(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0031682
(43) 공개일자 2013년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/40 (2006.01) *A61K 36/8945* (2006.01)
A61K 36/75 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0095395
(22) 출원일자 2011년09월21일
심사청구일자 2011년09월21일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)
(72) 발명자
장형진
서울특별시 동대문구 왕산로23길 89, 101동 104호 (제기동, 이수브라운스톤아파트)
엄재영
서울특별시 동대문구 이문2동 금호어울림아파트 103동 301호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

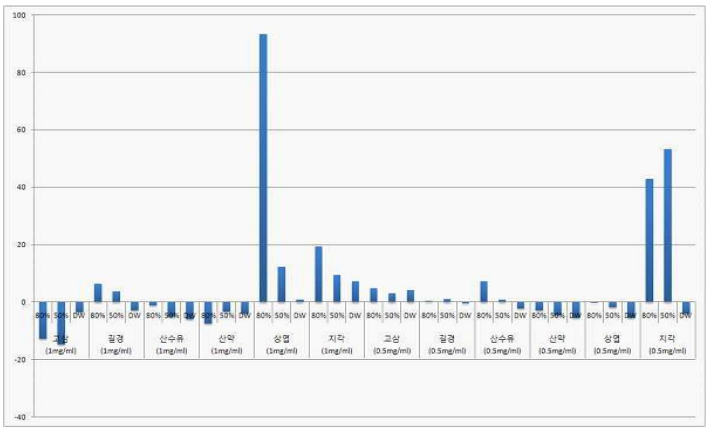
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **한약재의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병 전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병 전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 생체 내 독성이 없으면서도, 인슐린의 분비를 촉진하고 혈당 강하 효능을 가지므로, 당뇨병 전증 및 당뇨병의 예방 또는 치료에 효과적인 의약품 및 건강기능식품으로 사용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

이병철

서울특별시 강남구 논현로 209, 101동 1101호 (도곡동, 경남아파트)

길영식

충청북도 청주시 상당구 금천동 장자마을8단지부영아파트 810동 1506호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	B100034
부처명	보건복지부
연구사업명	한의약선도기술개발사업
연구과제명	JUL04의 taste receptor를 이용한 약리 효능 검증 및 안전성
주관기관	경희대학교 산학협력단
연구기간	2010.06.01 ~ 2012.05.31

특허청구의 범위

청구항 1

산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병 전증 및 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합 용매로 추출한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 용매는 30 내지 90 % 에탄올인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 GLP-1 (glucagon-likepeptide-1) 의 분비를 억제하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 산수유, 산약, 지각 및 상엽은 각각 15 내지 30 % 중량 비로 배합되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

산수유, 산약, 지각 및 상엽의 복합 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병 전증 및 당뇨병의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 산수유, 산약, 지각 및 상엽은 각각 15 내지 30% 의 중량비로 배합되는 것을 특징으로 하는 건강기능식품.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 당뇨병 (Diabetes)은 혈액 내에 존재하는 포도당이 소변을 통해 배출되는 질환으로서, 근본적인 치유가 되지 않는 만성퇴행성질환중의 하나이다. 현대에 들어와서 식생활의 변화와 운동 부족 등으로 인하여, 인체 고유의 에너지 대사과정에 커다란 변화가 발생하였으며, 이에 따라 당뇨병 등의 만성 퇴행성질환은 증가하는 현상을 보이고 있다. 국내에서는 당뇨 유병율이 5-10%에 달하는 것으로 알려져 있으며 지속적인 증가를 보이고 있다. 미국의 경우, 지난 40년간, 당뇨병은 6배가 증가 하였으며 이와 같은 수준의 증가에 의하여 2050년에 이르러서는 환자수가 2600 만 명에 이르게 될 것으로 전망되고 있다.

[0003] 당뇨병의 95% 이상을 차지하는 제 2형 (인슐린 비 의존형) 당뇨병의 병인은 두 가지 원인, 즉 인슐린 분비장애 및 인슐린 저항성의 복합 장애로 알려져 있다. 즉 당뇨병은 이 복합적인 장애로 인해 만성 고혈당 증상을 보이는 질환이다.

