

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 7월 24일 (24.07.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/112663 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 36/74 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/000357
- (22) 국제출원일: 2013년 1월 17일 (17.01.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (71) 출원인: 주식회사 한국전통의학연구소 (KOREA BIO MEDICAL SCIENCE INSTITUTE CO., LTD) [KR/KR]; 570-479 전라북도 익산시 익산대로 460(신용동, 원광대학교 무빙테크노관창업보육센터 101호), Jeollabuk-do (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (71) 출원인 : 황성연 (HWANG, Sung Yeoun) [KR/KR]; 405-300 인천시 남동구 논현동 소래논현도시 개발지구 10블럭 에코메트로 한화꿈에그린아파트 1001-601, Incheon (KR).
- (72) 발명자: 박성주 (PARK, Sung Joo); 570-777 전라북도 익산시 부송동 주공 2 차아파트 201-109, Jeollabuk-do (KR).
- (74) 대리인: 박진호 (PARK, Jin Ho); 135-840 서울시 강남구 대치동 891-48 돌체타워 3층, Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))



WO 2014/112663 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING CHRONIC PANCREATITIS WHICH INCLUDES EXTRACT OF NARDOSTACHYS JATAMANSI AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭 : 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염의 예방 및 치료용 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel use of Nardostachys jatamansi (NJ), more specifically relates to a pharmaceutical composition for preventing and treating chronic pancreatitis which includes an extract of Nardostachys jatamansi as an active ingredient or a food composition for preventing or improving chronic pancreatitis. The composition of the present invention effectively suppresses chronic pancreatitis induced by caerulein and ethanol, and thus can be effectively used in preventing and treating chronic pancreatitis.

(57) 요약서: 본 발명은 감송향 (Nardostachys jatamansi NJ)의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염의 예방 및 치료용 약학적 조성물 또는 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 세룰레인 및 에탄올에 의해서 유발되는 만성 췌장염을 효과적으로 억제하므로 만성 췌장염의 예방 및 치료를 위하여 효과적으로 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염의 예방 및 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 감송향의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염의 예방 및 치료용 약학적 조성물 및 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 심각한 섬유증(Prominent fibrosis), 염증, 선위축(glandular atrophy), 및 유관변화는 만성 췌장염(chronic pancreatitis ; CP)의 주요한 조직학적 특징이다(Apte, M.V. 등 (2011) *Antioxid. Redox Signal.* **15**, 2711-2722). 복통, 지방 변증(steatorrhea), 및 체중 감소와 같은 그 증후군은 심리사회적 문제에 의해 악화되므로, 직장 퇴출, 마약 중독, 및 의료 서비스 자원의 손실을 최악하게 할 수 있다(Apte, M.V. 등 (2010) *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, 1816-1826). CP는 주로 알콜 남용과 연관된다(Lankisch, P.G. 등 (1993) *Digestion* **54**, 148-155). 알콜성 급성 췌장염(acute pancreatitis ; AP)은 한 번의 폭음이후에 거의 발생하지 않으므로, 환자의 대부분은 예시적 시작일 이후로 10-15년 동안 평균적으로 매일 150 g의 알콜을 소비하는 남성이다.
- [3] 섬유 조직의 비정상적 축적이 CP, 및 췌장암과 같은 췌장의 2가지 주요 질환의 특징적 조직학적 특징이다(Kloppel, G. 등 (2004) *Virchows Arch.* **445**, 1-8). 췌장의 만성적 손상의 주요한 대상은 췌장 정상세포(pancreatic stellate cell ; PSC)이다(Apte, M.V. 등 (1998) *Gut* **43**, 128-133). 배양 PSC를 이용함으로써 연구자들은 많이 필요로 되는 시험관내(*in vitro*) 도구를 제공받아서 건강 및 질병 상태에서 PSC 생물학을 검사하였다. PSC 비활성화 또는 근절은 CP의 널리 공지된 치료법이다(Haber, P.S. 등 (1999) *Am. J. Pathol.* **155**, 1087-1095).
- [4]
- [5] 한편, 감송향 (*Nardostachys jatamansi*, NJ)은 몇몇 아시아 국가들에서 강장제, 자극제 및 항경련제로 광범위하게 사용되었을 뿐 아니라, 간질, 병적 흥분, 심계항진 및 경련을 치료하는데도 사용되어 왔다 (Bagchi, A., 등, *Planta Med.*, **57**, 9697 (1991)). 감송향의 뿌리를 달인 물은 정신장애, 불면증, 혈액장애 및 순환계 장애에 사용되었으며 (Uniyal, MR., 등, *J. Res. Indian Med.* **4**, 83 (1969)), 감송향의 주요한 치료 성분은 향신경 활성 및 중추 신경계 (CNS) 효과를 증진시키는 나도시논 (nardosinone)이다 (Li, p. 등, *Journal of Pharmacology Science*, **93**, 122-125 (2003)). 그러나, 감송향이 세룰레인 유도 만성 췌장염에 미치는 효과는 아직 알려진 바 없다.

[6]

- [7] 본 발명자들은 앞서서 감송향이 급성 췌장염, 및 폐혈증에 보호 효과를 가짐을 보고하였다(Bae, G.S. 등 (2010) *Pancreas* **39**, 520-529 ; Bae, G.S. 등 (2011) *J. Nat. Med.* **65**, 63-72). 본 발명자들은 NJ(감송향) 효과의 측정에서 달인 뿌리를 사용하였다. NJ는 정신장애, 불명증, 혈액 질환, 및 순환계에 사용되어 왔다(Uniyal, M.R. 및 Issar, R.K. (1969) *J. Res. Indian Med.* **4**, 83).
- [8] 그러나, 마타리과(Valerianaceae)에 속하는 감송향 (*Nardostachys jatamansi*, NJ)은 알콜성 만성 췌장염(alcoholic chronic pancreatitis ; ACP)을 개선하는 능력에 대해서는 공지되어 있지 않다.
- [9]
- [10] 이에 본 발명자들은 감송향이 갖는 다른 효과를 연구하던 중, 반복적으로 AP에 추가되는 알콜 모델을 이용하여 ACP에 NJ의 효과, 췌장의 형태학적 및 조직학적 변화, 생체내(*in vivo*) 및 시험관내(*in vitro*)의 콜라겐 축적 및 PSC 활성화 측정하여 감송향 추출물이 만성 췌장염의 예방 및 치료용 약학적 조성물로 사용될 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명의 목적은 감송향의 신규한 용도, 구체적으로 감송향(NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염(CP)의 예방 및 치료용 약학적 조성물 및 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물을 제공하는데 있다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물을 제공한다.

과제 해결 수단

- [13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 감송향 (*Nardostachys jatamansi* NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [14] 또한, 본 발명은 감송향 (*Nardostachys jatamansi* NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [15]
- [16] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [17] 본 발명은 감송향 (*Nardostachys jatamansi* NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [18] 본 발명의 만성 췌장염 예방 및 치료용 약학적 조성물에 있어서, 상기 만성 췌장염은 알콜성 만성 췌장염인 것이 바람직하고, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.
- [19] 또한, 본 발명의 만성 췌장염 예방 및 치료용 약학적 조성물에 있어서, 상기 감송향 추출물이 감송향의 뿌리를 물 또는 유기용매로 추출한 것이 바람직하고, 이때 상기 감송향 추출물이 감송향의 뿌리에 1 내지 20 배의 물을 가하고 80 내지

150°C에서 1 내지 24 시간 동안 추출한 후 여과하여 얻어진 것이 보다 바람직하다.

