



(51) 국제특허분류:

A61K 31/12 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 31/606 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/001992

(22) 국제출원일: 2023 년 2 월 10 일 (10.02.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보: 10-2022-0017693 2022 년 2 월 10 일 (10.02.2022) KR

(71) 출원인: 코아스템켄 주식회사 (CORESTEM-CHEMON INC.) [KR/KR]; 13486 경기도 성남시 분당구 판교로255번길 24, Gyeonggi-do (KR). 이화여자대학교 산학협력단 (EWha UNIVERSITY-INDUSTRY COL-

LABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울특별시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).

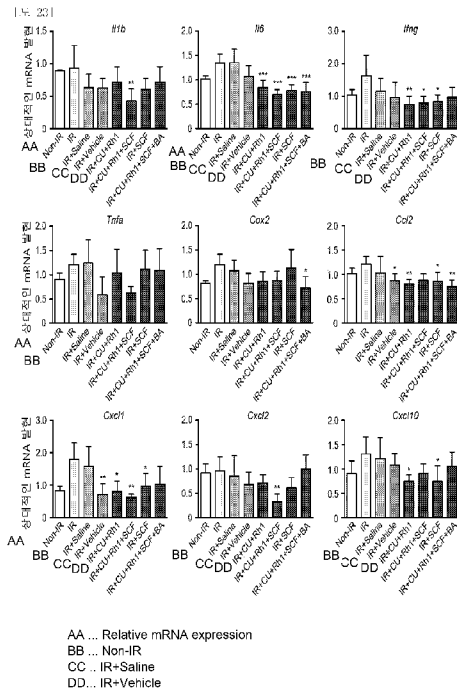
(72) 발명자: 이태용 (LEE, Tac Yong); 17128 경기도 용인시 처인구 이동읍 백옥대로 737, 107동 602호, Gyeonggi-do (KR). 김민성 (KIM, Min Sung); 05771 서울특별시 송파구 오금로54길 10, 102동 302호, Seoul (KR). 양수정 (YANG, Su Jeong); 02624 서울특별시 동대문구 장한로 99, 1306호, Seoul (KR). 이령아 (LEE, Ryung-Ah); 07034 서울특별시 동작구 상도로 346-2, 215동 1402호, Seoul (KR). 김성은 (KIM, Seong-Eun); 06279 서울특별시 강남구 도곡로78길 13, 302동 501호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 류종우 등 (RYU, Jong Woo et al.); 06160 서울특별시 강남구 테헤란로69길 13, 명지빌딩 4층, 선정국제특허법률사무소, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CURCUMIN AND GINSENOSE, AND FORMULATION THEREOF

(54) 발명의 명칭: 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 약학 조성물 및 이의 제형



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising curcumin and ginsenoside, and a formulation comprising same. Using curcumin and ginsenosides according to the present invention in combination with butyric acid and sucralfate restores cell growth, mobility, and endothelial cell tube-forming ability reduced by irradiation, and inhibits an inflammatory response induced in macrophages by LPS treatment. In addition, it was confirmed that, when an irradiated mouse is topically treated with the formulation according to the present invention comprising the compounds, intestinal epithelial tissue damaged by irradiation is restored and the expression of inflammatory cytokines in the intestinal tissue is suppressed. Furthermore, a mixture of a ginseng extract and a turmeric extract also restored the intestinal epithelial tissue damaged by irradiation. Therefore, the pharmaceutical composition comprising curcumin, ginsenoside, butyric acid, and sucralfate, or the pharmaceutical composition comprising a mixture of a ginseng extract and a turmeric extract, and the formulation according to the present invention comprising same can be utilized for treating radiation proctitis.

(57) 요약서: 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 약학 조성물 및 이를 포함하는 제형에 관한 것으로, 본 발명에 따른 커큐민 및 진세노사이드와 함께 부티르산 및 수크랄페이트의 혼합 사용은 방사선 조사에 의해 감소되었던 세포 성장, 이동성 및 내피세포의 튜브 형성능을 회복시켰으며, 대식세포에서 LPS 처리로 유도된 염증 반응을 억제시켰다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 본 발명의 제형을 방사선을 조사한 마우스에 국소 처리 시, 방사선 조사에 의해 손상된 장내 상피조직이 회복되고 장조직 내 염증성 사이토카인의 발현이 억제되는 것을 확인하였다. 나아가, 인삼 추출물 및 강황 추출물 혼합물도 방사선 조사에 의해 손상된 장내 상피조직을 회복시켰다. 따라서, 상기 커큐민, 진세노사이드, 부티르산 및 수크랄페이트를 포함하는 약학 조성물 또는 인삼 추출물 및 강황 추출물 혼합물을 포함하는 약학 조성물, 및 이를 포함하는 본 발명의 제형은 방사선 직장염 치료에 활용이 가능하다.

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, ME, 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 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 커큐민 및 진세노사이드 를 포함하는 약학 조성물 및 이의 제형

기술분야

- [1] 본 발명은 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 약학 조성물 및 이를 포함하는 제형에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 방사선 요법은 가장 널리 사용되는 암 치료법 중 하나이지만 심각한 부작용이 있는 것으로 알려져 있다. 직장 손상을 특징으로 하는 방사선 직장염은 방광암, 자궁경부암 및 전립선암을 포함한 골반암에 대한 방사선 요법의 주요 합병증이다. 골반 방사선 치료를 받은 환자의 약 30%가 방사선 직장염을 앓고 있으며, 이러한 부작용은 환자의 삶의 질을 떨어뜨린다. 현재 항염증제 또는 항산화제와 포르말린이 치료제로 사용되고 있지만 그 효과가 미비하다. 따라서 보다 효과적인 치료제 개발이 필요한 상황이다.
- [3] 커큐민(curcumin) 및 진세노사이드(ginsenoside)는 각각 *Curcuma longa* 및 *Panax*에서 유래한 화합물로 항산화 및 항염증 특성을 모두 갖는 것으로 알려져 있다. 특히, 커큐민은 방사선 조사된 마우스의 피부에서 염증성 사이토카인 및 섬유화성 사이토카인의 발현 감소 및 피부 손상 회복 효과가 보고되어 있다 (Okunieff P., et al.(2006) Int J Radiat Oncol Biol Phys 65, 890-898). 또한, 진세노사이드 Rd는 장의 상피세포에서 방사선 조사에 의해 유도되는 세포사멸을 억제하는 것으로 보고되었다(Tamura T., et al.(2008) Food chem toxicol 46, 3080-3089).
- [4] 하지만 커큐민 및 진세노사이드의 병용이 방사선에 의한 조직 손상을 더욱 효과적으로 회복시킬 수 있는지에 대하여는 아직 연구된 바가 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

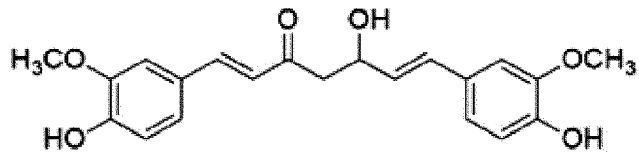
- [5] 이에, 본 발명자들은 난치성 질환인 방사선 직장염 치료제 개발을 위해 연구한 결과, 커큐민 및 진세노사이드를 혼합 사용 시, 방사선 조사에 의한 세포 손상이 회복되는 것을 확인하였다. 이를 기반으로, 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 조성물이 방사선 직장염 치료에 효과가 있다는 점을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

- [6] 이를 해결하기 위하여, 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

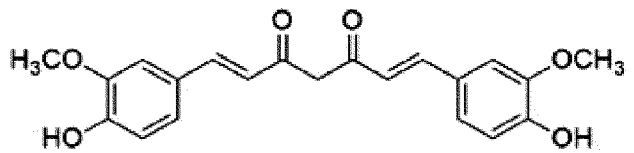
[7] [화학식 1]

[8]



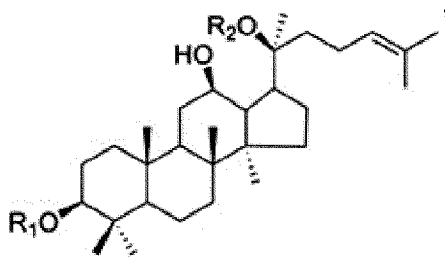
[9] [화학식 2]

[10]



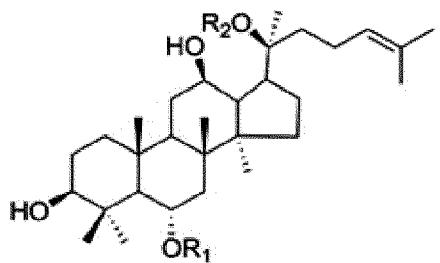
[11] [화학식 3]

[12]



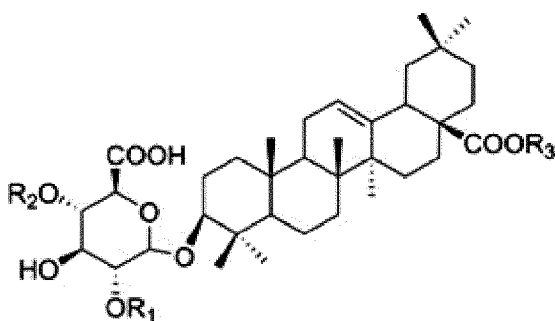
[13] [화학식 4]

[14]



[15] [화학식 5]

[16]



[17] 본 발명의 다른 측면은, (a) 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (b) 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 (c) 겔화 중합체;를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다:

[18] [화학식 1]

COc1cc(O)ccc1/C=C/C(=O)C(O)/C=C/c1ccc(OC)c(O)c1COc1ccc(cc1C=C(C(=O)CC(=O)C=Cc2ccc(O)c(OC)c2)O)c3ccccc3

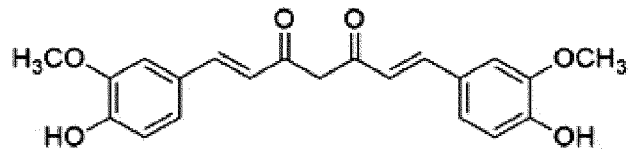
The chemical structure shows a steroid nucleus with four fused rings. Substituents include R_1O at C-3, a hydroxyl group (HO) at C-11, and R_2O at C-14. A side chain is attached at C-13, consisting of a propyl chain ending in an isopropenyl group ($CH=CH(CH_3)_2$). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at various positions.

The chemical structure shows a steroid nucleus with four fused rings. Substituents include a hydroxyl group (HO) at C3, a hydroxyl group (HO) at C14, and an ether group (R₂O) at C13. A side chain is attached at C17, consisting of a propyl group followed by a branched alkene. Another ether group (OR₁) is attached at C6. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at various positions.

COc1cc(O)ccc1/C=C/C(=O)C(O)C=C/c2ccc(O)c(OC)c2

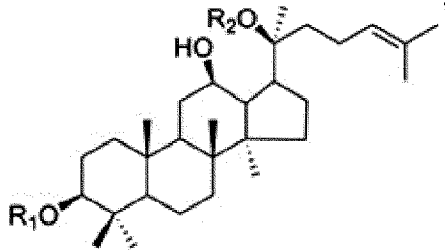
[31] [화학식 2]

[32]



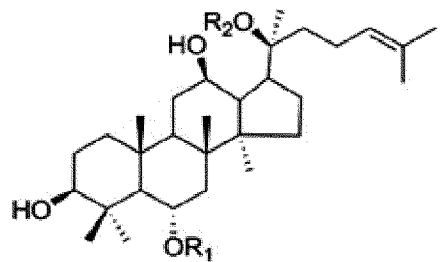
[33] [화학식 3]

[34]



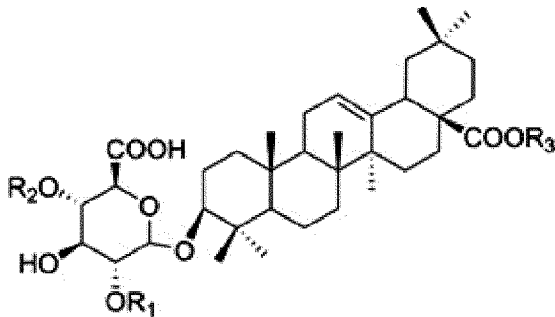
[35] [화학식 4]

[36]



[37] [화학식 5]

[38]



[39] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[40] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[41] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화 방법을 제공한다.

