(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014 년 1 월 9 일 (09.01.2014)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2014/007536 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 36/8965 (2006.01) *A61K 36/79* (2006.01)
A61K 36/539 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2013/005892

(22) 국제출원일: 2013 년 7 월 3 일 (03.07.2013)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2012-0072390 2012 년 7 월 3 일 (03.07.2012) KR

(71) 출원인: **경희대학교 산학협력단 (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY)** [KR/KR]; 446-701 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스내, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: **김진주 (KIM, Jin Ju)**; 427-805 경기도 과천시 중앙동 23-11, Gyeonggi-do (KR). **고은정 (KO, Eun Jung)**; 152-051 서울시 구로구 구로 1 동 현대로얄아파트 1 동 803 호, Seoul (KR). **이의정 (LEE, Eui Jeoung)**; 153-761 서울시 금천구 시흥 1 동 럭키아파트 9 동 602 호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **손민 (SON, Min)**; 135-973 서울시 강남구 테헤란로 87 길 36, 6 층 한얼국제특허사무소(삼성동, 도심공항타워), Seoul (KR).

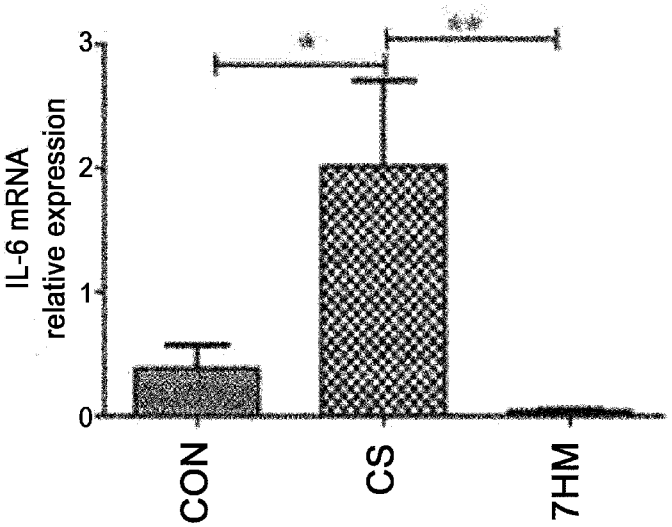
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, 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,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING PREVENTATIVE OR TREATMENT EFFECT ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

(54) **발명의 명칭** : 염증성 장질환의 예방 또는 치료효과를 갖는 약학 조성물



(57) **Abstract**: The present invention relates to a pharmaceutical composition, which contains a mixture of extracts of of stemona root, asparagus lucidus, Scutellaria baicalensis, Schisandra chinensis Baillon, steamed rehmannia root, apricot seed, and root bark of Paeonia suffruticosa Andrews, for suppressing the occurrence of inflammatory bowel diseases due to cigarette smoke, a method for preventing or treating inflammatory bowel diseases, a method for suppressing the expression of inflammatory cytokines by using the composition, and to a food composition, which contains an extract mixture of stemona root, asparagus lucidus, Scutellaria baicalensis, Schisandra chinensis Baillon, steamed rehmannia root, apricot seed, and root bark of Paeonia suffruticosa Andrews, for preventing or improving inflammatory bowel diseases due to cigarette smoke. The pharmaceutical composition, according to the present invention, contains the mixture of extracts of stemona root, asparagus lucidus, Scutellaria baicalensis, Schisandra chinensis Baillon, steamed rehmannia root, apricot seed, and root bark of Paeonia suffruticosa Andrews, thereby reducing the level of MMP12 expression that is known to destroy IL-1β, TNF-α, IL-6 and MCP-1, which are inflammatory cytokines that accompany the inflammatory bowel diseases, elastin, and collagen, and thus can be widely used in developing a safe and effective inflammatory bowel disease treating agent.

(57) **요약서**:

[다음 쪽 계속]

WO 2014/007536 A1

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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

본 발명은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하고, 담배연기로 인한 염증성 장질환의 발병을 억제할 수 있는 약학 조성물, 상기 조성물을 이용하여 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는 방법, 상기 조성물을 이용하여 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 방법 및 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하고, 담배연기로 인한 염증성 장질환을 예방 또는 개선시킬 수 있는 식품조성물에 관한 것이다. 본 발명의 약학 조성물은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하여, 염증성 장질환의 발병에 수반되는 염증성 사이토카인인 IL-1β, TNF-α, IL-6 및 MCP-1 과, 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12 의 발현수준을 감소시킬 수 있으므로, 안전하면서도 효과적인 염증성 장질환 치료제의 개발에 널리 활용될 수 있을 것이다.

명세서

발명의 명칭: 염증성 장질환의 예방 또는 치료효과를 갖는 약학 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 염증성 장질환의 예방 또는 치료효과를 갖는 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하고, 담배연기로 인한 염증성 장질환의 발병을 억제할 수 있는 약학 조성물, 상기 조성물을 이용하여 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는 방법, 상기 조성물을 이용하여 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 방법 및 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하고, 담배연기로 인한 염증성 장질환을 예방 또는 개선시킬 수 있는 식품조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD)은 위장관 내에 만성적인 염증을 유발하는 질환으로, 비교적 청년층부터 발병하며 복통, 발열, 설사, 하혈 등의 증상을 수반한다. 대체로, 궤양성 대장염(Ulcerative colitis, UC)과 크론병(Cron's disease, CD)의 2가지 형태로 분류되는데, 궤양성 대장염은 주로 점막을 침범하여, 자주 문드러짐이나 궤양을 형성하는 대장의 원인불명의 확산성 비특이성 염증(diffuse nonspecific inflammation)의 일종으로서, 혈성 설사를 비롯하여 다양한 전신 증상을 수반하고, 크론병은 구강에서 항문까지 전 소화관을 비연속성으로 점막에서 장관(腸管) 전 층에 궤양, 섬유화, 협착과 병변(病變)이 진전되는 원인불명의 육아종성 염증성 병변으로, 복통, 만성 설사, 발열, 영양장애 등의 전신 증상을 수반한다.

[4] 상기 염증성 장질환의 발병원인은 아직까지 구체적으로 밝혀져 있지 않으나, 면역기능의 이상이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이에 관여하는 면역학적 요인으로는 선천적 면역성, 사이토카인(Cytokine)의 생성, CD4의 활성화 등이 알려져 있다. 특히, 사이토카인이 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있는데, 염증 부위에서 종양괴사인자(Tumor nerosis cytokine; TNF-α), 인터루킨(Interluekin; IL)-1, IL-6, IL-8 생성이 궤양성 대장염과 크론병 환자에게 현저하게 증가되는 것이 확인되었다.

[5] 이러한 염증성 장질환을 치료하기 위하여 사용되는 약물로는 스테로이드성 면역억제제, 프로스타글란딘(prostaglandins)의 생성을 차단하는 5-아미노살리실산(5-aminosalicylic acid; 5-ASA) 계통 약물(예, 설파살라진 등), 메살라진 등이 사용되고 있는데, 이들은 염증성 장질환의 치료효과가 미미할 뿐만 아니라 복부허실(fullness), 두통, 발진, 간질환, 백혈구 감소증, 무과립구증,

남성 불임 등의 심각한 부작용을 유발하기 때문에, 상기 치료제의 사용이 제한되고 있다.

