



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0071587
(43) 공개일자 2011년06월29일

(51) Int. Cl.

A61K 31/353 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61K 36/87 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0128200

(22) 출원일자 2009년12월21일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

조유숙

경기도 성남시 분당구 수내동 파크타운 롯데아파트 129동 1602호

문희범

서울특별시 송파구 가락동 극동아파트 4동 1201호

김태범

서울특별시 서초구 잠원동 한신22차 아파트 338동 1005호

(74) 대리인

특허법인태백

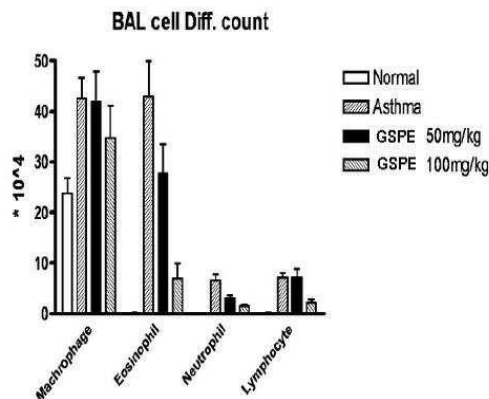
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 포도씨 프로안토시아닌 추출물을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 포도씨 프로안토시아닌 추출물(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것으로, 상기 GSPE는 만성 천식 기도에 발생하는 기도염증과 기도과민증을 효과적으로 억제할 수 있어 천식이나 만성기도폐쇄성질환 등의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

포도씨 프로안토시아닌 추출물(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환이 천식, 기관지염, 후두 알레르기, 부비강염 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제인 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 천식이나 만성기도폐쇄성질환 등의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있는 포도씨 프로안토시아닌 추출물(grape seed proanthocyanidin extract, GSPE)을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 기관지천식은 전세계적으로 그 유병률이 5%에 달하는 매우 흔한 만성기도 질환이다. 현재 기관지천식의 치료 원칙은 흡입성 스테로이드제가 근간이 된 항염증 치료제를 일평생 유지하여 질병 상태를 조절하는 것이다.

[0003] 비록 최근의 효과적인 약제들의 개발로 천식 증상을 용이하게 조절할 수 있게 되었으나 아직 완치법이 알려진 것은 아니며 기존의 효과적인 약제의 사용에도 불구하고 천식 증상이 조절되지 않는 환자들도 드물지 않다.

[0004] 최근까지의 여러 연구결과들에 따르면 산화 스트레스가 기관지천식의 발생과 악화에 중요한 역할을 하고 있음을 시사하고 있으며 다양한 종류의 항산화제를 천식치료제로 도입하고자 하는 노력이 이어지고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0005] 상기 종래기술의 문제점을 해결하고자 본 발명자는 만성 기관지 천식 모델에서 포도씨 프로안토시아닌 추출물(Grape seed proanthocyanidine extract; GSPE)의 항천식 치료제로서의 효능을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0006] 따라서, 본 발명의 목적은 포도씨 프로안토시아닌 추출물(Grape seed proanthocyanidine extract; GSPE)을 유효성분으로 함유하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