[42] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약학 조성물의 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[43] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약학적 제형의 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용; 또는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [44] 본 발명에 따른 커큐민 및 진세노이드의 혼합 사용은 방사선 조사에 의해 감소된 세포 성장, 이동성 및 내피세포의 튜브 형성능을 회복시켰으며, 대식세포에서 LPS 처리로 유도된 염증 반응을 억제시켰다. 또한, 방사선을 조사한 마우스에서도 손상된 장내 상피조직을 회복시키고 염증성 사이토카인의 발현을 억제하였다. 나아가, 인삼 추출물 및 강황 추출물 혼합물은 방사선을 조사한 마우스에서 손상된 장내 상피조직을 회복시켰다. 따라서, 상기 커큐민 및 진세노이드의 혼합 사용, 또는 인삼 추출물 및 강황 추출물 혼합 사용은 방사선 직장염 치료제로 활용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [45] 도 1은 방사선이 조사된 인간 대장암 세포주(HCT116)에 5, 10 또는 50 μ M의 부티르산(butyric acid, BA), 진세노사이드(ginsenoside) Rh1, Rh2, Rb1, Ro 또는 커큐민(curcumin, CU)을 처리한 후, 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다. 이때, $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{**}p<0.01$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR 또는 +IR: 방사선 조사
- [46] 도 2는 방사선이 조사된 인간 대장암 세포주(SNU-C1)에 5, 10 또는 50 μ M의 부티르산(BA), 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1, Ro 또는 커큐민(CU)을 처리한 후, 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 도면이다. 이때, $^{\#}p<0.05$ 는 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR 또는 +IR: 방사선 조사
- [47] 도 3은 방사선이 조사된 인간 대장암 세포주(HCT116)에 10 μ M의 부티르산(BA), 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1, Ro 또는 커큐민(CU)을 처리한 후, 세포 이동성을 확인한 결과를 나타낸 도면(상단) 및 그래프(하단)이다. 이때, $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{**}p<0.01$ 및 $^{***}p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR 또는 +IR: 방사선 조사, Scale bar=100 μ m
- [48] 도 4는 방사선이 조사된 인간 대장암 세포주(SNU-C1)에 10 μ M의 부티르산(BA), 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1, Ro 또는 커큐민(CU)을 처리한 후, 세포 이동성을 확인한 결과를 나타낸 도면(상단) 및 그래프(하단)이다. 이때, $^{\#}p<0.01$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{\ast}p<0.05$ 는 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR 또는 +IR: 방사선 조사, Scale bar=100 μ m
- [49] 도 5는 방사선이 조사된 인간 대장암 세포주(HCT116 및 SNU-C1)에 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드를 병용처리 한 후, 세포 이동성을 확인한 결과를 나타낸 도면(상단) 및 그래프(하단)이다. $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{***}p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사, Scale bar=100 μ m

- [50] 도 6은 방사선이 조사된 인간 진피 섬유아세포주(HDF) 및 인간 각질 형성 세포주(HaCaT)에 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드를 병용처리 한 후, 세포 이동성을 확인한 결과를 나타낸 도면(상단) 및 그래프(하단)이다. $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{**}p<0.01$ 및 $^{***}p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사, Scale bar=100 μm
- [51] 도 7은 방사선이 조사된 인간 제대 혈관 내피 세포주(HUVEC)에 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1 또는 Ro를 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)와 병용처리 한 후, 튜브 형성을 관찰한 결과를 나타낸 도면이다. 이때, 화합물은 10 μM 의 농도로 처리하였다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사. Scale bar=300 μm .
- [52] 도 8은 방사선이 조사된 인간 제대 혈관 내피 세포주(HUVEC)에 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1 또는 Ro를 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)와 병용처리 한 후, 형성된 튜브의 개수(좌측) 및 길이(우측)를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다. 이때, 화합물은 10 μM 의 농도로 처리하였다. $^{*}p<0.05$ 는 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사
- [53] 도 9는 방사선이 조사된 인간 제대 혈관 내피 세포주(HUVEC)에 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1 또는 Ro를 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)와 병용처리 한 후, 배지에 분비된 VEGF의 농도를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다. 이때, 화합물은 10 μM 의 농도로 처리하였다. $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{***}p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사
- [54] 도 10은 방사선이 조사된 인간 진피 섬유아세포주(HDF)에 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)를 단독 또는 병용처리 한 후, 세포 이동성을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다. 이때, 화합물은 10 μM 의 농도로 처리하였다. $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{***}p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사
- [55] 도 11은 방사선이 조사된 인간 제대 혈관 내피 세포주(HUVEC)에 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)를 단독 또는 병용처리 한 후, 형성된 튜브의 길이를 측정한 결과를 나타낸 그래프이다. 이때, 화합물은 10 μM 의 농도로 처리하였다. $^{###}p<0.001$ 은 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{*}p<0.05$ 및 $^{**}p<0.01$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사
- [56] 도 12는 LPS를 처리한 인간 단핵구 세포주(THP-1)에 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)를 병용처리 한 후, 배양 배지 내 분비된 사이토카인의 양을 측정한 결과를 나타낸 도면이다. 이때, 화합물은

10 μ M의 농도로 처리하였다. $^{###}p<0.001$ 은 LPS 무처리군에 대한 유의성을 나타내며, $^{*}p<0.05$ 및 $^{***}p<0.001$ 은 LPS 처리군에 대한 유의성을 나타낸다. LPS: lipopolysaccharide

- [57] 도 13은 방사선 직장염 모델 마우스에 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)를 병용처리를 위한 시험 처리군을 나타낸 표이다.
- [58] 도 14는 방사선 직장염 모델 마우스에 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)를 병용처리를 위한 시험 처리군의 유효약물 구성 및 농도를 나타낸 표이다.
- [59] 도 15는 방사선 직장염 모델 마우스에 투여 시료의 제형을 나타낸 도면이다.
- [60] 도 16은 방사선 직장염 모델 마우스에서 진세노사이드 Rh1, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)의 병용투여에 의한 항염활성을 확인하기 위한 실험 스케줄을 나타낸 도면이다.
- [61] 도 17은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여, Rh1, CU, 부티르산(BA) 및 SCF 병용투여 기간 동안 체중을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사
- [62] 도 18은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여, Rh1, CU, 부티르산(BA) 및 SCF 병용투여 한 뒤, 장 길이를 관찰한 결과를 나타낸 도면이다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사.
- [63] 도 19는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여, Rh1, CU, 부티르산(BA) 및 SCF 병용투여 한 뒤, 대장 조직을 H&E 염색을 통해 저배율(X40)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [64] 도 20은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여, Rh1, CU, 부티르산(BA) 및 SCF 병용투여 한 뒤, 대장 조직을 H&E 염색을 통해 고배율(X200)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [65] 도 21은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 직장 조직을 H&E 염색을 통해 저배율(X40)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [66] 도 22는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 직장 조직을 H&E 염색을 통해 고배율(X200)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [67] 도 23은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여,

Rh1, CU, 부티르산(BA) 및 SCF 병용투여 한 뒤, 대장 조직 내 염증성 사이토카인의 발현은 qPCR을 통해 분석한 결과를 나타낸 그래프이다. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 및 *** $p<0.001$ 은 방사선 조사군에 대한 유의성을 나타낸다. Non-IR: 방사선 무조사, IR: 방사선 조사

- [68] 도 24는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, TUNEL 염색을 통해 직장 조직 내 세포사멸(apoptosis)을 저배율(X40)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [69] 도 25는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 면역조직화학염색(immunohistochemistry)을 통해 직장 조직 내 PCNA의 발현 정도를 저배율(X40)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [70] 도 26은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 면역조직화학염색을 통해 직장 조직 내 PCNA의 발현 정도를 고배율(X200)로 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [71] 도 27은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, TUNEL 염색 및 면역화학염색을 통해 직장 조직 내 PCNA(proliferating cell nuclear antigen) 발현(세포증식) 및 세포사멸의 비율을 분석하여 나타낸 그래프이다. 이때, # $p<0.05$ 는 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, * $p<0.05$ 는 방사선 조사군에 대한 유의성을, $p<0.01$ 은 vehicle 투여군에 대한 유의성을 나타낸다. A: control, B: IR 단독 투여, C: IR+vehicle, D: IR+CU+Rh1, E: IR+CU+Rh1+SCF, F: IR+SCF
- [72] 도 28은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 면역조직화학염색을 통해 직장 조직 내 CD4의 발현 정도를 고배율(X200)로 관찰하여 조직 내 T 세포의 침윤을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [73] 도 29는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 면역조직화학염색을 통해 관찰된 직장 조직 내 CD4의 발현(T 세포의 침윤 판단의 지표로 사용)을 정량화하여 나타낸 그래프이다. 이때, # $p<0.05$ 는 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, * $p<0.05$ 는 방사선 조사군에 대한 유의성을, $p<0.05$ 은 vehicle 투여군에 대한 유의성을 나타낸다. A: control, B: IR 단독 투여, C: IR+vehicle, D: IR+CU+Rh1, E: IR+CU+Rh1+SCF, F: IR+SCF
- [74] 도 30은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한

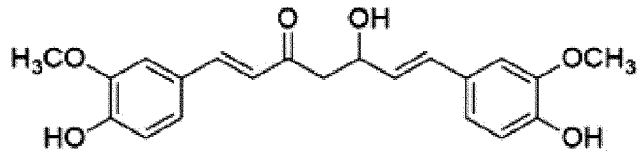
뒤, 면역조직화학염색을 통해 직장 조직 내 CD68의 발현 정도를 고배율(X200)로 관찰하여 조직 내 대식세포(macrophage)의 침윤을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [75] 도 31는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 면역조직화학염색을 통해 관찰된 직장 조직 내 CD68의 발현(대식세포 침윤 판단의 지표로 사용)을 정량화하여 나타낸 그래프이다. 이때, $^{\#}p<0.05$ 는 방사선 무조사군에 대한 유의성을 나타내며, $^{*}p<0.05$ 는 방사선 조사군에 대한 유의성을 $^{\dagger}p<0.05$ 는 vehicle 투여군에 대한 유의성을 나타낸다. A: control, B: IR 단독 투여, C: IR+vehicle, D: IR+CU+Rh1, E: IR+CU+Rh1+SCF, F: IR+SCF
- [76] 도 32는 RIS(radiation injury score) 평가 시 생존율, 몸무게 변화, 일반증상 관찰, 장 용모의 길이, 장 용모의 모양 및 장 분비샘의 재생의 점수화 기준을 나타낸 도면이다.
- [77] 도 33은 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 수크랄페이트(SCF) 단독투여, 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여, CU, Rh1 및 SCF 병용투여 한 뒤, 각 실험군에 대하여 RIS 평가한 결과를 나타낸 도면이다. A: control, B: IR 단독 투여, C: IR+vehicle, D: IR+CU+Rh1, E: IR+CU+Rh1+SCF, F: IR+SCF
- [78] 도 34는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 인삼 추출물 및 강황 추출물_혼합물을 경구 또는 직장 내 투여한 뒤, 직장 내 조직을 H&E 염색하여 관찰한 결과를 나타낸 도면이다.
- [79] 도 35는 방사선 직장염 모델 마우스에서 14일간 인삼 추출물 및 강황 추출물_혼합물을 경구 또는 직장 내 투여한 뒤, 면역화학염색을 통해 직장 조직 내 PCNA 발현을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [80] 약학 조성물
- [81] 커큐민 및 진세노이드를 포함하는 약학 조성물
- [82] 본 발명의 일 측면은 커큐민(curcumin) 및 진세노사이드(ginsenoside)를 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물을 제공한다.
- [83] 본 발명의 다른 측면은, 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물을 제공한다:
- [84] [화학식 1]

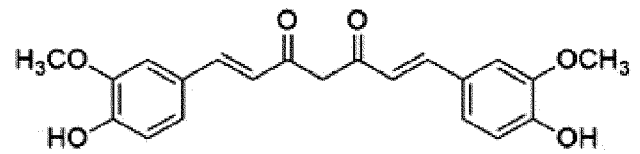
[85]



[86]

[화학식 2]

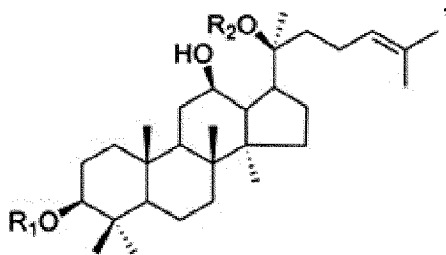
[87]



[88]

[화학식 3]

[89]



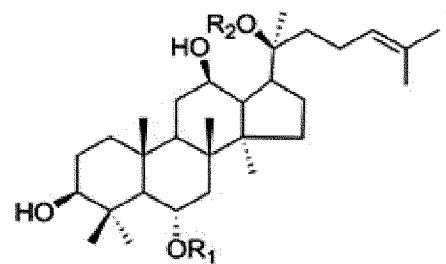
[90]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu- 및 Glu-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 및 Araf-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며,

[91]

[화학식 4]

[92]



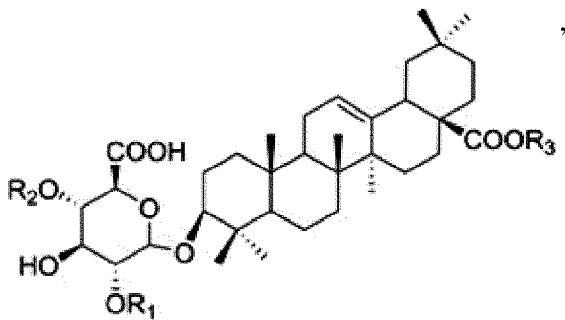
[93]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu-, Rha-Glu- 및 Xyl-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H- 또는 Glu-일 수 있으며,

[94]

[화학식 5]

[95]



[96]

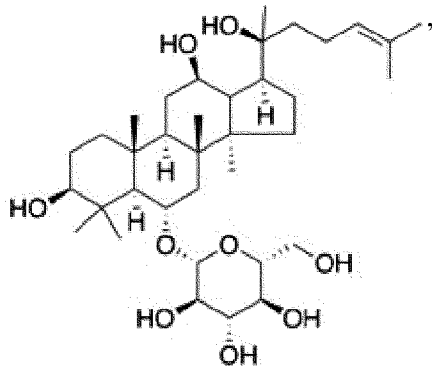
상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