[6] 만일, 부작용을 유발하지 않는 염증성 장질환 치료제를 개발할 수 있다면, 보다 안전하면서도 효과적으로 염증성 장질환 환자들을 치료할 수 있을 것으로 예상되고 있으나, 아직까지는 부작용이 없는 치료제가 개발되지 못하고 있는 실정이다.

[7]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명자들은 부작용을 유발하지 않는 천연물로부터 유래된 염증성 장질환 치료제를 개발하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는 조성물이 염증성 사이토카인 및 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 발현을 억제할 수 있어, 염증성 장질환의 치료에 사용될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[9]

과제 해결 수단

[10] 본 발명의 하나의 목적은 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 이용하여 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[12] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 조성물을 이용하여 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.

[13] 본 발명의 또 다른 목적은 염증성 장질환의 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공하는 것이다.

[14]

발명의 효과

[15] 본 발명의 약학 조성물은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하여, 염증성 장질환의 발병에 수반되는 염증성 사이토카인인 IL-1β, TNF-α, IL-6 및 MCP-1과, 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 발현수준을 감소시킬 수 있으므로, 안전하면서도 효과적인 염증성 장질환 치료제의 개발에 널리 활용될 수 있을 것이다.

[16]

도면의 간단한 설명

[17] 도 1a는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-6의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[18] 도 1b는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 TNF-α의 mRNA 수준의 변화를

나타내는 그래프이다.

[19] 도 1c는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-1β의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[20] 도 1d는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 MCP-1의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[21] 도 1e는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 MMP12의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[22] 도 2a는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 TNF-α의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[23] 도 2b는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-6의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[24] 도 2c는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-1β의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[25] 도 2d는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 MCP-1의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[26]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[27] 상술한 목적을 달성하기 위한 일 실시양태로서, 본 발명은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는, 염증성 장질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[28]

[29] 본 발명자들은 부작용을 유발하지 않는 천연물로부터 유래된 염증성 장질환 치료제를 개발하기 위하여 다양한 천연물의 추출물을 이용한 연구를 수행하던 중, 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물에 주목하게 되었다. 상기 혼합 추출물은 마우스에 담배연기를 가하여 유발되는 염증성 장질환의 발병시에 증가하는 염증성 사이토카인 및 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 발현량을 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

[30] 따라서, 본 발명에서 제공하는 혼합 추출물은 염증성 장질환을 예방 또는 치료할 수 있는 약학 조성물의 유효성분으로 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

[31]

[32] 본 발명의 용어 "백부근"이란, 백부과의 만생백부(Stemona japonica Miquel) 또는 동속 식물의 덩이뿌리를 의미하는데, 형태학적으로, 방수형으로 곧거나 약간 굽어져 있고 양 끝이 가늘며 바깥 면은 황백색 또는 황갈색이고 쭈그러졌으며 세로로 불규칙한 주름이 있다. 질은 단단하여 쉽게 부러지며 꺾은 면은 각질로 백색이고 피부는 중심부까지 수축되었으며 황색이다. 약리작용으로 진해, 거담, 평천작용, 살충작용, 억균작용 등이 알려져 있고,

한방에서는 폐결핵으로 오는 해수, 감기, 기침, 백일해 등을 치료하며 지혈, 살충작용이 있고 담마진, 피부염, 옴 등에 사용되어 왔다.

[33] 본 발명의 용어 "천문동"이란, 바닷가에서 성장하는 외떡잎식물 백합목 백합과의 여러해살이풀을 의미하는데, 형태학적으로, 뿌리줄기는 짧고 양끝이 뾰족한 원기둥 모양의 많은 뿌리가 사방으로 퍼지며, 줄기의 밑부분은 달걀 모양의 비늘 조각이 있고, 줄기는 녹색으로 길이 1~2m에 달하며 덩굴성이며, 잎같이 생긴 가지는 1~3개씩 모여 달리며 활처럼 굽는다. 약리작용으로 진해작용, 이뇨작용, 강장작용 등이 알려져 있다.

[34] 본 발명의 용어 "황금"이란, 산지에서 성장하는 쌍떡잎식물 통화식물목 꿀풀과의 여러해살이풀을 의미하는데, 형태학적으로, 여러 대가 나와 포기로 자라고 털이 있으며 가지가 갈라진다. 잎은 마주나고 바소꼴이며 가장자리가 밋밋하다. 한방에서는 뿌리를 해열제, 이뇨제, 지사제, 이담제, 소염제 등으로 사용되어 왔다.

[35] 본 발명의 용어 "오미자"란, 오미자나무의 열매를 의미하는데, 형태학적으로 지름 약 1cm의 짙은 붉은 빛깔로 공 모양이고, 속에는 붉은 즙과 불그스레한 갈색 종자가 1~2개 들어 있으며, 시잔드린, 고미신, 시트럴, 사과산, 시트르산 등의 성분을 포함하여, 한방에서는 강심제, 강장제 등으로 사용하거나, 또는 폐 기능을 강하게 하고 진해 및 거담 작용이 있어서 기침이나 갈증 등을 치료하는데 사용된다.

[36] 본 발명의 용어 "숙지황"이란, 지황의 뿌리를 쪄서 말린 한약재를 의미하는데, 한방에서는 맛은 달면서도 쓴맛이 돌고 따뜻한 성질이 있어 허리와 무릎이 시리고 아픈 증상이나 월경이상, 어지럼증 등을 치료하고 머리를 검게 하는데 사용되어 왔다.

[37] 본 발명의 용어 "행인"이란, 살구나무의 종자를 의미하는데, 시트르산과 말산이 비교적 많이 함유되어 있고 비타민A도 풍부하여 물질대사를 보조하는 것으로 알려져 있다. 한방에서는 진해, 거담, 이뇨, 강장, 변비 등의 증상을 치료하는데 사용되어 왔다.

[38] 본 발명의 용어 "목단피"란, 작약과의 모란(Paeonia suffruticosa Andrews)의 뿌리껍질로 만든 약재를 의미하는데, 형태학적으로, 관상의 껍질조각으로 바깥면은 어두운 갈색 또는 자색을 띤 갈색이며 가로로 길고 작은 타원형의 곁뿌리 자국과 세로주름이 있고, 안쪽 면은 엷은 회갈색이나 어두운 자색을 띠고 편평하며 꺾은 면은 거칠며, 안쪽 면 및 꺾은 면에는 때때로 흰색의 결정이 붙어 있다. 약리작용으로 진통, 진정, 해열, 항경련, 항염증, 항혈전, 항알레르기, 위액분비억제, 자궁점막충혈, 항균작용 등이 알려져 있고, 한방에서는 혈열로 인한 생리불순, 생리통, 멍들었을 때, 토혈, 코피, 반점이 나타나는 증상, 허열로 인해 뼛골이 쑤시는 증상, 혈압상승, 어혈제거, 타박상, 소염진통, 종기치료, 맹장염초기 등을 치료하는데 사용되어 왔다.

