



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0020101
(43) 공개일자 2025년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) A23L 33/185 (2016.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/4873 (2013.01)
A23L 33/185 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2023-0101556
(22) 출원일자 2023년08월03일
심사청구일자 2023년08월03일
기술이전 희망 : 기술양도

(71) 출원인
경상국립대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
강창근
경상남도 진주시 초북로 55 초전 해모로 루비채
4단지 402동2402호
양혜련
경상남도 창원시 성산구 원이대로883번길 11-21
센트럴시티아파트102동 106호
(74) 대리인
위병갑

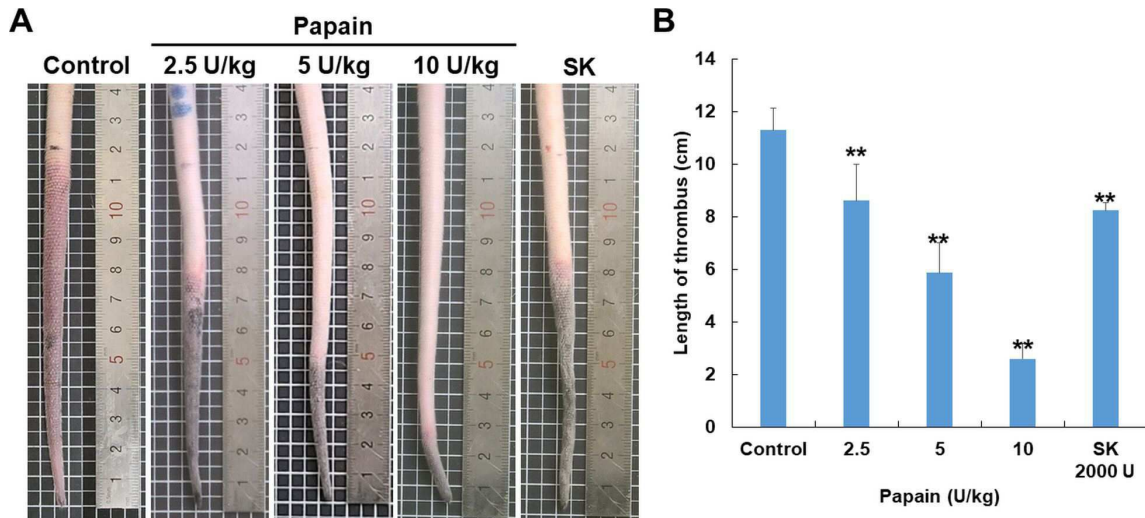
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 파파인을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 파파인을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 파파인을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 혈전 또는 피브린(fibrin)을 효과적으로 용해하는 효과가 있어 혈전 및 혈소판 응집으로 인한 다양한 혈전성 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 이용할 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 파파인은 시스테인(cysteine) 단백질을 분해하는 가수 분해 효소인, 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 파파인은 1 내지 20 U/ml의 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는, 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 섬유소(fibrin) 분해 활성을 가지는 것을 특징으로 하는, 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 혈전을 용해하는 것을 특징으로 하는, 혈전증 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 6

파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 식품 조성물은 혈전을 용해하는 것을 특징으로 하는, 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 건강기능식품 조성물은 혈전을 용해하는 것을 특징으로 하는, 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 파파인을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대사회는 산업화로 인한 생활수준의 향상과 라이프 스타일의 변화로 전통적인 식생활이 위협받고 있으며, 이러한 식생활 변화에 따라, 혈액관련 질환인 비만, 고혈압, 고지혈증 등의 다양한 성인병이 급증하고 있는 실정이다.

[0003] 인체 구성성분으로 혈액은 산소, 영양분, 노폐물의 운반 기능과 완충작용, 체온유지, 삼투압 조절 및 이온 평형 유지, 수분 일정유지, 액성 조절작용, 혈압의 유지 및 조절, 생체방어 등 다양한 중요 기능들을 가지고 있다. 따라서, 혈액 및 혈액 순환은 인간의 생존에 필수사항이며, 혈관의 손상시에는 재빨리 혈전을 생성하여 혈액손실을 방지해야 한다. 혈액은 응고반응과 용해반응이 평형을 이루고 있으며, 정상적인 혈액 순환 동안에는 혈전(핏덩어리)이 생성되지 않는다. 그러나 외부적 혈관손상, 내부적 혈액응고인자, 혈전 용해인자의 불균형으로 인해 혈전이 생성되면 혈관은 막히게 되고 혈액순환은 방해된다. 이 경우 혈액의 중요기능들이 작동하지 않아 인체는 심각한 손상을 입게 된다.

[0004] 혈액 응고 반응은 혈관손상, 또는 내부적 혈액응고인자/용해인자의 불균형으로 혈관벽에 혈소판이 점착, 응집하여 혈소판 혈전을 형성한 후, 혈액 응고계가 활성화되어 혈소판 응집피를 중심으로 피브린 혈전이 형성된다. 이때 수많은 혈액 응고인자들의 여러 단계의 반응을 거쳐 트롬빈이 활성화되어, 피브리노겐으로부터 피브린 단량체를 생성하게 하며, 피브린 단량체들은 칼슘에 의해 중합되어, 혈소판과 내피세포에 결합하게 되며 XIII 인자에 의해 교차 결합된 피브린 폴리머를 형성하면서 영구적인 혈전을 생성하게 된다.