- [97] 상기 화학식 3 내지 5에서 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는 α -L-rhamnopyranosyl이다.
- [98] 본 명세서에서 사용된 용어, "방사선"은 고속으로 운동하는 입자의 흐름과 파장이 짧은 전자파를 의미한다. 상기 방사선에는 α 선, β 선, γ 선, 양자, 중성자와 무거운 원자핵의 선속이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구체예에서 방사선 조사에 의한 손상을 일으키는 방사선은 구체적인 일 실시예가 전리 방사선(ionized radiation, IR)일 수 있다.
- [99] 본 명세서에서 사용된 용어, "방사선 유발 손상"은 방사선 피폭에 의해 혈관 또는 조직의 손상, 조직 염증 또는 조직 섬유화 등이 유도되는 현상을 의미한다. 상기 방사선 유발 손상은 암에 의한 방사선 치료 시, 정상 조직까지 피폭되어 발생된 방사선 치료 부작용일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [100] 본 명세서에서 사용된 용어, "방사선 유발 손상에 대한 보호"는 방사선 피폭 전 또는 피폭 후에 생체에 적용하여 방사선 피폭에 의해 유발되는 임의의 방사선 유발 손상을 억제 또는 경감하는 것을 의미한다. 또한, "방사선 유발 손상에 대한 완화"는 방사선 피폭의 분명한 징후가 나타나기 전에 방사선 피폭 후 단기간 내에 생체에 적용하여 방사선 피폭에 의해 유발되는 임의의 방사선 유발 손상을 억제 또는 경감하는 것을 의미한다.
- [101] 본 명세서에서 사용된 용어, "커큐민"은 동인도산의 생강과에 속하는 식물인 *Curcuma longa* Linn(Zingiberaceae)의 뿌리에서 추출되어 인도음식에 널리 사용되어 온 폴리페놀 성분의 노란색 향신료로 심황(turmeric)의 커큐미노이드(curcuminoid)이다. 식품첨가물에서는 노란색 색소로 사용되며 향신료로 이용되고 있다. 세포 생리학에서 커큐민의 역할은 다양하고 염증 관련 단백질, 세포 신호 물질, 전사 인자 등을 포함하는 많은 세포 구성요소와 관련된 것으로 알려져 있다. 특히, 커큐민의 항-염증 및 항암 작용은 많은 연구가 되어 왔다. $C_{21}H_{20}O_6$ 의 분자식을 가지며, 상기 화학식 1의 Diketo form 및 상기 화학식 2의 Keto-enol form의 형태로 존재한다.
- [102] 본 명세서에서 사용된 용어, "진세노사이드(ginsenoside)"는 글리코사이드(glycoside)의 일종인 사포닌의 한 종류로서, 식물의 뿌리, 줄기, 잎, 껍질, 씨 등에서 유래되며 일부의 극피동물(불가사리, 해삼)의 몸안에도 포함되어 있다. 사포닌은 인체의 면역력을 높이는 성분으로 알려져 있으며 특히 인삼, 홍삼, 산삼, 고삼, 흑삼등에 함유된 사포닌 종류인 진세노사이드가 유명하다. 진세노사이드에는 진세노사이드 Rg1, Rg2, Rg3, Rg4, Rg6, Rb1, Rb2, Rh1, Rh2, Rc, Rd, Re, Ro 등의 다양한 종류가 존재하며, 식물의 종류와 재배조건, 추출방법, 인삼, 홍삼, 산삼의 부위 등에 따라 존재하는 진세노사이드의 종류 및 함량이 다를 수 있다.
- [103] 본 발명의 일 구체예로 상기 약학 조성물은 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 이때, 상기 진세노사이드 Rh1은 하기 화학식 6,

Rh2는 하기 화학식 7, Rb1은 하기 화학식 8 및 Ro는 하기 화학식 9의 구조를 갖는다:

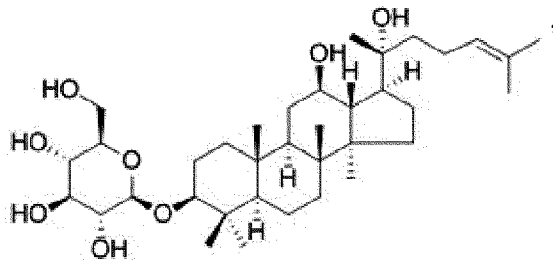
[104] [화학식 6]

[105]



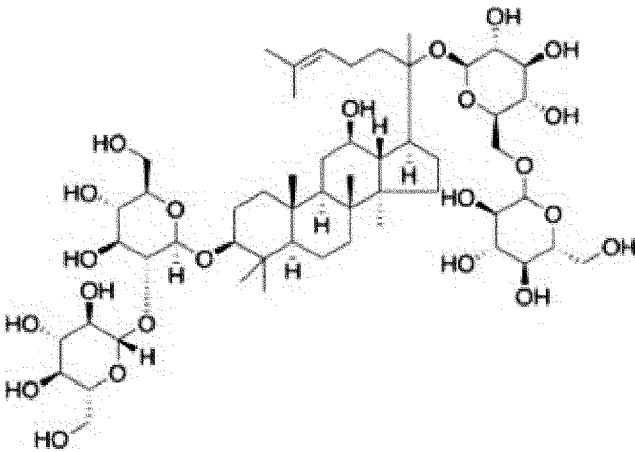
[106] [화학식 7]

[107]



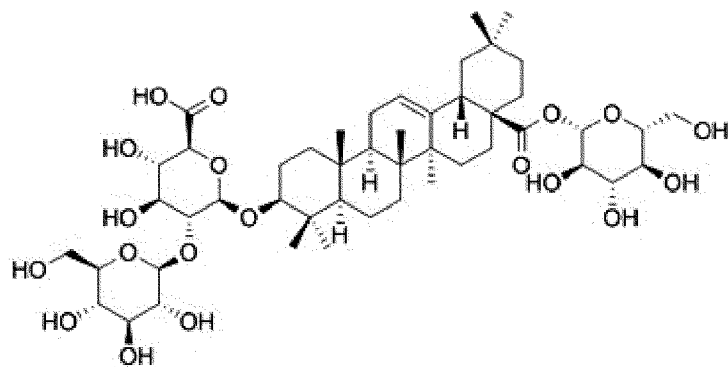
[108] [화학식 8]

[109]



[110] [화학식 9]

[111]



- [112] 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [113] 또한, 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 또는 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [114] 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 혼합물의 형태일 수 있으며, 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합 비율은 10:1 내지 1:10일 수 있다.
- [115] 이때, 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이들을 모두 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb 및 Ro는 상술한 바와 동일하다.
- [116] 본 명세서에서 사용된 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하는데, 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 상기 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기부가염을 의미한다. 이러한 염으로는 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다.
- [117] 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [118] 또한, 염기를 사용하여 약학적 또는 식품학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속 염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상, 또는 식품상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [119] 본 발명의 약학 조성물은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [120] 상기 설파살라진(sulfasalazine)은 염증성 장질환 치료제로 사용되고 있으며, 오심, 구토, 식욕감퇴, 두통, 탈모, 간염, 폐렴, 장염, 정자 감소증의 부작용을 동반한다. 설파기 분자에 5-aminosalicylic acid(5-ASA)로 알려진 아미노살리실레이트가 붙어있는 구조로, 치료효과를 나타내는 부분은 5-ASA이고, 설파기는 부작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.
- [121] 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)은 설파살라진의 부작용을 줄이기 위해 개발된 약으로 설파살라진에서 설파피리딘 분자가 제거된 형태이다. 염증성 장질환 치료제로 경구약제, 좌약, 관장액 등의 형태로 사용되고 있다.
- [122] 수크랄페이트(sucralfate)는 위궤양, 위식도역류질환, 방사선 직장염, 위염 등을 치료하고 스트레스성 궤양을 예방하는데 사용되는 약물이다. 경구 및 좌약 형태로 사용되고 있으며, 변비, 위석 형성, 두통, 구강 건조증 등의 부작용을 동반한다.
- [123] 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS)는 간질성 방광염에 사용되는 약물/방광통 증후군(IC/PBS) 치료제로 사용되는 약물로 설사, 속쓰림, 복통, 위장장애 등과 같은 부작용이 알려져 있다.
- [124] 부티르산(butyric acid)은 장내 세균이 만드는 대사물질로 단쇄 지방산의 한 종류이다. 항염 작용, 장내 살균작용 및 혈행 개선 작용이 알려져 있다.
- [125] 프레드니솔론(prednisolone)은 부신피질에서 합성되는 스테로이드 계열의 호르몬으로 면역반응억제제, 염증반응 억제제로 사용되어, 주로 루푸스, 건선 및 궤양성 대장염 치료에 사용되고 있다.
- [126] 아자티오프린(azathioprine)은 면역억제제로, 류머티스 관절염, 다발성 맥관염 동반 육아종, 크론병, 궤양성 대장염 및 거부반응을 예방하기 위한 장기 이식에 사용된다. 일반적인 부작용으로는 골수억제, 구토 등이 있다.

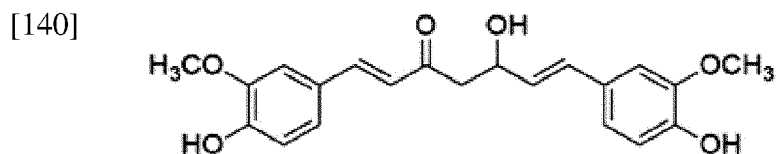
- [127] 토파시티닙(tofacitinib)은 JAK 억제제로서 류마티스 관절염, 건선 관절염 및 궤양성 대장염 치료에 사용되는 약물이다. 일반적인 설사, 두통, 고혈압 등의 부작용이 동반되며, 심각한 부작용에는 감염, 암 및 폐색전증이 있다.
- [128] 루스코게닌(ruscogenin)은 중국 전통 약초인 *Ophiopogon japonicus*에서 발견되는 스테로이드 사포게닌(sapogenin)이다. 항염, 치질 방지, 혈소판 응집 억제, 폐 고혈압 감소, 급성 폐 손상 완화, 간 손상 약화 등의 생리활성이 보고되어 있다.
- [129] 펜톡시필린(pentoxifylline)은 옥소펜틸린(oxpentifyline)으로도 알려져 있으며, 크산틴(xanthine) 유도체로 말초 동맥 질환을 가진 사람들의 근육통 치료제로 사용된다. 알코올성 간염 치료 효과도 보고되어 있다.
- [130] 본 발명의 일 구체예로 상기 약학 조성물은 수크랄페이트 및/또는 부티르산을 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 수크랄페이트 또는 부티르산을 각각 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다.
- [131] 구체적으로, 상기 수크랄페이트는 조성물의 총 중량에 대해 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 수크랄페이트는 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 함유될 수 있다.
- [132] 구체적으로, 상기 부티르산은 조성물의 총 중량에 대해, 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.0004%(w/v) 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.0008%(w/v) 내지 약 0.008%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.004%(w/v)로 함유될 수 있다.
- [133] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 수크랄페이트를 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 수크랄페이트의 혼합 비율은 10:1:1 내지 1:1:1일 수 있다.
- [134] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 부티르산을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 부티르산의 혼합 비율은 21:1:1 내지 1:1:1일 수 있다.
- [135] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 부티르산, 및 수크랄페이트를 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 부티르산 및 수크랄페이트의 혼합 비율은 21:1:1:1 내지 1:1:1:1일 수 있다.

[136] 본 발명의 상기 약학 조성물은 방사선 피폭으로 유발되는 조직 내 염증반응을 억제하여 방사선에 피폭된 조직을 보호하거나 손상 부위의 회복을 촉진시키는 용도로 사용된다.

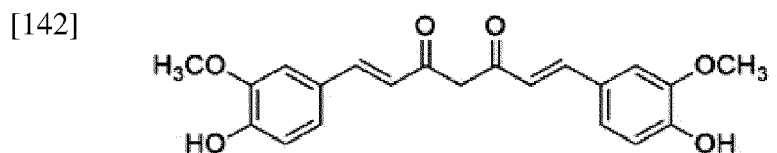
[137] 따라서 상기 약학 조성물은 방사선 피폭 전 또는 후에 투여되어 방사선에 의한 손상으로부터 조직을 보호하거나 손상된 조직을 치유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 방사선 치료 시 방사선 피폭 후에 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[138] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다:

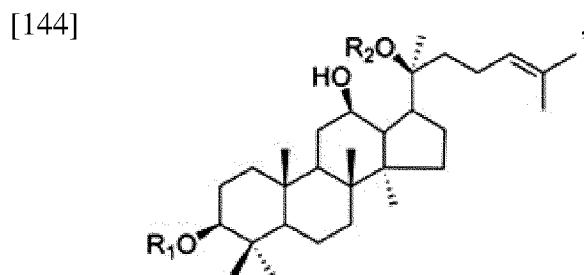
[139] [화학식 1]



[141] [화학식 2]



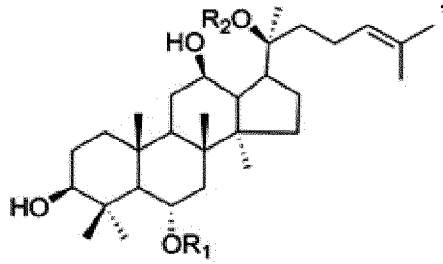
[143] [화학식 3]



[145] 상기 식에서, R₁은 H-, Glu- 및 Glu-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 및 Araf-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며,

[146] [화학식 4]

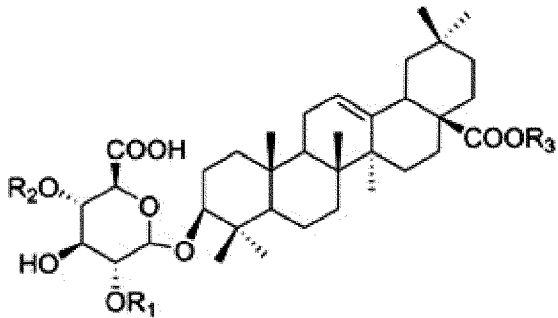
[147]



[148] 상기 식에서, R₁은 H-, Glu-, Rha-Glu- 및 Xyl-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H- 또는 Glu-일 수 있으며,

[149] [화학식 5]

[150]



[151] 상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

[152] 상기 화학식 3 내지 5에서 Glu는 β-D-glucopyranosyl이고, Arap는 α-L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α-L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β-D-xylopyranosyl이며, Rha는 α-L-rhamnopyranosyl이다.

