 871 - 876, 1990).

표 3. 2회의 암환자 - 대조군연구에서의 인삼복용과 암의 위험비(odds ratios)비교

905 쌍 1987 쌍

인삼의 종류 위험비(OR) 95% 신뢰구간 위험비(OR) 95% 신뢰구간

인삼 먹지 않은 사람 1.00 대조군 1.00 대조군

인삼 먹은 사람 0.56 0.46 - 0.69 0.50 0.44 - 0.58

수삼 및 절편 0.74 0.53 - 1.04 0.79 0.63 - 1.01

쥬스 0.77 0.46 - 1.30 0.71 0.49 - 1.03

열탕 0.14 0.07 - 0.26 0.37 0.29 - 0.46

백삼분말 0.44 0.26 - 0.75 0.30 0.22 - 0.41

백삼열탕 0.64 0.50 - 0.82 0.57 0.48 - 0.68

인삼차 0.93 0.53 - 1.61 0.69 0.45 - 1.07

홍삼열탕 0.45 0.05 - 3.32 0.20 0.08 - 0.50

여러 인삼 섞어 먹음 0.27 0.13 - 0.53 0.16 0.10 - 0.25

위험비: 연령, 성별, 결혼상황, 교육정도, 흡연 및 음주 등에 대하여 교정한 것.

5. 인체에 대한 역학적연구: (2) 1987쌍의 암환자 - 대조군 연구

본 발명자는 1) 어떤 종류의 인삼에서 가장 현저한 암예방효과를 보이는지, 2) 인삼복용에 있어서 용량비례반응 현상은 재현성이 있는지, 3) 암을 예방하는 인삼복용기간은 어느 정도인지, 4) 인삼의 복용으로 예방되는 암의 종류는 어떠한 것인지를 밝히기 위해서 대상자의 수를 증가시켜 1987쌍의 암환자 - 대조군연구를 수행하였다. 본 연구에서도 905쌍의 연구결과와 같이 인삼의 종류에 있어서 암의 위험비 (odds ratio : OR)는 수삼열탕 복용자에서 0.37, 백삼분말 복용자에서 0.30, 백삼열탕 복용자에서 0.57, 홍삼열탕 복용자에서 0.20을 보임으로서 가장 열처리가 강하게 반복된 홍삼제품복용자에서 강하게 관찰되었으나. 생수삼인 수삼절편, 수삼쥬스에서는 유의한 감소를 보이지 않았다. 그 결과는 상기의 표 3에 나타내었다.

또한 부위별로 보면 구강암,식도암, 위암, 대장 및 직장암, 간암, 췌장암, 인두암, 폐암, 기타암에서 유의하게 위험비가 감소되었다. 그 결과는 다음의 표 4에 나타내었다.(Yun et al:Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prev. 4: 401 - 408, 1995).

표 4. 1987쌍의 암환자 - 대조군연구에서의 각종 암의 위험비(OR)

암환자 비암환자

암의 종류 인삼 앓먹음/ 인삼 앓먹음/ 위험비(OR) 95% 신뢰구간(CI)

인삼먹음 인삼 먹음

입술, 구강, 후두암 67 / 92 40 / 119 0.47 0.29 ± 0.76

식도암 40 / 47 14 / 73 0.20 0.09 ± 0.38

위암 142 / 158 76 / 224 0.36 0.09 ± 0.52

대장 - 직장암 55 / 63 32 / 86 0.42 0.24 ± 0.74

간암 108 / 156 67 / 197 0.48 0.33 ± 0.70

췌장암 12 / 11 5 / 18 0.22 0.05 $\pm$ 0.95

인두암 21 / 19 8 / 32 0.18 0.06 $\pm$ 0.54

폐암 120 / 156 81 / 195 0.55 0.38 $\pm$ 0.79

유암 82 / 92 70 / 109 0.63 0.40 $\pm$ 1.05

자궁경부암 156 / 146 312 / 170 0.72 0.52 $\pm$ 1.01

난소암 17 / 5 8 / 14 0.15 0.04 $\pm$ 0.60

방광암 23 / 40 16 / 47 0.64 0.28 $\pm$ 1.47

갑상선암 16 / 24 14 / 26 0.96 0.38 $\pm$ 2.44

그외 모든암 53 / 61 35 / 79 0.48 0.27 $\pm$ 0.85

위험비: 연령, 성별, 결혼상황, 교육정도, 흡연및 음주등에 대한 교정을 하였습.