[0005] 혈관 내의 과도한 혈전 생성은 혈액 순환을 방해하며, 심한 경우 혈관을 막아 심혈관계 및 뇌 조직의 심각한 손상을 나타내어 혈전증(thrombosis)을 야기한다. 이러한 혈전증은 1) 혈관내피세포의 이상, 2) 혈액응고인자(XII 인자, XI 인자, IX 인자, X 인자 등) 및 혈액응고효소(트롬빈, 프로트롬빈 효소)의 과도한 응고 활성화, 3) 혈소판 응집 및 4) 생성된 혈전의 용해 시스템의 비정상적 작용이 그 원인으로 알려져 있다. 이러한 원인들은 개별적, 또는 복합적으로 작용하여 혈관 내 과도한 혈전생성을 야기하며, 혈전생성에 관련되는 효소, 인자 및 혈소판 응집 저해를 나타내는 물질은 과도한 혈액응고 이상으로 발생하는 다양한 혈전성 질환에 매우 유용한 예방 및 치료제로 사용될 수 있다. 혈전성 질환의 예방과 치료를 위해, 현재 1) 혈액응고인자의 활성을 저해하여 혈전 생성을 억제하는 헤파린, 쿠마린 등의 다양한 항응고제, 2) 혈소판 응집을 저해하여 혈전 생성을 억제하는 아스피린과 같은 항혈소판제, 3) 이미 생성된 혈전을 녹여 혈전생성을 억제하는 유로키네이스와 같은 혈전용해제 등이 사용되고 있다. 그러나, 이들은 가격이 매우 높을 뿐 아니라 출혈성 부작용과 위장장애 및 과민반응 등으로 그 사용이 한정되고 있어, 최근에는 안전하면서도 항혈전 효과가 우수한 천연소재의 개발이 필요한 실정이다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 섬유소 자이모그래피, 피브린 플레이트, 단백질 분해 효소 활성 측정, 섬유소 생분해 활성 검사, 혈전 용해 분석 및 롬보플라스틴 시간(aPTT) 및 프로트롬빈 시간(PT) 수준 측정 결과 파파인이 혈전을 용해시키는 효과가 있다는 것을 확인하였으며, κ -카라기난(κ -carrageenan)으로 유발된 혈전증 동물모델에서 파파인을 처리하는 경우 혈전증이 치료되는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-2259460호(2021.06.03.)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0009] 또한, 본 발명의 다른 목적은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0010] 또한, 본 발명의 다른 목적은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0011] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0012] 또한, 상기 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물은 혈전용해제일 수 있다.
- [0013] 이어서, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0014] 나아가, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0015] 본 발명에 따른 파파인을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 혈전 또는 피브린(fibrin)을 효과적으로 용해하는 효과가 있어 혈전 및 혈소판 응집으로 인한 다양한 혈전성 질환을 예방 또는 치료하는데 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 비 환원 조건 하에서 수득된 파파인(Papain)의 SDS-PAGE 겔 전기영동 결과를 나타낸 도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 파파인(Papain)의 피브린 자이모그래피(fibrin zymography) 분석 결과를 나타낸 도이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 파파인(Papain)의 피브린 플레이트(Fibrin plate) 분석 결과를 나타낸 도이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 파파인(Papain)의 아조카제인 분석(Azocasein assay) 결과를 나타낸 도이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 파파인(Papain)의 섬유소 생분해 활성 검사(Fibrinogenolytic activity) 결과를 나타낸 도이다.
- 도 6은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 파파인(Papain)의 혈전 용해 분석(Blood clot lysis assay) 결과를 나타낸 도이다.
- 도 7은 본 발명의 일 실시예에 있어서, κ -카라기난(κ -carrageenan) 으로 유발된 쥐 꼬리 혈전증 동물모델에서 파파인(Papain)의 혈전증 치료 효과를 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현 예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허 청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서

다양한 변형 및 응용이 가능하다.

- [0018] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(Terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시 예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0019] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 '%'는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는(w/w) %, 고체/액체는(w/v) %, 그리고 액체/액체는(v/v) %이다.
- [0020] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.
- [0022] 일 측면에서, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0023] 본 발명에서 사용되는 용어, “파파인(Papain)”은 Papaya proteinase I (PPI)으로도 불리며, 시스테인(cysteine) 단백질을 분해하는 가수 분해 효소로서, 파파야(Carica papaya)로부터 분리된 단백질을 말한다(EC number: 3.4.22.2).
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 파파인은 1 내지 20 U/ml의 농도로 포함되는 것일 수 있으며, 바람직하게는 4 내지 12 U/ml의 농도로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 섬유소(fibrin) 분해 활성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 약학 조성물은 혈전을 용해하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 또한, 상기 혈전증 예방 또는 치료용 약학 조성물은 혈전용해제일 수 있다.
- [0028] 본 발명에서, 사용된 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 혈전증의 발생, 발달 및 재발을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0029] 본 발명에서 사용된 용어 "치료"란 본 발명에 따른 조성물의 투여로 혈전증 및 이로 인한 합병증의 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면, 대한의학협회 등에서 제시된 자료를 참조하여 본원의 조성물이 효과가 있는 질환의 정확한 기준을 알고, 개선, 향상 및 치료된 정도를 판단할 수 있을 것이다.
- [0030] 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 유효한 양의 파파인을 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 면역질환의 증상을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다. 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.
- [0031] 또한, 본 발명의 조성물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 투여 형태는 경구, 점막(예를 들어, 비강, 설하, 질, 버칼, 또는 직장), 비경구적(예를 들어, 피하, 정맥, 볼루스 주입, 근육내 또는 동맥내), 국소(예를 들어, 눈), 경피(transdermal) 또는 피부통과(transcutaneous) 방식 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 투여 형태의 예는 정제; 캡슐(caplets); 부드러운 탄성 젤라틴 캡셀과 같은 캡셀제; 캐세트(cachets); 트로키; 로젠즈(lozenges); 분산제; 좌제; 과우더; 에어로솔(예를 들어, 비강 스프레이 또는 인홀러); 겔; 현탁제제(예를 들어, 수상 또는 비-수상 액상 현탁제제, 수중유형 유제, 또는 유중수형 액상 유제) 용액제 및 엘릭실제를 포함하는 환자에게 경구 또는 점막 투여하기에 알맞은 액상 투여 제형; 환자에게 주사 투여하기에 알맞은 액상 투여 제형; 국소 투여하기에 적당한 아이 드랍(eye drop) 또는 다른 안과 제제; 및 환자에게 주사 투여하기에 적당한 액상 투여 형태를 제공하기 위하여 재구성될 수 있는 멸균 고상제제(예를 들어, 결정형 또는 무정형 고체)를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 투여 형태의 종류, 모양, 및 타입은 일반적으로 그들의 사용에 따라 매우 다양하다. 예를 들어, 질환의 급성 치료를 위해 사용된 투여 형태는 동일한 질환의 만성 치료를 위해 사용되는 투여 형태보다