과제 해결수단

- [0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 포도씨 프로안토시아닌 추출물(Grape seed proanthocyanidine extract; GSPE) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물을 제공한다.
- [0008] 상기 GSPE는 지질과산화물을 억제하고 지질과산화에 의해 유발된 간손상으로부터 효과적인 보호작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 또한, 포도씨 추출물은 항산화 효과가 비타민 C보다 20배, 비타민 E보다 50배 정도 강력한 것으로 보고된 바 있다. 본 발명자는 이러한 GSPE가 만성 천식 기도에 발생하는 기도염증과 기도과민증을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 최초로 발견하였다.
- [0009] 또한, 상기 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환으로는 천식, 기관지염, 후두 알레르기, 부비강염 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다. 이때, 상기 천식은 내인성(비-알레르기성) 천식 및 외인성(알레르기성) 천식을 모두 포함하며, 경미한 천식, 중간 정도의 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동 유발성 천식, 직업병 천식, 및 박테리아 감염에 따라 유발된 천식을 비롯하여 유형 또는 기원에 상관없이 모든 천식을 포함한다.
- [0010] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 항염증제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 즉, 예를들어, A_{2A} 효능제, A_{2B} 길항제, 항히스타민제, 베타-2 아드레날린 수용체 효능제, 카스파제 억제제, LTB₄ 길항제, LTD₄ 길항제, PDE4 억제제, 점액용해제, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제(matrix metalloproteinase inhibitor; MMPi), 류코트리엔(leukotriene), 항생제, 항-신생물제(anti-neoplastics), 펩타이드, 백신, 엘라스타제(elastase) 억제제 및 소듐 크로모글리케이이트(sodium cromoglycate) 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0011] 이러한 화합물들은 GSPE의 치료 활성의 강화제로서, 또는 GSPE의 요구 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키기 위한 수단으로서 추가로 함유될 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0013] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [0014] 상기 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 흡입제, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0015] 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 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.
- [0016] 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0017] 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 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 특히, 본 발명에 따른 약학조성물은 경구 흡입 또는 비강내 투여 제제로 사용하는 것이 보다 바람직하다. 경구 흡입 투여를 위한 제제는 정량 흡입기(metered dose inhaler; MDI), 드라이 파우더 흡입기(DPI), 젯트-네블라이저(jet-nebulizer), 초음파 네블라이저 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수가 있다. 또, 비강내 투여를 위한 제제는 가압식 정량 분무기, 드라이 파우더 분무기, 적하용기 등을 이용하여 액상 또는 분말상의 조성물로서 투여할 수 있다.

[0019] 본 발명의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방용 약학조성물인 액상 또는 분말상의 조성물은 유효성분인 포도씨 프로안토시아닌 추출물에 용제, 기제, 희석제, 충전제, 증량제 등의 액상 또는 분말상의 조성물의 형태를 부여하는 부형제; 용해 보조제, 가용화제, 완충제, 등장화제, 유화제, 계면활성제, 안정화제, 현탁화제, 분산제, 증점제, 활택제, 결합제, 부착 방지제, 분무제 등의 액상 또는 분말상의 형태가 유지되는 것을 돕는 기능을 가지는 보조제; 보존제, 살균제, 방부제, 감미제, 향미제, 방향제, 착색제, 향산화제 등의 사용상의 성질을 개선하는 목적으로 첨가되는 첨가제 등을 필요하게 따라 함유시키고, 통상의 방법에 따라 경비 투여 제제 또는 경구 흡입 투여 제제로서 제조될 수 있다.

[0020] 상기 약학조성물의 유효성분인 GSPE의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및 예방을 위한 유효량은 투여경로, 환자의 연령, 성별, 질환의 정도에 따라서 다르지만, 통상 10 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.

[0021] 본 발명에 따른 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장, 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0022] 한편, GSPE는 안전성이 확보된 화합물이다.

효 과

[0023] 본 발명에 따르면, GSPE는 만성 천식 기도에 발생하는 기도염증과 기도과민증을 효과적으로 억제함으로써 이를 유효성분으로 함유하는 약학조성물을 만성 천식 및 기타 염증성 기도질환(COPD) 등의 치료 또는 예방에 유용하게 사용할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 하기에 제시한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0025] <실시예 1> 만성 천식 모델을 이용한 GSPE의 기도개형 억제효과 검토

[0026] 1. 실험동물 및 시약

[0027] 오브알브민(OVA, from chicken egg white, grade V, SIGMA A5503, Proteinase from Aspergillus melleus, Type XXIII (SIGMA P4032), GSPE, BALB/c 마우스(6주령, 암컷)를 이용하여 실험하였다.