[153] 여기서, 커큐민, 진세노사이드 및 약학적으로 허용 가능한 염은 상술한 바와 동일하다.

[154] 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다. 또한, 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 또는 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v)로 포함될 수 있다.

- [155] 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 혼합물의 형태일 수 있으며, 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 혼합 비율은 1:10 내지 10:1일 수 있다.
- [156] 이때, 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이들을 모두 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb 및 Ro는 상술한 바와 동일하다.
- [157] 본 발명의 약학 조성물은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [158] 상기 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)은 상술한 바와 같다.
- [159] 본 발명의 일 구체예로 상기 약학 조성물은 수크랄페이트 및/또는 부티르산을 추가로 포함할 수 있다. 이때, 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 수크랄페이트 또는 부티르산을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로, 상기 수크랄페이트는 조성물의 총 중량에 대해 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 수크랄페이트는 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 함유될 수 있다.
- [160] 구체적으로, 상기 부티르산은 조성물의 총 중량에 대해 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.0004%(w/v) 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.0008%(w/v) 내지 약 0.008%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.004%(w/v)로 함유될 수 있다.
- [161] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 수크랄페이트를 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 혼합 비율은 상술한 바와 같다.
- [162] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 부티르산을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 혼합 비율은 상술한 바와 같다.

- [163] 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 진세노이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 부티르산 및 수크랄페이트를 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 혼합 비율은 상술한 바와 같다.
- [164] 본 발명의 상기 약학 조성물은 염증성 장질환을 예방하거나 치료하는 용도로 사용될 수 있다.
- [165] 본 명세서에서 사용된 용어, "염증성 장질환"은 위장관 내에 만성적인 염증을 유발하는 질환으로, 세균성, 바이러스성, 아메바성, 결핵성 장염 등의 감염성 장염과 허혈성 장질환, 방사선 장염 등 모든 장에서 발생하는 염증성 질환을 모두 포함할 수 있다.
- [166] 특히, 상기 염증성 장질환은 방사선 피폭에 의해 유발된 염증성 장질환일 수 있다. 이때, 상기 방사선 피폭은 암에 의한 방사선 치료 시, 정상 조직까지 피폭되어 발생한 방사선 치료 부작용일 수 있다. 상기 염증성 장질환을 유발할 수 있는 암에 대한 방사선 치료요법은 대장암, 자궁암, 전립선암, 결장암 및 직장암 등의 치료방법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [167] 상기 방사선 피폭에 의해 유발되는 장염은 방사선 직장염(radiation proctitis), 방사선 장염, 방사선 직장구불창자염, 방사선 유발성 궤양, 방사선 괴사, 방사선 직장결장염으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.
- [168] 또한, 본 명세서에서 염증성 장질환은 장염, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 크론병(Chrohn's disease), 장형 베체트병(intestinal Bechet's disease), 출혈성 직장 궤양, 및 회장낭염 중에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다.
- [169] 상기 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물이 방사선 피폭에 의해 유발된 장질환에 사용되는 경우, 상기 약학 조성물은 방사선 피폭 전 또는 후에 투여되어 방사선에 의해 유발되는 장염을 예방 또는 치료할 수 있다. 바람직하게는 방사선 치료 시 방사선 피폭 후에 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [170] 본 명세서에서 사용된 용어, "치료"는 치료학적 처리 및 예방적 처리를 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다. 이때, 예방은 개체의 병리학적 상태 또는 질환을 완화시키거나 감소시키는 의미로 사용될 수 있다. 이때, "치료"는 인간을 포함한 포유류에서 질환을 치료하기 위한 적용이나 어떠한 형태의 투약을 모두 포함한다. 또한, 상기 용어는 질환의 진행을 억제하거나 늦추는 것을 포함하며, 손상되거나, 결손된 기능을 회복시키거나, 수리하여, 질환을 부분적이거나 완전하게 완화시키거나, 또는 비효율적인 프로세스를 자극하거나, 심각한 질환을 완화하는 의미를 포함한다.
- [171] 한편, 본 발명의 약학 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다.
- [172] 본 명세서에서 사용된 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여할 수 있다. 상기 약학 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여 방법으로 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내

투여할 수 있다. 구체적으로, 병변부위에 국소 투여 또는 국소 도포할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [173] 구체적 투여의 예로서, 본 발명의 조성물은 주사기 형태 또는 스프레이 분사 장치 형태의 주입 장치에 담아 흡입식 투여에 사용할 수 있다. 예컨대, 튜브 형태의 주입 장치를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 주사기 형태의 주입 장치를 포함하는 경우, 주사기 바늘에 상응하는 배출부를 대상체의 병변부위에 삽입한 후, 주사기의 피스톤에 해당하는 배출압 인가부를 작동시켜 액상 형태로 담지된 본 발명의 조성물을 병변부위에 투여할 수 있다. 이때 주입 장치의 형상은 종래 주사기 형태에 제한되지 않는다.
- [174] 스프레이 분사 장치 형태의 주입 장치를 포함하는 경우, 주사기 형태를 주입 장치를 이용하는 경우와 마찬가지로 배출부를 병변부위에 위치시킨 후, 분사압력을 인가시켜 스프레이 형태로 본 발명의 조성물을 병변부위에 투여할 수 있다. 튜브 형태의 주입장치를 포함하는 경우 역시 상술한 바와 같이 배출부를 대상체의 병변부위에 삽입한 후, 튜브에 압력을 가하는 방식을 통해 병변부위로 본 발명의 조성물을 액상 형태로 주입할 수 있다. 상술한 주입 장치의 형태는 구체적인 예를 든 것에 불과하며, 본 발명의 조성물을 병변부위로 주입할 수 있는 장치라면 특별한 제한없이 모두 이용이 가능하다.
- [175] 상기 "치료학적으로 유효한 양" 또는 "약학적으로 유효한 양"이란 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화합물 또는 조성물의 양으로서, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다. 상기 유효량의 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 일 구현예에서 치료학적으로 유효한 양은 질환을 치료하는데 효과적인 약물의 양을 의미한다.
- [176] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.01 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 g/kg 범위 또는 0.01 mg/kg 내지 1 g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [177] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [178] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제형화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 대

용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

- [179] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 피복물, 항균제, 항진균제 및 등장제 등을 포함한다. 활성 성분과 비혼화성인 통상적인 매질 또는 제제 이외에, 치료학적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 또한, 보충성 활성 성분을 당해 조성물에 혼입시킬 수도 있다.
- [180] 상기 약학 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.
- [181] 본 발명의 또 다른 측면은, 커큐민 및 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 용도를 제공한다.
- [182] 본 발명의 또 다른 측면은, 커큐민 및 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 용도를 제공한다.
- [183] 상기 커큐민, 진세노사이드, 약학 조성물, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.
- [184] 본 발명의 또 다른 측면은, 커큐민 및 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화 방법을 제공한다.
- [185] 본 발명의 또 다른 측면은, 커큐민 및 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [186] 상기 커큐민, 진세노사이드, 약학 조성물, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.
- [187] 상기 "개체"는 포유동물일 수 있으며, 바람직하게는 인간일 수 있다. 또한, 상기 개체는 질환을 앓는 환자이거나 질환을 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.
- [188] 상기 조성물의 투여경로, 투여량 및 투여횟수는 환자의 상태 및 부작용의 유무에 따라 다양한 방법 및 양으로 대상에게 투여될 수 있고, 최적의 투여방법, 투여량 및 투여횟수는 통상의 기술자가 적절한 범위로 선택할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 상기 질환 개선 효과를 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물과 병용하여 투여되거나, 다른 약물과의 조합 제제 형태로 제형화될 수 있다.
- [189] 커큐민을 함유하는 추출물 및 진세노이드를 함유하는 추출물을 포함하는 포함하는 약학 조성물

- [190] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물을 제공한다.
- [191] 상기 울금 추출물 및 강황 추출물은 커큐민을 포함할 수 있으며, 인삼 추출물 및 홍삼 추출물은 진세노사이드를 포함할 수 있다. 커큐민, 진세노사이드 및 방사선 유발 손상은 상술한 바와 동일하다.
- [192] 본 명세서에서 사용된 용어, "울금(*Curcuma longa* Linne)"은 덩이뿌리로서 그대로 또는 주피를 제거하고 찌서 말린 것이다. 중국 남부와 인도, 오키나와를 비롯한 동남아시아 지역에서 자생하거나 재배되며 우리나라의 중남부 지역에서도 재배된다. 본래 울금이란 명칭은 술과 함께 섞으면 누렇게 금빛으로 변하기 때문에 붙여진 이름이며, 다른 이름으로 마술, 황울, 울금, 걸금, 옥금, 왕 및 심황이 있다.
- [193] 본 명세서에서 사용된 용어, "강황"은 생강과에 속하는 다년생 초본식물로, 고온 다습한 남부아시아 지역인 인도와 중국 등이 원산지이다. 인도 등지에서는 이를 뿌리와 줄기의 껍질을 벗겨서 익힌 후 건조, 분말화하여 식품첨가물, 향신료 및 착색료 등으로 사용하고 있다. 또한 최근엔 간질환 예방 및 치료용 생약 조성물 등의 기능성 식품의 원재료로도 활용가능성이 제시되고 있다. 우리나라에서도 강황은 이담작용, 이뇨작용, 위액 분비 촉진에 효과적인 민간치료제로 이용되어왔다. 또한 "커큐민"은 강황의 주요 약효성분으로 동물실험과 역학조사 등에서 항암작용, 항산화작용, 항염작용, 해독기능, 콜레스테롤 저해효과 등으로 알려져 있다.
- [194] 본 명세서에서 사용된 용어, "인삼"은 다년생의 반음지성 초본류로서, 오가피나무과(*Arelliaceae*) 인삼속(*Panax*)에 속하며, 그 뿌리를 인삼(*Ginseng radix*)이라 하여 약용으로 사용하고 있다. 학명은 *Panax ginseng* C.A Meyer로, 여기서 'Panax'의 어원은 희랍어로 Pan(all)과 Axos(cure)의 복합어로 만병을 치료한다는 의미이다. 우리나라의 '인삼산업법'에 의하면 '인삼류'는 수삼, 홍삼, 태극삼, 백삼과 그 밖의 인삼을 가리키고 있다. 인삼은 땅에서 캐낸 뒤 가공하지 않은 수삼에서부터 가공 방법에 따라 수증기로 찌 후 건조 가공한 홍삼, 수삼의 잔뿌리를 자르고 껍질을 약간 벗겨 말린 것을 백삼, 수삼을 물로 닦은 후 뜨거운 물 속에 일정 시간 담근 후 건조한 것을 태극삼으로 분류한다. '그 밖의 인삼'이란 수삼을 원료로 하여 제조한 것(홍삼, 태극삼, 백삼은 제외)으로서 농산축산식품부령으로 정한 것을 말한다. 수삼은 70% 내지 75% 이상의 수분을 함유하고 있어서 특별한 저장 시설이나 포장 없이는 저장이 어렵다.
- [195] 본 명세서에서 사용된 용어, "홍삼"은 인삼을 증숙(*steaming process*) 건조하여 만든 한약 처방이다. 홍삼의 조제 방법은 여러 가지가 있는데 그 중 무증발 솥을 이용하여 제조하는 방법이 있다. 홍삼을 만들 때는 9증 9포라고 하여 증숙과 건조를 9번 반복하는 제조법이 있는데 이를 고압증기 등으로 증숙하여 건조하는 제조법이 개발되었다. 아홉 번 증숙에 소요되는 시간을 합한 9~18시간을 인삼 성

분의 발산을 막도록 제작된 무증발 솔에서 18~24시간 이상 증숙 후 건조하여 제조하는 조제법이다.

