



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0075317
(43) 공개일자 2013년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A23L 1/30 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0143638

(22) 출원일자 2011년12월27일

심사청구일자 2011년12월27일

(71) 출원인

주식회사 엔유씨전자

대구광역시 북구 노원로 280 (침산동)

계명대학교 산학협력단

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (신당동)

(주) 엔유씨생활과건강

대구광역시 북구 노원로 280 (침산동)

(72) 발명자

김중부

대구광역시 북구 대현로10길 82, 103동 2002호 (대현동, 대현e-편한세상)

송대규

대구광역시 수성구 황금1동 캐슬골드파크3단지 1302동 1505호

(74) 대리인

특허법인에이아이피

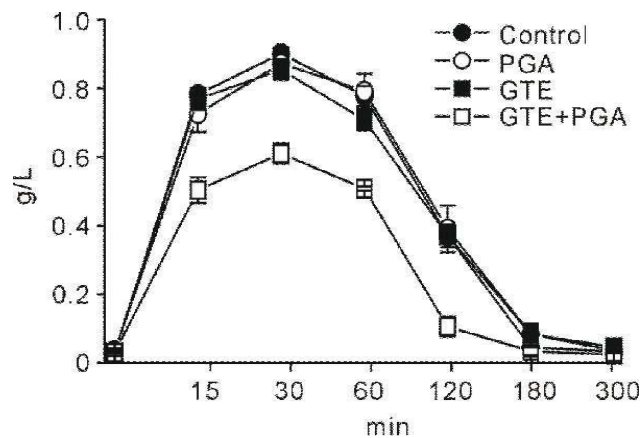
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 알코올 흡수 억제용 또는 알코올성 간 손상 억제용 조성물 및 식품

(57) 요약

본 발명은 카테킨 갈레이트와 폴리감마글루탐산을 포함하는 알코올 흡수 억제용 및/또는 알코올성 간 손상 억제용 조성물 또는 식품에 관한 것이다. 본 발명에 따른 상기 조성물 또는 식품은 숙취해소용으로 사용될 수 있으며, 폴리감마글루탐산에 의해 카테킨 갈레이트가 장내에서 흡수되는 것이 저해됨으로써 카테킨 갈레이트에 의한 위장관에서 알코올의 흡수 저지 작용이 지속적으로 나타날 수 있다.

대표도 - 도3a



특허청구의 범위

청구항 1

카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 알코올 흡수를 억제하거나 알코올성 간 손상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 기능성 건강 식품.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리감마글루탐산의 분자량이 1 내지 4,000 kDa인 것을 특징으로 하는 기능성 건강 식품.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리감마글루탐산은 상기 카테킨 갈레이트의 혈중흡수를 억제하는 작용을 갖는 기능성 건강 식품.

청구항 4

카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물, 폴리감마글루탐산 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 알코올 흡수 억제하거나 알코올성 간 손상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 폴리감마글루탐산의 분자량이 1 내지 4,000 kDa인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 폴리감마글루탐산은 상기 카테킨 갈레이트의 혈중흡수를 억제하는 작용을 갖는 약제학적 조성물.

청구항 7

카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 숙취해소용 조성물.

청구항 8

카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 숙취해소용 식품.

청구항 9

녹차로부터 카테킨 갈레이트를 추출하는 단계; 및

상기 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물에 폴리감마글루탐산을 혼합하는 단계를 포함하는, 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는, 숙취해소용 조성물 또는 식품의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 알코올 흡수 억제용 및/또는 알코올성 간 손상을 억제하기 위한, 약제학적 조성물, 기능성 건강 식품 또는 숙취 해소용 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물 및 상기 카테킨 갈레이트의 장내 흡수를 방해하는 폴리감마글루탐산을 포함하는, 알코올 흡수 억제용 및/또는 알코올성 간 손상 억제용 약제학적 조성물, 기능성 건강 식품, 또는 숙취 해소용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 알코올은 적당히 섭취하면 신진대사를 촉진하고, 스트레스를 해소할 수 있는 수단이 되지만, 지나치게 과량 섭

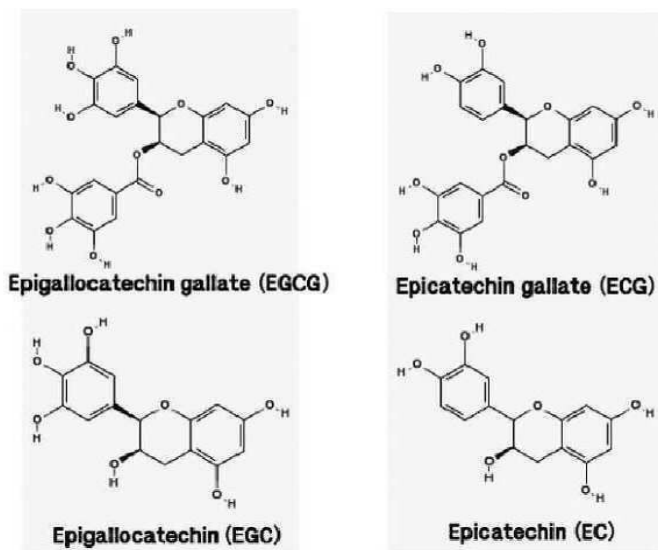
취하게 되면, 갈증, 전신권태, 피로감, 기억상실, 복부팽만감, 소화불량, 구토, 설사 및 비타민 결핍 등의 숙취 현상으로 고생하게 된다. 또한, 알코올은 혈관을 팽창시키고 미세한 혈관 파열의 원인이 될 수 있다. 따라서 과도한 알코올 섭취는 얼굴과 몸에 가는 실핏줄을 나타나게 한다. 또한 세포 조직에서도 수분을 제거시키므로 중성, 지성 피부로 각화 현상이 생기고 거칠어진다. 이외에도 보통 과음한 다음날이면 얼굴이나 눈이 붓고, 면역계 기능저하로 뽀루지도 새로 생기거나 악화되게 된다.

[0003] 이와 같은 숙취 현상은 간세포와 체내에 축적된 알코올 및 아세트알데하이드의 작용에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 섭취된 알코올은 소화관을 통해 흡수되어 섭취 후 20 내지 120분 사이에 최고 혈중 농도에 도달한다. 흡수된 에탄올은 간을 비롯한 모든 장기들에서 대사되는데 일부는 호흡, 소변 또는 땀으로 배설된다.