많은 양의 활성 성분을 포함할 수 있다. 또한, 비경구적 투여 형태는 동일 질환을 치료하기 위해 사용된 경구 투여 형태보다 더 적은 양의 활성 성분을 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 포함되는 투여 형태 및 방식들은 매우 다양하며, 이는 본 발명이 속한 분야에 있어 통상의 지식을 가진 자에게 자명하다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) 참조.)

- [0032] 또한, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 생리식염수, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 텍스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜 및 리퀴드 파라핀으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 상기 성분들은 상기 유효성분인 파파인에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.
- [0034] 또한, 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스 (sucrose) 또는 락토오스 (lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 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.
- [0035] 또한, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수용용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0036] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 필요에 따라서 물 혹은 그 이외의 약학적으로 허용할 수 있는 액과의 무균성 용액, 또는 현탁액제의 주사제의 형태로 비경구적으로 사용할 수 있다. 예를 들면, 약리학상 허용되는 담체 혹은 매체, 구체적으로는, 멸균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 부형제, 비히클 (vehicle), 방부제, 결합제 등과 적당히 조합하여, 일반적으로 인정된 제약 실시예 요구되는 단위 용량 형태로 혼화하는 것에 의해 제제화하는 것을 생각된다. 상기 제제에 있어서 유효 성분량은 지시받은 범위의 적당한 용량을 얻을 수 있도록 하는 것이다.
- [0037] 또한, 주사를 위한 무균 조성물은 주사용 증류수와 같은 부형액을 이용해 통상의 제제 실시예에 따라 처방할 수가 있다.
- [0038] 또한, 주사용의 수용액으로서, 예를 들면 생리 식염수, 포도당이나 그 외의 보조약을 포함한 등장용액, 예를 들면 D-소르비톨, D-만노스, D-만니톨, 염화 나트륨을 들 수 있어 적당한 용해 보조제, 예를 들면 알코올, 구체적으로는 에탄올, 폴리 알코올, 예를 들면 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 비이온성 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80(TM), HCO-50으로 병용할 수 있다.
- [0039] 또한, 상기 유성액으로서, 참기름, 콩기름을 들 수 있어 용해 보조제로서 안식향산벤질, 벤질 알코올과 병용할 수 있다. 또한, 완충제, 예를 들면 인산염 완충액, 초산나트륨 완충액, 무통화제, 예를 들면, 염산 프로 카인, 안정제, 예를 들면 벤질 알코올, 페놀, 산화 방지제와 배합할 수 있다. 조제된 주사액은 통상, 적당한 앰플에 충전시킨다.
- [0040] 또한, 본 발명의 약학적 조성물의 환자의 체내에의 투여는 바람직하게는 비경구투여이며, 구체적으로는 정맥내 1회 내지 3회의 투여가 기본이지만 그 이상의 투여라도 좋다. 또, 투여 시간은 단시간이라도 장시간 지속 투여라도 좋다. 더욱 구체적으로는, 주사제형, 경피투여형등을 들 수 있다. 주사제형의 예로서는 예를 들면, 정맥내 주사, 동맥내 주사, 선택적 동맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하주사, 뇌실내 주사, 뇌내 주사, 골수액강내 주사 등에 의해 투여할 수 있다.

- [0041] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔 (witepsol), 마크로글, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0042] 또한, 본 발명의 유효물질의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있다.
- [0043] 본 발명의 약학적 조성물은 혈전증의 예방 또는 치료 효과를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0045] 일 측면에서, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명의 식품 조성물은 상술한 파파인을 포함하기 때문에, 상술한 본 발명의 파파인과 중복된 내용은 중복된 내용의 기재에 의한 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.
- [0047] 본 발명의 식품 조성물은 정제, 환제, 과립제, 캡슐제, 액상제제, 음료 등 다양한 형태로 제제화되어 식품에 첨가할 수 있다. 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 유효물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품 및 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0048] 본 발명에 따른 유효물질을 함유하는 건강식품 및 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효물질의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 및 건강기능식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 건강식품 및 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명 유효물질을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강기능성 식품 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.
- [0050] 상기 외에 본 발명의 유효물질을 함유하는 건강식품 및 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강식품 및 건강기능식품 조성물은 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.
- [0051] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 유효물질을 함유하는 건강식품 및 건강기능식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0053] 일 측면에서, 본 발명은 파파인(Papain)을 유효성분으로 포함하는 혈전증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.
- [0054] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 상술한 파파인을 포함하기 때문에, 상술한 본 발명의 파파인과 중복된 내용은 중복된 내용의 기재에 의한 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