6. 인체에 대한 역학적연구: 인삼생산지 주민에 대한 전향적역학연구

본 발명자는 더욱 신빙성 있는 코호트연구를 수행하였다. 즉 한국의 주요 인삼생산지중의 하나인 강화읍의 40세이상 주민중 인삼복용상황에 대한 설문에 응한 남자 2,362명과 여자 2,272명 총 4,634명을 대상으로 5년간 연구한 결과 이들 중 355명 (7.7%)이 사망하였으며 암사망자는 79명 (22.8%)였다. 58명 (1.3%)의 암발생 환자와 암사망자 79명(1.7%)을 합한 암발생 총수는 137명 (7.7%)이었다. 분석에 적합하였던 참여자는 4,634명이었으며 이중 3,267명(70.5%)이 인삼복용자였다. 인삼복용자에서 인삼 비복용자에 비하여 위험비(OR)는 0.40 (95% 신뢰구간 0.28 - 0.56) 이었다. 인삼종류에 있어서는 수삼열탕 복용자에서 0.31 (95% CI: 0.13 - 0.74) 였고 각종인삼을 병용 복용한 사람에서는 0.34 (95% CI: 0.20 - 0.53) 였다. 24명의 홍삼열탕 복용자에서는 암발생자가 전연 없었다.

인삼복용 빈도가 증가하면 암의 위험비는 반대로 감소되는 용량비례관계를 보였다. 137명의 암발생자중 위암이 42명, 폐암이 24명, 간암이 14명 그리고 기타암이 57명이었다. 그 결과는 다음의 표 5에 나타내었다. 인삼을 복용한 사람의 위암의 위험비는 0.33 (95% 신뢰구간: 0.18 - 0.57) 였고 폐암은 0.30 (95% 신뢰구간: 0.14 - 0.65)였다. 인삼의 종류에 있어서는 수삼열탕 복용자에서 0.33 (95% 신뢰구간: 0.12 - 0.88) 였다. 이결과는 *Panax ginseng* C.A. Meyer(고려인삼)에 무독성 장기비특이성 암예방효과가 있음을 강력히 제시하여 주는 것이라고 생각되었다. 본 연구에서도 수삼열탕 복용자에 모든 암의 위험비가 감소되었을 뿐 아니라 홍삼제품을 복용한 24명중에서는 암발생자가 한사람도 없었으므로 인삼은 열로 가공하여 복용하게 되면 특이한 성분이 발생하며 이들 물질에 의하여 암이 예방될것으로 추정되었다.(Yun et al: Int.J. Epidemiol. 27: 359 - 364, 1998).

표 5. 강화읍 주민의 인삼복용과 암발생에 대한 코호트연구

강화읍 주민의 빈발암

위암 (42 명) 폐암 (24 명) 간암 (14 명)

인삼종류 참여자수 발생수 위험비 95%CI 발생수 위험비 95%CI 발생수 RR 95%CI

얇먹음 1283 23 1.00 - 14 1.00 - 4 1 -

인삼을먹음 3167 19 0.33 0.18 - 0.57 10 0.30 0.14 - 0.65 10 0.86 0.25 - 2.94

수삼 절편

또는 쥬스 236 2 0.57 0.17 - 1.94 1 0.67 0.15 - 3.43 2 1.97 0.34 - 2.95

열탕 296 1 0.33 0.12 - 0.88 1 0.28 0.04 - 2.17 - - -

백삼

분말 147 1 0.24 0.03 - 1.84 - - - - -

열탕 68 2 1.34 0.30 - 5.97 - - - - -

인삼차 442 6 0.64 0.26 - 1.61 4 0.80 0.26 - 2.44 2 1.72 0.15 - 4.87

홍삼열탕

삼계탕 381 5 0.43 0.12 - 1.43 1 0.35 0.08 - 1.95 1 0.85 0.15 - 4.87

위험비(RR)는 연령, 성별, 교육정도, 흡연, 음주등에 대하여 교정하였슴.