[20]

[21] 본 발명자들은 C57black/6 마우스에 세룰레인-유도 급성 췌장염(cerulein-induced acute pancreatitis)의 배경에 대하여 3주 동안 주기적으로 에탄올을 주입하였다. 3주 동안의 처치 후에, 조직학적 검사를 위해 췌장을 수확하였다. NJ 처리는 췌장 포상세포(pancreatic acinar cell)의 생존을 증진시켰고(아밀라제 수준 테스트에 의해 확인) 콜라겐 축적 및 췌장 성상세포(pancreatic stellate cell ; PSC)의 활성을 감소시켰다. 추가하여, NJ 처리는 상기 활성을 감소시켰지만, PSC의 사멸을 감소시키지는 않았다. 결론적으로, 본 발명의 데이터는 NJ가 PSC 활성의 억제를 통해서 ACP를 약화시킴을 나타낸다.

[22]

[23] 본 발명의 감송향 추출물은 감송향의 뿌리를 물 또는 유기용매로 추출하여 얻을 수 있는데, 유기용매로는 저급알콜, 아세톤, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 헥산 등을 예시할 수 있다. 저급알콜로는 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올을 예시할 수 있으며, 에탄올이 가장 바람직하다.

[24]

구체적으로, 감송향 뿌리 건조물 또는 분말에 1 내지 20 배, 바람직하게는 5 내지 15 배, 더욱 바람직하게는 10배의 물을 첨가하고 80 내지 150°C, 바람직하게는 90 내지 100°C의 온도에서 1 내지 24시간, 바람직하게는 2 내지 6시간, 더욱 바람직하게는 2시간 동안 추출한 후 여과하여 감송향 뿌리의 열수 추출물을 제조할 수 있다. 감송향 뿌리의 유기용매 추출물은 감송향 뿌리 건조물 또는 분말에 1 내지 5 배, 바람직하게는 3 배의 유기용매를 첨가하고 실온에서 추출한 후 여과하여 얻어진 여액을 감압농축하여 제조할 수 있다. 상기 유기용매는 에탄올 또는 메탄올 추출물일 수 있다. 상기 추출방법들에서 추출공정은 필요에 따라 2회 이상 반복하여 실시할 수 있으며, 여과 후 얻어진 추출물을 동결 건조 또는 감압건조시켜 분말 형태로 만들 수도 있다.

[25]

또한, 본 발명의 약학 조성물은 약리효과를 증진시키기 위해 약학적으로 허용가능한 다른 생약제 또는 그의 추출물을 추가로 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 추출방법에 따라 생약제의 추출물을 제조한 후 약학 조성물에 가하거나 감송향 뿌리와 생약제를 혼합한 후 상기 방법으로 추출하여 얻어진 추출물을 조성물에 포함시킬 수도 있다. 상기에서 '약학적으로 허용가능한'이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 알레르기반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말한다.

[26]

본 발명의 조성물에 추가될 수 있는 생약제는 약학적으로 허용되는 임의의 생약제일 수 있으며, 예를 들면, 고본 (Angelicae tenuissimae Radix), 천마 (Gastrodiae Rhizoma), 시호 (Bupleuri Radix), 당귀 (Angelicae gigantis Radix), 도인 (Persicae Semen), 계지 (Cinnamomi Ramulus), 대황 (Rhei Rhizoma),

감초(Glycyrrhizae Radix), 천궁 (Cnidii Rhizoma), 진피 (Aurantii nobilis Pericarpium), 택사 (Alismatis Rhizoma), 황련 (Coptidis Rhizoma), 황금 (Scutellariae Radix), 복령 (Hoelen), 작약 (Paeoniae Radix), 백출 (Atractylodis Rhizoma alba), 황백 (Phellodendri Cortex), 치자 (Gardeniae Fructus), 반하 (Pinelliae Tuber), 조구등 (Uncaria Ramulus et Uncus), 지실 (Ponciri Fructus), 인삼 (Gingseng), 맥문동 (Liriodis Tuber), 원지 (Polygalae Radix), 석창포 (Acori graminei Rhizoma), 창출 (Atractylodis Rhizoma alba), 감국 (Chrysanthemi Flos), 망풍 (Ledebourielae Radix), 생강 (Zingiberis Rhizoma crudus), 망초 (Natrii sulfas), 대조 (Zizyphi Fructus), 단삼 (Salviae Radix), 목단피 (Moutan Radicis Cortex), 지황 (Rehmanniae Radix), 박하 (Menthae Herba), 산약 (Dioscoreae Rhizoma), 저령 (Polyporus), 하수오 (Polygonimultiflori Radix), 구자 (Allii tuberosi Semen), 결명자 (Cassiae Semen), 구기자 (Lycii Fructus), 독활 (Araliae cordatae Radix), 두충 (Eucommiae Cortex), 백화사설초 (Hedyotis Herba), 삼백초 (Saururus Herba), 인진 (Artemisiaecapillaris Herba), 지모 (Anemarrhenae Rhizoma), 홍화 (Carthami Flos), 황기 (Astragali Radix), 석송자 (Lycopodium), 은행잎 (Ginkgonis Folium), 황정 (Polygonati Rhizoma), 연자육 (Nelumbinis Semen), 용골 (Fossilial ossis Mastodi), 지골피 (Lycii radicis Cortex), 우슬 (Achyranthis Radix), 숙지황 (Rehmanniae Radix preparata), 흑임자 (Perillae Semen), 백자인 (Thujae Semen), 맥아 (Hordei Fructus germinatus), 토사자 (Cuscutae Semen), 파극천 (Morindae Radix), 해송 (Pini koraiensis Radix) 등을 단독으로 또는 배합하여 사용할 수 있다.

[27]

[28] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 함유할 수 있다.

[29] 약학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[30] 경구 투여용 담체는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다.

[31] 또한, 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있으며, 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그 밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).

[32]

[33] 본 발명의 만성 체장염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들면, 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구적인 투여방법으로는 이에 한정되지는

않으나, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장내 투여될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 약학적 조성물은 경피 투여될 수 있다. 상기에서 '경피 투여'란 본 발명의 약학적 조성물을 세포 또는 피부에 투여하여 만성 체장염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 함유된 활성성분이 피부 내로 전달되도록 하는 것을 말한다. 예컨대, 본 발명의 약학적 조성물을 주사형 제형으로 제조하여 이를 30 게이지의 가는 주사 바늘로 피부를 가볍게 단자 (prick)하는 방법, 또는 피부에 직접적으로 도포하는 방법으로 투여될 수 있다.

[34]

[35] 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화할 수 있다.

[36]

경구 투여용 제제의 경우에 본 발명의 조성물은 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액 등으로 당업계에 공지된 방법을 이용하여 제형화될 수 있다. 예를 들어, 경구용 제제는 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다. 적합한 부형제의 예로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 및 말티톨 등을 포함하는 당류와 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분 등을 포함하는 전분류, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 등을 포함하는 셀룰로오스류, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 충전제가 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 붕해제로 첨가할 수 있다. 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 항응집제, 운할제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[37]

비경구 투여용 제제의 경우에는 주사제, 크림제, 로션제, 외용연고제, 오일제, 보습제, 겔제, 에어로졸 및 비강흡입제의 형태로 당업계에 공지된 방법으로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, 1975. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 87: Blaug, Seymour)에 기재되어 있다.