[0004] 인슐린 분비장애란 혈당 농도에 따라 췌장의 베타세포에서 적절한 양의 인슐린이 분비되지 않는 상황을 말하며, 이는 인슐린을 분비하는 베타세포의 양적인 감소나 기능적인 분배장애를 모두 포함한다. 인슐린 저항성이란 분비된 인슐린이 혈류를 타고 표적장기에 도달했으나 그 표적세포에서 인슐린 작용 및 민감성이 저하된 상황을 의미하는데, 일반적으로 세포막 수용체 결합 후의 신호전달장애로 생각되며, 그 원인으로 유전적인 소인, 비만, 육체적 활동저하 및 고혈당 또는 이상지질혈증 등이 있다. 인슐린 저항성이 있으면 저항성을 극복하기 위해 더 많은 양의 인슐린이 분비되어야 하고, 반대로 인슐린 분비가 충분하지 않아 생긴 고혈당 자체가 다시 인슐린 저항성을 악화시킬 수 있다.

[0005] 현재 인슐린 비의존형 당뇨병의 치료법으로는 식사요법, 운동요법, 설폰요소제, 비구아니드 (biguanide)계 약물, α-글루코시다아제 억제제, 인슐린 등이 이용되고 있으며 새로운 약물의 개발에 대한 많은 연구를 통해 메그리티니드계나 티아졸리디니디온계 약물, 작용시간이 다양한 인슐린 등이 개발되어 임상에 적용되고 있다. 그러나 이들 치료제들은 약효가 낮거나 간 기능 장애, 저혈당, 유산혈증 등과 같은 많은 부작용을 일으키는 문제점이 있다. 따라서 이와 같은 부작용을 줄이고 대사이상 증세 등을 개선시켜 주며 장기복용 시에도 안전성이 우수한 당뇨병 치료제의 개발이 절실히 요구된다.

[0006] 당뇨병전증 (Prediabetes)이란 당뇨병의 전단계에 해당하는 혈당 조절 이상으로 당뇨병으로 갈 수 있는 고위험군을 의미한다. 전당뇨병은 향후 당뇨병으로 갈 위험성이 정상인에 비해 3~5배 높다. 또한, 혈당이 당뇨병 정도까지 높지는 않지만, 정상인보다는 높기 때문에 혈관에 대한 스트레스가 증가하여 뇌졸증, 심근경색등의 심혈관 질환의 위험성이 정상인에 비해 3~5배 높다. 전당뇨병의 종류로는 공복고혈당(impaired fasting lycemia,IFG), 내당능장애 (Impaired glucose tolerance,IGT), 대사증후군(metabolic syndrome) 등이 있다.

[0007] 한편, 산수유 (山茱萸, Corni Fructus)는 층층나무과의 낙엽교목인 산수유나무의 열매이다. 타원형의 핵과로서 처음에는 녹색이었다가 8~10월에 붉게 익는다. 종자는 긴 타원형이며, 능선이 있다. 약간의 단맛과 함께 떫고 강한 신맛이 나며, 육질과 씨앗을 분리하여 육질은 술과 차 및 한약의 재료로 사용한다. 과육(果肉)에는 코르닌(cornin), 모로니사이드(Morroniside), 로가닌(Loganin), 타닌(tannin), 사포닌(Saponin) 등의 배당체와 포도주산, 사과산, 주석산 등의 유기산이 함유되어 있고, 그밖에 비타민 A와 다량의 당도 포함되어 있다. 종자에는 팔미틴산, 올레인산, 리놀산 등이 함유되어 있다. 《동의보감》 《향약집성방》 등에 의하면 강음(强陰), 신정(腎精)과 신기(腎氣)보강, 수렴 등의 효능이 있다고 하며, 두통, 이명, 해수병, 해열, 월경과다 등에 약재로 쓰이며 식은땀, 야뇨증 등의 민간요법에도 사용된다.

[0008] 산약 (山藥)은 마과(科: Dioscoreaceae)에 속한 덩굴성 참마(Dioscorea japonica) 또는 마(Disocorea batatas)의 덩이뿌리이다. 외면은 흰색 또는 황갈색을 띠고 내부는 분질(粉質) 또는 호화(糊化)된 각질(角質)로 단단하다. 성분은 전분, 점액질, 단백질, 지방, 아르지닌콜린 등과 디아스타제를 함유하고 있으며, 지라, 폐, 신장, 위, 간의 경락(經絡)에도 작용한다.