95%CI: 95% 신뢰구간

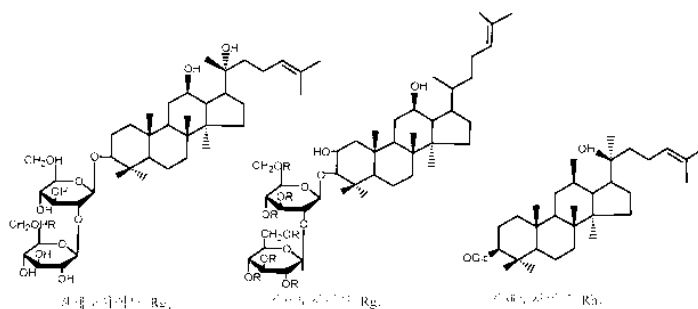
()안의 수는 암발생수

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 인삼의 여러가지 가공형태인 수삼, 백삼 및 홍삼과 이들 각각을 이용한 제품중에서 가공과정중 열처리과정을 거친 제품이 여러가지 동물실험 및 사람을 대상으로한 역학적연구에서 암예방작용이 현저하게 강하다는 지금까지의 연구결과를 바탕으로 수삼을 열처리한 후 건조하여 제조하는 홍삼의 암예방효과에 관하여 오랜 연구를 행하여 왔다.

인삼 배당체인 진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂ 는 공지의 물질이며, 그 추출방법과 구조결정은 다음의 문헌들(Eyakov, G. B. et al : Systhesis of the ginseng glycosides and their analogs. Proceeding s of 6th International Ginseng Symposium. P74 - 83, 1993; 및 Anufriev, V. P. et al : Synthesis of gensenoside Rg₃, a minor constituent of Ginseng Radix. Carbohydrate Research 304: P179 - 182, 1997).

그 화학적 구조식은 다음과 같다.



이들 진세노사이드 배당체들은 인삼, 특히 홍삼에 미량으로 함유되어 있으며, 현재에는 합성 또는 반합성으로도 제조되고 있다.

그러나 이들 배당체가 암예방효과가 있다는 사실은 밝혀진 바 없다.

본 발명자는 이들 진세노사이드계 배당체가 암예방효과가 탁월한 사실을 실험적으로 밝혀냈다.

따라서, 본 발명의 목적은 배당체인 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종이상의 배당체를 유효성분으로 함유하는 암예방제용 의약조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종이상의 배당체를 유효성분으로 함유하는 암예방용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

이들 진세노사이드계 배당체는 홍삼에 극소량(약 0.01wt%)만이 함유되어 있다. 따라서, 이들 배당체들을 홍삼추출물에 더 첨가하면, 홍삼의 암예방효과를 배가시킬 수 있다.

본 발명자는 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종이상의 배당체를 홍삼추출물에 더 첨가시켜서 홍삼추출물의 암예방효과를 더욱 증대시킬 수 있음을 발견하였다.

따라서, 본 발명의 또다른 목적은 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종이상의 배당체를 홍삼추출물에 더 첨가시켜서 홍삼추출물의 암예방효과를 더욱 증대시킨 홍삼추출물을 유효성분으로 함유하는 암예방제용 의약조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종이상의 배당체를 홍삼추출물에 더 첨가시켜서 홍삼추출물의 암예방효과를 더욱 증대시킨 홍삼추출물을 유효성분으로 함유하는 암예방제용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에서는 수삼을 열처리한 후 건조하여 제조하는 홍삼에 함유되어 있는 홍삼특유 사포닌인 진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂의 암예방효과를 확인하여 이들 화합물을 함유하는 암예방제용 약학조성물을 제공하는 것이고, 또한 진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂를 함유하는 암예방용 식품조성물을 제공하는 것이다.