[38]

[39]

본 발명의 조성물의 활성성분인 감송향 추출물의 총 유효량은 단일 투여량 (single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량 (multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법 (fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 바람직하게 본 발명의 감송향의 바람직한 전체 용량은 1일당 환자 체중 1 kg 당 약 100 μ g 내지 5 mg, 가장 바람직하게는 500 μ g 내지 1 mg일 수 있다. 그러나, 상기 감송향 추출물의 용량은 약학적 조성물의 투여경로 및 치료

횃수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설물 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 상기 감송향을 만성 췌장염의 예방 또는 치료제로서의 특정한 용도에 따른 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[40]

[41] 또한, 본 발명은 감송향 (*Nardostachys jatamansi* NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 개선용 식품 조성물의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 기능성 식품 (functional food), 영양 보조제 (nutritional supplement), 건강식품 (health food) 및 식품 첨가제 (food additives) 등의 모든 형태를 포함한다. 상기 유형의 식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.

[42]

예를 들면, 건강식품으로는 본 발명의 감송향 추출물 자체를 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용하도록 하거나, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 본 발명의 감송향 추출물과 만성 췌장염의 예방 및 개선효과가 있다고 알려진 공지의 물질 또는 활성성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다.

[43]

[44]

또한, 기능성 식품으로는 음료 (알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품 (예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마야말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품 (예: 햄, 소시지콘비이프 등), 빵류 및 면류 (예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게티, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 옛, 유제품 (예: 버터, 치즈 등), 식용식물유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료 (예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 감송향 추출물을 첨가하여 제조할 수 있다.

[45]

또한, 본 발명의 감송향을 식품 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다.

[46]

[47]

참고로, 본 발명에서 언급한 뉴클레오티드 및 단백질 작업에는 다음의 문헌을 참조할 수 있다 (Maniatis et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.(1982); Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989); Deutscher, M., *Guide to Protein Purification Methods Enzymology*, vol. 182.)

[48]

[49]

췌장의 섬유증은 오랫동안 거의 또는 전혀 개선에 대한 희망이 없는 말기 단계인 것으로 간주되어 왔다. 만성 췌장염(CP)에 깔려있는 생리학적 기전과

이러한 과정에서 주요한 작용 세포인 정상세포의 특징에 대한 보다 진전된 이해를 통해서 섬유증이 퇴행되는 가능성에 대하여 보다 집중적인 주의를 갖는 것이 유일한 수단으로 간주되었다. 본 발명에서, 최근에 보고된 알콜성 만성 췌장염(ACP) 모델 (Charrier, A.L. and Brigstock, D.R. (2010) *Lab. Invest.* **90**, 1179-1188)을 사용하여, 췌장 포상세포, 콜라겐 축적 및 췌장 정상세포(PSC) 활성화를 억제시킴에 의하여, 감송향 추출물(NJ)이 ACP의 진행을 감소시킴을 입증하였다.

- [50] AP는 통증, 부종, 출혈, 포상 세포의 핵포화, 괴사, 염증, 및 증가된 혈청 아밀라제 및 리파제에 의해 특징된다; 이러한 특징은 섬유증, 염증, 콜라겐 축적 및 감소된 외분비 및 내분비 기능에 의한 만성적 질환 형태와 혼동된다. 비록, AP와 CP가 병원성 원인이 다르지만, 반복적 AP는 점차적으로 CP로의 진행을 가져올 수 있다(Ohashi, S. 등 (2006) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **290**, G772-781). 그러나, 세루레인 모델의 반복적 투여는 처리 시간, 심각성, 및 인간과의 유사성에서 한정적이었다. 그러므로, 만성적인 과도한 알콜 소비가 만성 췌장염으로 진행하는데 주요한 위험 인자이기 때문에, 본 발명자들은 반복적 AP 모델에 알콜 소비를 첨가함으로써 ACP를 유도하였다(Oruc, N. and Whitcomb, D.C. (2004) *Gastroenterol. Clin. North Am.* **33**, 733-750 ; Apte, M.V. and Wilson, J.S. (2003) *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **17**, 593-612 ; Schenker, S. and Montalvo, R. (1998) *Recent Dev. Alcohol* **14**, 41-65 ; Whitcomb, D.C., Ulrich, C.D. (1999) *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **13**, 253-263). 마우스에 3주 동안 주어진 도전으로 ACP를 유도하는데 충분하였고, 상기 ACP는 췌장에서 섬유증, 염증 및 포상세포 파괴에 의해 입증되었다(도 1 참조). 매일 및 자유 NJ의 소비는 ACP에 대한 형태학적 손상을 억제하였다(도 1 참조). 아밀라제 양성 세포가 췌장에 풍부하므로, 외분비 기능이 적절하게 작용하고 있음을 암시한다.

- [51] 반복적 AP를 위하여, 췌장은 염증 및 괴사에 도달하고, 이것은 결국 사이토카인 및 기타 자극인자의 방출을 가져왔다(Omary, M. 등 (2007) *J. Clin. Invest.* **117**, 50-59 ; Apte, M.V. 등 (1999) *Gut* **44**, 534-541 ; Apte, M.V. 등 (2006) *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21**, S97-S101). TGF- β 와 같은 프로-섬유조직 발생 매개체에 의해 활성화 될 때, PSC는 α -SMA를 발현하는 근섬유아세포와 같은 세포로 전환되고, 피브로넥틴 및 콜라겐이 섬유증 부위 근처에 축적된다(Schneider, E. 등 (2001) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **281**, C532-543). 본 발명자들은 ACP 마우스는 콜라겐 축적, α -SMA, 피브로넥틴 및 TGF- β 의 상당한 증가가 이루어짐을 탐지하였다. 또한, 활성화된 PSC (테스민으로 확인)는 증가된 α -SMA, 피브로넥틴 및 TGF- β 를 나타내었다. 그러나, 섬유증 증상은 α -SMA, 피브로넥틴 및 TGF- β 및 콜라겐 축적의 감소에 의해 나타낸 바와 같이, NJ 처리는 섬유증 반응을 상당히 약화시켰다. 이러한 결과는 TGF- β 생성 억제를 통한 PSC 비활성화와 감소된 섬유증이 연관됨을 암시한다.