[0004] 따라서, 숙취해소용 제품은 알코올의 소화관 흡수를 저해하여 혈중 알코올 농도를 감소시켜야 한다.

[0005] 한편, 녹차 식물 차나무(카멜리아 시넨시스; *Camellia sinensis*)의 잎은 건조 중량 기준으로 폴리페놀 36% 이하를 함유하지만, 이의 조성은 기후, 계절, 다양성 및 성장 상태에 따라 다양하다. 녹차 카테킨은 녹차 폴리페놀의 주요 그룹에 해당된다.

[0006] 녹차 추출물의 카테킨은 하기 화학구조와 같이 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin gallate, 이하 "EGCG"라 칭함) 및 에피카테킨 갈레이트(epicatechin gallate, 이하 "ECG"라 칭함) 등의 카테킨 갈레이트(catechin gallate, 이하 "CG"라 칭함)와 그 외 에피카테킨(epicatechin, 이하 "EC"라 칭함) 및 에피갈로카테킨(epigallocatechin, 이하 "EGC"라 칭함) 등의 여러 종류의 카테킨을 포함한다.



[0007]

[0008] 대한민국 특허 출원 공개 제2005-0102207호에서는 녹차에서 추출된 녹차 카테킨을 유효성분으로 하는 숙취해소제를 개시하면서 녹차 카테킨이 혈중 알코올 농도를 저하시키는 작용이 있음을 개시하고 있다.

[0009] 그러나, 상기 녹차 카테킨을 유효성분으로 하는 숙취해소제는 녹차 카테킨이 소화관 내에서 신속히 흡수되므로 소화관에서 알코올 흡수를 저해하는 작용 기간이 매우 짧아 치료적으로 유효한 알코올 흡수 저해에 이르지 못하거나, 흡수된 녹차 카테킨이 혈중에서는 혈당을 올리고 그로 인해 췌장의 베타 세포에서 인슐린 분비의 향진이 있어 췌장에 무리를 줄 문제점이 있다.

[0010] 따라서, 보다 효과적으로 알코올 흡수 억제, 알코올성 간 손상 억제 또는 숙취해소 효과를 나타내면서도 다른 장기 혹은 생리적 기능에의 영향이 없는 숙취해소용 조성물, 혹은 알코올 흡수 억제 혹은 알코올성 간 손상 억제용 약제학적 조성물 또는 기능성 식품을 개발하는 것이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 대한민국 특허 출원 공개 제2005-0102207호

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) 없음

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 알코올 흡수 억제, 알코올성 간 손상 억제 및/또는 숙취해소 작용을 갖는 신규한 약제학적 조성물 또는 기능성 식품을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 다른 목적은 다른 장기 혹은 생리적 기능에의 영향이 없는 숙취해소용 조성물, 혹은 알코올 흡수 억제 혹은 알코올성 간 손상 억제용 약제학적 조성물 또는 기능성 식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 일 양태는 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는, 알코올 흡수를 억제하거나 알코올성 간 손상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 기능성 건강 식품에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 다른 양태는 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물, 폴리감마글루탐산, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 알코올 흡수를 억제하거나 알코올성 간 손상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는 숙취해소용 조성물 또는 식품에 관한 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태는,

[0019] 녹차로부터 카테킨 갈레이트를 추출하는 단계; 및

[0020] 상기 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물에 폴리감마글루탐산을 혼합하는 단계를 포함하는, 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산을 포함하는, 숙취해소용 조성물 또는 식품의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 조성물 혹은 식품은 종래의 알코올성 간 손상 억제제와는 다른 작용기전으로 알코올의 위장관 흡수를 저해함으로써 부작용없이 알코올의 혈중 내 증가를 감소시킬 수 있다.

[0022] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 사람과 환경에 독성이 전혀 없어 안전하다.

[0023] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 녹차 카테킨을 단독으로 포함하는 것보다 상승된 알코올 흡수 억제 작용, 간 손상 억제 및/또는 간 기능 회복 작용을 가지므로 숙취해소 및 간 보호 기능이 탁월하다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1 은 20% 및 40%의 에탄올을 각각 경구 투여 후, 시간변화에 따른 혈중 에탄올 농도 변화를 나타내는 그래프이다.

도 2a는 20% 에탄올을, 녹차 추출액(GTE); 폴리감마글루탐산(PGA); 또는 녹차 추출액과 폴리감마글루탐산(GTE+PGA)의 경구 투여시 동시에 투여한 후, 시간 변화에 따른 혈중 에탄올 농도의 변화를 보여주는 그래프이고, 도 2b는 도 2a의 그래프 아래의 면적을 막대 그래프로 나타낸 것이다.

도 3a는 20% 에탄올 섭취 90분 전에 녹차추출액(GTE); 폴리감마글루탐산(PGA); 또는 녹차추출액과 폴리감마글루탐산(GTE+PGA)을 미리 경구 투여하고 에탄올을 투여 시, 시간 변화에 따른 혈중 에탄올 농도의 변화를 보여주는 그래프이고, 도 3b는 도 3a의 그래프 아래의 면적을 막대 그래프로 나타낸 것이다. 이것으로 GTE 단독으로는 알코올 흡수억제 효과가 오래가지 못하지만 PGA와 혼합할 때에는 효과가 오래 지속됨을 알 수 있다.

도 4는 40% 알코올 섭취에 의한 급성 간독성 마우스 모델에서 정상군(알코올 비투여군), 대조군(알코올만 투여, 약제로선 물 투여), PGA, GTE 및 GTE+PGA 투여군 각각의 간 중량을 비교한 막대 그래프이다.

도 5a는 40% 알코올 섭취에 의한 급성 간독성 마우스 모델에서 정상군(알코올 비투여군), 대조군(알코올만 투여, 약제로선 물 투여), PGA, GTE 및 GTE+PGA 투여군 각각의 혈중 GOT 수치를 보여주는 막대 그래프이고, 도 5b는 혈중 GPT 수치를 보여주는 막대 그래프이다.