[39]

[40] 본 발명의 용어 "추출물"이란, 본 발명에서 사용한 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피를 통상의 추출방법에 의하여 추출한 결과물 또는 상기 결과물을 상업적으로 입수한 것이 될 수 있는데, 바람직하게는 물, 탄소수 1 내지 6의 알코올, 핵산, 클로로포름, 메틸아세테이트, 부탄올 등의 용매를 사용하여 추출된 것일 수 있고, 보다 바람직하게는 물, 탄소수 1 내지 6의 알코올 또는 이들의 혼합용매인 추출용매를 사용하여 추출된 것일 수 있으며, 가장 바람직하게는 열수 또는 70% 에탄올을 용매로 사용하여 추출된 것이 될 수 있다.

[41] 본 발명의 용어 "혼합 추출물"이란, 상기 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 또는 목단피의 개별적인 추출물을 혼합하여 수득한 결과물 또는 상기 각 성분을 모두 포함하는 혼합물을 추출하여 수득한 결과물을 의미한다.

[42] 본 발명에 있어서, 상기 혼합 추출물은 상기 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 개별적인 추출물을 혼합하여 수득한 결과물이 될 수 있고, 상기 혼합 추출물은 염증성 장질환의 예방, 치료 또는 개선용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있다.

[43]

[44] 본 발명의 용어 "염증성 장질환(Inflammatory bowel disease, IBD)"이란, 복통, 발열, 설사, 하혈 등의 증상을 수반하면서, 위장관 내에 만성적인 염증을 유발하는 질환을 의미한다. 상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염(Ulcerative colitis, UC)과 크론병(Cron's disease, CD)의 2가지 형태로 분류되는데, 궤양성 대장염은 주로 점막을 침범하여, 자주 문드러짐이나 궤양을 형성하는 대장의 원인불명의 확산성 비특이성 염증(diffuse nonspecific inflammation)의 일종으로서, 혈성 설사를 비롯하여 다양한 전신 증상을 수반하고, 크론병은 구강에서 항문까지 전 소화관을 비연속성으로 점막에서 장관(腸管) 전 층에 궤양, 섬유화, 협착과 병변(病變)이 진전되는 원인불명의 육아종성 염증성 병변으로, 복통, 만성 설사, 발열, 영양장애 등의 전신 증상을 수반한다.

[45] 본 발명의 용어 "예방"이란, 상기 약학 조성물의 투여로 염증성 장질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[46] 본 발명의 용어 "치료"란, 치료하고자 하는 개개인 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위해 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하는데, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위해 수행할 수 있다. 목적하는 치료 효과에는 질병의 발생 또는 재발을 예방하고, 증상을 완화시키며, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키며, 전이를 예방하고, 질병 진행 속도를 감소시키며, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키며, 차도시키거나 예후를 개선시키는 것이 포함된다.

[47] 본 발명에 있어서, 상기 치료는 혼합 추출물을 포함하는 약학 조성물을 이용한 염증성 장질환의 치료로서 해석함이 바람직하다.

[48]

[49] 본 발명에서 제공하는 약학 조성물은 유효성분으로서 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피 각각의 추출물을 포함하는 혼합 추출물을 사용할 수 있는데, 상기 혼합 추출물에 포함된 이들 각 추출물의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 2 내지 6중량부의 백부근 추출물, 6 내지 10중량부의 천문동 추출물, 4 내지 8중량부의 황금 추출물, 6 내지 10중량부의 오미자 추출물, 14 내지 18중량부의 숙지황 추출물, 4 내지 8중량부의 행인 추출물 및 6 내지 10중량부의 목단피 추출물을 포함함이 바람직하고 보다 바람직하게는 4중량부의 백부근 추출물, 8중량부의 천문동 추출물, 6중량부의 황금 추출물, 8중량부의 오미자 추출물, 16중량부의 숙지황 추출물, 6중량부의 행인 추출물 및 8중량부의 목단피 추출물을 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학 조성물은 담배연기로 인한 염증성 장질환의 발병시에 증가하는 염증성 사이토카인 및 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 발현량을 감소시킬 수 있다.

[50]

[51] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합물을 열수 추출하여 한약 조성물을 수득하고(실시예 1), 상기 한약 조성물을 경구투여한 마우스를 담배연기에 노출시킨 결과, 담배연기로 인해 생성되는 염증성 사이토카인인 IL-6, TNF-α, IL-1β 및 MCP-1의 mRNA 수준이 감소하고(도 1a 내지 도 1d), 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 mRNA 수준이 감소하며(도 1e), 상기 각 염증성 사이토카인의 단백질 수준이 감소함을 확인하였다(도 2a 내지 도 2d).

[52]

[53] 한편, 본 발명의 약학 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명에서, 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 적소두 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트,

탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[54]

[55] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물에 포함된 상기 혼합 추출물의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 최종 조성물 총중량을 기준으로 0.0001 내지 50 중량%, 보다 바람직하게는 0.01 내지 10 중량%의 함량으로 포함할 수 있다.

[56]

[57] 상기 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 "약제학적으로 유효한 양"이란 의학적 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

[58]

[59] 본 발명의 약학조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중독도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합 추출물을 포함하는 본 발명의 약학 조성물을 사람을 포함하는 포유동물에 하루 동안 1 내지 20 ㎎/㎏, 보다 바람직하게는 1 내지 10 ㎎/㎏으로 투여할 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다.

[60]

[61] 상술한 목적을 달성하기 위한 다른 실시양태로서, 본 발명은 상기 혼합 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 약제학적으로 유효한 양으로 염증성 장질환이 발병될 가능성이 있거나 또는 발병된 개체에 투여하는 단계를

포함하는 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[62]

[63] 상술한 바와 같이, 본 발명에서 제공하는 혼합 추출물은 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 유효성분으로서 사용할 수 있으므로, 상기 조성물은 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[64]

[65] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 염증성 장질환이 발병될 가능성이 있거나, 또는 발병된 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 본 발명의 조성물을 개체에 투여함으로써, 염증성 장질환을 완화 또는 치료할 수 있다.

[66] 본 발명의 용어 "완화"란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 염증성 장질환이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 말한다.

[67] 본 발명의 용어 "투여"란, 어떠한 적절한 방법으로 대상에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 말하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[68]

[69] 본 발명의 염증성 장질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여도 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 목적하는 바에 따라 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

[70]

[71] 상술한 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 상기 약학 조성물을 염증성 사이토카인의 발현이 과다한 조직 또는 세포에 처리하는 단계를 포함하는 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

[72]

[73] 본 발명의 용어 "염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)"이란, 체내에서 발생하는 염증반응을 유발시키는 사이토카인을 의미하는데, 이들 염증성 사이토카인은 특별히 이에 제한되지 않으나, IL-1β, TNF-α, IL-6, MCP-1 등이 될 수 있다.

[74]

[75] 상술한 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는, 염증성 장질환 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공한다.

[76]

[77] 본 발명의 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피는 종래로부터 약재로 사용되어 그의 안전성이 입증되었으므로, 상기 성분을 식품 조성물로 사용할 수 있다.

[78]

[79] 상기 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물은 식품 조성물의 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함된다. 식품이 음료인 경우에는 100㎖를 기준으로 1~30g, 바람직하게는 3 ~ 20g의 비율로 포함될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예들 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu), 크륨(Cr) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다. 또한, 방부제(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, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 첨가할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용된다.

[80]

[81] 한편, 상기 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는 식품 조성물을 이용하여 염증성 장질환의 예방 또는 개선용 기능성식품을 제조할 수 있다.