- [0055] 본 발명에서 사용되는 용어, "건강기능식품"이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나므로, 본 발명의 건강기능식품은 혈전 용해 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.
- [0056] 상기 건강기능식품은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)은 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용된다.
- [0057] 구체적으로, 상기 건강기능식품은 본 발명의 조성물을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품 소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용이 없는 장점이 있다.
- [0058] 상기 건강기능식품은 생리학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있는데, 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다.
- [0059] 또한, 상기 건강기능식품은 식품에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐 산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu) 등의 미네랄; 및 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0060] 또한, 상기 건강기능식품은 보존제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니졸(BHA), 부틸히드록시톨류엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료(둘신, 사이클라메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기조제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 포함할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.
- [0061] 본 발명의 건강기능식품의 일 예로 건강음료 조성물로 사용될 수 있으며, 이 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 수크로스과 같은 디사카라이드; 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당 알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강음료 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 내지 0.04 g, 구체적으로 약 0.02 내지 0.03 g이 될 수 있다.
- [0062] 상기 외에 건강음료 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료, 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 건강음료 조성물 100 중량부당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0064] 이하, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 보다 상세하게 설명하도록 한다. 그러나, 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아닐 것이다.

[0066] <실시예 1> 화학물질 및 시약

[0067] 실험에 사용된 파파인(Papain), 피브리노겐(fibrinogen; 소 혈장으로부터의 I-S 형 피브리노겐), 트롬빈(thrombin; 소 혈장 트롬빈) 및 플라즈민(Plasmin)은 Sigma Chemical Co.에서 구입했다. 사용된 다른 모든 시약은 가장 순수한 등급이다.

[0069] <실시예 2> 파파인의 섬유소 분해 활성 평가

[0070] 2-1. SDS-PAGE & 섬유소 자이모그래피(Fibrin zymography)

[0071] SDS-PAGE는 12% 폴리아크릴아마이드 겔을 만들고, 파파인을 비 환원 샘플 완충액과 혼합한 후 사용하였다. 0.125, 0.25, 0.5, 1 및 2 U/ml 농도의 파파인을 각각 겔에 로딩을 하고 일정한 전압으로 전기영동 시켰다. 분자량 추정을 위하여 파파인과 분자량 마커(Precision Plus Protein™ Standards, Bio-rad, USA) 를 동시에 로딩하여 실험을 진행하였다. 전기영동 후, 0.125% 쿠마시블루 염색용액을 사용하여 겔을 염색하였다.

[0072] 이어서, 파파인의 섬유소 분해 활성을 비교하기 위해 다양한 농도를 피브린 자이모그래피(fibrin zymography)에 넣고 자이모그래피(zymography) 분석을 수행하였다. 구체적으로, 20mM 인산 나트륨(sodium phosphate) 완충액(pH 7.4)에 용해된 피브리노겐(0.6mg/mL) 및 트롬빈(0.01 unit/mL)을 12% 폴리아크릴아마이드(polyacrylamide)와 공중합시켜 각각의 자이모그래피 겔을 제조하였다. 파파인 다양한 농도로 희석하여 비 환원 샘플 완충액에서 제조한 다음, 4℃에서 100V에서 겔상에서 작동시켰다. 전기영동 후, 2.5% Triton X-100에서 겔을 30분 동안 2회 세척하여 SDS를 제거 하였다. 이어서, 겔을 20mM 트리스(pH 7.4), 0.5mM 염화칼슘(calcium chloride), 200mM 염화나트륨(sodium chloride)과 37℃에서 16시간 동안 배양하고 겔을 0.125% 쿠마시 블루(Coomassie blue)로 염색 하였다. 겔의 명확한 영역은 섬유소 분해 활성 영역을 나타낸다. 섬유소 분해 활성에 대한 금속 이온 및 프로테아제(protease) 억 제제의 효과를 알기 위해, 금속 이온 및 프로테아제 억제제를 인큐베이션 완충액(20mM Tris(pH 7.4), 200mM 염화 나트륨)에 첨가하고 겔을 평소와 같이 염색 하였다.

[0073] 그 결과, 파파인은 비 환원 조건에서 유사한 단백질 밴드가 나타났다(도 1). 이때 피브린 겔의 투명 구역(Clear zones)은 단백질가수 분해 활성 영역을 나타낸 것이다. 그 결과, 파파인은 농도에 관계없이 섬유소(fibrin) 분해 효과가 우수하고, 단백질 분자량은 30kDa 이상인 것으로 나타났다(도 2). 또한, 제시된 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균±SD이다.