진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂는 홍삼으로부터 추출하거나, 수삼 또는 백삼에 열을 가하여 추출하거나 또는 공지의 합성방법에 의해서도 합성할 수 있다.(Eyakov, G. B. et al : Systhesis of the ginseng glycosides and their analogs. Proceedings of 6th International Ginseng Symposium. P74 - 83, 1993; 및 Anufriev, V. P. et al : Synthesis of ginsenoside Rg₃, a minor constituent of Ginseng Radix. Carbohydrate Research 304: P179 - 182, 1997).

암의 발생을 예방하기 위하여 진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂를 유효성분으로 약제학적 또는 식품첨가물로서 허용되는 담체와 혼합하여 암예방제 조성물을 제조할 수 있다. 이 약학적 조성물은 약제학적으로 또는 식품학적으로 통상으로 허용되는 희석제, 봉해제, 부형제, 활택제, 감미제, 향미제, 결합제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 율화제, 보존제, 색소, 무통화제등을 첨가하고, 약제학적으로 또는 식품학적으로 통상으로 허용되는 방법으로 약제학적으로 또는 식품학적으로 통상으로 허용되는 제제형태로 제형화하여 제조된다.

이러한 제제형태로는 주사제, 정제, 산제, 과립제, 캡셀제, 현탁제, 시럽제, 액제 또는 비경구투여용 제제와 같은 단위투여형 또는 수회 투여용 약제학적 제제로 제형화 될 수 있다. 또한 암예방을 목적으로 건강식품용 개발 목적으로 식품에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 각종 식품류, 음료, 비타민복합제류등이 있다.

진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂를 유효성분으로 하는 암예방제의 조성물은 목적하는 바에 따라 하루에 성인에게 일반적으로 1.0mg 내지 500mg을 투여할 수 있으나 바람직하게는 10mg 내지 100mg을 1회 내지 수회 나누어 투여 되도록 한다.

본 발명의 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂는 현재까지의 독성시험 결과 1000mg/kg의 용량으로 마우스에 경구투여 하였을 때에 급성독성이 나타나지 않아 독성이 거의 없는 것으로 밝혀졌다.

이하 본 발명을 다음과 같은 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명하고자 한다. 단, 다음의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이것들 만으로 한정되는 것은 아니다.

실험예 1

9주 중기 항발암실험법에 의한 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂의 암예방효과 시험

1. 실험방법:

1) 실험동물 : 본실험에 사용된 동물은 비근교계NIH(GP) 신생 마우스를 사용하였다. 각실험동물은 항온, 항습이 유지되는 사육실에서 사육되었으며 이유후 부터는 NIH - 7 오픈 포뮬라(open formula)에 따라 제조된 고형사료를 공급하였고 자유로이 급수, 급식시켰다.

2) 실험군의 설정 : 실험군은 정상대조군, 진세노사이드Rg₃ 단독투여군, 진세노사이드 Rg₅ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₁ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₂ 단독투여군, BP 0.5mg단독투여군, BP 및 진세노사이드Rg₃ 병행투여군, BP 및 진세노사이드 Rg₅ 병행투여군, BP 및 진세노사이드 Rh₁ 병행투여군등 및 BP 및 진세노사이드 Rh₂ 병행투여군등 10개군을 설정하여 자웅신생마우스 각각 25 내지 30마리씩 충당하였다.

3) 화학적발암물질 : 발암물질로는 벤조피렌(benzo(a)pyrene : BP)(Sigma Chemical Co.)를 사용하였고 사용량의 BP를 1% gelatin수용액에 부유시켜 생후 24시간이내의 신생마우스 견갑부 피하에 0.02cc씩(0.5mg) 1회 주사하였다.

4) 각 진세노사이드의 투여 : 각 진세노사이드 즉 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅, 진세노사이드 Rh₁ 및 진세노사이드 Rh₂는 80ug/ml되게 급수에 부유시켜 생후 3주부터 생후 9주 즉 6주간 매일 투여하였다.