[52] ACP의 병-생리학에서 주요한 의문은 질환 상태가 역전될 수 있는지이다. 많은 임상 의들은 흔히 환자에게 알콜을 억제할 것을 권고하지만, 이것은 환자에게 거의 영향을 주지 못한다. 알콜 섭취를 중단함에 의해 ACP를 호전시키는 지에 대한 앞서의 연구들은 실질적인 개선을 찾지 못했다 (Apte, M.V. 등 (2010) *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, 1816-1826 ; Gullo, L. 등 (1988) *Gastroenterology* **95**, 1063-1068). 인간과는 대비되게, 쥐의 AP 및 ACP 모델은 일반적으로 자극의 결여이후에 질환이 개선된다 (Lugea, A. 등 (2006) *Gastroenterology* **131**, 885-899 ; Vonlaufen, A. 등 (2010) *Gut* **60**, 238-246). 그러므로, 쥐의 실험 모델은 인간 CP의 기전을 입증하는데 충분하지 않다. 그러나, 본 발명자들은 인간 CP를 치료하는 임상 자원을 제공하기 위하여 실험적 모델의 회복 기전에 초점을 맞추었다. ACP의 퇴행에서, PSC의 조절이 핵심 인자이다 (Masamune, A. 등 (2009) *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, S48-54). 정말로, 많은 연구들이 PSC 인자를 비활성 또는 사멸시킴에 의해 PSC를 조절하고자 노력하였다 (Schwer, C.I. 등 (2008) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **327**, 863-871 ; Li, L. 등 (2011) *Eur. J. Clin. Invest.* **41**, 151-158 ; Madro, A. 등 (2008) *J. Physiol. Pharmacol.* **59**, 239-249 ; Rickmann, M. 등 (2007) *Gastroenterology* **132**, 2518-2132 ; Long, D. 등 (2011) *J. Surg. Res.* **176**, 248-259 ; Aoki, H. 등 (2007) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **292**, C259-268). 본 발명의 ACP 모델에서, NJ 처리는 췌장에서 α -SMA, 피브로넥틴, 및 콜라겐 발현의 감소에 의해 나타낸 바와 같이, PSC의 비활성화를 가져왔다. 본 발명자들 분리된 쥐 PSC를 사용하여, PSC 활성화에 NJ의 직접적 효과를 조사하였다. NJ 처리는 PSC 사멸을 유도하지 않았다 (데이터 미제시). 도 4에 제시한 바와 같이, 감소된 섬유증 마커에 의해 나타낸 바와 같이, NJ는 충분히 활성화된 PSC를 역전시켰다. 이러한 결과는 섬유증에 대한 NJ의 작용 기전이 PSC를 사멸시키는 것이 아니라 PSC를 비활성화시킬 수 있음을 암시한다.

[53] 본 발명자들은 NJ의 투여가 마우스에서 췌장 섬유증의 진행을 방지함을 입증하였다. 염증 및 콜라겐 축적의 감소가 ACP에 NJ의 가능성을 암시한다. 결론적으로, 본 발명의 결과는 NJ가 PSC의 비활성화를 통해 ACP에 대한 항-섬유증 효과를 가짐을 나타낸다.

발명의 효과

[54] 상기와 같이 구성되는 본 발명은 감송향의 신규한 용도로서, 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 췌장염 예방 및 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 감송향 추출물을 포함하는 조성물은 세룰레인 및 에탄올에 의해서 유발되는 만성 췌장염을 효과적으로 억제하므로 만성 췌장염의 예방 및 치료를 위하여 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[55] 도 1은 ACP 이후에 췌장의 형태 및 조직에 대한 NJ 효과를 나타낸 것으로, (A)는 대표적 췌장 외부 형태, (B)는 췌장의 대표적 H&E 염색된 단편, (C)는 염증,

부종, 섬유증, 및 전체에 대하여 0(정상)에서 3(심각)까지 췌장의 조직학적 단편을 기록하였다. 상기 사진은 그룹당 6마리의 마우스를 1 실험 테스트의 대표적 이미지를 나타낸다. 상기 결과는 3번의 추가적 실험에서 유사하였다. 최초의 확대($\times 200$). *P < 0.05, 대조군은 생리식염수 처리.

[56] 도 2는 ACP 동안 포상세포(acinar cell) 사멸에 NJ 효과를 나타낸 것으로, 아밀라제로 췌장 조직 단편을 연속적으로 염색하여 포상세포의 존재를 탐지하였다. 상기 사진은 그룹당 6마리의 마우스를 1 실험 테스트의 대표적 이미지를 나타낸다. 상기 결과는 3 추가적인 실험에서 유사하였다.

[57] 도 3은 ACP 동안 PSC 활성화 및 콜라겐 축적의 효과를 나타낸 것으로, 췌장 조직 절편을 (A) α -SMA 및 (C) 콜라겐으로 연속적으로 염색하여 활성화된 PSC를 탐지하였다. 상기 사진은 그룹당 6마리의 마우스를 1 실험 테스트의 대표적 이미지를 나타낸다. 최초의 확대 ($\times 400$). (B)는 α -SMA, 피브로넥틴(fibronectin) 및 TGF- β 의 췌장 mRNA 수준을 정량 RT-PCR로 측정하였다. 데이터는 각 그룹에서 6마리 마우스의 평균 \pm SE를 나타낸다. 상기 결과는 3번의 추가적 실험에서 유사하였다. *P < 0.05, 대조군은 생리식염수 처리

[58] 도 4는 분리된 PSC에서 PSC 활성화에 NJ의 효과를 나타낸 것으로, PSC를 쥐 췌장에서부터 분리하고, 3주 동안 배양 활성화시켰다. 21일째에, 24시간 동안 NJ를 처리하였다. 그리고 나서, (A) 데스민(desmin) 및 (B) α -SMA를 처리하여 성공적으로 PSC 분리 및 활성화를 탐지하였다. 최초의 확대 ($\times 400$). (C)는 α -SMA의 발현을 웨스턴 블롯으로 탐지하였다. (D)는 사이토카인의 mRNA 발현을 실시간 RT-PCR에 의해 PSC로 정량화하였다. 상기 사진은 1 실험의 대표적 이미지를 나타낸다. 상기 결과는 3번의 추가적 실험에서 유사하였다. *P < 0.05, 대조군은 생리식염수 처리.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

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

[60]

[61] <참조예> 통계 분석

[62] 모든 데이터는 평균 \pm 통계오차 (SE)로 표시하였다. 변화의 유의성을 시간과 투여량 파라미터를 갖는, 2-방식 ANOVA를 사용하여 검정하였다. 실험군간의 차이는 변량분석(analysis of variance)을 사용하여 검정하였다. P<0.05인 값은 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[63]

[64] <실시예 1> 실험 재료 및 동물

[65] <1-1> 화합물 및 시약의 준비

- [66] 세룰레인 Tris-HCl, NaCl, 콜라겐, DAPI, 헤마토자일린(hematoxylin), 에오신(eosin), 자일렌(xylene), 에탄올, 세룰레인(cerulein) 및 트리톤 X-100은 Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. α -평활근 액틴(smooth muscle actin ; SMA), 콜라겐, 및 테스민은 Abcam (UK)로부터 구입하였다. 아틸라제 및 GAPDH는 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)로부터 구입하였다.
- [67]
- [68] <1-2> 실험 동물의 준비
- [69] 모든 동물 실험은 원광대학교 동물 관리 위원회에 의해 승인된 프로토콜에 따라 수행되었다. 실험동물은 15-20 g 체중의 생후 6 내지 8주된 C57BL/6 마우스 암컷 (체중 15-20 g)을 구입(오리엔트 바이오)하였다. 모든 실험동물은 7일 동안 실내온도 23±2°C, 명암주기 12시간의 사육실에서 사육하였다. 실험동물은 표준 사료와 물을 완전 자유급식 (*ad libitum*)으로 7일간 공급하여 환경에 적응시킨 후, 임의로 대조군과 실험군으로 나누었다. 각 마우스들은 알콜성 만성 췌장염(ACP)을 유도하기 전에 18시간 동안 절식시켰다.
- [70]
- [71] <실시예 2> 감송향 추출물의 제조
- [72] 말린 감송향 뿌리를 일반적인 구입처(Omni Herb, Seoul, Korea)에서 구입하였다. 상기 약초에 대한 동정은 한국약물시험연구소(Korean drug test laboratory)에서 확인하였다. 확증 표본(voucher specimens)(NO; Oh/wh/nj-43)들을 원광대 한의학과 식물표본실에 기탁하였다.
- [73] 상기 감소향 뿌리에 약 10 배의 증류수에 넣고 약 2시간 끓인 다음, 추출물을 여과하고 -70°C에서 동결 건조하여 분말화하였다. 상기 분말을 증류수로 추출한 후 여과하여 4°C에 보관하였다. 상기 분말은 생리식염수에 녹여 필요한 농도로 사용하였다.
- [74]
- [75] <실시예 3> 알콜성 만성 췌장염의 유도
- [76] 본 발명자들은 Charrier 및 Brigstock이 보고한 빠르고 효율적 모델을 사용하였다(Charrier, A.L. and Brigstock, D.R. (2010) *Lab. Invest.* **90**, 1179-1188). 요약하면, 6-8주령의 C57Bl/6 마우스의 복강에 하루에 한 번씩 주당 6번에 걸쳐 3주 동안 에탄올(3.2 g/kg; 33.3% 에탄올: 67.7% 물 용액으로 투여)을 투여하였다. 각주의 특정일에, 50 μ g/kg의 세룰레인(cerulein)을 상기 1-2에서 준비한 마우스의 복강에 6시간 동안 매시간 투여하였다. 마우스를 사육실에 3번 옮겨서 저지방 다이어트 자유급식(*ad libitum*)으로 공급하였다. 마지막 에탄올 처리 하루 뒤에 마우스를 희생시키고 췌장을 절취하여 4% 파라포르알데히드 (pH 7.2-7.4)에 고정하거나 RNA 및 단백질 추출에 사용하였다.
- [77]
- [78] <실험예>