- [196] 본 발명에서 상기 울금, 강황, 인삼 및 홍삼 추출물은 천연으로부터 추출 및 분리하여 수득한 것을 사용할 수 있다. 구체적으로, 천연, 잡종 또는 변종 식물의 다양한 기관으로부터 추출 및 분리하여 수득한 것을 사용할 수 있다. 예를 들어 뿌리, 줄기, 잎, 꽃, 열매의 몸통, 열매의 껍질 뿐만 아니라 식물 조직 배양물로부터 추출되는 것일 수 있다. 바람직하게는 뿌리에서 추출되는 것일 수 있다.
- [197] 본 명세서에서 사용되는 용어, "추출물"은 울금, 강황, 인삼 및 홍삼 추출 처리에 의하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 회석액이나 농축액, 상기 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 상기 추출액의 조정제물이나 정제물, 또는 이들의 혼합물 등, 추출액 자체 및 추출액을 이용하여 형성 가능한 모든 제형의 추출물을 포함한다. 본 발명의 상기 추출물은 추출 후, 액상, 또는 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 건조 분말 형태로 제조되어 사용될 수 있다.
- [198] 본 발명에서 상기 추출물은 울금, 강황, 인삼 또는 홍삼에서 각각 추출된 추출물일 수 있다. 본 발명에서 상기 추출물은 울금 또는 강황 및; 인삼 또는 홍삼을 혼합한 혼합물에서 추출한 추출물을 사용할 수 있다. 이때, 울금 또는 강황; 및 인삼 또는 홍삼은 1:10 내지 10:1의 비율로 혼합될 수 있다. 일 구체예로 울금 및 인삼을 1:10 내지 10:1로 혼합한 뒤 추출한 추출물일 수 있다. 일 구체예로 울금 및 홍삼을 1:10 내지 10:1로 혼합한 뒤 추출한 추출물일 수 있다. 일 구체예로 강황 및 인삼을 1:10 내지 10:1로 혼합한 뒤 추출한 추출물일 수 있다. 일 구체예로 강황 및 홍삼을 1:10 내지 10:1로 혼합한 뒤 추출한 추출물일 수 있다.
- [199] 본 발명에서 상기 추출물은 추출용매로 추출한 용매 추출물, 추출용매로 추출하여 제조한 추출물에 분획용매를 가하여 분획한 분획물 또는 상기 분획물에 크로마토그래피를 통하여 수득한 정제물일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 상기 추출용매는 천연물 추출에 사용될 수 있는 물, 유기용매 또는 이들의 혼합용매일 수 있다. 상기 추출 용매는 정제수, 에탄올(ethanol), 메탄올(methanol), 부탄올(butanol), 아세톤(acetone), 클로로포름(chloroform), 에틸아세테이트(ethyl acetate) 등의 각종 용매를 단독으로 혹은 혼합하여 사용할 수 있다. 본 발명의 추출물은 통상의 식물 추출물의 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있다. 보다 구체적으로는, 상기 추출물의 제조는 불순물을 제거한 울금, 강황, 인삼 및 홍삼의 건조물 또는 건조물을 분쇄한 분쇄물에 추출용매를 가하고 추출하는 방법으로 수행할 수 있다.
- [200] 상기 용매를 이용한 추출법은 냉침추출법, 열수추출법, 용매 추출법, 환류냉각추출법 또는 초음파 추출법일 수 있고, 바람직하게는 환류냉각추출법일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [201] 상기 추출물은 울금, 강황, 인삼 또는 홍삼을 용매 중에서 인큐베이션하여 용매 중에서 활성 성분을 추출하는 것일 수 있다. 상기 인큐베이션은 약 4°C 내지 환류 온도, 약 4°C 내지 약 100°C, 약 4°C 내지 약 80°C, 약 4°C 내지 약 60°C, 약 4°C 내지

약 50°C, 약 4°C 내지 약 40°C, 약 4°C 내지 약 35°C, 약 4°C 내지 약 30°C, 약 4°C 내지 약 25°C 또는 실온에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 인큐베이션은 활성 성분이 용매 중에 추출되는데 충분한 시간 동안 수행될 수 있다. 상기 시간은 1 시간 내지 2주일, 1 시간 내지 1주일, 1 시간 내지 5일, 1 시간 내지 3일, 12 시간 내지 5일, 12 시간 내지 3일, 12 시간 내지 2일, 24 시간 내지 5일 또는 24 시간 내지 3일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 추출은 1회 내지 7회 실시될 수 있고, 바람직하게는 1회 내지 4회 실시될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1회 내지 3회 실시될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[202] 본 발명의 일 실시예로 상기 추출물은 에탄올 또는 메탄올을 이용하여 80°C의 환류냉각 추출기에서 1시간 내지 4시간 동안 냉각 추출할 수 있으며, 상기 과정을 3회 반복하여 수득하였다.

[203] 또한 본 발명에 사용되는 추출물은 추가적인 분획 공정을 수행할 수도 있으며, 정제 방법을 이용하여 정제될 수도 있다. 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography), 중압용 크로마토그래피(medium pressure liquid chromatography), 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography) 등과 같은 다양한 크로마토 그래피를 이용하여 추가로 정제된 분획을 얻을 수도 있다.

[204] 본 발명에 사용된 추출물의 제조 방법에는 제한이 없으며, 변경될 수 있다.

[205] 따라서, 본 발명에 있어 추출물은 추출, 분획 및 정제의 모든 단계에서 얻어지는 추출액, 분획물, 정제물, 그들에 대한 희석액과 농축 및 건조물을 모두 포함할 수 있다.

[206] 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 울금 또는 강황 추출물을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 울금 또는 강황 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 울금 또는 강황 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.

[207] 또한, 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 인삼 또는 홍삼 추출물을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 약학 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 인삼 또는 홍삼 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 인삼 또는 홍삼 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.

[208] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 상기 각각의 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 이때, 이들의 혼합비율은 1:10 내지 10:1일 수 있다. 일 구체예로 울금 추출물 및 인삼 추출물을 1:10 내지 10:1로 혼합한 혼합물일 수 있다. 일 구체예로 울금 추출물 및 홍삼 추출물을 1:10 내지 10:1로 혼합한 혼합물일 수 있다. 일 구체예로 강황 추출물

- 및 인삼 추출물을 1:10 내지 10:1로 혼합한 혼합물일 수 있다. 일 구체예로 강황 추출물 및 홍삼 추출물을 1:10 내지 10:1로 혼합한 혼합물일 수 있다.
- [209] 본 발명에서 상기 약학 조성물은 울금 또는 강황; 및 인삼 또는 홍삼을 혼합한 뒤 추출한 추출물을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 혼합비율은 상술한 바와 동일하다.
- [210] 본 발명의 상기 약학 조성물은 방사선 피폭으로 유발되는 조직 내 염증반응을 억제하여 방사선에 피폭된 조직을 보호하거나 손상 부위의 회복을 촉진시키는 용도로 사용된다.
- [211] 따라서 상기 약학 조성물은 방사선 피폭 전 또는 후에 투여되어 방사선에 의한 손상으로부터 조직을 보호하거나 손상된 조직을 치유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 약학 조성물은 방사선 치료 시 방사선 피폭 후에 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [212] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 이때, 상기 울금 추출물 및 강황 추출물은 커큐민을 포함할 수 있으며, 인삼 추출물 및 홍삼 추출물은 진세노사이드를 포함할 수 있다. 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 커큐민, 진세노사이드, 염증성 장질환, 예방 및 치료는 상술한 바와 동일하다.
- [213] 상기 약학 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 바람직한 비경구 투여 방법으로 병변부위에 국소 투여 또는 국소 도포할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 투여, 비경구 투여 및 국소 투여는 상술한 바와 동일하다.
- [214] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.01 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 g/kg 범위 또는 0.01 mg/kg 내지 1 g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.
- [215] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [216] 본 발명의 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제형화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 대용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [217] 상기 약학 조성물이 경구용 제형으로 제조될 경우, 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제 형태로 제조될 수 있으며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에

적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose), 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.

- [218] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 용도를 제공한다.
- [219] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 용도를 제공한다.
- [220] 상기 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 약학 조성물, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.
- [221] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화 방법을 제공한다.
- [222] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [223] 상기 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 약학 조성물, 방사선 유발 손상, 염증성 장질환, 개체 및 투여는 상술한 바와 동일하다.

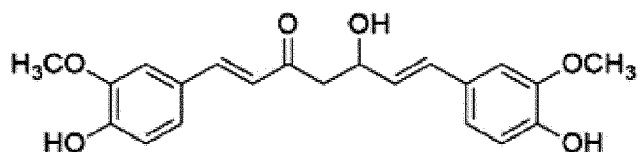
[224] 약제학적 제형

[225] 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 약제학적 제형

- [226] 본 발명의 또 다른 측면은, (a) 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; (b) 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 (c) 겔화 중합체;를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다:

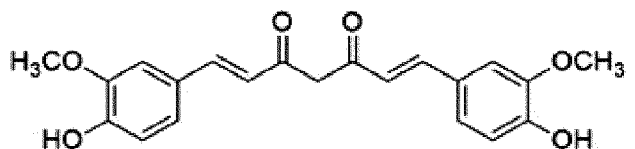
[227] [화학식 1]

[228]



[229] [화학식 2]

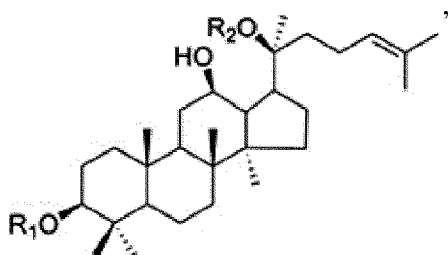
[230]



[231]

[화학식 3]

[232]



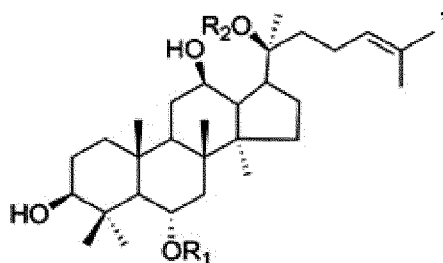
[233]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu- 및 Glu-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 및 Araf-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며,

[234]

[화학식 4]

[235]



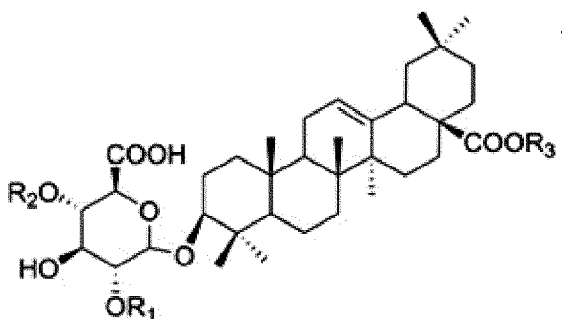
[236]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu-, Rha-Glu- 및 Xyl-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H- 또는 Glu-일 수 있으며,

[237]

[화학식 5]

[238]



[239]

상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

[240]

상기 화학식 3 내지 5에서 Glu는 β-D-glucopyranosyl이고, Arap는 α-L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α-L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β-D-xylopyranosyl이며, Rha는 α-L-rhamnopyranosyl이다.

[241]

여기서, 커큐민, 진세노사이드 및 약학적으로 허용 가능한 염은 상술한 바와 동일하다.

- [242] 본 발명의 약제학적 제형은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicytic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [243] 상기 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicytic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)은 상술한 바와 동일하다.
- [244] 본 발명에서 상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 총 중량에 대해 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로, 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [245] 상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 또는 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [246] 이때, 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이들을 모두 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb 및 Ro는 상술한 바와 동일하다.
- [247] 또한, 본 발명의 일 구체예로 상기 약제학적 제형은 수크랄페이트 및/또는 부티르산을 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 수크랄페이트를 포함할 수 있다. 상기 약제학적 제형은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 부티르산을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 약학 조성물은 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 부티르산 및 수크랄페이트를 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다.
- [248] 이때, 상기 수크랄페이트는 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로 상기 수크랄페이트는 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [249] 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.0004%(w/v) 내

지 약 0.01%(w/v), 약 0.0008%(w/v) 내지 약 0.008%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.004%(w/v) 로 포함될 수 있다.

- [250] 본 명세서에서 사용된 용어, "겔화"는 중합체 농도가 증가되고, 분산 중합체가 분지 및 가교를 형성하기 시작할 때 생성되는 것을 의미하며, 임계 농도에 도달되면, 졸(sol)은 겔(gel)이 되는 졸-겔 전이가 일어난다. 겔은 화학적으로 연결되거나 또는 물리적으로 연결되는 것으로 고려될 수 있다. 결합 연속성에서 화학 겔에 근접하는 강한 물질을 이용하여 물리적 겔은 결합 특성에 따라 강 또는 약으로 다시 범주화될 수 있다. 강한 물리적 결합은 라멜라 미세결정, 유리질 결정 또는 이중 및 삼중 나선을 포함하는 반면, 약한 물리적 겔은 수소 결합, 블록 공중합체, 마이셀 및 이온 결합을 포함한다.
- [251] 본 발명의 약제학적 제형은 겔 형태의 제형으로서 1개 이상의 겔화 중합체를 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 제형은 수용성인 하이드로겔(hydrogel)의 제형일 수 있다.
- [252] 본 명세서에서 사용된 용어, "하이드로겔(hydrogel)"은 수화겔 또는 수화젤이라고도 하고, 3차원적 가교를 형성하고 있는 친수성 고분자 망상구조로서, 높은 수분함량을 가져 천연 조직과 거의 유사한 탄성을 나타낸다. 또한, 수상환경에서 용해되지 않고, 다양한 고분자로부터 만들어질 수 있기 때문에 여러 가지 화학적 조성과 물성을 갖는다. 또한 가공이 용이하여, 응용에 따라 다양한 형태로 변형할 수 있다. 하이드로겔은 높은 함수율(water content)과 세포외 기질(extracellular matrix)과의 물리화학적 유사성으로 인하여 높은 생체적합성을 갖는다. 하이드로겔은 주사슬로서 이용되는 폴리머의 종류 또는 채택되는 가교 방법에 따라 다양한 특성을 나타낼 수 있다.
- [253] 본 발명의 약제학적 제형은 카복시메틸셀룰로오스, 카보폴(carbopol, 카보머, 폴리아크릴산 폴리머), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 코폴리머, 알긴산 나트륨 및 덱스트란으로부터 선택되는, 점막 부착성 폴리머를 포함할 수 있다. 바람직하게는 카보폴(carbopol)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 상기 카보폴은 하이드로겔을 형성하는 기본 골격으로서 사용될 수 있다.
- [254] 카보폴은 카르복시비닐 중합체 패밀리에 속하는 폴리머로, 카보머(carbomer)로도 알려져 있다. 상기 카보폴은 Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 950, Carbopol 980, Carbopol 951 및 Carbopol 981을 포함하는 카보머 중에서 선택되는 어느 하나의 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 구체예에서 카보폴은 Carbopol 934일 수 있다.
- [255] 본 발명의 약제학적 제형에 상기 카보폴은 약 0.5%(w/v) 내지 약 2%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로 약 0.5%(w/v), 약 0.6%(w/v), 약 0.7%(w/v), 약 0.8%(w/v), 약 0.9%(w/v), 약 1%(w/v), 약 1.1%(w/v), 약 1.2%(w/v), 약 1.3%(w/v), 약 1.4%(w/v), 약 1.5%(w/v), 약 1.6%(w/v), 약 1.7%(w/v), 약 1.8%(w/v), 약 1.9%(w/v)