5) 실험동물의 관찰 및 도살 : 생후 3주에 이유후부터 사료와 급수를 교화할 때마다 마우스의 외관을 관찰하였고 1주간격으로 체중을 측정하였으며 생후 9주에 경부를 압박하여 도살하였고 부검을 실시하였다.

6) 병리학적인관찰 : 부검즉시 폐를 노출시켜 폐선종의 결절유무를 관찰하는 동시에 각 주요장기의 병변유무를 육안으로 관찰 후 폐는 Tellyesniczky용액에 고정하고 기타 주요장기는 10%중성 호르마린용액에 고정후 절편하여 현미경 검경을 실시하였고 폐는고정 후 폐선종 결절을 육안으로 계산한 후 기타 주용장기와 같이 절편하여 헤마톡실린 - 에오신(Hematoxylin - eosin)염색후 폐선종결절을 확인한다.

7) 통계학적처리 : 계산된 각 실험군의 폐선종의 발생빈도의 비교는Chi - square test 로, 다발성의 비교는 Student's test를 통하여 P - value를 구하였다.

2. 홍삼특유 삼포닌의 9주 항발암성실험법에 의한 암예방작용 판단

다음의 표 6과 같이 실험군으로 다음의 정상대조군, 진세노사이드Rg₃ 단독투여군, 진세노사이드 Rg₅ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₁ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₂ 단독투여군, 홍삼추출물단독투여군, BP 0.5mg단독투여군, BP 및 진세노사이드Rg₃ 병행투여군, BP 및 진세노사이드 Rg₅ 병행투여군, BP 및 진세노사이드 Rh₁ 병행투여군, BP 및 진세노사이드 Rh₂ 병행투여군 등 10개군을 설정하여 자웅신생마우스 각각 25 내지 30마리씩 충당하여 실험을 한결과 정상대조군, 진세노사이드Rg₃ 단독투여군, 진세노사이드 Rg₅ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₁ 단독투여군, 진세노사이드 Rh₂ 단독투여군, 홍삼추출물단독투여군 등 5개군에서는 폐선종이 전혀 발생하지 않으므로서 홍삼추출물과3종의 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂ 을 각각 단독으로 투여한 실험에서는 발암성이 없음을 알 수 있었다. 그러나 벤조파이렌(BP)을 0.5mg씩 출생 24시간이내에 피하주사하고 생후 9주에 도살하여 관찰한 폐선종의 발생율은 평균 60%에 달하였으나 BP와 진세노사이드Rg₃ 를 병행투여한 실험군에서는 폐선종발생율이 평균46.7%로서 통계적으로 유의한 감소를 보였고 BP와 진세노사이드 Rg₅ 를 병행투여하면 폐선종이 역시 유의하게 감소하여 45.0%를 보였다. 한편 BP와 진세노사이드 Rh₂ 를 병행투여하면 폐선종의 발생율은 48.3%를 보임으로서 폐선종의 발생을 감소시키는 경향을 보였다. 통계학적으로는 유의성을 보이지 않았으나 항발암성의 경향을 보였다.

이와같은 9주 항발암실험법에 의한 실험결과는 인삼 또는 홍삼으로부터 추출, 분리, 정제 또는 화학적방법으로 제조될 수 있는 인삼사포닌 화합물중 3개 즉 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂ 중 최소한 한 개를 함유하는 암화학예방제 특히 자연적으로 또는 고위험군에서 발생하는 암의 화학적예방제로 적합하다고 인정되었고. 홍삼추출물에 의한 항발암성을 마우스 폐선종을 이용한 장기실험에서 관찰되었을 뿐 아니라, 9주 중기실험법에서 인삼의 년근별 및 종류별로 항발암성이 관찰된바 있고 이어 사람에서의 역학적연구에서 재현성여부를 관찰하기 위하여 905쌍의 암환자 - 대조군연구와 1987쌍 암환자 - 대조군연구 및 인삼생산지 40세이상 주민 4500여명을 대상으로한 코호트연구에서 공히 열로 가공된 인삼의 열탕 내지 홍삼제품 복용자에서 고도의 위험비가 감소되었을 뿐 아니라 복용빈도 및 복용량에 비례하여 각 종암의 위험비가 통계학적으로 유의하게 감소됨을 관찰하였다.