[0075] 2-2. 피브린 플레이트(Fibrin plate)

[0076] 피브린 플레이트(Fibrin plate) 분석은 섬유소 분해 활성(Fibrinolytic activity)은 약간의 변형으로 Astrup 및 Mullertz의 방법에 따라 평가되었다. 간략하게, 5%의 0.6% w/v 섬유소원(fibrinogen)(Calbiochem, Darmstadt, Germany)을 1% 아가로스 및 100 μl의 트롬빈(100NIH U/ml, Sigma Aldrich, USA)과 50-mM Tris-HCl 완충액(pH 7.8)에 혼합하여 플라즈미노겐(plasminogen) 비 함유 플레이트를 제조 하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 정치시켜 피브린 응괴를 형성시켰다. 20 μL의 파파인(0, 1.25, 2.5, 5, 10U) 또는 양성 대조군 플라스민(plasmin 2 U/ml)을 건조된 여과지 디스크(diameter 5mm) 상에 떨어뜨리고, 이를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하기 위해 피브린층 상에 놓았다. 투명한 구역은 섬유소 분해 (fibrin degradation)를 나타내고, 섬유소 분해 의 효능은 그 직경에 비례한다. 투명 고리의 직경을 이미지 J로 측정 한 후, 섬유소 분해 면적(mm²)을 계산 하였다. 가수 분해 된 투명 구역의 평균 직경을 측정하고 각 샘플에 의해 야기된 분해 부피를 계산 하였다.

[0077] 그 결과는 도 3에 나타내었으며, 도 3A는 섬유소 분해 활성을 피브린 플레이트상에서 분석 한 것이고, 도 3B는 섬유소 분해 활성을 투명 구역의 치수에 의해 측정된 것이다. 이때, 도 3A의 A는 0, B는 1.25, C는 2.5, D는 5, E는 10 (U/ml)이고, F는 플라스민 2 U/ml이다.

[0078] 도 3에 나타난 바와 같이, 24시간의 인큐베이션 후 파파인의 섬유소 분해 활성이 나타났으며, 24시간 후에 투명한 중공의 형성이 서서히 반응하였다. 또한, 파파인은 농도에 관계없이 투명 구역(clear zone)을 형성하였으며, 파파인은 양성대조군인 플라스민(plasmin) 보다 더 넓은 투명 구역(clear zone)을 나타내었다.

[0080] <실시예 3> 단백질 분해 효소 활성 측정(Azocasein assay)

[0081] pH와 온도에 따른 단백질 분해 효소 활성을 측정하기 위하여 각각 pH와 온도별로 인큐베이션하여 사용하였다. 파파인(5, 10, 20 U/ml)은 pH 완충액과 1:1로 혼합하여 4℃에서 1시간 반응하였다. 온도에 따른 조건은 다양한 온도에서 30분간 파파인을 반응시켜 사용하였다. 단백질 분해효소 활성을 측정하기 위하여 조효소액 기질로 Azocasein을 사용하였다. 2.5% azocasein 용액 250 μ l, 0.5% sodium bicarbonate(pH 8.3, 37℃) 용액 150 μ l, 실험물질 100 μ l를 넣고 37℃에서 30분간 반응시킨 후, 100 μ l를 새로운 튜브에 옮겨담고, 5% TCA를 첨가하여 반응을 정지시킨다. 원심분리 후, 상등액 100 μ l와 500mM NaOH 300 μ l를 첨가하여 발색시켜 440nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0082] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 모든 pH 조건에서 파파인의 농도가 높을수록 단백질 분해 효소 활성이 높은 것으로 나타났다(도 4A). 또한, 온도별 단백질 분해 효소 활성 측정 결과 60℃까지 활성에 큰 변화는 없으나, 80℃에서 활성이 현저하게 낮아지는 것으로 나타났다(도 4B). 제시된 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균 $\pm$ SD이다.

[0083] 이를 통해 파파인은 저온에서도 단백질 분해 효소 활성을 유지하며, 60℃ 이하에서는 파파인의 단백질 분해 효소 활성에 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다. 따라서 파파인은 60℃ 이하에서 효소가 가장 활성화되므로, 상기 온도 조건에서 사용하는 것이 바람직하다.

[0085] <실시예 4> 섬유소 생분해 활성 검사(Fibrinogenolytic activity)

[0086] 파파인의 섬유소 분해 활성은 Matsubara 등의 방법에 따라 조사되었다. 간략하게, 15 μ L의 소 섬유소원(bovine fibrinogen, 10mg/mL)을 37℃에서 10 μ L의 다양한 농도의 파파인(0, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4 U/ml) 및 5 μ L의 반응 완충액(pH 7.4, 200mM 염화나트륨, 0.5mM 염화칼슘, 20mM 트리스)과 함께 30분간 인큐베이션 하였다. 이후 5x sample buffer와 혼합하여 7.5% SDS-PAGE에서 100V 전압으로 전기영동하고 쿠마시 블루로 염색하여 분석되었다.

[0087] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 피브리노젠은 3개의 폴리펩티드 사슬 α , β 및 γ 로 구성되는데, 파파인은 피브리노젠의 α -사슬과 β -사슬을 용량 의존적으로 분해하였다. 피브리노젠의 α , β 및 γ 사슬은 0.125 U/ml 농도에서 즉시 세포 내 소화가 이루어졌다. 제시된 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균 $\pm$ SD이다.