- v) 또는 약 2%(w/v)로 포함될 수 있다. 바람직하게 상기 카보폴은 약 2%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [256] 또한, 약제학적 제형은 겔화 중합체로 히알루론산 및/또는 알기네이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [257] 상기 히알루론산(hyaluronic acid)"는 아미노산과 우론산으로 구성된 뮤코다당류의 일종으로서, N-아세틸글루코사민과 글루쿠론산이 교대로 사슬 모양으로 결합한 분자량이 20만~40만 되는 고분자 화합물을 의미하는데, 식물의 펙틴질과 비슷하며, 히알루로니다아제에 의하여 가수분해된다. 생체 내에서는 눈의 초자체 또는 탯줄 등에 존재하는데, 점성이 크고 세균의 침입이나 독물의 침투를 막는 역할을 한다. 본 발명의 목적상 상기 히알루론산은 하이드로겔을 형성하는 기본 골격으로서 하이드로겔에서 약물의 확산을 지연시키는 기능으로 사용될 수 있다.
- [258] 상기 알기네이트(alginate)는 갈조류로부터 얻은 천연 유래 음이온성 다당류로, 그의 생체 적합성, 낮은 독성, 낮은 비용 및 Ca^{2+} 과 같은 2가 양이온의 첨가에 의해 하이드로겔을 형성하는 능력에 기인하여 다수의 생의학적 적용을 위해 사용되었다. 본 발명의 목적상 상기 알기네이트는 하이드로겔을 형성하는 기본 골격으로서 하이드로겔의 점막 부착성을 증가시키는 기능으로 사용될 수 있다.
- [259] 본 발명의 약제학적 제형에 상기 히알루론산 및/또는 알기네이트는 각각 약 0.1%(w/v) 내지 1%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로 약 0.1%(w/v), 약 0.2%(w/v), 약 0.3%(w/v), 약 0.4%(w/v), 약 0.5%(w/v), 약 0.6%(w/v), 약 0.7%(w/v), 약 0.8%(w/v), 약 0.9%(w/v) 또는 약 1%(w/v)로 포함될 수 있다. 바람직하게 상기 히알루론산은 약 0.5%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [260] 상기 약제학적 제형에 첨가될 수 있는 방부제는 벤조산, 벤조산나트륨, 벤잘코닐 클로라이드, 질산페닐수은, 클로렉시딘, 파라벤 및 소르브산으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 파라벤일 수 있다.
- [261] 또한, 상기 약제학적 제형은 첨가제로 착향제를 포함할 수 있다. 상기 착향제는 예를 들면, 파인유, 라벤더유, 페퍼민트유, 오렌지유, 레몬유, 유칼리유 및 배합향료, 유칼리프톨스팅(sting) 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [262] 본 발명의 약제학적 제형은 상기 제형은 비경구 경로로 투여될 수 있다. 구체적으로 상기 제형은 국소 경로에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게 상기 제형은 병변부위에 직접 주사 또는 카테터의 사용에 의해 국소 주입 또는 국소 도포되는 방법으로 사용될 수 있다. 여기서 비경구, 투여 및 국소 투여는 상술한 바와 동일하다.
- [263] 또한 상기 약제학적 제형은 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선; 또는 염증성 장질환 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 이때, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.
- [264] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약제학적 제형의 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 또는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 용도

를 제공한다. 상기 약학적 제형, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.

[265] 커큐민을 함유하는 추출물 및 진세노이드를 함유하는 추출물을 포함하는 약제학적 제형

[266] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물; 및 겔화 중합체를 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 이때, 상기 울금 추출물 및 강황 추출물은 커큐민을 포함할 수 있으며, 인삼 추출물 및 홍삼 추출물은 진세노사이드를 포함할 수 있다. 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 커큐민, 진세노사이드 및 겔화 중합체는 상술한 바와 동일하다.

[267] 본 발명에서 상기 약제학적 제형은 제제의 총 중량에 대해, 상기 울금 또는 강황 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 포함될 수 있다. 구체적으로, 울금 또는 강황 추출물은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.

[268] 또한, 상기 약제학적 제형은 제제의 총 중량에 대해, 인삼 또는 홍삼추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.

[269] 본 발명에서 상기 약제학적 제형은 상기 각각의 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 이때, 이들의 혼합비율은 상술한 바와 동일하다.

[270] 본 발명에서 상기 약제학적 제형은 울금 또는 강황; 및 인삼 또는 홍삼을 혼합한 뒤 추출한 추출물을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 혼합비율은 상술한 바와 동일하다.

[271] 상기 약제학적 제형은 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화, 또는 염증성 장질환 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 상기 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.

[272] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 약학적 제형의 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화; 또는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하는 용도를 제공한다. 상기 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 약학적 제형, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.

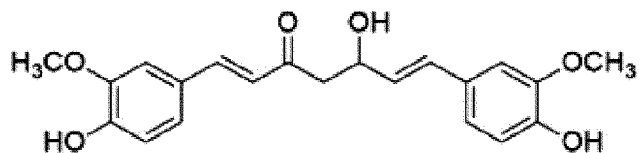
[273] 건강기능식품 조성물

[274] 커큐민 및 진세노사이드를 포함하는 건강기능식품 조성물

[275] 본 발명의 또 다른 측면은, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin); 및 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside);를 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다:

[276] [화학식 1]

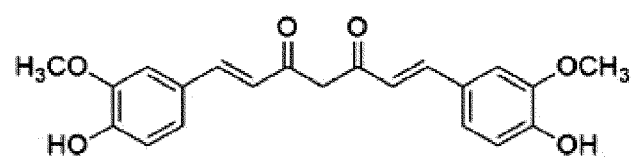
[277]



[278]

[화학식 2]

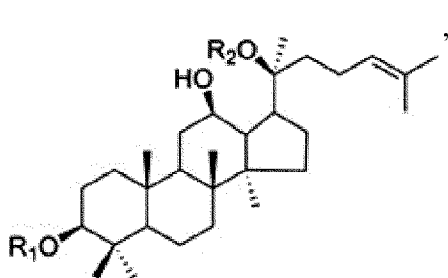
[279]



[280]

[화학식 3]

[281]



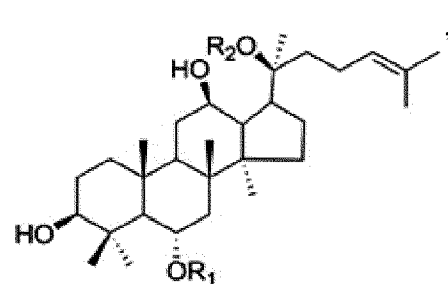
[282]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu- 및 Glu-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 및 Araf-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며,

[283]

[화학식 4]

[284]



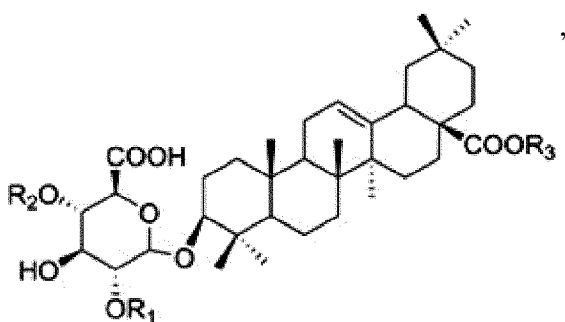
[285]

상기 식에서, R₁은 H-, Glu-, Rha-Glu- 및 Xyl-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H- 또는 Glu-일 수 있으며,

[286]

[화학식 5]

[287]



[288]

상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

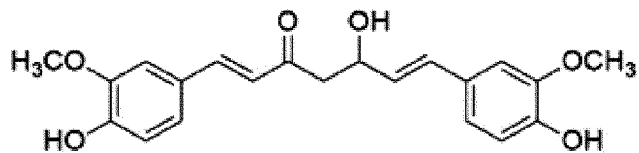
- [289] 상기 화학식 3 내지 5에서 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는 α -L-rhamnopyranosyl이다.
- [290] 여기서, 커큐민, 진세노사이드, 방사선 유발 손상 및 방사선 유발 손상에 대한 완화는 상술한 바와 동일하다.
- [291] 본 명세서에서 사용된 용어, "건강기능식품"은 건강기능식품에 관한 법률 제 6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미한다. 여기서 "기능성"은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [292] 상기 본 발명에 따른 조성물은 방사선 피폭으로 유발되는 조직 내 염증반응을 억제하여 방사선에 피폭된 조직의 손상을 완화하거나 개선시키는 건강기능식품의 원료로 사용될 수 있다.
- [293] 상기 건강식품 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 커큐민을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 상기 커큐민을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 커큐민은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 진세노사이드를 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 진세노사이드를 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 진세노사이드는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 또는 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [294] 상기 커큐민 및 진세노사이드는 혼합물의 형태일 수 있으며, 혼합 비율은 상술한 바와 동일하다.
- [295] 이때, 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이들을 모두 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb 및 Ro는 상술한 바와 동일하다.
- [296] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 부티르산(butyric acid)을 포함할 수 있으며, 이때 부티르산은 상술한 바와 동일하다. 상기 부티르산은 조성물의 총 중량에 대해, 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.0004%(w/v) 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.0008%(w/v) 내지 약 0.008%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.004%(w/v)로 함유될 수 있다.
- [297] 또한, 상기 조성물은 커큐민, 진세노이드 및 부티르산을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으며, 이때 혼합 비율은 상술한 바와 동일하다. 그러나, 상기 본 발명에

의한 조성물은 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하로도 사용될 수 있다. 또한, 방사선에 피폭된 조직의 손상을 완화하거나 개선시키는 효과를 얻기 위하여 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에 한정되는 것은 아니다.

[298] 본 발명의 또 다른 측면은, 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin); 및 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside);를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다:

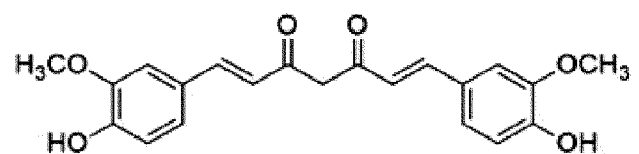
[299] [화학식 1]

[300]



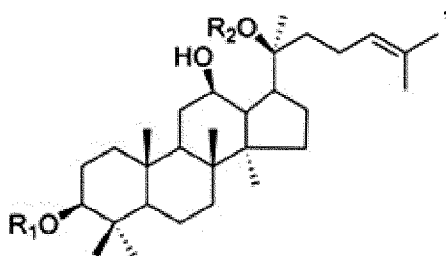
[301] [화학식 2]

[302]



[303] [화학식 3]

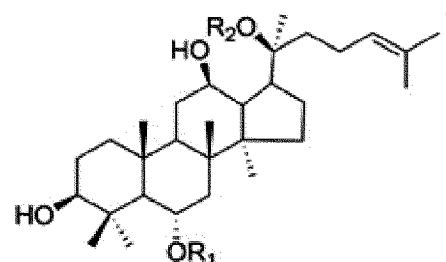
[304]



[305] 상기 식에서, R₁은 H-, Glu- 및 Glu-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 및 Araf-Glu-로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며,

[306] [화학식 4]

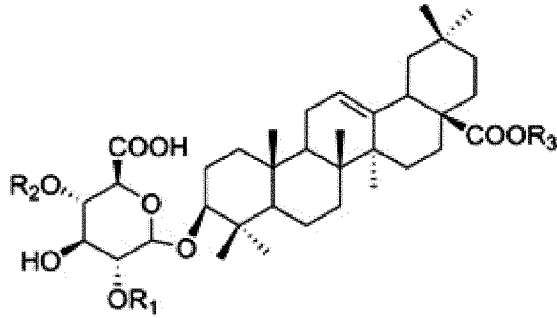
[307]



[308] 상기 식에서, R₁은 H-, Glu-, Rha-Glu- 및 Xyl-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, R₂는 H- 또는 Glu-일 수 있으며,

[309] [화학식 5]

[310]

[311] 상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

[312] 상기 화학식 3 내지 5에서 Glu는 β-D-glucopyranosyl이고, Arap는 α-L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α-L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β-D-xylopyranosyl이며, Rha는 α-L-rhamnopyranosyl이다.

[313] 여기서, 커큐민, 진세노사이드, 염증성 장질환 및 건강기능식품은 상술한 바와 동일하다.

[314] 상기 본 발명에 따른 조성물은 염증성 장질환을 완화하거나 개선시키는 건강기능식품의 원료로 사용될 수 있다.