[82] 구체적인 예로, 상기 조성물을 이용하여 농산물, 축산물 또는 수산물의 특성을 살려 변형시키는 동시에 저장성을 좋게한 가공식품을 제조할 수 있다. 이런 가공식품에는 예들 들어, 과자, 음료, 주류, 발효식품, 통조림, 우유가공식품, 육륙가공식품, 국수 등을 포함한다. 과자는 비스킷, 파이, 케익, 빵, 캔디, 젤리, 껌, 시리얼(곡물푸레이크 등의 식사대용품류 포함) 등을 포함한다. 음료는 탄산음료, 기능성이온음료, 쥬스(예들 들어, 사과, 배, 포도, 알로에, 감귤, 복숭아, 당근, 토마토 쥬스 등), 식혜 등을 포함한다. 주류는 청주, 위스키, 소주, 맥주, 양주, 과실주 등을 포함한다. 발효식품은 간장, 된장, 고추장 등을 포함한다. 통조림은 수산물 통조림(예들 들어, 참치, 고등어, 꽁치, 소라 통조림 등), 축산물 통조림(쇠고기, 돼지고기, 닭고기, 칠면조 통조림 등), 농산물 통조림(옥수수, 복숭아, 파일애플 통조림 등)을 포함한다. 우유가공식품은 치즈, 버터, 요구르트 등을 포함한다. 육류가공식품은 돈까스, 비프까스, 치킨까스, 소세지. 탕수육, 너겟류, 너비아니 등을 포함한다. 밀봉포장생면 등의 국수를 포함한다. 이 외에도 상기 조성물은 레토르트식품, 스프류 등에 사용될 수 있다.

[83] 본 발명의 용어 "기능성식품(functional food)"이란, 특정보건용 식품(food for

special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 염증성 장질환의 예방 또는 개선에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캅셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

[84]

발명의 실시를 위한 형태

[85] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[86]

[87] **실시예 1: 시료의 준비**

[88]

[89] SUN TEN(Taipei, 대만)에서 구입한 백부근 열수 추출물 건조분말 4g, 천문동 열수 추출물 건조분말 8g, 황금 열수 추출물 건조분말 6g, 오미자 열수 추출물 건조분말 8g, 숙지황 열수 추출물 건조분말 16g, 행인 열수 추출물 건조분말 6g 및 목단피 열수 추출물 건조분말 8g의 혼합물을 물에 가하여 용해시키고, 이를 여과하여 수득한 조성물 용액을 마우스에 경구 투여하는 시료로서 준비하였다.

[90]

[91] **실시예 2: 담배연기 처리에 의한 염증성 장질환(Infalmmation bowel dieases, IBD)의 유발**

[92]

[93] 담배가 염증성 장질환(Infalmmation bowel dieases, IBD)을 유발할 수 있다고 알려져 있으므로(Gareth A O Thomas, et al., Postgrad. Med. J., 76(895):273-279, 2000 May), 담배연기에 마우스를 노출시켜서 IBD를 유발시키고자 하였다.

[94] 먼저, 체중 20-25g의 6주령 암컷 C57BL/6 마우스(Orient Bio Inc, South Korea)를 물과 사료는 자유롭게 먹도록 하였으며, 사육실 내의 온도는 21-24℃ 및 습도는 40-60%로 유지하였고 낮과 밤 주기는 각각 12시간으로 하여 사육하였다.

[95] 상기 사육된 마우스에 상기 실시예 1에서 수득한 조성물 용액을 100mg/kg의 용량으로 경구투여한 다음, 이를 Smoking chamber에 넣고, Reference cigarette 3R4F(University of Kentucky, Lexington, Kentuchy)를 3개피 피운 연기에 30분동안 노출시키고, 연기를 제거한 상태에서 다시 30분간 방치하는 단계를 4회 반복하는 담배연기 처리과정을 수행하였고, 이러한 처리과정을 하루에 1회씩 일주일 동안 5회 수행하는 단계를 3주동안 수행하여 염증성 장질환(Infalmmation bowel dieases, IBD)을 유발시켜 이를 실험군으로 사용하였다. 이때, 대조군(CON)으로는 담배연기를 처리하지 않은 마우스를 사용하고, 비교군(CS)으로는 담배연기를 처리하고 상기 조성물 용액을 투여하지 않은 마우스를 사용하였으며, 대조군과 비교군은 각각 3마리, 실험군(7HM)은

2마리로 설정하였다.

[96]

[97] **실시예 3: 염증성 장질환에 대한 약학 조성물의 효과**

[98]

[99] **실시예 3-1: 약학 조성물의 효과에 대한 mRNA 수준에서의 평가**

[100]

[101] 먼저, 상기 실시예 2에서 수득한 각 대조군, 비교군 및 실시예의 마우스를 희생시키고, 이로부터 각각의 대장조직을 적출한 다음, RNeasy Mini kit (QIAGEN, USA)를 사용하여 상기 적출된 대장조직으로부터 총 RNA를 수득하였다. 구체적으로, 각각의 대장조직에 600㎕의 RLT 완충액을 가하여 세포를 파괴하고, 다시 600㎕의 70% 에탄올을 가하여 혼합하였다. 이어, 상기 혼합물 700㎕를 상기 키트의 RNeasy mini column에 담고, 8,000 ×g에서 15초간 원심분리한 다음, 잔류액에 상기 키트에 포함된 700㎕의 RW1 완충액을 가하고, 다시 8,000 ×g에서 15초간 원심분리하여 잔류액을 수득하였다. 다음으로, 상기 잔류액에 상기 키트에 포함된 500㎕ RPE 완충액을 가하고, 8,000 ×g에서 15초간 원심분리하여 잔류액을 수득하였으며, 상기 잔류액에 상기 키트에 포함된 50㎕ RNase free water를 가하고, 8,000 ×g에서 1분간 원심분리하여 총 RNA를 수득하였다. 상기 수득한 총 RNA를 spectrophotometer(ND-1000, NanoDrop Technologies Inc. USA)로 정량하고, 1% agarose gel에서 전기영동하고 ethidium-bromide(Et-Br, Sigma-Aldrich, USA)로 염색하여 상태를 평가하였다.

[102] 한편, 상기 수득한 총 RNA를 이용하여 실시간 RT-PCR 분석을 수행하였다. 상기 분석을 위하여 상기 수득한 총 RNA 2㎍, SYBR Green I Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 및 primers(Genotech Inc., Korea)를 사용한 RT-PCR(95℃: 15sec 및 60℃: 1min, 40 cycles)을 수행하여 cDNA를 수득하고, 상기 수득한 cDNA를 Applied Biosystems 7300 Real time PCR System에 적용하여 실시간 PCR을 수행하여, 각 대조군, 비교군 및 실험군에서 염증성 사이토카인인 IL-6, TNF-α, IL-1β 및 MCP-1과, 엘라스틴과 콜라겐을 파괴하는 것으로 알려진 MMP12의 mRNA 수준을 비교하였다(도 1a 내지 1e).