[0009] 지각(枳殼)은 운향과에 속하는 상록성의 작은 키나무인 탱자나무(Poncirus trifaliata RAFIN.)와 광귤나무(Citrus aurantium L.)의 성숙한 과실로 만든 약재이다. 정유와 후라보노이드 물질이 들어 있는데, 광귤나무에는 네오헤스페리딘(Neohesperidin), 나린진(Naringin), 비타민C 등이 들어 있다. 기운을 내려주면서 거담작용을 보이고 적취를 제거하고, 건위소화작용을 보이므로 소화장애가 있으면서 옆구리가 결리고 아픈 증상, 구역 등에 효능이 있다.

[0010] 상엽(桑葉)은 뽕나무과의 뽕나무(Morus alba L.) 또는 동속 근연식물의 잎을 말린 약재이다. 이 약은 냄새가 거의 없고 맛은 달고 쓰며 성질은 차다. 상엽은 발열, 두통, 안구충혈, 해수, 구갈, 피부 두드러기 등에 쓰인다.

[0011] 그러나 아직까지 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물의 항당뇨 효과에 관해서는 보고된 바가 없다.

[0012] 이에 본 발명자들은 당뇨병 치료제를 개발하기 위한 연구를 수행한 결과, 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물이 세포 내에서 인크레틴 호르몬의 분비를 촉진하고, 인슐린의 분비를 촉진시키며, 동물 모델에서 혈당 강하 효과가 있다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) 국내특허출원번호 : 10-2007-0021048

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하고자 하는 것이다.

[0015] 또한, 본 발명의 목적은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공하고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 의한, 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물은 세포에 독성이 없으면서 세포 내에서 인크레틴 호르몬의 분비를 촉진하고, 인슐린의 분비를 촉진시키며, 동물 모델에서 혈당 강하 효과가 있어, 당뇨병전증 및 당뇨병의 현저한 치료 효능이 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 GLP-1 분비 촉진 효과를 확인한 그래프이다.

도 2는 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 인슐린 분비 촉진 효과를 확인한 그래프이다.

도 3은 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 체중 변화에 미치는 영향을 확인한 그래프이다.

도 4는 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 지방 무게 변화에 미치는 영향을 확인한 그래프이다.

도 5는 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 혈당 강하 효과를 확인한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세히 설명한다.

[0021] 본 발명의 한 양태에 따르면, 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 조성물은 하기와 같은 방법으로 제조된다.

[0023] 산수유, 산약, 지각 및 상엽을 물로 세척하여 이물질을 제거한 후 그늘에서 건조하고 분쇄한다. 산수유, 산약, 지각 및 상엽은 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다. 분쇄된 산수유, 산약, 지각 및 상엽에 적당한 양의 용매를 첨가하여 완전히 침지되도록 한다. 산수유, 산약, 지각 및 상엽은 각각 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매를 이용하여 추출한다. 바람직하게는 에탄올과 물의 혼합용매에 가용한 추출물, 바람직하게는 30~90% 에탄올을 이용한다. 30% 이하의 저농도 에탄올 추출법은 상대적으로 부피가 큰 다당류 등의 수용성분이 다량 추출이 되어 생약의 유효성분이 효율적으로 추출되지 않았으며 90% 이상의 고농도 에탄올 추출법은 보다 적은 양의 수성성분이 추출되어 효능에 영향을 줄 수 있다. 산수유, 산약, 지각, 및 상엽의 건조 생약 또는 분쇄 생약 중량의 약 2 내지 20배. 바람직하게는 3 내지 10배 분량의 용매를 넣고 50 내지 100℃, 바람직하게는 60 내지 90 ℃의 추출온도에서 약 1시간 내지 8시간 동안, 바람직하게는 2시간 내지 6시간 동안 환류 추출하여 여과한 후 동결 건조하여 산수유, 산약, 지각 및 상엽 각각의 추출물을 수득한다.

[0024] 본 발명의 조성물에서, 상기 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물의 혼합비는 각각10% 내지 50% 의 중량비, 바람직하게는 15 내지 30% 의 중량비이며, 더욱 바람직하게는 1:1:1:1 중량비이다. 상기 혼합비율의 범위를 벗어나는 경우에는 산수유, 산약, 지각 및 상엽 추출물을 단독으로 사용한 경우와 비교할 때 항당뇨 효과 면에서 큰 차이가 없으며, 부작용의 우려가 있다.