도 6은 40% 알코올 섭취에 의한 급성 간독성 마우스 모델에서 정상군(알코올 비투여군), 대조군(알코올만 투여, 약제로선 물 투여), PGA, GTE 및 GTE+PGA 투여군 각각의 간세포 내의 항산화효소인 글루타치온(GSH) 수치를 보여주는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 본 발명의 일 양태는 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물(이를 본원에서 “GTE” 라 약칭한다)과 폴리감마글루탐산(이를 본원에서 “PGA” 라 약칭한다)을 포함하는, 알코올 흡수를 억제하거나 알코올성 간 손상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 기능성 건강 식품 혹은 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명에 따른 상기 식품 또는 조성물은
- [0027] 녹차로부터 카테킨 갈레이트를 추출하는 단계; 및
- [0028] 상기 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물에 폴리감마글루탐산을 혼합하는 단계를 포함하는 제조 방법에 의해 제조될 수 있다. 또는, 카테킨 갈레이트가 농축되어 있는 상용화된 제품과 폴리감마글루탐산을 섞는 단계로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 혹은 숙취 해소용 조성물은 카테킨 갈레이트를 함유하는 녹차 추출물을 10 내지 2000 mg 포함하며, 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물 1 중량부 대비 0.01 내지 50 중량부의 폴리감마글루탐산을 포함할 수 있다.
- [0029] 상기 폴리감마글루탐산의 분자량은 1 내지 4000 kDa일 수 있으며, 바람직하게는 100 내지 3000 kDa, 더욱 바람직하게는 300 내지 2000 kDa일 수 있다. 분자량이 300 내지 2000 kDa인 경우 복용감이나 알코올 흡수 억제 효과 면에서 바람직하다.
- [0030] 폴리감마글루탐산은 글루탐산의 감마-카르복실산(γ -carboxylic acid)과 α -아미노기(α -amino)가 아미드 링크(amide linkages)에 의해 연결되어 있는 거대한 중합체(polymer)로 그 분자량은 생산균에 따라 달라질 수 있다. PGA의 주요 생산 균주로는 바실러스속(Bacillus sp.)으로 B. 안트라시아(B. anthracis), B. 리케니포르미스(B. licheniformis), B. 메가테리움(B. megaterium), B. 서브틸리스[B. subtilis (natto)], B. 서브틸리스[B. subtilis (chungkookjang)] 등이 알려져 있다.
- [0031] PGA는 바실러스 서브틸리스 등의 몇몇 바실러스 속 균주의 발효 생산물로서, 배양 시에 세포 밖으로 분비되어지며 사람과 환경에 독성이 전혀 없고, 수용성이며 생분해 가능한 고분자로 알려져 있다. 이런 특징 때문에 PGA는 침전농축장치, 습윤제, 동결방지제, 약물 담체(drug carrier), 생분해성 섬유, 사료첨가제 등의 다양한 분야에서 이용되고 있다.
- [0032] 특히 의약품 혹은 식품 분야에서 폴리감마글루탐산의 용도로는 알리지 증상을 개선하는 건강기능식품(한국 특허 출원 공개 2008-0003636), 캄프토테신과 같은 비수용성 약물의 생체내 이용률을 증가시키기 위한 콘쥬게이션 용도(한국 특허 출원 공개 2002-7012206 및 2002-0059616), 해수질환 치료용(한국 특허 출원 공개 2008-0039695) 등이 알려져 있다.
- [0033] 그러나, 선행 기술 어디에서도 폴리감마글루탐산을 사용함으로써 카테킨 갈레이트의 장내 흡수를 방해하는 것에 대해서는 기술하고 있지 않다.

- [0034] 본원에서 폴리감마글루탐산은 음이온적 성질을 가지고 있기 때문에 녹차 추출물 중 카테킨 갈레이트와 고분자 복합체를 형성함으로써 갈레이트 카테킨의 흡수를 방해하는 것으로 생각된다.
- [0035] 본원에서 카테킨 갈레이트는 위장관에서 알코올 흡수를 억제하는 녹차 추출물 내 함유된 성분으로, 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG) 또는 에피카테킨 갈레이트(ECG) 중에서 적어도 하나 이상을 포함한다.
- [0036] 본 발명의 일 양태에 있어서 본 발명에 따른 알코올 흡수 억제용 혹은 알코올성 간 손상 억제용 기능성 건강 식품 혹은 조성물은 상기 카테킨 갈레이트의 장내 흡수를 방해하는 다른 성분 혹은 기구를 추가로 포함할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 일 양태에 있어서 본 발명에 따른 알코올 흡수 억제용 혹은 알코올성 간 손상 억제용 기능성 건강 식품 혹은 조성물은 알코올의 장내 흡수 억제 기전을 갖는 천연물 또는 이의 가공물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0038] 본원에서 사용하는 폴리감마글루탐산은, 시판되고 있는 폴리감마글루탐산 혹은 공지된 균주에 의해 제조될 수 있는 폴리감마글루탐산을 포함하며, 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 B. 서브틸리스[B. subtilis (natto)] 혹은 B. 서브틸리스[B. subtilis (chungkookjang)]이다.
- [0039] 본원에서 사용하는 폴리감마글루탐산의 화학구조는 요구되는 물성과 성질에 따라 폴리감마글루탐산의 말단 부위에 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 아세틸, C₁-C₆ 알킬 혹은 아릴이 치환된 아세틸, C₁-C₆ 알킬 혹은 아릴이 치환된 설펜기 등이 1개 내지 2개가 치환된 다양한 폴리감마글루탐산 유도체를 사용할 수 있다.
- [0040] 상기 본 발명의 일 양태는 알코올 흡수 억제용 혹은 알코올성 간 손상 억제용 기능성 건강 식품의 용도를 예를 들어 설명하나 약제학적 조성물에 사용하는 경우에도 상기한 바가 적용된다.
- [0041] 상기 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물의 제조방법은,
- [0042] 1) 건조된 녹차 잎을 열수 추출하여 얻은 추출액을 여과하는 단계;
- [0043] 2) 상기 여과액을 동결건조하여 분말을 얻는 단계;
- [0044] 3) 상기 분말을 증류수에 용해시킨 후 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 카테킨 갈레이트 또는 이를 포함하는 분획을 분리정제하는 단계를 포함한다.
- [0045] 상기 과정을 보다 자세히 설명하면, 단계 1)에서는 녹차잎을 10~50배 중량의 80~95℃ 열수에 침지시켜 가볍게 교반하면서 5분~1시간 동안 추출한 후 여과한다.
- [0046] 단계 2)에서는 상기 여과액을 동결건조시켜 녹차의 폴리페놀류를 포함하는 분말을 얻는다.
- [0047] 단계 3)에서는 분말 내 폴리페놀류 화합물의 성분을 분리정제하기 위하여 칼럼 크로마토그래피를 수행하며, 본 발명에서는 고 다공성 폴리스티렌 겔 칼럼 크로마토그래피(high porosity polystyrene gel column chromatography; particle size, 75-150 μ m, Diaion HP-20, Mitsubishi Kagaku Co., Japan; Column, 25 ϕ × 1,000 mm)를 이용하였다. 이때, 용출용매는 100 ml의 메탄올:H₂O = 1:5 (분획 1 및 2)을 사용하여 용출한 후 다시 100 ml의 메탄올:H₂O = 2:5 (분획 3)를 사용하여 재용출한다. 유속은 5 ml/분으로 유지한다.
- [0048] 상기 제조방법에 의해 얻은 녹차 폴리페놀류 화합물의 성분을 HPLC로 분석한 결과, 분획 1에서는 갈로카테킨과 에피갈로카테킨이 검출되었고, 분획 2에서는 카테킨, 에피카테킨, 갈로카테킨 갈레이트 및 에피갈로카테킨 갈레이트가 검출되었으며, 분획 3에서는 에피카테킨 갈레이트가 검출되었다.
- [0049] 본 발명에 따르면, 제조된 조성물은 장에서의 알코올 흡수를 카테킨 갈레이트가 저해한다. 또한, 상기과 같은 카테킨 갈레이트의 알코올 흡수 억제 효과는 폴리감마글루탐산에 의해 더 연장될 수 있다. 즉, 카테킨 갈레이트에 폴리감마글루탐산을 처리함으로써 알코올 흡수 억제 시간을 카테킨 갈레이트 단독 사용시보다 훨씬 연장시킬 수 있고, 또한 알코올성 간 손상에 의한 간세포를 보호하는 효과가 있다.
- [0050] 카테킨 갈레이트는 혈중으로 흡수되었을 때 혈당을 증가시키는 작용이 있어 당뇨 발생 위험을 높일 수 있는데 폴리감마글루탐산을 함께 사용함으로써 카테킨 갈레이트(CG) 자체의 위장관 흡수가 폴리감마글루탐산에 의해 차단되게 되므로, 상기한 당뇨 발생 위험을 낮출 수 있는 추가적 이점이 있다.
- [0051] 따라서 본 발명에 따른 조성물 혹은 기능성 식품은 카테킨 갈레이트 단독에 비해 효과가 상승된 알코올 흡수 억제 및 간손상 억제 효과를 나타내며, 따라서, 숙취해소용 및/또는 간 보호용 기능성 식품이나 약물의 제조에 사