[103] 도 1a는 조성물의 처리에 따른 IL-6의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이고, 도 1b는 조성물의 처리에 따른 TNF-α의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이며, 도 1c는 조성물의 처리에 따른 IL-1β의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이고, 도 1d는 조성물의 처리에 따른 MCP-1의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이며, 도 1e는 조성물의 처리에 따른 MMP12의 mRNA 수준의 변화를 나타내는 그래프이다. 도 1a 내지 1e에서 보듯이, 담배연기를 처리하지 않은 대조군(CON)에서는 IL-6, TNF-α, IL-1β, MCP-1 및 MMP12의 mRNA 수준이 낮은 수준을 나타내었으나, 담배연기만을 처리한 비교군(CS)에서는 IL-6, TNF-α, IL-1β, MCP-1 및 MMP12의 mRNA 수준이 급격히 증가하였고, 담배연기를 처리하기 전에 조성물을 투여한 실험군(7HM)에서는

담배연기에 의하여 유발된 IL-6, TNF-α, IL-1β, MCP-1 및 MMP12의 mRNA 수준의 증가가 억제됨을 확인하였다.

[104]

[105] **실시예 3-2: 약학 조성물의 효과에 대한 단백질 수준에서의 평가**

[106]

[107] 먼저, 상기 실시예 2에서 수득한 각 대조군, 비교군 및 실시예의 마우스를 희생시키고, 이로부터 각각의 대장조직을 적출하였다. 이어, 상기 적출된 각각의 대장조직에 500㎕의 T-per 용액을 가하여 호모게나이저로 세포를 파괴한 다음, 얼음에서 15분 두고 voltexing 15초를 4번 반복하고 14,000 ×g, 4°C에서 20분간 원심분리하여 각각의 상층액을 수득하였다.

[108] 한편, 각 염증성 사이토카인(TNF-α, IL-6, IL-1β 또는 MCP-1)에 대한 항체를 ELISA kit의 기판에 코팅하고 4℃에서 하룻밤 동안 방치하였다. 이어, 상기 기판에 ELISA kit의 assay diluent를 가하여 blocking한 다음, 상기 수득한 각각의 상층액을 처리하고, ELISA kit의 detection antibody를 가하였으며, ELISA kit의 TMB solution을 가하여 발색반응을 유도하고, 상기 기판을 ELISA reader에 적용하여 흡광도를 측정하고 상호 비교하였다(도 2a 내지 2d).

[109] 도 2a는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 TNF-α의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이고, 도 2b는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-6의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이며, 도 2c는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 IL-1β의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이고, 도 2d는 본 발명의 조성물의 처리에 따른 MCP-1의 단백질 수준의 변화를 나타내는 그래프이다.

[110] 도 2a 내지 2d에서 보듯이, 대조군(con)에 비하여 비교군(CS)에서는 LPS의 처리에 의하여 RAW 264.7 세포주에서는 모든 염증성 사이토카인의 수준이 급격히 증가하였으나, 혼합 추출물(7HM)을 처리하면 모든 염증성 사이토카인의 수준이 감소됨을 확인하였다.

[111]

[112] 상기 실시예 3-1 및 3-2의 결과를 종합하면, 본 발명에서 제공하는 혼합 추출물은 마우스에서 담배연기에 의하여 유발되는 염증성 사이토카인의 발생을 억제하는 효과를 나타내므로, 염증성 장질환의 예방 또는 치료효과를 나타냄을 알 수 있었다.

[113]

청구범위

[청구항 1] 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는, 염증성 장질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 추출물은 2 내지 6중량부의 백부근 추출물, 6 내지 10중량부의 천문동 추출물, 4 내지 8중량부의 황금 추출물, 6 내지 10중량부의 오미자 추출물, 14 내지 18중량부의 숙지황 추출물, 4 내지 8중량부의 행인 추출물 및 6 내지 10중량부의 목단피 추출물을 포함하는 것인 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 추출물은 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피 혼합물의 수 추출물인 것인 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염 또는 크론병인 것인 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

[청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 약제학적으로 유효한 양으로 염증성 장질환이 발병될 가능성이 있거나 또는 발병된 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환을 예방 또는 치료하는 방법.

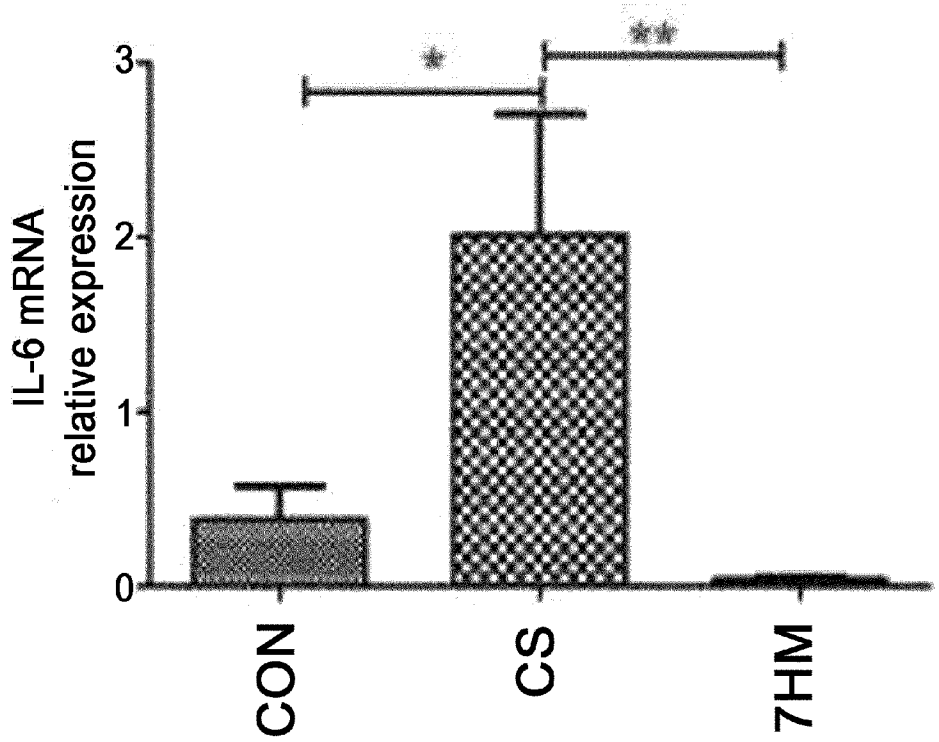
[청구항 7] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 염증성 사이토카인의 발현이 과다한 조직 또는 세포에 처리하는 단계를 포함하는 염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 방법.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
염증성 사이토카인은 IL-1β, TNF-α, IL-6, MCP-1 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