표 6. 3종의 진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂ 의 항발암성

실험군 및 처치 용량 마우스 수 발생빈도 다발성

성별 마리수 (평균±S.D.)

정상대조군 - M 25 0 -

F 25 0 -

M+F 50 0 -

홍삼추출물군 2mg/ml M 25 0 -

F 25 0 -

M+F 50 0 -

진세노사이드Rg₃ 80ug/ml M 25 0 -

F 25 0 -

M+F 50 0 -

진세노사이드Rg₅ 80ug/ml M 25 0 -

F 25 0 -

M+F 50 0 -

진세노사이드Rh₂ 80ug/ml M 25 0 -

F 25 0 -

M+F 50 0 -

벤조파이렌(BP) 0.5mg/head M 25 14 (56.0) 1.20 ± 1.44

F 25 16 (64.0) 1.80 ± 2.12

M+F 50 30 (60.0) 1.50 ± 1.82

BP +진세노사이드Rg₃ 0.5mg/head M 30 13 (43.3) 0.67 ± 0.96

80ug/ml F 30 15 (50.0) 1.03 ± 1.27

M+F 60 28 (46.7)* 0.85 ±1.13

BP+ 진세노사이드Rg₅ 0.5mg/head M 30 13 (43.3) 0.83 ± 1.21

80ug/ml F 30 14 (46.7) 1.33± 2.89

M+F 30 27 (45.0)* 1.08 ±2.21

BP+ 진세노사이드Rh₁ 0.5mg/head M 30 15(50.0) 1.20±1.54

80ug/ml F 30 16(53.3) 1.49 ±1.86

M+F 60 31(51.7) 1.03 ± 1.27

BP+ 진세노사이드Rh₂ 0.5mg/head M 30 13 (43.3) 0.77 ±1.14

80ug/ml F 30 16 (53.3) 1.53 ±1.93

M+F 60 29 (48.3) 1.15 ±1.61

*: P 0.05

실험예 2

진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂의 급성독성시험

1.시험방법

체중 26 - 30 gm의 웅성 ICR마우스를 각 실험군에 20마리씩 사용하여 본 발명의 진세노사이드Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂의 급성독성실험을 하였다. 즉 진세노사이드Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂ 각각을 0.5% 트윈 80을 용매로 하여 100mg/ml 농도로 조제한 후 마우스 체중 20gm당 0.2 ml씩 1회 경구투여 하였다. 대조군에는 0.5% 트윈 80 용매만을 경구 투여하였다. 투여후 14일간 실험동물의 치사여부를 관찰하였다. 또한 투여 14일째에 동물을 희생시켜 해부한 후 육안으로 주요장기를 검안하였다.

2.시험결과

본 실험은 본 발명에 따르는 진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂의 독성에 대한 기초자료를 도출함을 목적으로 하는 것으로, 실험결과 진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂는 1000mg/kg의 약용량에서 14일동안 치사동물이 관찰되지 않았으며, 또한 투여 14일 후 부검을 실시한 결과 육안적으로 특별한 병변의 소견이 없었다. 결론적으로 진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂는 상기의 농도로 경구투여시에 독성이 관찰되지 않았다.

따라서, 본 발명의 진세노사이드계 배당체는 암예방용도에 사용될 수 있다.

실시예 1

홍삼추출물 100mg에 진세노사이드 진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂의 혼합물 10mg을 잘 혼합하여 진세노사이드계 배당체를 대폭 강화시킨 혼합물을 얻었다.

다음에 제제실시예로서 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

제제실시예 1

진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂의 혼합물 5mg

주사용 멸균증류수 적량

pH조절제 적량

진세노사이드 혼합물을 주사용 증류수에 용해하고 pH 조절제로 pH약 7.6로 조절한 다음 전체를 2ml로 한 후 2ml용량의 앰플에 충전하고 멸균하여 주사제를 제조한다.