용될 수 있다.

- [0052] 본 발명에 따른 카테킨 갈레이트(CG) 함유 GTE 및 PGA를 포함하는 조성물은 통상의 제제 형태로 만들어져 경구로 투여한다. 투여 시기는 알코올 섭취 전 혹은 후에 투여할 수 있으나, 알코올 섭취 30분 내지 2시간내에 투여하는 것이 바람직하다. 특히 바람직하게는 알코올 섭취 직전에 투여함으로써 GTE에 의한 알코올 흡수 저지 작용 효과를 증강시킬 수 있다.
- [0053] 본 발명의 카테킨 갈레이트가 포함된 조성물은 녹차로부터 분리 추출한 천연적인 생리 활성 물질이기 때문에, 인체 또는 동물 투여시, 체내 부작용이나 급성 독성 등의 면에서 비교적 안전한 성분으로, 대량 투여시에도 실질적으로 문제없이 안전하게 사용할 수 있는 우수한 물질이므로, 본 발명은 알코올 흡수 억제를 위해 카테킨 갈레이트 화합물의 위장관 흡수를 저해하는 저해제로서 폴리감마글루탐산을 포함하는 식품 또는 기능성 건강식품을 제공한다.
- [0054] 본 발명에 따라서 약제학적 조성물 또는 제제의 형태로 제조하는 경우, 카테킨 갈레이트(CG) 함유 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산은 약학적으로 허용되는 통상적인 담체와 함께 배합하여 투여 목적에 따라, 정제, 경질 또는 연질 캡셀제, 주입정, 분말제, 액제나 현탁제와 같은 경구 투여용 제제 형태로 제형화될 수 있다.
- [0055] 경구 투여의 목적으로 본 발명의 활성 화합물을 정제, 캡셀제, 주입정, 분말제, 액제, 현탁제 등의 제제로 제형화하는 경우에 있어서는, 아라비아 고무, 옥수수 전분, 미세 결정질 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제, 인산 이칼슘 또는 락토오스와 같은 부형제, 알긴산, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 붕해제, 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 슈크로오스 또는 사카린과 같은 감미제 및 페퍼민트, 메틸 살리실산염 또는 과일향과 같은 향미제가 포함될 수 있으며, 투여 단위형이 캡셀제인 경우에는 상기 성분 외에도 지방유와 같은 액상 담체가 포함될 수도 있다.
- [0056] 전술한 약제학적으로 허용되는 담체로는 약제학적으로 순수하고, 실질적으로 무독성이며, 활성 성분의 작용을 저해하지 않는 임의의 모든 보조제를 사용할 수 있다.
- [0057] 본 발명에 따른 조성물 혹은 식품의 투여량은 알코올 흡수 억제용 혹은 알코올성 간 손상 억제용으로서 효과가 충분히 달성되는데 필요한 용량으로, 환자가 앓고 있는 질환의 종류 및 질환의 중증도, 투여하고자 하는 환자의 성별, 연령, 체중 및 건강 상태, 투여 방식, 투여 횟수와 시간, 병용 약물의 사용 여부 및 기타 관련 환경에 따라, 환자 처치 의사의 판단하에 적절한 범위에서 결정할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물과 함께, 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물을 100 중량부로 할때 0.01 내지 50 중량부의 폴리감마글루탐산을 유효성분으로 함유하는 약제학적 제제는 경구 투여의 경우 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물을 체중 kg당 0.5 내지 1500mg, 바람직하게는 1 내지 1200mg을 1일 1회 내지 수회, 바람직하게는 1회 내지 3회에 나누어 식전, 식사 중 또는 식사 직후에 투여할 수 있다. 본 발명에서 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물 중 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)은 체중 kg당 0.5 내지 300mg, 바람직하게는 0.1 내지 200mg, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 120mg이 투여되도록 할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 카테킨 갈레이트 함유 녹차 추출물과 폴리감마글루탐산은 전술한 약학적 제제 외에도, 기존의 청량 음료, 미네랄 워터, 알코올 음료 등의 음료 제품 또는 주입겔이나 캐러멜 제품, 캔디류, 빙과류, 과자류 등에 적당량 배합하거나, 비타민이나 미네랄 등을 포함한 건강 보조 식품, 또는 식품 첨가제 등에 포함시킴으로써 혈당조절 개선용 기능성 건강식품 또는 건강식품의 형태로 제조할 수도 있다.
- [0060] 아래 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 단지 예시로서 제공되는 것이며, 본 발명의 범위가 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0061] <시험예 1: 알코올 경구 투여 후, 시간 변화에 따른 알코올 농도 변화>
- [0062] 알코올을 경구 투여시 시간변화에 따른 혈중 알코올 농도 변화를 살펴보기 위해 마우스(C57BL/6, male, 10주령, 하나상사) 14마리를 12시간 동안 금식시키고, 이후 이를 7마리씩 2군으로 나누어 20% 농도의 에탄올 또는 40% 에탄올을 각각 경구 투여한 후, 시간 변화에 따른 혈중 알코올 농도를 측정하였다. 상기 측정 결과가 도 1에 도시되어 있으며, 상기 도면에서 확인할 수 있는 바와 같이 경구 투여되는 알코올 농도가 높을수록 혈중 알코올