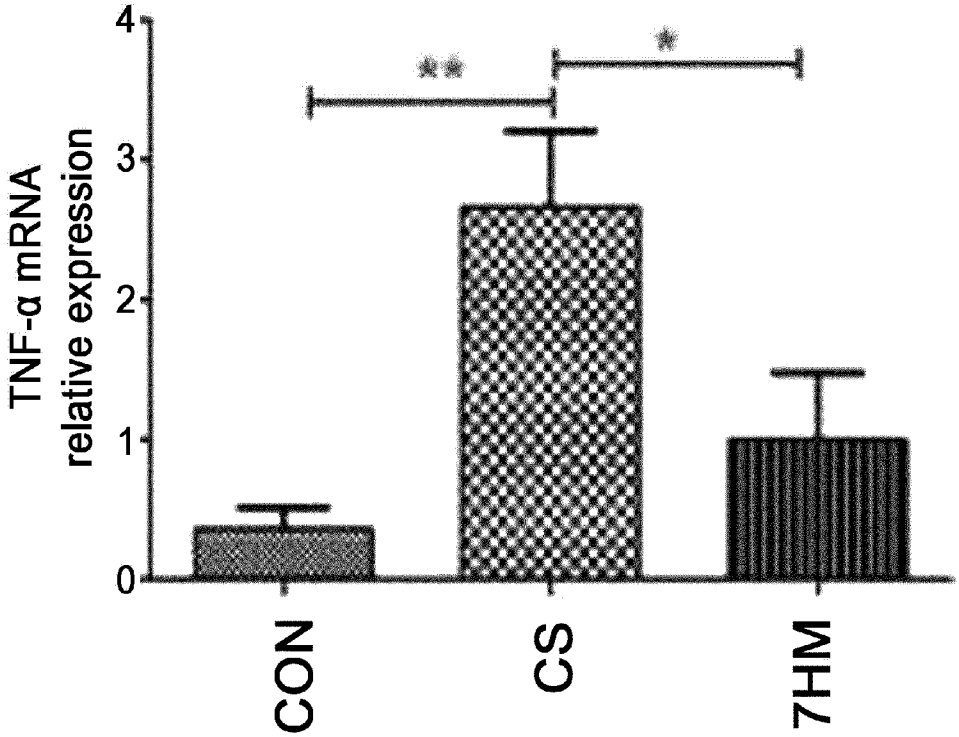
[청구항 9] 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인 및 목단피의 혼합 추출물을 포함하는, 염증성 장질환 예방 또는 개선용 식품조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
2 내지 6중량부의 백부근, 6 내지 10중량부의 천문동, 4 내지 8중량부의 황금, 6 내지 10중량부의 오미자, 14 내지 18중량부의 숙지황, 4 내지 8중량부의 행인 및 6 내지 10중량부의 목단피를 포함하는 것인 조성물.

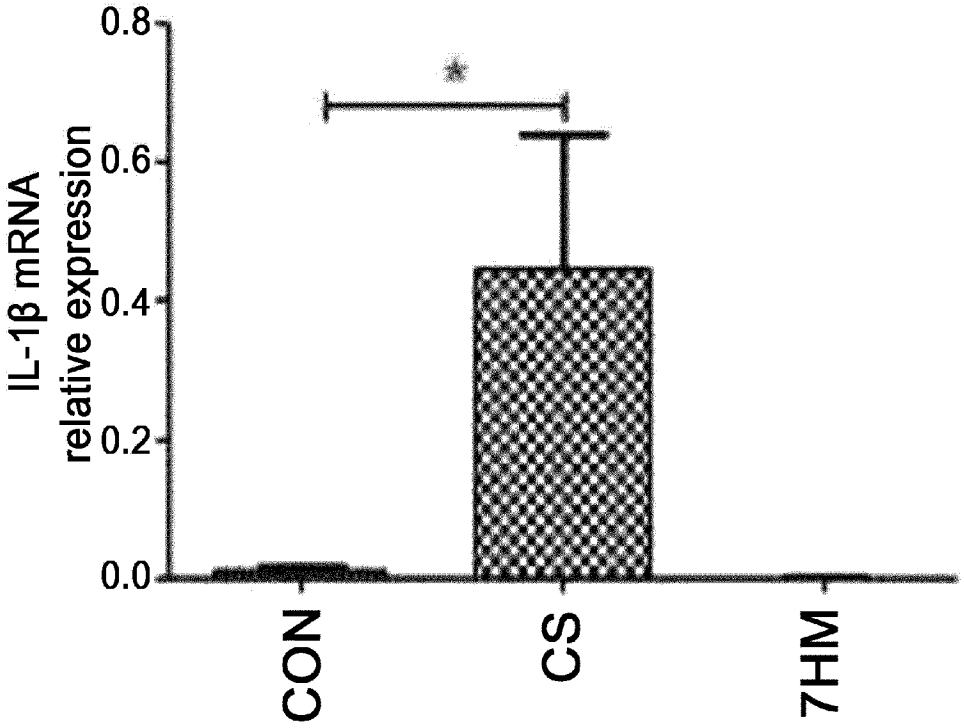
[Fig. 1a]


IL-6 mRNA
relative expression
3
2
1
0
*
**
CON
CS
7HM

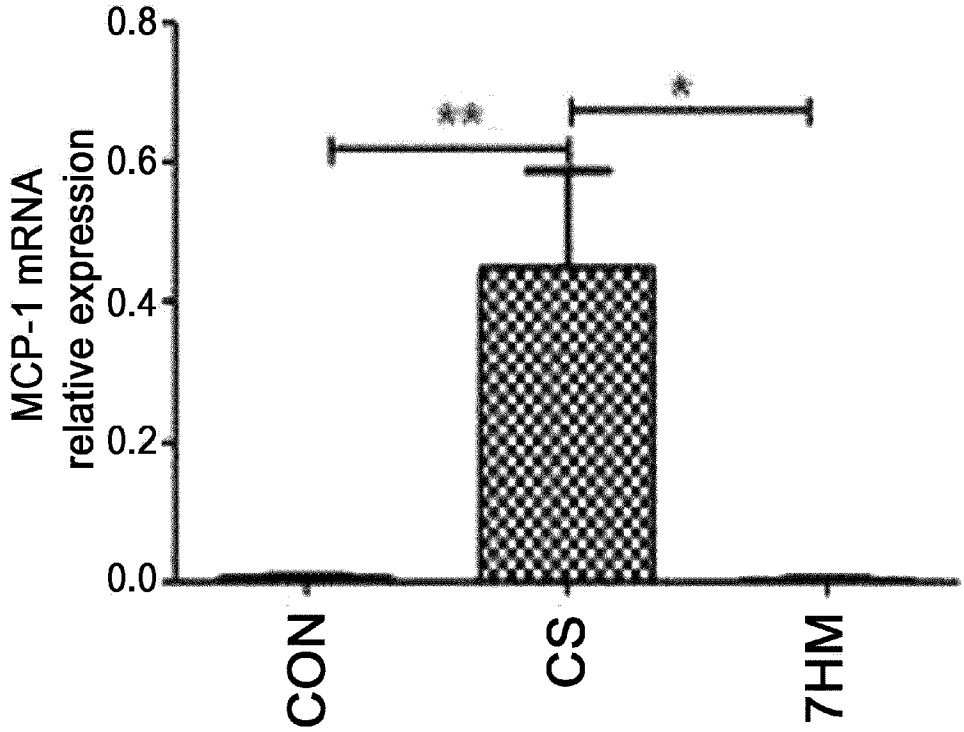
[Fig. 1b]