[0089] <실시예 5> 혈전 용해 분석(Blood clot lysis assay)

[0090] 파파인의 혈전용해능 분석을 위하여, 개의 혈액을 채취 후 혈전을 유도한 후 파파인을 처리하여 혈전을 제거하는 효과를 확인하였다. 개로부터 채취된 정맥혈을 상이한 사전 중량 측정된 멸균 미세 원심 분리 튜브(300 μ l/튜브)로 옮기고 37℃에서 반나절 동안 배양 하였다. 혈전 형성 후, 혈청을 완전히 제거하고 혈전이 담긴 각 튜브의 무게를 다시 측정하여 혈전 중량을 측정하였다(혈전 중량 = 혈전 함유 관의 무게-관 단독의 무게). 혈전을 함유하는 각각의 미세 원심 분리 튜브를 적절히 표지하고 다양한 농도의 파파인을 튜브(0, 1.25, 2.5, 5, 10 U/ml)에 첨가하였다. PBS 및 스트렙토키나아제(Streptokinase)를 혈전을 함유하는 각각의 튜브에 첨가하였고 이는 음성 대조군(PBS) 및 양성 대조군(Streptokinase)으로서 작용하였다. 이어서, 모든 튜브를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하고 혈전 용해를 관찰 하였다. 인큐베이션 후 수득된 유체를 제거하고 혈전 중단 후 중량의 차이를 관찰하기 위해 튜브를 다시 칭량 하였다. 혈전 용해 전, 후에 얻은 중량의 차이를 혈전 용해 백분율로 표시하였다.

[0091] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 파파인은 용량 의존적으로 혈전 용해 활성을 나타냈다. 특히, 10 U/ml 농도의 파파인은 혈전의 98.07%를 용해시켜 양성대조군인 스트렙토키나제(1000U/kg) 혈전 용해 활성과 유사한 효과를 나타내었다.

[0092] 이를 통해 파파인은 혈전의 중량을 현저하게 감소 시키는 것을 확인하였다.

[0094] <실시예 6> 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 및 프로트롬빈 시간(PT) 수준 측정

[0095] 파파인의 항혈전 효과를 알아보기 위해 혈액 혈전 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 및 프로트롬빈 시

간(PT) 수준에 대한 파파인의 작용을 조사 하였다. 혈전 분석을 위해, 개 혈액 샘플을 실온(RT; room temperature)에서 10분 동안 상이한 농도의 파파인이 혼합 된 3.2% 시트르산 나트륨(1:9, v/v)으로 개로부터 수집 하였다. 배양 후, PT 및 aPTT 조합 시험 키트(Vetscan®VSprio PT/aPTTcombination test cartridge, Abaxis Inc.,California, NO, USA)를 사용하여 혼합물을 측정 하였다.

[0096] 그 결과, 표 1에 나타난 바와 같이 파파인으로 처리 한 것은 파파인으로 처리하지 않은 것과 비교하여 PT 및 aPTT 값이 개선된 것으로 나타났다. 파파인은 각각 35초 이상 및 400초 이상의 PT, aPTT 초과로 강하게 연장되었다. 이와 같은 결과는 파파인이 조절 고유 및 외부 응집제 경로를 통해 항혈전제로서 작용하는 성분을 가지고 있음을 나타냈다. 제시된 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균±SD이다.

표 1

[0098]

Papain	PT(sec)	aPTT(sec)
Control	17.5	93.9
4 U/ml	18.2	100.4
8 U/ml	35<	400<
*Normal range		75-105

[0100] <실시예 7> 쥐 꼬리 혈전증 동물모델에서 파파인의 혈전증 치료 효과

[0101] κ-카라기난(κ-carrageenan) 으로 유발된 쥐 꼬리 혈전증 동물모델에서 파파인의 혈전증 치료 효과를 확인하였다. 구체적으로, κ-카라기난(κ-carrageenan)을 식염수(1mg/kg)에 용해시키고 등쪽 꼬리 정맥에 주사하여 정맥 혈전을 유도한 후 혈전증 예방 및 치료 효과를 확인하였다. 혈전 생성은 다음과 같이 평가되었다: 쥐 꼬리 끝으로부터 12cm의 부위를 결찰하고, 1mg/kg의 κ-카라기난(κ-carrageenan)을 정맥 내 주사 하였다. 10분 후, 결찰을 제거하였다. 파파인을 투여한 실험군은 κ-카라기난(κ-carrageenan)을 주사하기 30분 전에 파파인을 2.5, 5 또는 10 U/kg 농도로 꼬리 정맥에 주사하였다. 양성대조군은 streptokinase(2000 U/kg)을 사용하여 정맥투여 하였다. κ-카라기난(κ-carrageenan) 주사 후 48시간에 꼬리 끝에서의 경색 빈도 및 경색 영역의 길이를 기록 하였으며, 그 결과는 도 7에 나타내었다.

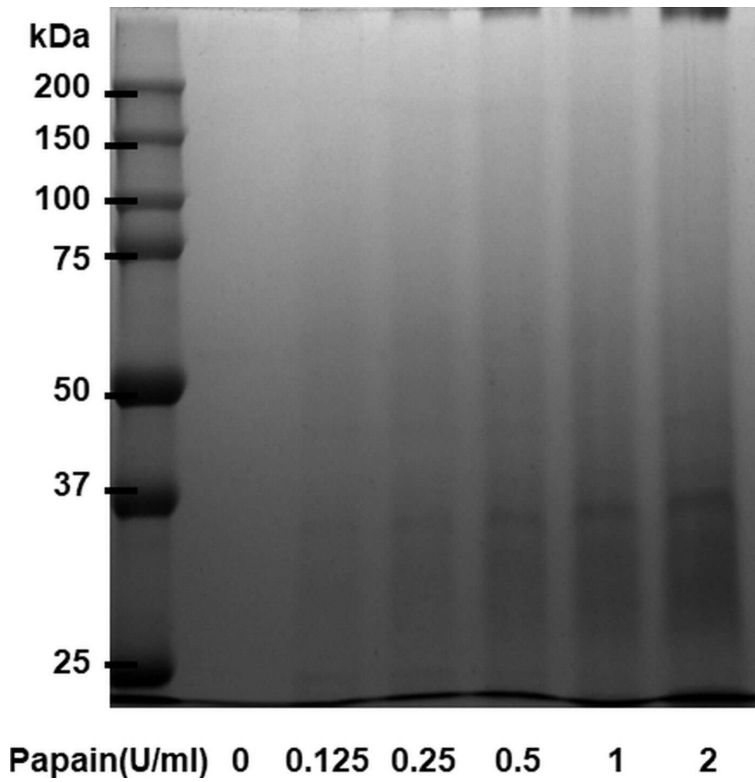
[0102] 도 7A는 κ-카라기난(κ-carrageenan) 주사 후 48시간 까지의 대표적인 사진이며, 도 7B는 κ-카라기난(κ-carrageenan) 주사 후 48시간 후 쥐 꼬리 혈전에서 파파인 및 스트렙토키나아제의 혈전 억제 효과를 나타낸 것이다.