농도도 증가한다.

- [0063] <시험예 2-1: 녹차추출액 및 폴리감마글루탐산의 복용이 위장관에서 알코올 흡수에 미치는 영향: 알코올과 동시 투여시의 효과>
- [0064] 마우스(C57BL/6, male, 10주령, 하나상사) 24마리를 12시간 동안 금식시키고, 이를 1군에 6마리씩 대조군(알코올만 투여, 약제로션 물 투여), PGA, GTE 및 GTE+PGA 투여군으로 나누어 각각 경구 투여하였다.
- [0065] 상기 GTE는 90 mg/kg의 EGCG를 포함하는 GTE를 체중 kg당 900mg, 200 μ l로 투여되었고, 상기 PGA(2000 kDa)는 체중 kg당 90mg, 100 내지 200 μ l로 투여되었다. GTE+PGA 군은 상기 GTE 및 상기 PGA를 함께 경구 투여하였다.
- [0066] 상기 시험 화합물을 각각 경구투여하고 바로 이어서 20% 농도의 에탄올 8 ml/kg를 경구 투여하였다.
- [0067] 이후 특정 시간대별로 혈액 샘플을 얻고, 혈중 알코올 농도를 측정하였다. 상기 측정 결과가 도 2a 및 2b에 도시되어 있다.
- [0068] 상기 도면에서 확인할 수 있는 바와 같이 알코올과 상기 시험 화합물 각각을 동시에 투여시 GTE 투여군과 GTE+PGA 투여군 모두에서 위장관에서 알코올 흡수 저해 효과를 나타내었다.
- [0069] <시험예 2-2: 녹차추출액 및 폴리감마글루탐산의 복용이 위장관에서 알코올 흡수에 미치는 영향: 알코올 투여 전 90분에 전처리시의 효과>
- [0070] 마우스(C57BL/6, male, 10주령, 하나상사) 24마리를 12시간 동안 금식시키고, 이를 1군에 6마리씩 대조군(알코올만 투여, 약제로션 물 투여), PGA, GTE 및 GTE+PGA 투여군으로 나누어 각각 경구 투여하였다.
- [0071] 상기 GTE는 90 mg/kg의 EGCG를 포함하는 GTE를 체중 kg당 900mg, 200 μ l로 투여되었고, 상기 PGA(2000 kDa)는 체중 kg당 90mg, 100 내지 200 μ l로 투여되었다. GTE+PGA 군은 상기 GTE 및 상기 PGA를 함께 경구 투여하였다.
- [0072] 상기 화합물을 각각 경구투여하고 90분 후에 20% 농도의 에탄올 8 ml/kg를 경구 투여하였다.
- [0073] 이후 특정 시간대별로 혈액 샘플을 얻고, 각 군에서 혈중 알코올 농도를 측정하였다. 상기 측정 결과가 도 3a 및 3b에 도시되어 있다.
- [0074] 상기 도면에서 확인할 수 있는 바와 같이 알코올 섭취 90분 전에 상기 시험 화합물을 투여시, GTE+PGA 투여군은 GTE 투여군이나 PGA 투여군에 비해 위장관에서 알코올 흡수를 유의하게 저해하는 효과를 나타내었다. GTE단독 투여군에서는 효과가 없었다.
- [0075] 이는 알코올 섭취 90분 전에 GTE+PGA를 투여한 경우 PGA에 의해 GTE의 흡수가 저해되어 GTE에 의한 알코올 흡수 억제 작용이 지속적으로 나타나는 반면, GTE만을 투여한 경우에는 알코올 섭취 시 GTE가 이미 위장관에서 혈중으로 흡수되어 버리므로 위장관에 남아 있는 GTE가 적어 알코올 흡수 저해 효과가 나타나지 않는 것으로 생각된다.
- [0076] <시험예 3-1: 알코올 섭취에 의한 급성 간독성 마우스 모델의 유도 >
- [0077] 알코올 섭취에 의한 급성 간독성 마우스 모델에서 시험 화합물들의 간 보호 효과를 평가하기 위해 하기와 같은 방법으로 마우스에 급성 간독성을 일으켰다:
- [0078] 마우스 (C57BL/6, male, 10주령, 하나상사) 30마리를 총 5개의 군으로 무작위적으로 나누고 정상군을 제외한 각 군의 마우스에게 40% 농도의 에탄올 8 ml/kg를 6시간 간격으로 총 4회 투여하였다. 상기 에탄올 투여하기 90분 전에 대조군(물 투여), PGA(90mg/kg), GTE(900mg/kg) 및 GTE+PGA(900mg/kg + 90mg/kg)을 각각 총 4회 경구투여하였다.