[0025] 본 발명의 조성물은 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물과 함께 당뇨병전증 또는 당뇨병의 억제 및 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

[0026] 본 발명의 조성물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 및 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 및 액상 캡슐제 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제와 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 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, 글리세롤 및 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0027] 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4 배를 포함하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4 배를 포함할 수 있다. 개별 투약량은 바람직하게는 유효 약물이 1 회에 투여되는 양을 포함하며, 이는 통상 1 일 투여량의 전부, 1/2, 2/3 또는 1/4 배에 해당한다. 본 발명의 조성물의 유효용량은 0.1 내지 1000 ㎎/㎏(체중)이고, 하루 1 내지 6 회 투여될 수 있다.

[0028] 본 발명의 조성물은 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0029] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병전증 및 당뇨병의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0030] 본 발명에서, '건강기능식품'이란 질병의 예방 및 치료, 생체방어, 면역, 병후의 회복, 노화 억제 등 생체조절기능을 가지는 식품을 말하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해하여야 한다.

[0031] 본 발명의 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량 % 이하, 바람직하게는 10 중량 % 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0032] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료

수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0033] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1 g 이다.

[0034] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0035] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0036] **실시예 1: 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물의 수득**

[0037] 1-1. 산수유 추출물의 제조

[0038] 산수유를 물로 세척하여 이물질을 제거한 후, 그늘에서 건조하고 분쇄한 생약을 실험에 사용하였다. 분쇄된 산수유 3 kg에 15 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 70 ℃에서 2시간 20분 동안 추출 한 후 여과하였다. 남은 잔사에 10 l 의 80% EtOH 추출물을 가한 후 상기와 같은 방법으로 추출한 후 여과하여 추출물을 합한 후 45~65 ℃로 감압 농축하여 EtOH 성분을 제거한 다음 동결건조시켜 산수유 분말 엑스(추출물)를 수득하였다.

[0039] 1-2. 산약 추출물의 제조

[0040] 산약을 물로 세척하여 이물질을 제거한 후, 그늘에서 건조하고 분쇄한 생약을 실험에 사용하였다. 분쇄된 산약 3 kg에 15 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 70 ℃에서 2시간 20분 동안 추출 한 후 여과하였다. 남은 잔사에 10 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 상기와 같은 방법으로 추출한 후 여과하여 추출물을 합한 후 45~65 ℃로 감압 농축하여 EtOH 성분을 제거한 다음 동결건조시켜 산약 분말 엑스(추출물)를 수득하였다.

[0041] 1-3. 지각 추출물의 제조

[0042] 지각을 물로 세척하여 이물질을 제거한 후, 그늘에서 건조하고 분쇄한 생약을 실험에 사용하였다. 분쇄된 지각 3 kg에 15 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 70 ℃에서 2시간 20분 동안 추출 한 후 여과하였다. 남은 잔사에 10 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 상기와 같은 방법으로 추출한 후 여과하여 추출물을 합한 후 45~65 ℃로 감압 농축하여 EtOH 성분을 제거한 다음 동결건조시켜 지각 분말 엑스(추출물)를 수득하였다.

[0043] 1-4. 상엽 추출물의 제조

[0044] 상엽을 물로 세척하여 이물질을 제거한 후, 그늘에서 건조하고 분쇄한 생약을 실험에 사용하였다. 분쇄된 상엽 3 kg에 25 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 70 ℃에서 2시간 20분 동안 추출 한 후 여과하였다. 남은 잔사에 15 l의 80% EtOH 추출물을 가한 후 상기와 같은 방법으로 추출한 후 여과하여 추출물을 합한 후 45~65 ℃로 감압 농축하여 EtOH 성분을 제거한 다음 동결건조시켜 상엽 분말 엑스(추출물)를 수득하였다.

[0045] 1-5. 생약 분말 엑스(추출물)의 혼합

[0046] 상기 추출된 각각의 생약 분말 엑스(추출물)을 산수유 : 산약 : 지각 : 상엽 = 1 : 1 : 1 : 1의 중량비(w/w)로

균질 하게 혼합하여 분말상태의 혼합물 JUL04를 제조하였다.