[79] <1> 조직학적 검사

[80] 고정된 췌장 조직을 파라핀에 묻고, 4 μm 절편으로 절단하여 표준 조직학적 검사를 위하여 헤마토자일린-에오신으로 염색하였다. 아밀라제, 콜라겐 또는 α -SMA에 의한 면역조직학적 염색을 DAB immunohistochemical kit (DAKO, Cytomation, Denmark)을 사용하여 수행하였다. 항- α -SMA, 또는 테스민과 함께 PSC의 배양, 이어서 실온에서 1시간 동안 Alexa Fluors 568 goat-anti rabbit IgG (1: 2,000, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)으로 배양으로, DAPI, α -SMA 또는 테스민의 면역형광학적 탐지를 수행하였다. DAPI(Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA)가 구비된 mounting Medium으로 슬라이드를 마우팅시켰다.

[81]

[82] <2> 메신저 RNA (mRNA) 발현

[83] 마우스 췌장 조직 및 PSC에서 RT-PCR에 의하여 타겟 사이토카인의 전사를 분석하였다. TriZol (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 마우스의 췌장 및 PSC으로부터 전체 RNA를 분리하고 SuperScript II RT (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 사용하여 역전사를 수행하였다. 제조자 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)의 지시에 따라 ABI stepone plus system을 사용한 TaqMan 정량 RT-PCR을 수행하였다. 각 시료에 있어서, 관심 유전자의 발현을 위하여 3번의 반복 테스트 반응과 역전사가 결여된 대조군 반응을 분석하였고, 그 결과를 "하우스키핑(housekeeping)" HGPRT(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase) mRNA의 발현으로 표준화시켰다. 임의의 발현 유닛은 관심 유전자의 발현량을 리보솜 단백질 HPRT mRNA 발현량으로 나누어 계산하였다. 다중 실시간 TaqMan PCR을 위한 정방향, 역방향, 및 프로브 올리고뉴클레오티드 프라이머를 ABI (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)로부터 구입하였다.

[84]

[85] <3> PSC 분리

[86] Shinji 등(Shinji, T. 등 (2002) *Acta. Med. Okayama* **56**, 211-218)에 설명된 절차에 따라서, 250 내지 300 g의 체중을 갖는 수컷 Wistar rat (Orient Bio, Sungnam, KyungKiDo, South Korea)의 췌장 조직으로부터 쥐 PSC를 제작하였다. 요약하면, Hank의 완충 염용액에서 0.03% 콜라겐나제 P를 갖고 췌장을 분해시켰다. 그 결과되는 세포 현탁액을 20분 동안 1,400 g에서 3.2% 이오헥솔(iohexol) 구배로 원심분리시켰다. 정상세포(Stellate cell)를 상기 이오헥솔 용액 및 수용성 완충액의 접촉면 바로 위의 혼계면(fuzzy band)내로 분리시켰다. 상기 혼계면을 수확하고, 세포를 세척한 후 10% 우태아혈청(fetal bovine serum ; FBS), 4 mM 글루타민, 및 항생제(페니실린 100 U/ml, 스트렙토마이신 100 mg/ml)를 함유한 DMEM에 재현탁시켰다. 컨플루언시(confluency)에 도달한 후에, 세포를 수확하고 동일한 씨앗 밀도로 다시 플레이트팅시켰다. 모든 실험은 배양-수확된

세포 (2-4 세대)를 사용하여 수행하였다. 실험 시약의 첨가 24시간 전에 혈청-결여 배지에서 PSC를 배양하였다.

[87]

[88] <4> 웨스턴 블롯

[89] PSC를 수확하고 나서, 그 용해액을 동일한 완충액 (62.5 mM Tris-HCl, pH 6.8, 2% sodium dodecyl sulfate (SDS), 20% glycerol, and 10% 2-mercaptoethanol)에서 끓였다. 그리고 나서, 세포 용해액내 단백질을 10% SDS-PAGE에 의해 분리하고 니트로셀룰로스 멤브레인에 이전시켰다. 단백질의 이전 이후에, 상기 멤브레인을 실온에서 2시간 동안 PBST(PBS-Tween-20)의 5% 탈지유로 차단하고 나서, 하룻밤 동안 α -SMA와 항체를 반응시켰다. 3번의 세척 이후에, 각 블롯을 1시간 동안 퍼옥시다제-연결된 2차 항체와 반응시키고 제조사의 권고 프로토콜에 따라서 향상된 화학발광 탐지 시스템 (Amersham, Piscataway, NJ)을 사용하여 상기 항체-특이적 단백질을 시각화하였다.

[90]

[91] <결과 1> ACP 동안 췌장의 형태학 및 조직학적 조사를 통한 NJ의 효과

[92] 본 발명자들은 ACP에 대한 췌장의 형태학 및 조직학적 특성을 조사하였다. 본 발명에서, 3주 동안의 도전 이후에, 췌장 간질 부종, 염증, 침윤, 및 췌장 섬유증이 입증되었다 (도 1). ACP는 특징적 형태를 상실하였고, 정상적 췌장보다는 부종성 특성을 가져 왔다. 5 또는 10 mg/ml의 NJ 처리는 췌장의 외부 형태학적 부종을 상당히 감소시켰다 (도 1). 그러나, 조직학적 검사에서, NJ 처리는 ACP 도전에 대한 상당한 보호를 나타내지 못했다 (도 1B). ACP에 NJ의 정확한 효과를 추가적으로 조사하기 위하여, 본 발명자들은 아밀라제 방출을 통해 췌장 포상세포의 생존을 측정하였다. ACP 도전된 생쥐는 감소된 아밀라제에 의해 나타낸 바와 같이, 췌장 포상세포의 파괴를 입증하였다. 그러나, NJ 처리는 포상세포 사멸 및 파괴를 상당히 억제하였다 (도 2).