- [0079] <시험예 3-2: 급성 간독성 마우스 모델에서 간 중량에 대한 각 시험 화합물들의 영향 >
- [0080] 상기 시험예 3-1에 따른 급성 간독성 마우스 모델에서 최종 에탄올을 투여하고 5시간 후 각 마우스를 안락사시키고 간을 추출하여 간의 중량을 측정하였다.
- [0081] 상기 결과가 도 4에 도시되어 있다. 도 4에서 확인할 수 있는 바와 같이 간 중량을 비교했을 때 정상군(알코올 비섭취군)에 비해 대조군(알코올 섭취군)에서 간 중량이 유의적으로 감소하였으며, 이는 알코올에 의해 간세포가 일부 파괴되었음을 보여준다.
- [0082] 대조군에 비해 GTE+PGA 투여군에서 간 중량이 유의하게 증가되었으며, 이는 GTE+PGA 투여군이 대조군에 비해 알코올 투여에 의한 간 손상을 억제하는 효과가 있음을 보여준다. 나아가, GTE 단독 투여군에서는 대조군과 거의 같은 수준의 간 중량을 보여 GTE 단독 투여로는 급성 간 손상을 억제함에 있어 효과가 없음을 보여준다.
- [0083]
- [0084] <시험예 3-3: 급성 간독성 마우스 모델에서 GOT 및 GPT에 대한 각 시험 화합물들의 영향 >
- [0085] 상기 시험예 3-1에 따른 급성 간독성 마우스 모델에서 최종 에탄올을 투여하고 5시간 후 각 마우스로부터 혈액 샘플을 수득하고, 당해 혈액 내 간세포 기능 검사의 지표인 혈중 GOT 및 GPT 수치를 측정하였다.
- [0086] 상기 결과가 도 5a 및 도 5b에 도시되어 있다. 도 5a 및 도 5b에서 확인할 수 있는 바와 같이 대조군에 비해 GTE+PGA 투여군에서 혈중 GOT 및 GPT 수치가 유의하게 감소하였다. 반면, GTE 투여군은 상기 급성 간독성 마우스 모델에서 GOT 및 GPT 수치를 대조군에 비해 유의하게 상승시켜 오히려 간 손상을 유발할 수 있음이 확인되었다.
- [0087] 상기 결과는 GTE+PGA 투여군이 알코올에 의한 급성 간 손상을 억제하여 간세포 보호 효과가 있음을 보여준다.
- [0088] <시험예 3-4: 급성 간독성 마우스 모델에서 GSH(총 글루타치온 농도)에 대한 각 시험 화합물들의 영향 >
- [0089] 상기 시험예 3-1에 따른 급성 간독성 마우스 모델에서 최종 에탄올을 투여하고 5시간 후 각 마우스를 안락사시키고 간을 추출하여 간세포 내 항산화효소인 GSH(총 글루타치온) 농도를 측정하였다.
- [0090] 상기 결과가 도 6에 도시되어 있다. 도 6에서 확인할 수 있는 바와 같이 정상군(알코올 비섭취군)에 비해 대조군(알코올 섭취군)에서 GSH 농도가 유의하게 감소하였으며, 이는 알코올에 의해 간의 항산화 기능이 감소함을 보여준다.
- [0091] 대조군에 비해 GTE+PGA 투여군에서는 GSH 농도가 유의하게 증가되었으며, 반면, GTE 투여군에서는 대조군과 거의 같은 수준의 GSH 농도를 보여 간의 항산화 기능 회복에 아무런 영향을 미치지 못함을 보여준다.
- [0092] <실시예 1. 폴리감마글루탐산의 제조>
- [0093] 재료 및 시약
- [0094] 모든 시약들은 Sigma Chemical (St. Louis, MO, USA)의 제품을 사용하였고 글루타메이트(glutamic acid)는 Yakuri Pure Chemicals Co., Ltd. (Kyoto, Japan)를 사용하였다. Nutrient 및 MRS 브로쓰 배지는 Difco (Detroit, MI, USA)사 제품을 사용하였다.
- [0095] 미생물 및 배양 조건
- [0096] 폴리감마글루탐산의 생성을 위해 바실러스 서브틸리스 HA (KCCM 10775P)균을 사용하였다. *B. subtilis* HA의 초기배양은 MRS agar plate에서 37℃에서 24시간 배양 후 400mL의 영양 브로스(broth)에 접종하여 37℃에서 24시간 동안 180rpm을 진탕배양하였다. 최종적으로 70L jar fermentor에 40L(배지조성: 0.1% Na₂HPO₄, 0.1% KH₂PO₄, 0.5% (NH₄)₂SO₄, 0.05% MgSO₄ · 7H₂O, 0.002% MnSO₄ · 5H₂O, 0.02% CaCl₂ · 2H₂O, 3% 글루타메이트, 3% 당 용액 및 500 µg/L 비오틴)의 배지에서 배양하였다.