[0047] **실시예 2: 인크레틴 호르몬 조절 효과 확인**

[0048] 본 발명의 조성물에 의한 항당뇨 기작을 확인하기 위하여, 인간 장내분비세포 (Human enteroendocrine cell)에 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물 각각 0.5mg/ml과 1mg/ml 을 처리하였다.

[0049] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이 본 발명의 추출물이 GLP-1의 분비를 촉진하는 것을 확인하였다.

[0050]

[0051] **실시예 3. Insulin assay를 통한 인슐린 분비 촉진 효과 확인**

[0052] 본 발명의 조성물에 의한 insulin 분비 기작을 확인하기 위하여, 마우스인슐린 분비세포 (Mouse insulinoma cell)에 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 추출물을 각각 0.5mg/ml과 1mg/ml 처리하였다.

[0053] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 혼합 추출물이 인슐린 분비를 촉진시키는 효과가 있음을 확인하였다.

[0054] **실시예 5. 동물모델에서 혈당강하 효과 확인**

[0055] male ICR mice (22g-23g)에게 정상식이, 고지방 고탄수화물식이(Surwit's high fat, high sucrose diet(HFD, Research Diets #D 08020201, 45 kcal% Fat and 32 kcal% Sucrose)를 투여하여 비만형 당뇨병을 유발시켰다. 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물을 5%의 비율로 식이에 섞어 투여하고, 양성 대조군으로 알려진 당뇨병 치료제인metformin을 0.5%의 비율로 식이에 섞어 투여하며 체중, 경구당부하 검사 및 지방무게를 측정하였다.

[0056] 그 결과, 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물은 체중 및 지방무게에는 별다른 변화를 유발시키지 않았으나 (도 3 및 도 4), 경구당부하검사 (OGTT)에서 혈당을 감소시키는 효과가 있음을 확인하였다 (도 5).

[0057] 이하 본 발명의 상기 조성물을 함유하는 약학적 조성물 및 건강기능식품의 제제예를 설명하나, 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0058] **제제예 1. 산제의 제조**

[0059] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 20 mg

[0060] 유당 100 mg

[0061] 탈크 10 mg

[0062] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0063] **제제예 2. 정제의 제조**

[0064] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 10 mg

[0065] 옥수수전분 100 mg

[0066] 유당 100 mg

[0067] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0068] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0069] **제제예 3. 캅셀제의 제조**

[0070] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 10 mg

[0071] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0072] 락토오스 14.8 mg

[0073] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0074] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0075] **제제예 4. 액상 캡슐제**

[0076] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 10mg

[0077] 폴리에틸렌글리콜 600 100mg

[0078] 디에틸렌글리콜 모노 에틸에테르 30mg

[0079] 폴리소르베이트 80 15mg

[0080] 한국콜마㈜의 리드캡 기술을 적용하여 상기의 성분을 혼합하고 액상을 충전하여 액상 캡슐제를 제조한다.

[0081] **제제예 5. 주사제의 제조**

[0082] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 10 mg

[0083] 만니톨 180 mg

[0084] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0085] $Na_2HPO_42H_2O$ 26 mg

[0086] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0087] **제제예 6. 액제의 제조**

[0088] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 20 mg

[0089] 이성화당 10 g

[0090] 만니톨 5 g

[0091] 정제수 적량

[0092] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0093] **제제예 7. 건강식품의 제조**

[0094] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 100 mg

[0095] 비타민 혼합물 적량

[0096] 비타민 A 아세테이트 70 μg

[0097] 비타민 E 1.0 mg

[0098] 비타민 B1 0.13 mg

[0099] 비타민 B2 0.15 mg

[0100] 비타민 B6 0.5 mg

[0101] 비타민 B12 0.2 ㎍

[0102] 비타민 C 10 mg

[0103] 비오틴 10 ㎍

[0104] 니코틴산아미드 1.7 mg

[0105] 엽산 50 ㎍

[0106] 판토텐산 칼슘 0.5 mg

[0107] 무기질 혼합물 적량

[0108] 황산제1철 1.75 mg

[0109] 산화아연 0.82 mg

[0110] 탄산마그네슘 25.3 mg

[0111] 제1인산칼륨 15 mg

[0112] 제2인산칼슘 55 mg

[0113] 구연산칼륨 90 mg

[0114] 탄산칼슘 100 mg

[0115] 염화마그네슘 24.8 mg

[0116] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0117] **제제예 8. 건강음료의 제조**