[0103] 도 7에 나타난 바와 같이, 쥐의 꼬리는 κ-카라기난(κ-carrageenan) 처리 후 적갈색을 나타내며 혈전 형성을 나타내었다. 이때, 음성 대조군(κ-carrageenan 단독 주사)에서의 평균 혈전 길이는 12cm 였다. 이 그룹에서 꼬리 끝의 혈전증은 와인과 같은 적갈색으로 나타났으며 κ-카라기난(κ-carrageenan) 주사 72 시간 후에 심각한 괴사가 나타났다. 그러나 파파인의 투여는 이러한 증상을 효과적으로 약화시켰다. 다양한 농도의 파파인 처리군에서의 혈전 길이는 용량 의존적으로 감소되었다. 또한, 스트렙토키나아제 처리군(양성대조군)에서 평균 혈전증 길이는 9cm였다. 따라서, 파파인은 κ-카라기난(κ-carrageenan)으로 유발된 쥐 꼬리 혈전증 동물모델에서 강력한 항혈전 효과를 나타내었으며, 이 효과는 양성대조군인 스트렙토키나아제보다 현저히 우수한 항혈전 효과를 가지는 것을 확인하였다. 데이터는 3개의 독립적인 실험의 평균±SD(n=4)로 표현되었다.

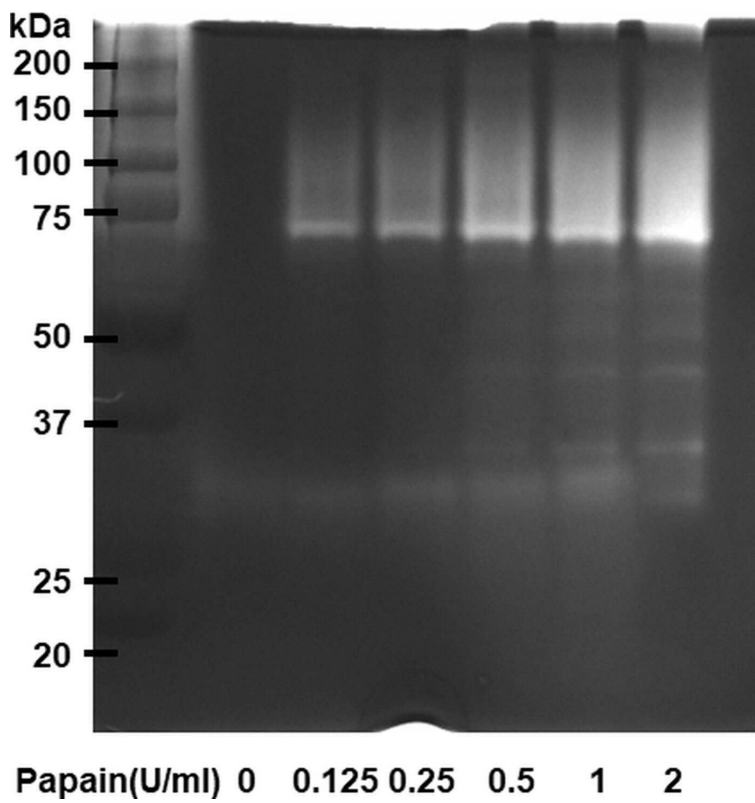
[0105] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 구체적인 실시예를 상세하게 설명되었으나, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서 다른 구성요소를 추가, 변경, 삭제 등을 통하여, 퇴보적인 다른 발명이나 본 발명 사상의 범위 내에 포함되는 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