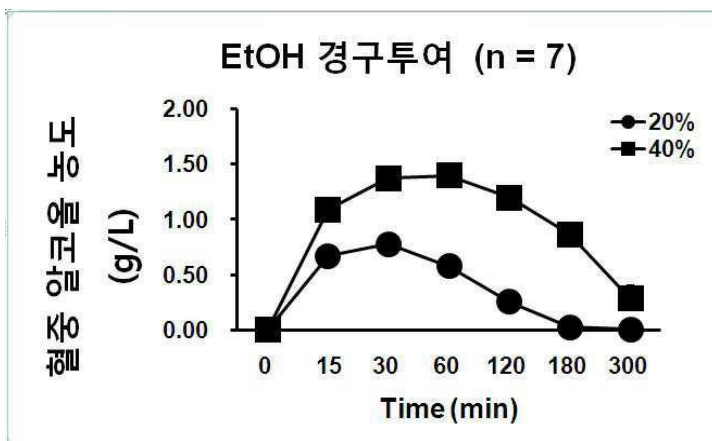
- [0097] 폴리감마글루탐산의 분리 및 정제
- [0098] *B. subtilis* HA에 의해 생산된 γ -PGA의 정제는 24,900xg로 10분 동안 원심분리하여 회수한 상층액에 에탄올을 처리하여 침전물(crude γ -PGA)을 획득하였다. 침전물은 100℃의 산성 수용액으로 처리하여 정제된 γ -PGA를 중화하고 동결건조하였다. 평균분자량은 2000 kDa이다.
- [0099] 폴리감마글루탐산의 분자량 분석
- [0100] 폴리감마글루탐산의 중량 평균 분자량을 Shodex OHpak SB 800 HQ 시리즈 컬럼 및 RI(Knauer K-2310)를 이용한 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정하였다. 동결 건조된 샘플을 증류된 H₂O에 현탁시켰다. 0.1 M Na₂SO₄, 0.05% (w/v) NaN₃ 을 함유하는 용출액을 빙초산을 이용하여 pH 4.0이 되게 하고, 유속을 1.0mL/분으로 셋팅하였다. 폴리감마글루탐산의 분자량 및 양을 표준으로 정제된 폴리감마글루탐산과 함께 GPC 측정의 피크 면적을 이용하여 계산하였다.
- [0101] <실시예 2. 녹차 추출액 및 그 분말의 제조>
- [0102] 20 g의 건조된 녹차 잎(상품명: 세작, 제조사: 보성녹차명가, 전남)을 500 ml의 물에 넣고, 80℃로 5분간 교반하였다. 이후 0.45 μ m 필터로 걸러 고형 잎 성분을 제거한 후 추출된 액(녹차추출액)을 동결건조시켜 3 g의 분말을 얻었다. 분말 그램당 카테킨의 함량을 HPLC를 이용하여 분석한 결과 EGCG 99 mg, ECG 53 mg, EGC 56 mg, EC 31 mg으로 나타났다.
- [0103] <실시예 3. 녹차 추출액의 제조>
- [0104] 30 g의 건조된 녹차 잎을 500 ml의 물에 넣고, 80℃로 3분간 교반하였다. 이후 0.45 μ m 필터로 걸러 고형 잎 성분을 제거하여 녹차 추출액 350 ml를 얻었다. 얻어진 추출액 350 ml 에는 EGCG 약 500 mg과 ECG 약 260 mg이 포함되어 있는 것을 HPLC 사용으로 정량하여 확인하였다.
- [0105] <실시예 4. 약제학적 조성물 제제예>
- [0106] 실시예 4-1: 정제의 제조
- [0107] EGCG 또는 ECG 함유 녹차 추출물 1200mg, 폴리감마글루탐산[평균 분자량: 2000kDa] 100mg, 전분 20mg 및 스테아린산 마그네슘 적당량을 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여, 정제형의 알코올 흡수 억제제 혹은 알코올성 간 손상 저해제를 제조하였다.
- [0108] 실시예 4-2: 캡셀제의 제조
- [0109] EGCG 또는 ECG 함유 녹차 추출물 1200mg, 폴리감마글루탐산 [평균 분자량: 2000 kDa] 100mg, 전분 19mg, 탈크 1mg 및 스테아린산 마그네슘 적당량을 통상 캡셀제의 제조방법에 따라 캡셀에 충전하여, 캡셀제형의 알코올 흡수 억제제 혹은 알코올성 간 손상 저해제를 제조하였다.
- [0110] 실시예 4-3: 과립제의 제조
- [0111] EGCG 또는 ECG 함유 녹차 추출물 1200mg, 폴리감마글루탐산 [평균 분자량: 2000 kDa] 100mg, 유당 25mg을 통상의 압출조립기로 압출시켜서, 과립제형의 알코올 흡수 억제제 혹은 알코올성 간 손상 저해제를 제조하였다.
- [0112] <실시예 5. 기능성 식품 제제예>

[0113] 실시예 5-1: 기능성 식품의 제조

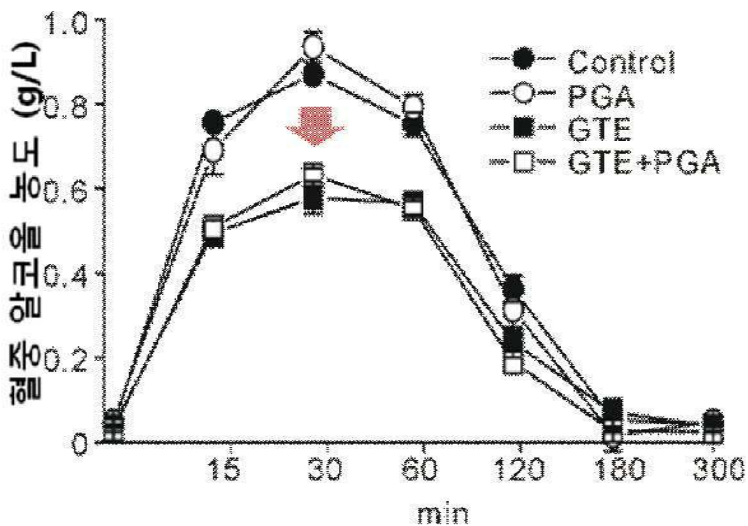
[0114] EGCG 또는 ECG 함유 녹차 추출물 1200mg, 폴리감마글루탐산 [평균 분자량: 2000 kDa] 100mg, 비타민 혼합물 적량, 비타민 A 아세테이트 70 mg, 비타민 E 1.0 mg, 비타민B1 0.13 mg, 비타민 B2 0.15 mg, 비타민 B6 0.5 mg, 비타민 B12 0.2 mg, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 mg, 니코틴산아미드 1.7 mg, 엽산 50 mg, 판토텐산 칼슘 0.5 mg, 무기질 혼합물 적량, 황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼슘 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼슘 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg, 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물은 비교적 기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였다. 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