[0118] 산수유, 산약, 지각 및 상엽의 혼합 추출물 100 mg

[0119] 비타민 C 15 g

[0120] 비타민 E(분말) 100 g

[0121] 젖산철 19.75 g

[0122] 산화아연 3.5 g

[0123] 니코틴산아미드 3.5 g

[0124] 비타민 A 0.2 g

[0125] 비타민 B1 0.25 g

[0126] 비타민 B2 0.3g

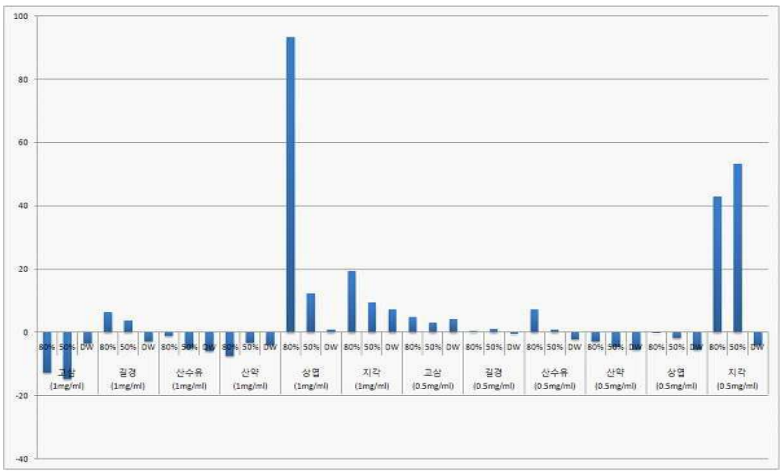
[0127] 물 정량

[0128] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85 ℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 l 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

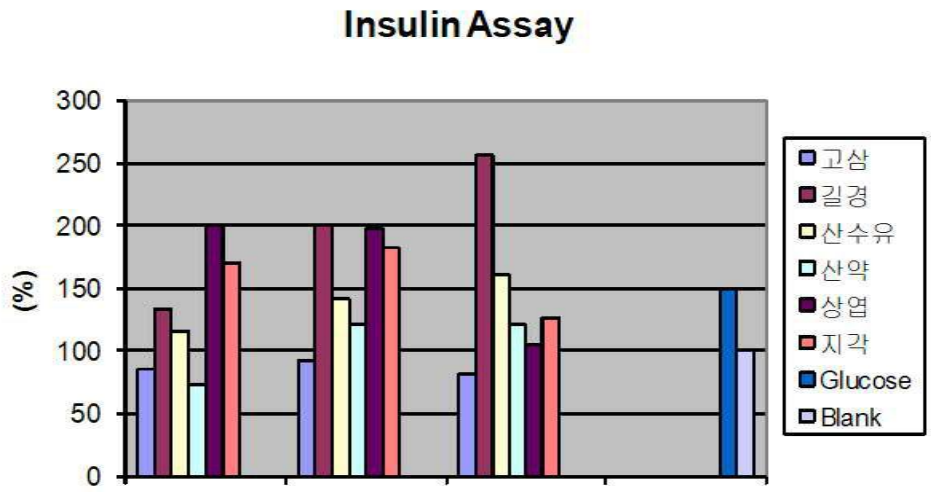
[0129] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