[315] 상기 건강식품 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 커큐민을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 상기 커큐민을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 커큐민은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 상기 진세노사이드를 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 상기 진세노사이드를 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 진세노사이드는 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.02%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v), 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.08%(w/v) 또는 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.06%(w/v)로 포함될 수 있다.

[316] 상기 커큐민 및 진세노사이드는 혼합물의 형태일 수 있으며, 혼합 비율은 상술한 바와 동일하다.

[317] 이때, 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb, Ro 또는 이들을 모두 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 진세노사이드는 Rh1, Rh2, Rb 및 Ro는 상술한 바와 동일하다.

[318] 본 발명의 염증성 장질환 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 부티르산(butyric acid)을 포함할 수 있으며, 이때 부티르산은 상술한 바와 동일하다. 상기 부티르산은 조성물의 총 중량에 대해, 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v)로 함유될 수 있다. 더 구체적으로 상기 부티르산은 약 0.0002%(w/v) 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.0004%(w/v) 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.0008%(w/v) 내지 약 0.008%(w/v) 또는 약 0.001%(w/v) 내지 약 0.004%(w/v)로 함유될 수 있다.

- [319] 또한, 상기 조성물은 커큐민, 진세노이드 및 부티르산을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있으며, 이때 혼합 비율은 상술한 바와 동일하다. 그러나, 상기 본 발명에 의한 조성물은 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하로도 사용될 수 있다. 또한, 염증성 장질환을 완화하거나 개선시키는 효과를 얻기 위하여 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에 한정되는 것은 아니다.
- [320] 본 명세서에서 사용된 용어, "개선"은 상기 조성물의 투여로 질환의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [321] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 당해 기술분야에 공지되어 있는 통상적인 건강기능식품의 제형으로 제제화될 수 있다. 상기 건강기능식품은 예를 들어 산제, 과립제, 정제, 환제, 캡셀제, 현탁액, 에멀전, 시럽제, 침제, 액제, 엑스제, 껌, 차, 젤리, 또는 음료 등으로 제조될 수 있다. 상기 식품학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제로는 제조하고자 하는 제형의 제조에 당해 기술분야에서 사용 가능한 것으로 공지되어 있는 임의의 담체 또는 첨가제가 이용될 수 있다. 예를 들어, 음료 형태의 건강기능식품의 경우, 필요에 따라 식품첨가물에 포함되는 보존제, 안정제, 유효제, 분산제, 착향료, 착색제 등을 함유할 수 있다. 캡셀 형태의 건강기능식품의 경우, 경질 캡셀제는 통상의 경질캡셀에 커큐민, 진세노사이드 및 부티르산과 부형제 등의 첨가제의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡셀제는 커큐민, 진세노사이드 및 부티르산과 부형제 등의 첨가제의 혼합물을 젤라틴 등 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강기능식품은 커큐민, 진세노사이드 및 부티르산에 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다. 과립형태의 건강기능식품은 상기 커큐민, 진세노사이드 및 부티르산에 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다. 본원 발명의 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다(대한약전 해설편, 문성사, 한국약학대학협의회, 제 5 개정판, p33-48, 1989).
- [322] 커큐민을 함유하는 추출물 및 진세노이드를 함유하는 추출물을 포함하는 포함하는 건강기능식품 조성물
- [323] 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

- [324] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [325] 이때, 상기 울금 추출물 및 강황 추출물은 커큐민을 포함할 수 있으며, 인삼 추출물 및 홍삼 추출물은 진세노사이드를 포함할 수 있다. 상기 울금, 강황, 인삼, 홍삼, 추출물, 커큐민, 진세노사이드, 방사선 유발 손상 및 염증성 장질환은 상술한 바와 동일하다.
- [326] 본 발명에서 건강식품 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 울금 또는 강황 추출물을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 울금 또는 강황 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 울금 또는 강황 추출물은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [327] 또한, 본 발명에서 건강식품 조성물의 총 중량에 대해, 유효성분인 인삼 또는 홍삼 추출물을 0.001 중량% 내지 20 중량%로 함유할 수 있다. 구체적으로 상기 건강기능식품 조성물은 조성물의 총 중량에 대해, 인삼 또는 홍삼 추출물을 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v)로 함유할 수 있다. 더 구체적으로, 인삼 또는 홍삼 추출물은 약 0.03%(w/v) 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.04%(w/v) 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.05%(w/v) 내지 약 0.2%(w/v) 또는 약 0.06%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)로 포함될 수 있다.
- [328] 본 발명에서 상기 건강기능식품은 상기 각각의 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물을 혼합한 혼합물을 포함할 수 있다. 이때, 이들의 혼합비율은 상술한 바와 동일하다.
- [329] 본 발명에서 상기 건강기능식품은 울금 또는 강황; 및 인삼 또는 홍삼을 혼합한 뒤 추출한 추출물을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 혼합비율은 상술한 바와 동일하다.

발명의 실시를 위한 형태

- [330] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [331] **I. 제형화된 유효약물을 이용한 효능 평가**
- [332] **제조예 1. 유효약물을 포함하는 제형 합성방법**
- [333] 제형 합성에 사용되는 폴리머 및 약물의 종류와 농도는 표 1과 같다.
- [334] [표1]

유효 약물	Chemical Info.	중농도
Curcumin	CAS no. 458-37-7	5 mM

Sigma Aldrich(Cat# C7727)	M.W. 368.38 g/mol	
Ginsenoside, Rh1 Sigma Aldrich(Cat# 56805)	CAS no. 63223-86-9 M.W. 638.87 g/mol	1 mM
Butyric acid Sigma Aldrich(Cat# B103500)	CAS no. 107-92-6 M.W. 88.11 g/mol	1 mM
Sucralfate Cat# Y0001324	CAS no. 54182-58-0 M.W. 2086.75 g/mol	1 mM
제형	Chemical Info.	농도
Carbopol 934P Lubrizol(Cat# CBP1034)	CAS no. 9003-01-04	2%(w/v)
Hyaluronic acid, Sodium salt Santa Cruz(Cat# SC-204004C)	CAS no. 9067-32-7	0.5%(w/v)
Sodium Alginate Sigma Aldrich(Cat# PHR1471)	CAS no. 9005-38-3	0.5%(w/v)
첨가제	Chemical Info.	
Methylparaben Sanfu Chemical	CAS no. 99-76-3	0.16%(w/v) 160 mg / 100 g
Propylparaben Sanfu Chemical	CAS no. 94-13-3	0.04%(w/v) 40 mg/100 g
Fragrance 민트향(Cat# 20863)	N/A(식품용) 식약처 M071843	0.5%(w/w)
DMSO Sigma Aldrich	CAS no. 67-68-5	5%(v/v)

- [335] 제형의 합성은 하이드로젤 기반 주 폴리머(carbopol)와 함수성, 점막부착성, 약물전달율을 높여주는 보조 폴리머(hyaluronic acid 및 sodium alginate)의 개별 수화를 통한 농축액 제조 및 최종 제형 베이스의 합성으로 진행되었다. 진행 순서는 다음과 같으며 최종 제형베이스 부피 10 ml 기준으로 작성되었다. 따라서, 최종 제형베이스 10 ml은 카보폴(carbopol), 히알루론산(hyaluronic acid), 알기네이트(sodium alginate) 외 유효약물 및 첨가제(방부제, 착향제 등)를 포함되었다. 카보폴 934P(Carbopol 934P)는 본 제형의 주요 폴리머로서 2%(w/v)의 농도로 합성하였다. 50 ml falcon conical tube에 0.2 g의 카보폴을 칭량하여 소분한 뒤 3 ml의 DW를 첨가하여 볼텍싱(vortexing) 하였다. 폴리머의 입도가 높아 상기 과정에서 100% 용해되지 않으므로, rocker에 tube를 고정 한 뒤 4°C에서 밤새 혼합하였다. 수화 된 폴리머는 밀폐하여 4°C에 보관하였으며, 합성 후 5일 이내 소진하였다.

- [336] 히알루론산(HA, hyaluronic acid)은 최종 제형에서 차지하는 비율이 낮고 높은 입도로 인해 모든 폴리머 혼합상태에서 수화가 어려우므로 본 발명에서는 2.5%(w/v, 1 g 히알루론산/40 ml DW)의 농도 히알루론산 농축액(stock)을 40 ml 씩 개별적으로 만들어 수화한 뒤 최종 제형 합성에 사용하였다. 구체적으로, 50 ml falcon conical tube에 1 g의 히알루론산을 칭량한 후 20 ml의 DW를 첨가하여 충분히 vortexing 하여 혼합하였다. 추가 20 ml의 DW를 첨가하여 충분히 혼합한 후 rocker에 tube를 고정한 뒤 4°C에서 밤새 혼합하였다. 상기 방법으로 준비된 히알루론산 농축액은 10 ml 혼합 최종 제형 당 2 ml씩 첨가하여 최종 농도 0.5%(w/v)로 제조하였다.
- [337] 알기산 나트륨(SA, sodium alginate) 농축액은 1 g/40 ml의 농도로 합성하며 최종 농도의 0.5%(w/v)를 차지하도록 제조하였다. SA는 해조류 유래 천연 폴리머로 변성이 쉽게 발생하기 때문에, SA 농축액에 방부제를 첨가하며 제조하였다. 구체적으로, 50 ml falcon tube에 1 g의 SA를 칭량하여 40 ml DW에 320 mg의 메틸파라벤(methylparaben) 및 80 mg의 프로필파라벤(propylparaben)을 각각 취해 충분히 용해시켰다. 이때, DW에 대한 용해도(solubility)가 낮아 일부 결정으로 남아있지만 수화과정에서 폴리머에 흡수된다.
- [338] 따라서, 상기 물질이 용해된 정도를 확인하기 위하여 이는 slide glass에 최종 제형을 도포하여 현미경으로 확인하였다. 상기 방법으로 용해된 용액에 정량한 SA를 첨가하고 볼텍싱(vortexing) 후, 추가로 20 ml의 상기 용액을 추가하여 inverting 하여 혼합하였다. 상기 혼합액이 담긴 tube를 rocker에 고정한 뒤 4°C에서 밤새도록 혼합하였다. 최종적으로 10 ml 혼합 최종제형을 만들 때, 2 ml의 SA 농축액을 2 ml 첨가하여 최종 0.5%(w/v) 농도가 되도록 제조하였다.
- [339] 최종 제형 베이스를 제조하기 위하여, 상기 방법으로 준비된 각각의 농축액(3 ml의 Carbopol, 2 ml의 HA, 2 ml의 SA)을 정량하여 50 ml conical tube에 소분한 뒤 DMSO에 용해된 유효약물을 첨가하여 disposable pipette으로 섞어준다. 이 상태에서의 제형은 산성의 성질을 나타내므로 1 N NaOH를 이용하여 중화시켰다. 이때, 1 N의 NaOH를 한 번에 다 넣을 시 급격한 pH의 변화로 약제 및 제형의 화학적 특성이 변성될 수 있으므로, 200~500 μ l 씩 나누어 넣고 첨가하면서 pH stick으로 pH의 변화를 확인한다. 본 발명에서는 최종적으로 약 2.5 ml의 1 N NaOH를 첨가하여 중화하였다. 중성의 pH가 되었을 시, 250 μ l의 착향제를 첨가하고 혼합하였다. 최종 복합제는 중성의 pH를 가지며 주홍빛을 띠는 반투명 젤타입의 연고 제형이다.
- [340] 실험예 1. 세포배양
- [341] 인간 대장암 세포주(HCT116 및 SNU-C1), 인간 진피 섬유아세포주(HDF) 및 인간 각질 형성 세포주(HaCaT)는 10% FBS(fetal bovine serum), 100 units/ml 페니실린 및 100 μ g/ml 스트렙토마이신이 포함된 DMEM(Dulbecco's modified eagles medium-high glucose) 배지에서 배양하였다. 인간 제대 혈관 내피 세포주(HUVECs)는 Endothelial cell growth 키트-VEGF(ATCC)가 포함된 Vascular cell

basal medium(ATCC)에서 배양하였다. 상기 세포는 모두 37°C, 5% CO₂ 세포배양기에서 배양하였다.

[342] 실험예 2. 세포 생존율 측정

[343] 세포 생존율 시험은 Cell Counting 키트-8을 사용하여 진행하였다. 대장암 세포인 HCT116, SNU-C1 세포주를 60 mm 배양 접시에 접종하고 배양하였고, 이후 10 Gy의 방사선을 조사하였다. 이 세포를 회수하여 96-well 배양 플레이트에 접종하고 배양한 뒤, 부티르산(BA, butyric acid), 진세노사이드(ginsenoside) Rh1, Rh2, Ro, Rb1, 커큐민(CU, curcumin)을 5, 10 또는 50 μ M의 농도로 각각 세포에 처리하였다. 48시간 이후 cell counting 키트-8와 마이크로플레이트 리더(microplate reader)를 사용하여 세포 생존율을 분석하였다.

[344] 실험예 3. 세포 이동성 측정

[345] 0.4 μ m 크기의 구멍이 있는 24 mm transwell을 이용하여 세포 이동성을 측정하였다. 10 Gy의 방사선을 조사한 세포를 24시간 동안 안정화한 후, 배양액(media)에 세포를 풀어 transwell의 윗 챔버(upper chamber)에 접종하고, 아래 챔버(lower chamber)에는 10% FBS와 10 μ M의 부티르산(BA), 진세노사이드(ginsenoside) Rh1, Rh2, Ro, Rb1, 커큐민(CU), 수크랄페이트(SCF, sucralfate)를 단독 또는 병용 포함하는 배양액(media)으로 채워 배양하였다. 24시간 배양 후, transwell의 아랫면을 크리스탈 바이올렛 염색약(crystal violet)을 사용하여 염색하였고, 역상현미경으로 관찰하여 염색된 세포를 계수하였다.