TNF-α mRNA
relative expression
4
3
2
1
0
**
*
CON
CS
7HM

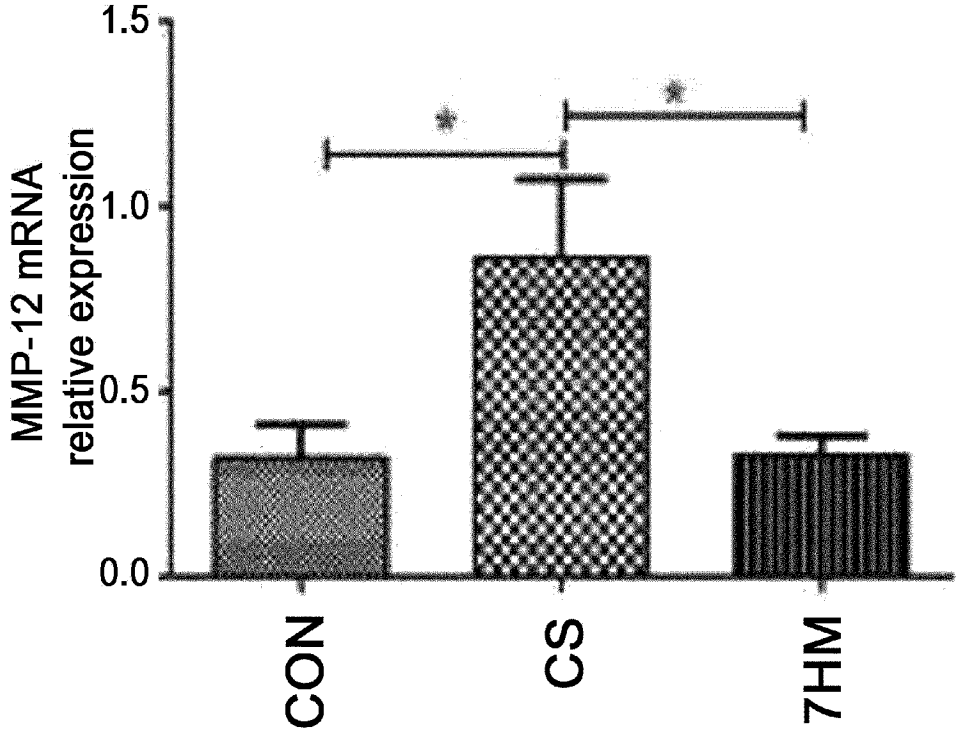
[Fig. 1c]


IL-1β mRNA
relative expression
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
*
CON
CS
7HM

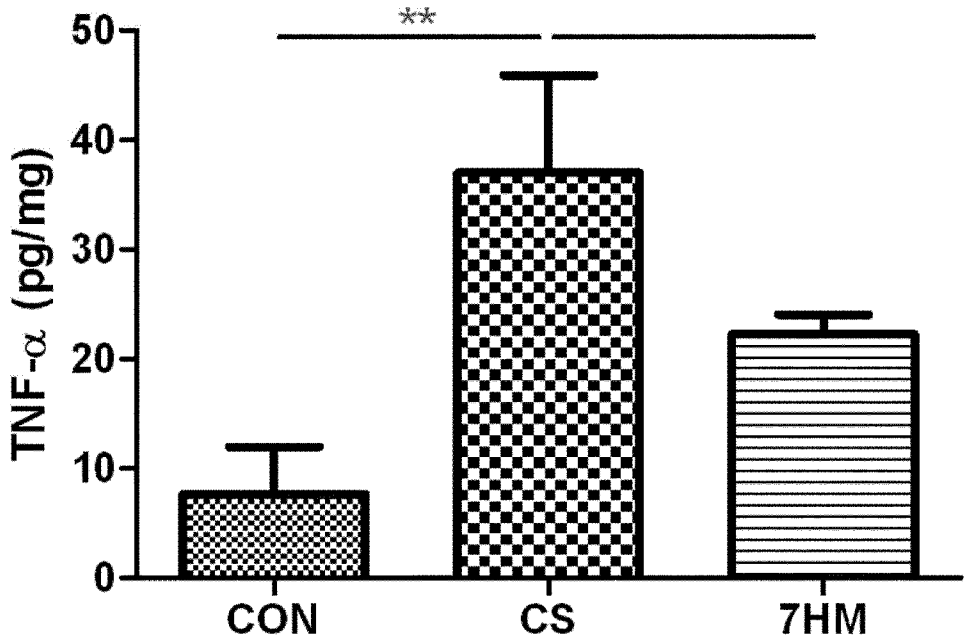
[Fig. 1d]


MCP-1 mRNA
relative expression
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
**
*
CON
CS
7HM

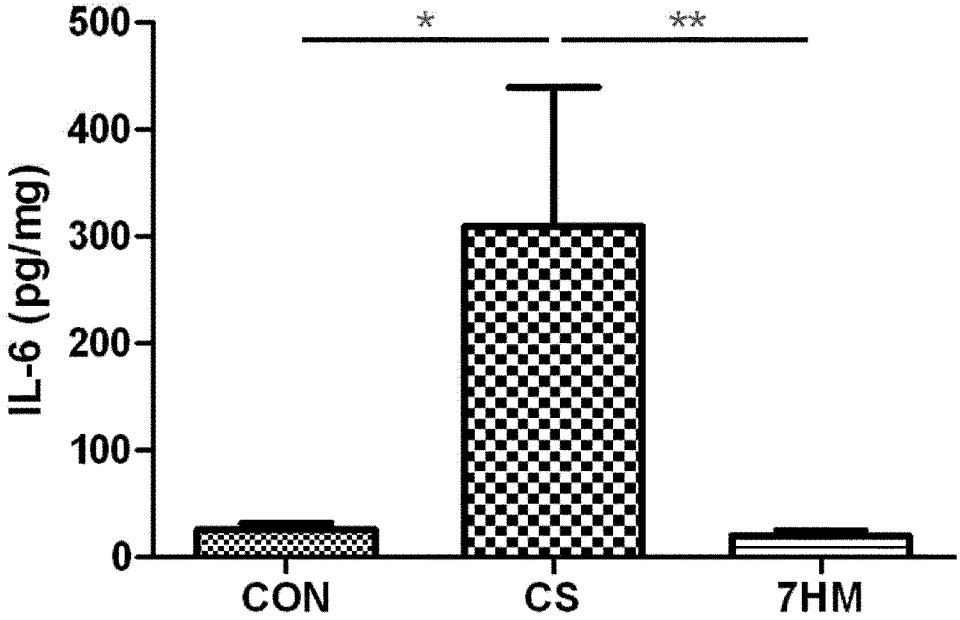
[Fig. 1e]


MMP-12 mRNA relative expression
1.5
1.0
0.5
0.0
*
*
CON
CS
7HM

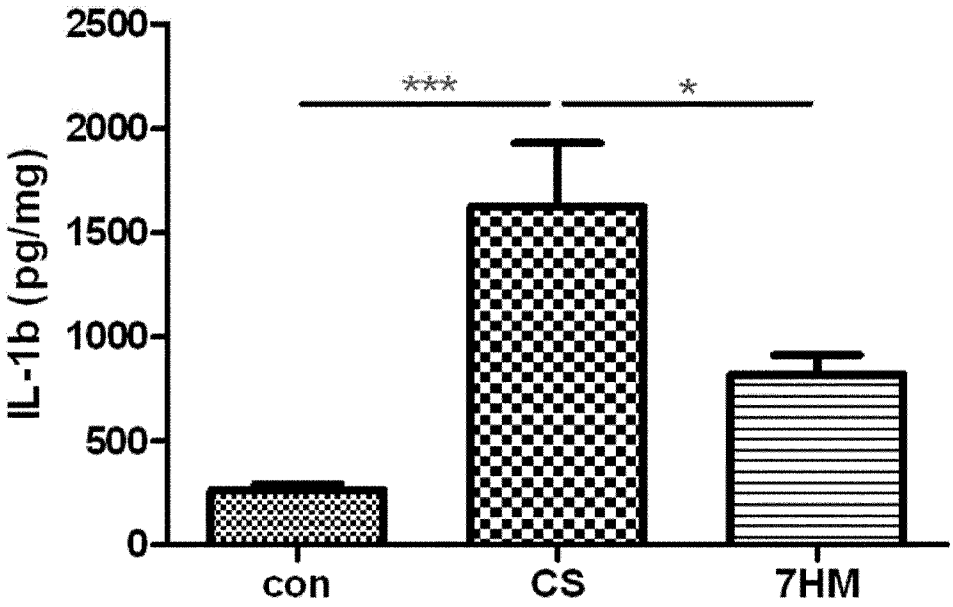
[Fig. 2a]