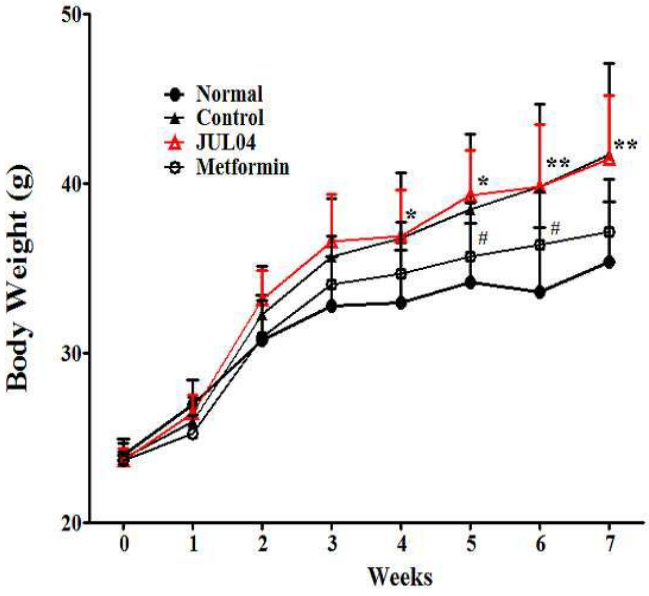
도면1



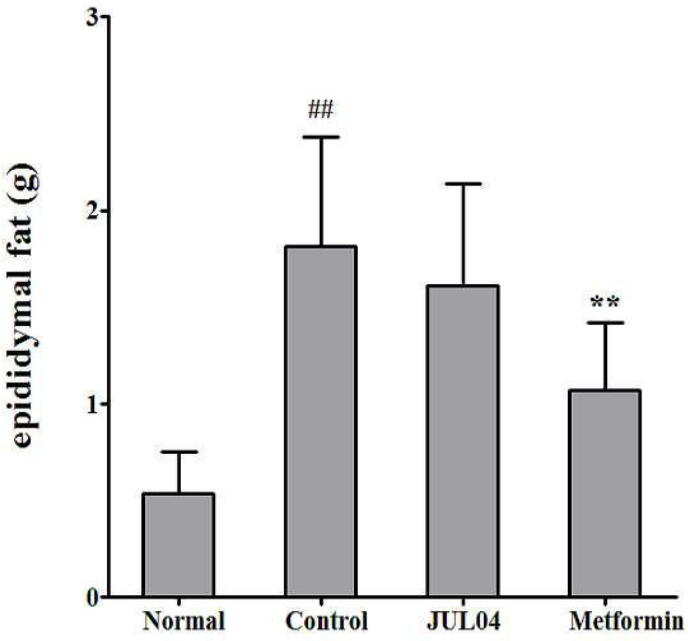
도면2


Insulin Assay
300
250
200
150
100
50
0
(%)
고삼
길경
산수유
산약
상엽
지각
Glucose
Blank

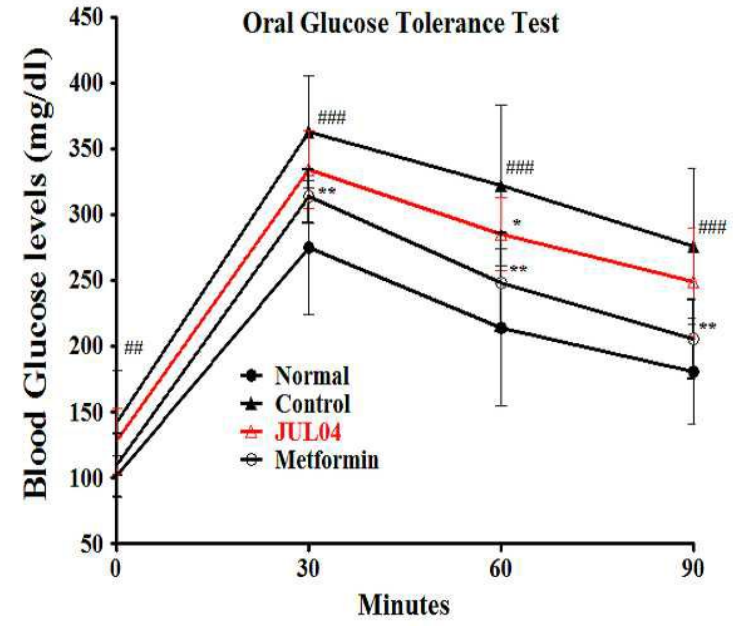
도면3


Normal
Control
JUL04
Metformin
Body Weight (g)
Weeks
50
40
30
20
0
1
2
3
4
5
6
7
*
*
**
**
#
#

도면4


epididymal fat (g)
3
2
1
0
##
**
Normal
Control
JUL04
Metformin

도면5


Oral Glucose Tolerance Test
Blood Glucose levels (mg/dl)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
30
60
90
Minutes
Normal
Control
JUL04
Metformin
##
###
###
###
**
*
**
**