[93]

[94] <결과 2> 섬유증에 NJ의 효과

[95] PSC를 자극하고 활성화시켰을 때, α -SMA 발현, 콜라겐 축적, 및 사이토카인 생성이 증가된다 (Masamune, A. 등 (2009) *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7, S48-54). 그러므로, ACP 동안 활성화 마커, α -SMA와 췌장의 면역염색에 의한 모델에서, *in vivo* PSC 활성화를 측정하였다. 그러나, NJ 처리된 ACP 마우스는 췌장에서 감소된 α -SMA 발현을 나타내었다 (도 3A). Acta2, Fn1, Tgf β 유전자에 대한 mRNA 수준의 실시간 RT-PCR에 의한 측정은 α -SMA, 피브로넥틴, 및 종양성장인자(tumor growth factor ; TGF- β)의 유전자 발현 수준이 ACP-도전된 마우스에서 상당히 증가되었음을 나타내었다. mRNA 발현의 증가는 ACP 동안 NJ 처리에 의해 감소되었다(도 3B). 다음으로, ACP 동안 섬유증에 NJ의 효과를 입증하기 위하여, 본 발명자들은 췌장 콜라겐 축적의 조직학적 평가를 수행하였다. ACP는 췌장에서 콜라겐 발현을 특징적으로 증가시켰다. 그러나,

콜라겐 생성은 NJ 처리된 마우스에서 유의하게 감소되지 않았다 (도 3C).

[96]

[97] <결과 3> PSC 활성화에 NJ의 효과

[98] ACP에 NJ의 역할을 밝히기 위하여, 본 발명자들은 쥐 채장으로부터 PSC를 분리하였다. PSCs express intermediate filament proteins such as desmin (13).

[99] PSC는 테스민과 같은 중간 섬유 단백질을 발현한다 (Omary, M.B. 등 (2004) *N. Engl. J. Med.* **351**, 2087-2100). 앞서 보고한 바와 같이, 분리된 PSC는 테스민 양성 반응을 가지고, 이것은 분리된 세포가 PSC임을 나타낸다 (도 4A). PSC의 3주 배양시에, 상기 PSC는 활성화되고, α -SMA를 발현한다 (도 4B). 그러나, NJ 처리는 PSC에서 α -SMA의 발현을 억제하였다 (도 4B 및 4C). NJ 처리는 또한 PSC에서 α -SMA, 피브로넥틴, 및 TGF- β 와 같은 섬유증-관련 유전자의 mRNA 발현을 억제하였다.

[100]

산업상 이용가능성

[101] 이상 살펴본 바와 같이, 본 발명은 감송향의 신규한 용도로서, 감송향 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 채장염 예방 및 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 세룰레인에 의해서 유발되는 만성 채장염을 효과적으로 억제하므로 만성 채장염의 예방 및 치료를 위하여 효과적으로 사용될 수 있다.

[102]

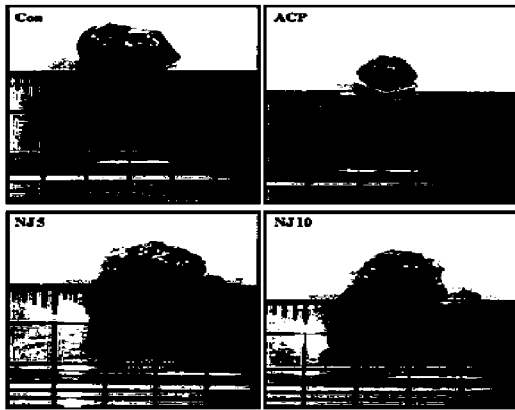
[103] 이상, 본 발명의 바람직한 실시예를 들어 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 상기 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 기술적 사상의 범위내에서 당 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의하여 여러 가지 변형이 가능하다.

청구범위

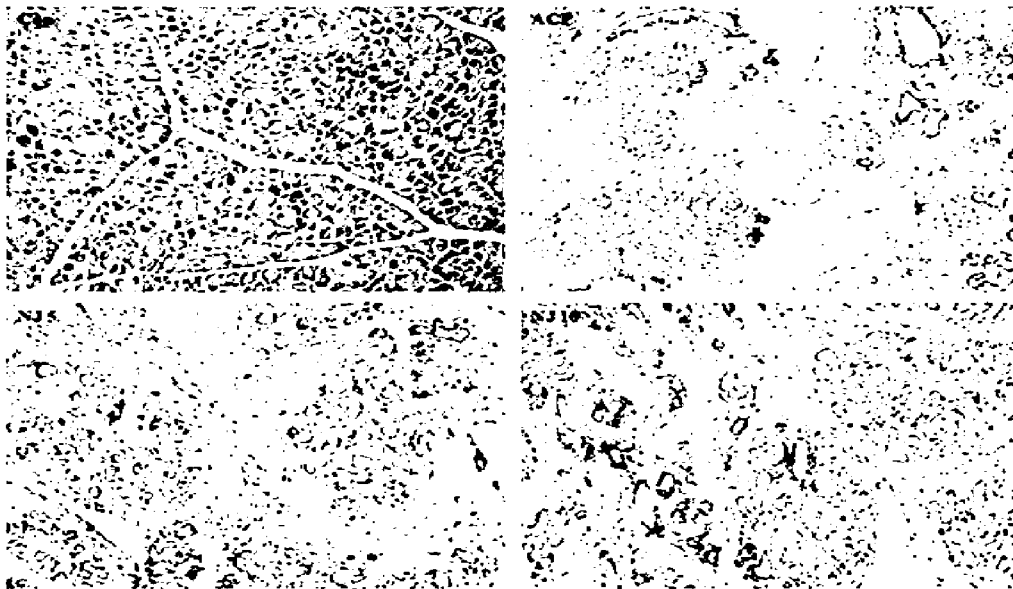
- [청구항 1] 감송향 (*Nardostachys jatamansi* ; NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 궤장염(AP) 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 만성 궤장염은 알콜성 만성 궤장염(ACP)인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 감송향 추출물이 감송향의 뿌리를 물 또는 유기용매로 추출한 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 감송향 추출물이 감송향의 뿌리에 1 내지 20 배의 물을 가하고 80 내지 150°C에서 1 내지 24 시간 동안 추출한 후 여과하여 얻어진 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제 4항에 있어서, 상기 유기용매는 에탄올 또는 메탄올인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항의 감송향 (*Nardostachys jatamansi* NJ) 추출물을 활성성분으로 포함하는 만성 궤장염 예방 및 개선용 식품 조성물.

[Fig. 1]

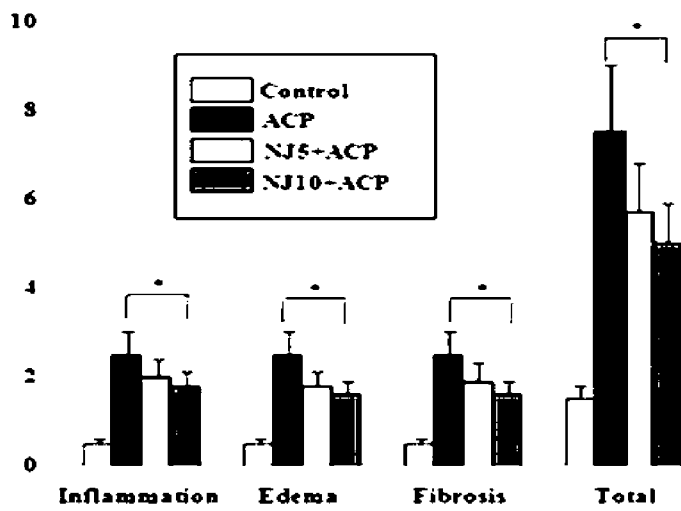
(A)