TNF-α (pg/mg)
50
40
30
20
10
0
**
CON
CS
7HM

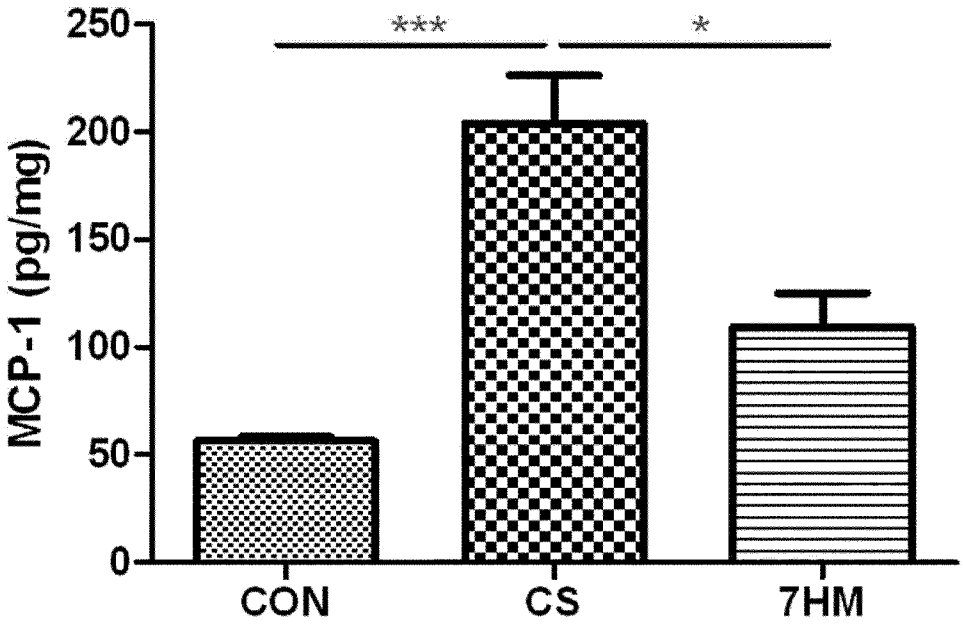
[Fig. 2b]


500
400
300
200
100
0
IL-6 (pg/mg)
*
**
CON
CS
7HM

[Fig. 2c]


2500
2000
1500
1000
500
0
IL-1b (pg/mg)
***
*
con
CS
7HM

[Fig. 2d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/005892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/8965(2006.01)i, A61K 36/539(2006.01)i, A61K 36/79(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 36/8965; A61K 36/40; A61K 36/79; A61P 29/00; A61K 36/65; A61K 31/335; A61K 36/804; A61P 11/00; A61K 36/24; A61K 36/539

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 above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Stemona japonica Miquel, Asparagus cochinchinensis Merr, skullcap, Schizandra chinensis BAALL, sookjihwang, apricot stone, Paeonia suffruticosa Andrews, inflammatory bowel disease, cron's disease, ulcerative colitis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-0629311 B1 (KIM, Hong Yeoul) 29 September 2006 See abstract; claims 1-3.	1-5,9,10
A	KR 10-2012-0061725 A (SHIN-IL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 June 2012 See abstract; claims 1 and 8-9.	1-5,9,10
A	KR 10-2012-0008366 A (KIM, Dae-Ki) 30 January 2012 See abstract; claims 1-2.	1-5,9,10
A	KR 10-2010-0103999 A (PURIMED CO., LTD.) 29 September 2010 See abstract; claims 1-2.	1-5,9,10
A	KR 10-2011-0083917 A (NATIONAL RESERCH INSTITUE OF CULTURAL PROPERTIES) 21 July 2011 See abstract; claims 1-2 and 8-10.	1-5,9,10

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 OCTOBER 2013 (31.10.2013)	**31 OCTOBER 2013 (31.10.2013)**

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

International application No.
PCT/KR2013/005892

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **6-8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6 and 8 pertain to a method for treatment of the human body, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2013/005892

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0629311 B1	29/09/2006	NONE	
KR 10-2012-0061725 A	13/06/2012	KR 10-1298243 B1 KR 10-2013-0011110 A WO 2012-074183 A1	22/08/2013 30/01/2013 07/06/2012
KR 10-2012-0008366 A	30/01/2012	NONE	
KR 10-2010-0103999 A	29/09/2010	NONE	
KR 10-2011-0083917 A	21/07/2011	NONE	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/005892

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/8965(2006.01)i, A61K 36/539(2006.01)i, A61K 36/79(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 36/8965; A61K 36/40; A61K 36/79; A61P 29/00; A61K 36/65; A61K 31/335; A61K 36/804; A61P 11/00; A61K 36/24; A61K 36/539

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: 백부근, 천문동, 황금, 오미자, 숙지황, 행인, 목단피, 염증성 장질환, 크론병, 궤양성 대장염

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-0629311 B1 (김홍렬) 2006.09.29 요약; 청구항 1-3 참조.	1-5,9,10
A	KR 10-2012-0061725 A (신일제약주식회사) 2012.06.13 요약; 청구항 1 및 8-9 참조.	1-5,9,10
A	KR 10-2012-0008366 A (김대기) 2012.01.30 요약; 청구항 1-2 참조.	1-5,9,10
A	KR 10-2010-0103999 A (퓨리메드 주식회사) 2010.09.29 요약; 청구항 1-2 참조.	1-5,9,10
A	KR 10-2011-0083917 A (대한민국 (관리부서:국립문화재연구소)) 2011.07.21 요약; 청구항 1-2 및 8-10 참조.	1-5,9,10

☐ 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	국제조사보고서 발송일
2013년 10월 31일 (31.10.2013)	2013년 10월 31일 (31.10.2013)

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

심사관
민경난
전화번호 +82-42-481-3336

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2013/005892

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 6-8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제6항 내지 제8항은 사람의 치료방법에 해당하는 것으로, PCT 제17조(2)(a)(ⅰ) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2013/005892

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0629311 B1	2006/09/29	없음	
KR 10-2012-0061725 A	2012/06/13	KR 10-1298243 B1 KR 10-2013-0011110 A WO 2012-074183 A1	2013/08/22 2013/01/30 2012/06/07
KR 10-2012-0008366 A	2012/01/30	없음	
KR 10-2010-0103999 A	2010/09/29	없음	
KR 10-2011-0083917 A	2011/07/21	없음	