[0028] 2. 실험방법

[0029] 1일째 및 14일째에 OVA를 알부민과 1:1로 섞어 20 μg 씩 복강 내 투여하여 OVA에 대한 전신 감작을 유도하였다. 21일째, 22일째 및 23일째에 네블라이저를 이용하여 1% OVA를 기도로 흡입시켜 천식모델을 제작하였다.

[0030] 실험군은 모두 4군으로 아무 처치도 하지 않은 대조군, 만성 천식군, 만성 천식 모델에 GSPE를 각각 투여한 50mg/kg GSPE 처리군 및 100mg/kg GSPE 처리군으로 구성하였다. 이때, GSPE는 매 OVA의 기도 흡입 직전에 처리하였다. 각 군에서 병리조직의 변화를 비교 분석하였다.

[0031] 24일째 기도과민성을 non-invasive whole body plathysmography를 이용하여 측정하고 enhanced pause (Penh) 값을 기도과민증 지표로 이용하였다.

[0032] 25일째 복강 내로 마취제를 투여한 후 마취한 후 가슴을 절개하여 심장을 노출시키고 26 게이지 주사기로 혈액을 채취한 후 2ml PBS로 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)을 얻었다.

[0033] 이어 생리식염수로 재관류(reperfusion) 후 폐조직(lung tissue)을 얻어 좌폐는 조직병리검사를 위해 10% 포르말린에 고정하였고 나머지는 단백질을 RNA 추출용으로 분리하여 섭씨 -80도에 보관하였다.

[0034] BALF는 hemocytometer를 이용하여 총 세포수를 구하였고, 즉시 cytopspin을 한 후 diff quick 염색 후 differential count를 시행하였다.

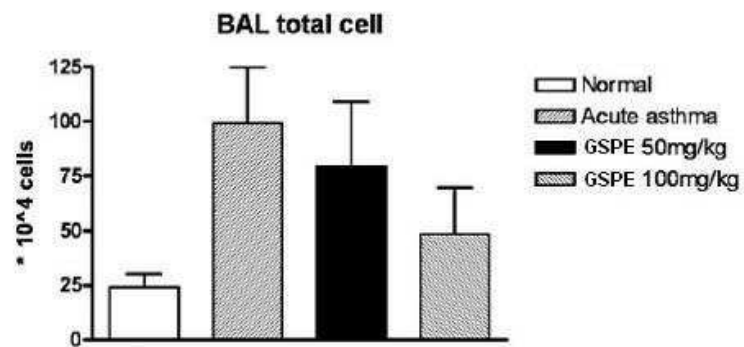
[0035] 폐조직은 하루 동안 고정시킨 후 섭씨 61도 이하의 온도로 녹인 파라핀을 이용하여 포매한 후 박절기를 사용하여 4 μm 두께로 박절하여 슬라이드를 제작하였고 폐조직 내 염증소견을 H&E 염색으로 확인하였다.