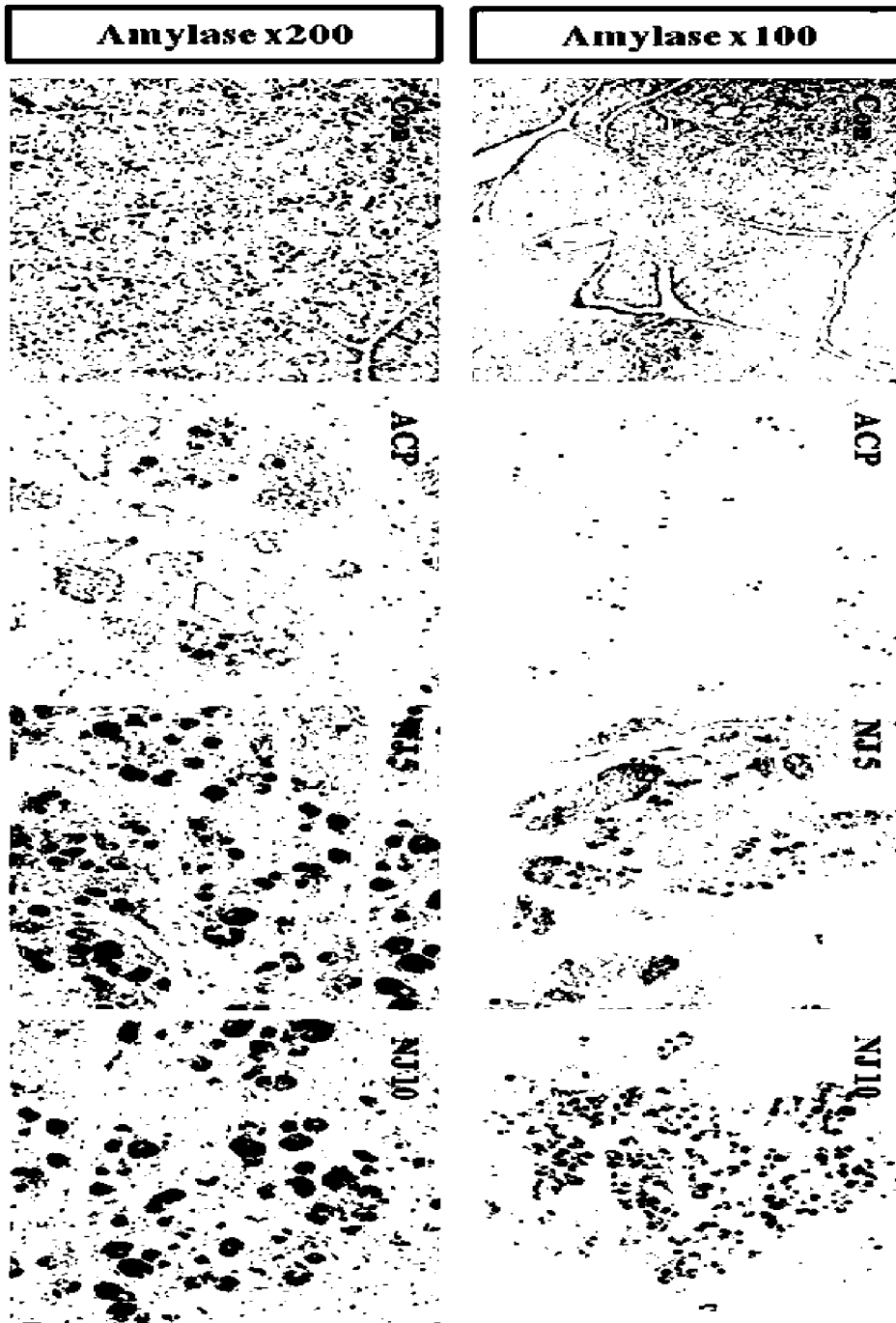
(B)



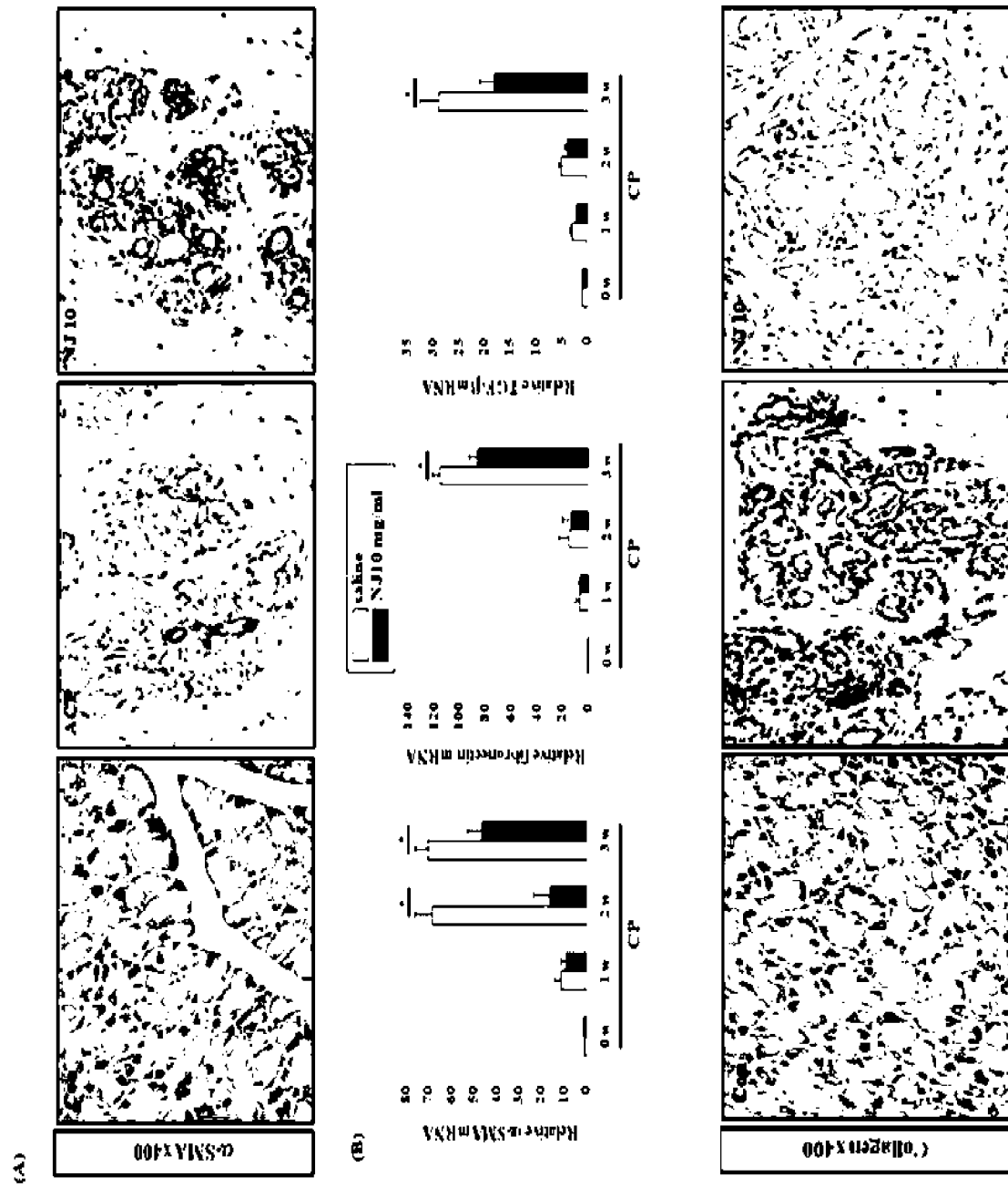
(C)