도면

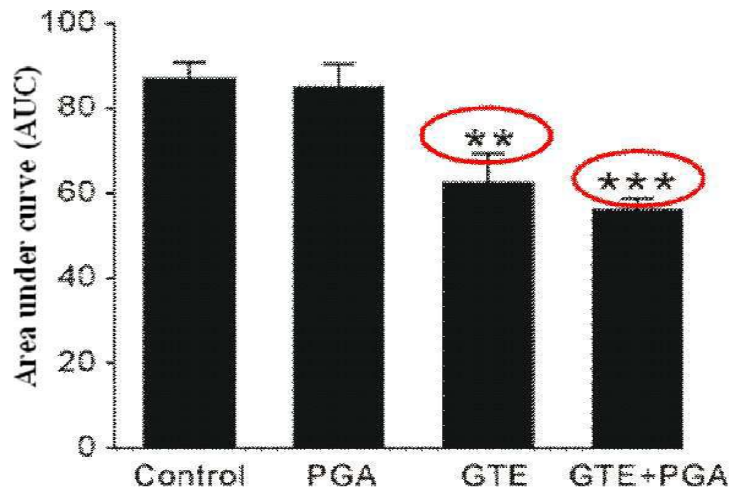
도면1



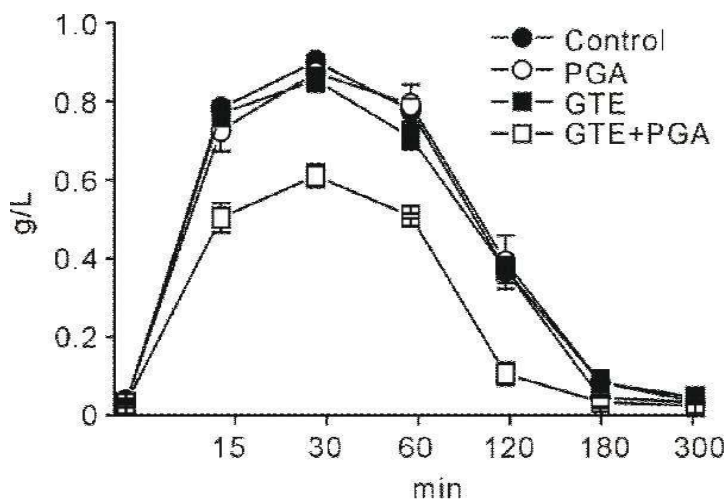
도면2a



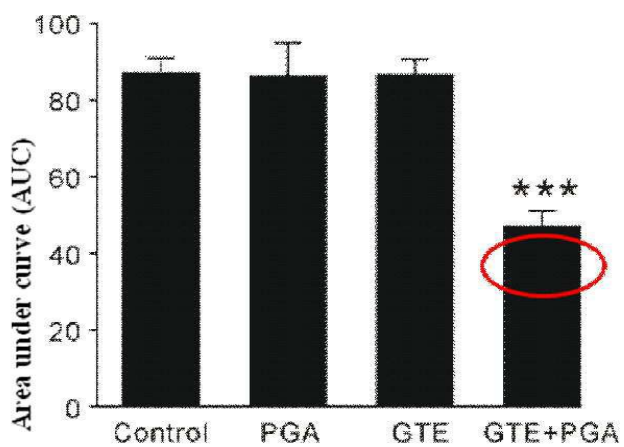
도면2b



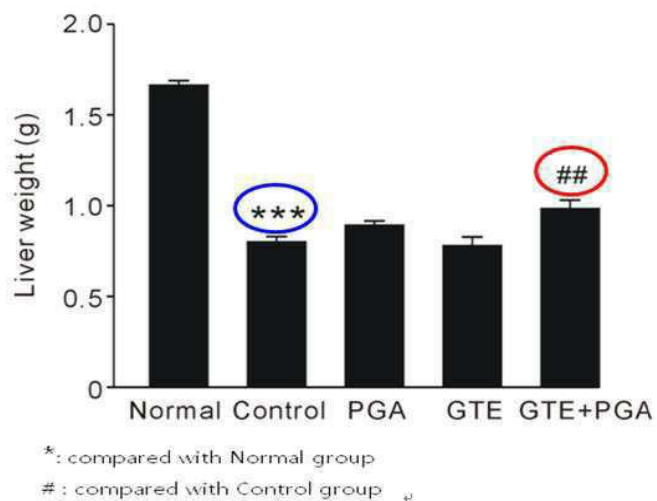
도면3a



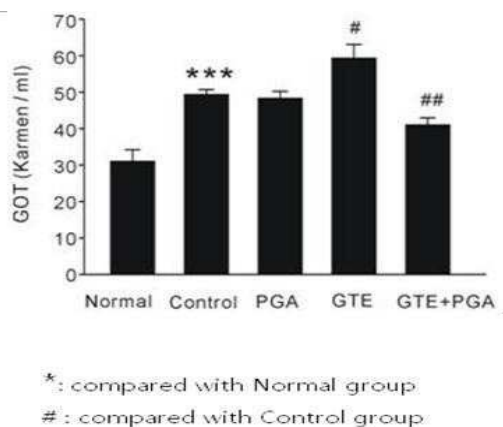
도면3b



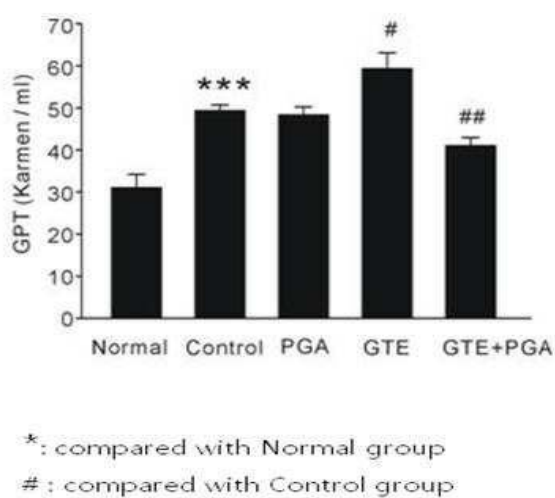
도면4



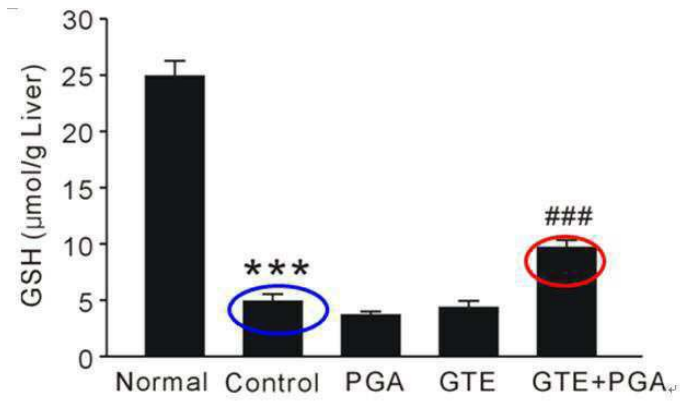
도면5a



도면5b



도면6



*: compared with Normal group

: compared with Control group