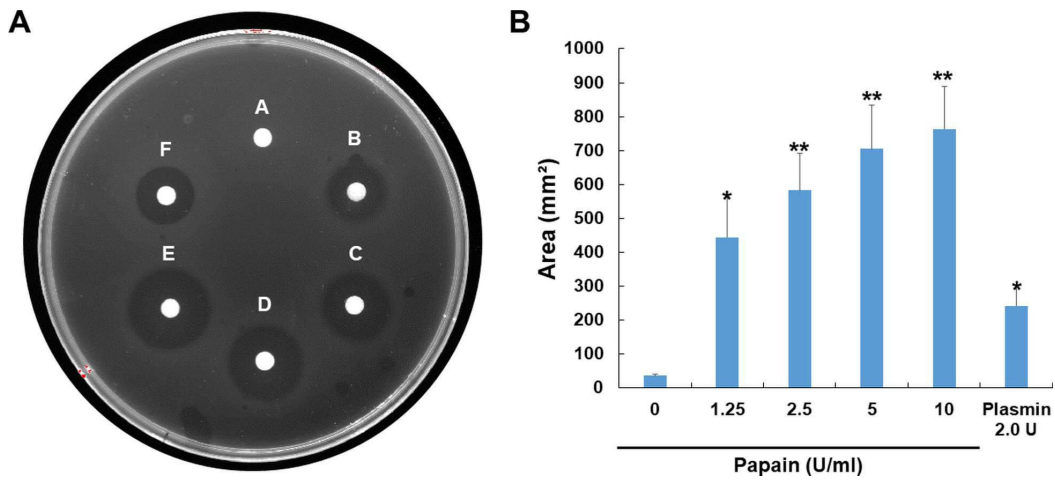
도면1



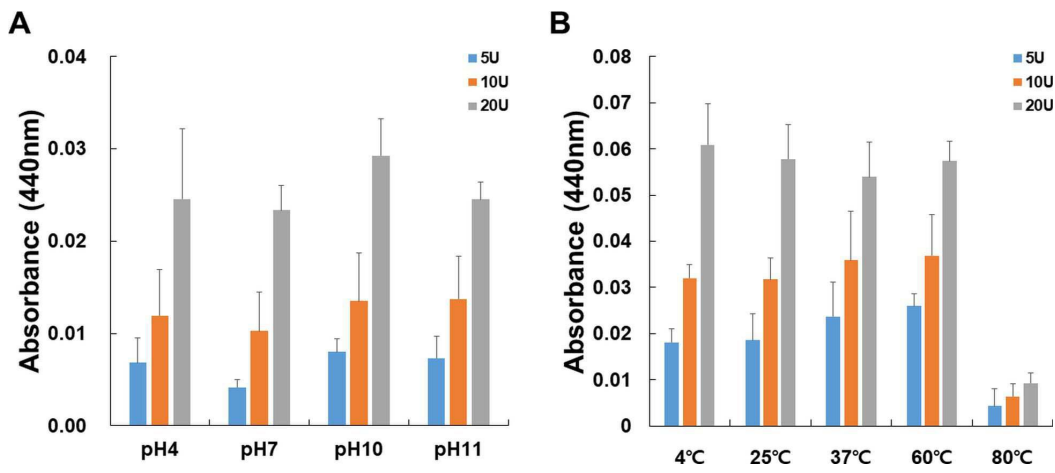
도면2



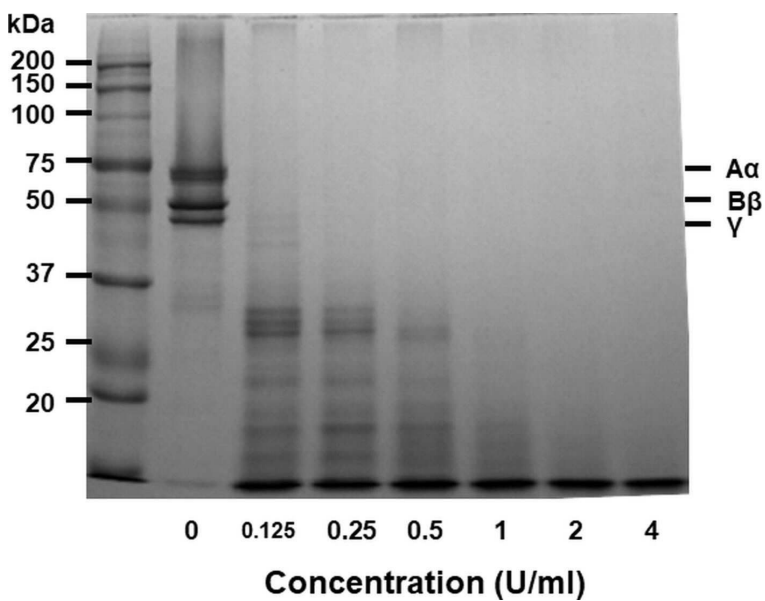
도면3



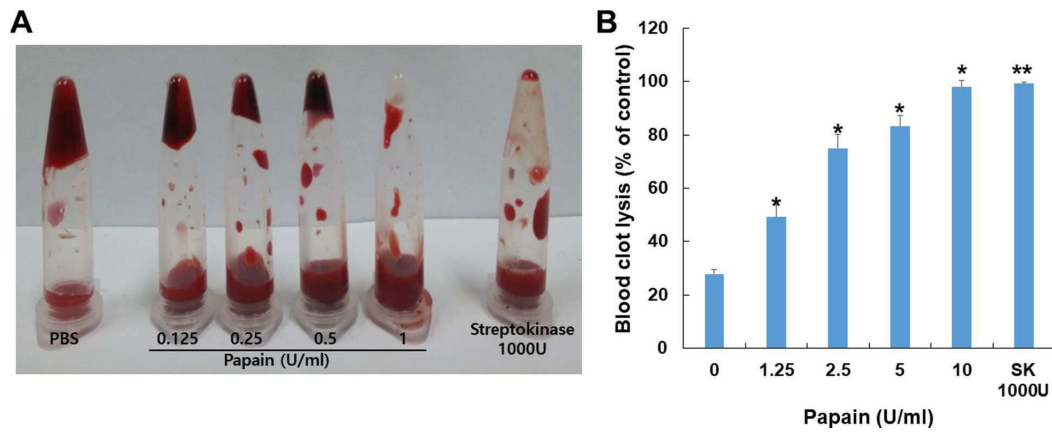
도면4



도면5



도면6



도면7