[Fig. 2]

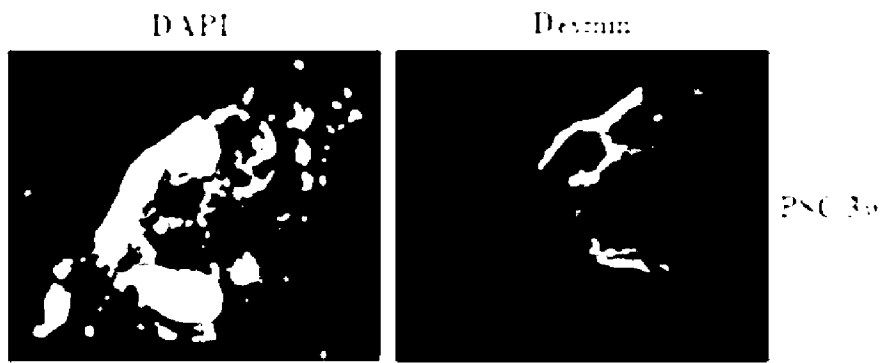


[Fig. 3]

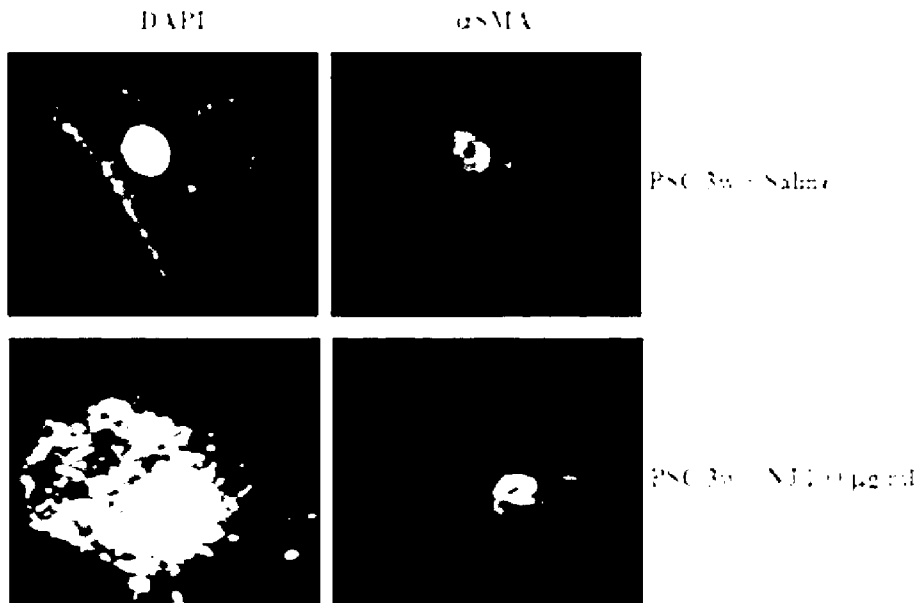


[Fig. 4]

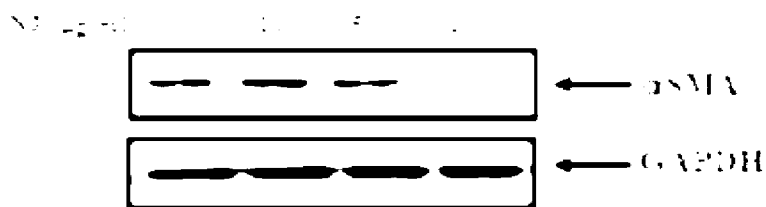
A



B



C



D



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/000357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/74(2006.01)i, A61P 1/18(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/74; A61P 1/18; A61K 36/84; A61K 36/88; A61K 36/882; A61P 35/00; A61K 9/48; A61K 35/78; A61K 36/39; A61P 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Nardostachys jatamansi(Nardostachys jatamansi), chronic pancreatitis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0095838 A (KOREA BIO MEDICAL SCIENCE INSTITUTE CO., LTD) 01 September 2010 See claims 1-5; paragraph [0012].	1-7
A	KR 10-2012-0111109 A (KOREA BIO MEDICAL SCIENCE INSTITUTE CO., LTD) 10 October 2012 See claims 1-7.	1-7
A	KR 10-2011-0098500 A (INDUSTRIAL COOPERATION FOUNDATION CHONBUK NATIONAL UNIVERSITY) 01 September 2011 See claims 1-6.	1-7
A	US 2007-0122495 A1 (MANAGOLI, N. B.) 31 May 2007 See claims 1-30.	1-7
A	US 2004-0265335 A1 (LIEBERMAN, C. J.) 30 December 2004 See claims 1-3, 14.	1-7
A	WO 94-18993 A1 (PHARMAKON USA, INC.) 01 September 1994 See claims 1-7.	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 OCTOBER 2013 (18.10.2013)

Date of mailing of the international search report

18 OCTOBER 2013 (18.10.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/000357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2010-0095838 A	01/09/2010	KR 10-1023780 B1	21/03/2011
KR 10-2012-0111109 A	10/10/2012	WO 2012-134251 A2	04/10/2012
KR 10-2011-0098500 A	01/09/2011	NONE	
US 2007-0122495 A1	31/05/2007	US 7378112 B2	27/05/2008
US 2004-0265335 A1	30/12/2004	US 7160561 B2	09/01/2007
WO 94-18993 A1	01/09/1994	AU 6252394 A	14/09/1994

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 36/74(2006.01)i, A61P 1/18(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 36/74; A61P 1/18; A61K 36/84; A61K 36/88; A61K 36/882; A61P 35/00; A61K 9/48; A61K 35/78; A61K 36/39; A61P 29/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 감송향(Nardostachys jatamansi), 만성 채장염



C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2010-0095838 A (주식회사한국전통의학연구소) 2010.09.01 청구항 1-5, 단락 [0012] 참조.	1-7
A	KR 10-2012-0111109 A (주식회사한국전통의학연구소) 2012.10.10 청구항 1-7 참조.	1-7
A	KR 10-2011-0098500 A (전북대학교산학협력단) 2011.09.01 청구항 1-6 참조.	1-7
A	US 2007-0122495 A1 (MANAGOLI, N. B.) 2007.05.31 청구항 1-30 참조.	1-7
A	US 2004-0265335 A1 (LIEBERMAN, C. J.) 2004.12.30 청구항 1-3, 14 참조.	1-7
A	WO 94-18993 A1 (PHARMAKON USA, INC.) 01 September 1994 청구항 1-7 참조.	1-7

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2013년 10월 18일 (18.10.2013)	국제조사보고서 발송일 2013년 10월 18일 (18.10.2013)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 최승희 전화번호 +82-42-481-8740 
---	---

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2010-0095838 A	2010/09/01	KR 10-1023780 B1	2011/03/21
KR 10-2012-0111109 A	2012/10/10	WO 2012-134251 A2	2012/10/04
KR 10-2011-0098500 A	2011/09/01	없음	
US 2007-0122495 A1	2007/05/31	US 7378112 B2	2008/05/27
US 2004-0265335 A1	2004/12/30	US 7160561 B2	2007/01/09
WO 94-18993 A1	1994/09/01	AU 6252394 A	1994/09/14