[0036] 3. 실험결과

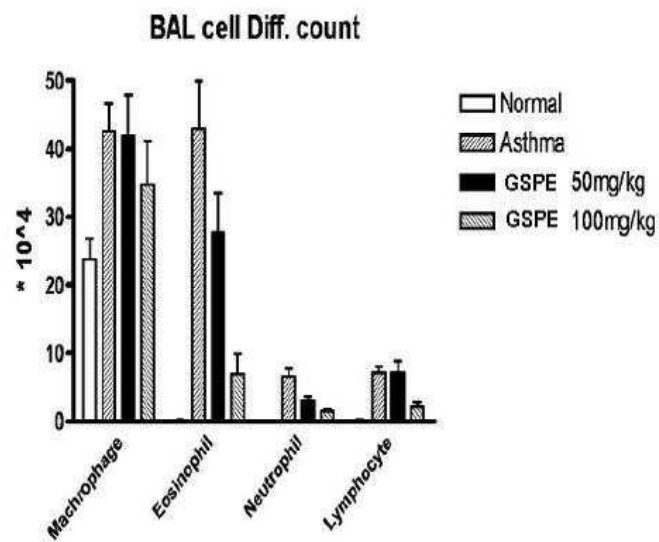
- [0037] 천식을 유발시킨 후 BALF 총세포를 조사한 결과, 도 1과 같이 정상군에 비해 만성 천식군에서 약 4배 정도 증가되었으며, GSPE로 처리하였을 때 용량 의존적으로 염증 세포수가 감소함을 확인하였다.
- [0038] BALF 세포 분화 카운트 결과에서는 도 2와 같이 대식세포와 호산구가 천식군에서 유의하게 증가함을 관찰할 수 있었다. GSPE 처리군에서 특히 호산구 분획이 용량 의존적으로 유의하게 감소한 것을 확인하였다.
- [0039] 또한, 기도과민증(AHR)을 측정한 결과, 도 3과 같이 천식군에서 메타콜린 흡입 후 측정한 Penh 값이 유의하게 증가되어 있었고, GSPE 처리군에서는 Penh 값이 정상군 정도의 값으로 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0040] 또한, 각 군의 폐조직을 H&E 염색한 결과, 도 4와 같이 천식군에서 기도와 혈관 주위에 염증세포의 침윤이 관찰되어 유의한 기도 염증이 발생하였음을 알 수 있었고, GSPE 처리군에서 염증세포의 침윤이 현저하게 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0041] 4. 결론
- [0042] 이러한 결과로부터, GSPE는 기관지 천식에서 발생하는 기도염증과 기도과민증을 효과적으로 억제함을 확인할 수 있었고, 이는 GSPE가 기관지천식 및 만성폐쇄성폐질환(COPD)와 같은 기도의 염증성 질환에 효과적인 치료제가 될 수 있음을 시사한다.
- [0043] 이하, 본 발명의 GSPE를 함유하는 에어로졸 현탁액 제형의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.
- [0044] <제제예 1>
- [0045] GSPE 0.08 중량% 및 올레산 0.005 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.
- [0046] <제제예 2>
- [0047] GSPE 0.04 중량%, 올레산 0.01 중량%, HFA-227 60 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-134a를 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.
- [0048] <제제예 3>
- [0049] GSPE 0.04 중량% 및 이소프로필미리스테이트 1.00 중량%에 총 100 중량%가 되도록 HFA-227을 첨가하여 에어로졸 현탁액을 제조하였다.
- 도면의 간단한 설명**
- [0050] 도 1 및 도 2는 각각 GSPE 처리에 따른 BALF의 총세포수 분석 및 분화 수를 나타낸 것이고,
- [0051] 도 3은 GSPE 처리에 따른 기도과민증을 검토한 것이고,
- [0052] 도 4는 GSPE 처리에 따른 H&E 염색 결과이다.

도면

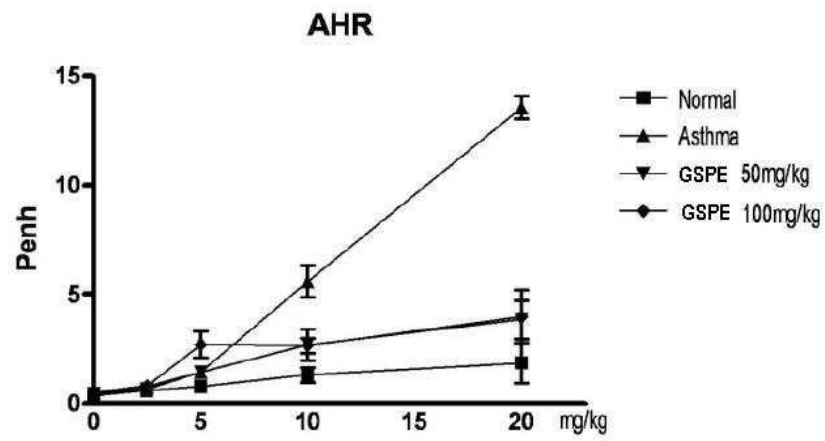
도면1



도면2



도면3



도면4