제제 실시예 2

실시예 1의 혼합물 50mg

주사용 멸균증류수 적량

pH조절제 적량

실시예 1의 혼합물을 주사용 멸균증류수에 용해하고 pH조절제로 pH약 7.2로 조절하고 전체를 2ml로 한 다음 2ml용량의 앰플에 충전하여 주사제를 제조한다.

제제실시예 3

진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂의 혼합물 20mg

유당 100mg

전분 100mg

스테아린산 마그네슘 적량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

제제실시예 4

실시예 1의 혼합물 50mg

유당 100mg

전분 50mg

스테아린산 마그네슘 적량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

제제실시예 5

진세노사이드 Rg₃ 20mg

유당 50mg

전분 50mg

탈크 2mg

스테아린산마그네슘 적량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

제제실시예 6

진세노사이드 Rg₅ 30mg

유당 50mg

전분 50mg

탈크 2mg

스테아린산 마그네슘 적량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

제제실시예 7

실시예 1의 혼합물 100mg

설탕 20g

이성화당 20g

레몬향 적량

정제수를 가하여 전체 100ml

상기의 성분을 통상의 액제의 제조방법에 따라서 혼합하고 100ml 의 갈색병에 충전하고 멸균시켜서 액제를 제조한다.

제제실시예 8

실시예 1의 혼합물 100mg

유당 100mg

상기의 성분을 혼합하여 산제를 제조한다.

제제실시예 9

실시예 1의 혼합물 100mg

비타민 E 1mg

설탕 20g

이성화당 20g

레몬향 적량

정제수를 가하여 전체 100ml

상기의 성분을 통상의 액제의 제조방법에 따라서 혼합하고 100ml 의 갈색병에 충전하고 멸균시켜서 액제를 제조한다.

제제실시예 10

진세노사이드 Rg₃, Rg₅ 및 Rh₂ 의 혼합물 200mg

비타민 E 1mg

비타민 C 100mg

설탕 20g

이성화당 20g

레몬향 적량

정제수를 가하여 전체 100ml

상기의 성분을 통상의 액제의 제조방법에 따라서 혼합하고 100ml 의 갈색병에 충전하고 멸균시켜서 액제를 제조한다.

발명의 효과

본 발명은 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종 이상의 배당체 또는 인삼추출물에 진세노사이드계 배당체(진세노사이드 Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드 Rh₂)에서 선택된 1종 이상의 배당체를 첨가하고, 이들 성분을 유효성분으로 함유하는 약학적 또는 식품학적 제제를 제공하는 것이며, 이 들 조성물은 암예방에 탁월한 효능을 가지고 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

진세노사이드계 배당체(진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅, 진세노사이드Rh₂ 에서 선택된 1종이상의 성분)를 유효 성분으로 함유하고, 여기에 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 보조제를 첨가하고 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 방법으로 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 제제형태로 제제화하여 얻어진 암예방효과를 가지는 조성물.

청구항 2.

인삼추출물에 진세노사이드계 배당체(진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드Rh₂ 에서 선택된 1종 이상 이 성분)를 첨가한 조성물을 유효성분으로 함유하고, 여기에 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 보조제를 첨가하고 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 방법으로 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 제제형태로 제제화하여 얻어진 암예방용 조성물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 인삼추출물중량당 진세노사이드계 배당체(진세노사이드Rg₃, 진세노사이드 Rg₅ 및 진세노사이드Rh₂ 에서 선택된 1종 이상의 성분) 0.05 ~ 20중량%를 첨가한 조성물을 유효성분으로 함유하고, 여기에 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 보조제를 첨가하고 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 방법으로 약제학 또는 식품학적으로 허용되는 제제형태로 제제화하여 얻어진 암예방용 조성물.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항에 있어서, 비타민류, 아미노산에서 선택된 성분을 더 함유하는 암예방용 조성물.