[346] 실험예 4. 혈관 내피 세포 기능 확인

[347] 실험예 4.1. 혈관 내피 세포 튜브 형성 확인

[348] 인간 제대 혈관 내피 세포(HUVEC, human umbilical endothelial cell)의 10 Gy의 방사선을 조사한 후, 세포를 매트릭젤(matrigel)로 코팅한 μ -slide에 접종하였으며, 이때 10 μ M의 커큐민(CU, curcumin), 부티르산(BA, butyric acid), 수크랄페이트(SCF, sucralfate), 진세노사이드(ginsenoside) Rh1, Rh2, Rb1 또는 Ro를 단독 또는 병용처리 하였다. 3시간 동안 배양한 후, 무작위로 선택된 필드를 역상현미경으로 관찰하여 형성된 튜브의 개수와 길이를 측정하였다.

[349] 실험예 4.2. 혈관 내피 성장 인자 발현 측정

[350] 혈관 내피 성장 인자(VEGF, vascular endothelial growth factor)의 단백질 발현량은 효소 결합 면역 흡착 검사(ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay)를 사용하여 측정하였다. 인간 각질형성세포(HaCaT)에 10 μ M의 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF), 진세노사이드 Rh1, Rh2, Rb1 또는 Ro를 단독 또는 병용처리하여 배양한 후, 배양액의 VEGF 단백질 양을 Human VEGF Quantikine ELISA 키트(R&D systems)를 이용하여 제조사에서 제시하는 시험법에 따라 마이크로플레이트 리더(microplate reader, Biorad)로 측정하였다.

[351] 실험예 5. 유효약물 병용 효과 확인

[352] 실험예 5.1. 세포 이동성 실험

- [353] 처리한 유효 약물을 커큐민, 부티르산, 수크랄페이트, 진세노사이드의 조합으로 진행한 것을 제외하고, 상기 실험에 3과 동일한 방법으로 이용하여 실험하였다.
- [354] 실험예 5.2. 혈관 내피 세포 기능 확인 시험
- [355] 처리한 유효 약물을 커큐민, 부티르산, 수크랄페이트, 진세노사이드의 조합으로 진행한 것을 제외하고, 상기 실험에 4와 동일한 방법으로 실험하였다.
- [356] 실험예 5.3. 염증성 사이토카인 발현 변화 확인
- [357] PMA(phorbol 12-myristate 13-acetate)를 사용하여 인간 단핵구 세포(THP-1)를 대식세포(macrophage)로 분화시켰다. 이후 LPS(lipopolysaccharide)를 처리하여 염증반응을 유도하였고, 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드 Rh1을 혼합하여 병용처리 하였다. 이 세포 배양액을 수확하여 Luminex Discovery Assay(Human Premixed Multi-Analyte 키트, R&D system)를 통해 염증성 사이토카인의 발현량을 측정하였다.
- [358] 실험예 6. 통계분석
- [359] 정량적 데이터는 평균±평균의 표준오차(SEM)로 나타냈다. 각각의 조건에 대한 유의적 차이는 GraphPad PRISM을 이용하여 일원분산분석(ANOVA)(Tukey's multiple comparison test)으로 분석하였다. 통계적 유의성은 p-값이 0.05 미만인 경우를 유의 있는 것으로 하였다.
- [360] 실시예 1. 방사선 조사에 의해 감소된 세포 생존율에 대한 커큐민(curcumin), 부티르산(butyric acid) 및 진세노사이드(ginsenosides)의 영향 확인
- [361] 방사선 조사에 의하여 감소된 세포 생존능력에 대해 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 진세노사이드(ginsenoside)의 영향을 확인하기 위하여, HCT116 및 SNU-C1 세포에 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 Rh1, Rh2, Ro 또는 Rb1를 각각 5, 10 및 50 μ M의 농도로 처리한 후, 각 세포의 생존율을 측정하였다(도 1 및 도 2).
- [362] 그 결과, HCT116 및 SNU-C1 세포에 각각의 화합물 처리에 의한 세포 생존율은 유사하게 관찰되었다(HCT116(도 1) 및 SNU-C1(도 2)). 각 세포에서 세포 생존율은 방사선 조사에 의해 약 49% 감소하였고, 5 μ M 또는 10 μ M의 커큐민(CU) 처리시, 방사선 조사에 의해 감소되었던 세포 생존율이 현저히 증가되었다. 부티르산(BA) 또는 진세노사이드 처리군의 경우, 세포 생존율이 방사선 조사군과 유사하거나 약간 증가하였다. 하지만, 50 μ M 진세노사이드 Rh2, 5 μ M Ro 및 50 μ M 커큐민(CU) 처리군에서는 방사선 조사군보다 낮은 세포 생존율을 나타냈다. 상기 결과를 통해, 10 μ M의 커큐민(CU), 부티르산(BA) 또는 진세노사이드는 방사선 조사에 의해 감소된 세포 생존율을 증가시킬 수 있는 최적 농도임을 확인할 수 있었다. 따라서, 이하의 실험에 대하여 모든 화합물의 농도는 10 μ M로 처리하여 수행하였다.
- [363] 실시예 2. 방사선 조사에 의해 감소된 세포 이동성에 대한 커큐민, 부티르산 및 진세노사이드의 영향 확인

- [364] 세포 운동성(mobility)은 세포의 행동과 운명을 결정하는 기본적인 요소 중 하나이다. 방사선은 손상 복구에 필수적인 세포 운동성을 심각하게 손상시키는 것으로 알려져 있다(Partridge 2008). 따라서, 커큐민(CU), 진세노사이드(Rh1, Rh2, Ro 및 Rb1) 및 부티르산(BA)의 방사선 조사로 인하여 손상된 세포 이동성에 대한 영향을 확인하였다.
- [365] 그 결과, HCT116 세포는 방사선 조사에 의하여 세포 이동율이 약 75% 감소하였다(도 3). 부티르산(BA), 진세노사이드 또는 커큐민(CU)을 각각 처리한 세포는 방사선 조사군에 비해 세포 이동율이 2배 증가하였고, 그 중에서 진세노사이드 Rh2 처리군의 세포 운동성 회복률이 가장 높았다. SNU-C1 세포에서는 방사선 조사에 의하여 세포 이동율이 약 50% 감소하였고, 화합물 처리에 의하여 세포 이동율이 회복되는 경향을 나타냈다(도 4). 특히 진세노사이드 Rb1 또는 커큐민(CU)은 방사선 조사군에 비해 세포 운동성을 유의하게 증가시켰다. 따라서, 상기 결과를 통해 부티르산(BA), 진세노사이드 또는 커큐민이 방사선 조사에 의해 약화된 세포 운동성을 회복시킬 수 있음을 확인하였다.
- [366] 실시예 3. 방사선 조사에 의해 감소된 세포 이동성에 대한 커큐민, 부티르산, 수크랄페이드(sucralfate) 및 진세노사이드의 병용처리 영향 확인
- [367] 직장암 치료제 후보물질로 점막 보호 효과가 있는 수크랄페이드(SCF)를 포함하여 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 진세노사이드의 병용처리가 방사선 조사에 의해 손상된 세포의 이동성에 상승적 회복효과를 나타내는지 확인하였다.
- [368] 그 결과, 방사선 조사군에 비하여 각각의 화합물을 단독처리 시 평균적으로 세포 이동률이 28% 증가한 반면(도 3 및 도 4), 상기 화합물을 병용처리 시 세포 이동률이 약 34% 증가하였다(도 5). 특히, HCT116 및 SNU-C1 세포에서 각각 진세노사이드 Rh1 또는 Rb1을 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)와 병용처리 하였을 시 세포 이동률이 가장 높게 나타났으며, 이 결과는 모든 진세노사이드를 혼합하여 커큐민(CU), 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)와 병용처리한 군보다 더 높은 세포 이동률이었다.
- [369] 또한, 암세포가 아닌 정상 세포의 이동성에 대하여 상기 화합물의 병용처리에 의한 영향을 확인하기 위하여 인간 진피 섬유아세포(HDF) 및 인간 각질 형성 세포(HaCaT)에서 상기 화합물의 병용 처리 후 세포 이동률을 확인하였다. 그 결과, 방사선 조사군에 비하여 화합물 병용처리군에서 세포 이동률이 최대 약 80% 증가되었다(도 6). 특히 HDF 세포에서는 Rh1과의 병용처리군 및 모든 진세노사이드와의 병용처리군에서 가장 높은 세포 이동성 회복률을 나타내었다. HaCaT 세포의 경우, Rh1과의 병용처리군에서 가장 높은 세포 이동성이 관찰되었고, 이는 방사선을 조사하지 않은 세포와 유사한 수준이었다. 따라서, 상기 결과를 통해, 4가지 화합물은 병용처리 시 방사선 조사에 의한 세포 이동성 회복에 효과적임을 알 수 있었다.
- [370] 실시예 4. 방사선 조사에 의해 유도된 내피세포 손상에 대한 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 및 수크랄페이트의 병용처리 영향 확인

- [371] 내피는 백혈구 동원 및 사이토카인 분비를 포함한 염증 반응에 중요한 역할을 하는 동시에 방사선에 민감한 조직이다(Pober and Sessa 2007, Ai, Ye et al. 2020). 이는 방사선 피폭에 의한 내피세포의 손상이 방사선에 대한 회복 반응을 저해할 수 있음을 의미한다. 실제로 인간 제대 혈관 내피 세포주인 HUVEC 세포에 방사선을 조사하였을 시, 튜브 형성이 저해된 것을 확인할 수 있었다(도 7). 따라서, 상기 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드의 병용처리가 방사선 조사에 의해 손상된 HUVEC 세포의 기능을 회복시킬 수 있는지를 확인하였다.
- [372] 그 결과, 방사선 조사된 HUVEC 세포에 상기 화합물을 병용처리 하였을 시, 형성된 튜브 개수 및 길이가 방사선 조사군에 비하여 증가하였다. 이때, 4개 각각의 진세노사이드 처리군 간의 유의적 차이는 관찰되지 않았다(도 7 및 도 8). 또한, 내피세포 생존에 관여하는 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF)(Gupta, Jaskowiak et al. 2002)를 확인한 결과, 방사선 조사에 의하여 VEGF의 농도가 약 50% 감소하였으나, 상기 화합물을 병용처리 하였을 시 방사선 조사군에 비하여 VEGF 농도가 약 2배 증가한 것을 확인하였다(도 9). 상기 결과를 통해 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드의 병용처리가 방사선 조사에 의한 내피 손상을 완화시킬 수 있음을 확인하였다.
- [373] 실시예 5. 방사선 조사에 의해 감소된 세포 이동성에 대한 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 Rh1 및 수크랄페이트의 영향 확인
- [374] HDF 세포에서 커큐민(CU), 부티르산(BA), 진세노사이드 Rh1(Rh1) 및 수크랄페이트(SCF)의 단독 또는 다양한 조합에 따른 병용처리가 방사선 조사에 의해 손상된 세포의 이동성에 상승적 회복효과를 나타내는지 확인하였다.
- [375] 그 결과, 방사선 조사군에 비하여 CU+Rh1+SCF+BA, CU+Rh1 또는 CU+SCF+Rh1 처리군에서 방사선 조사에 의해 감소된 세포 이동성의 회복 효능이 가장 뛰어난 것으로 관찰되었다(도 10 및 표 2).
- [376] [표2]

	평균값												
처리군	Non-IR	IR	CU+Rh1+SCF+BA	CU	Rh1	S CF	B A	CU+Rh1	SCF+Rh1	BA+Rh1	CU+SCF+Rh1	CU+BA+Rh1	SCF+BA+Rh1
이동률 (%)	162	41	140	130	99	91	76	130	87	86	128	129	100

- [377] 실시예 6. 방사선 조사에 의해 유도된 내피세포 손상에 대한 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 Rh1 및 수크랄페이트의 영향 확인

[378] 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1)의 단독 또는 다양한 조합에 따른 병용처리가 방사선 조사에 의해 손상된 HUVEC 세포의 기능을 회복시킬 수 있는지를 확인하였다.

[379] 그 결과, 방사선 조사군에 비하여 CU+Rh1+SCF+BA, CU+Rh1 또는 CU+SCF+Rh1 처리군에서 방사선 조사에 의해 감소된 튜브 형성능에 대한 회복 효능이 가장 뛰어난 것으로 관찰되었다(도 11 및 표 3).

[380] [표3]

	평균값												
처리군	Non-IR	IR	CU+Rh1+SCF+BA	CU	Rh1	S CF	BA	CU+Rh1	SCF+Rh1	BA+Rh1	CU+SCF+Rh1	CU+BA+Rh1	SCF+BA+Rh1
튜브 길이 (mm)	19	11	18	15	15	14	14	17	13	14	16	14	14

[381] 실시예 7. 방사선 조사에 의해 유도된 염증반응에 대한 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 Rh1 및 수크랄페이트 병용처리의 영향 확인

[382] 커큐민(CU), 부티르산(BA), 수크랄페이트(SCF) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1)의 병용의 항염 활성을 확인하기 위하여, LPS(lipopolysaccharide)로 염증반응이 유도된 인간 단핵구 세포인 THP-1 세포에서 상기 화합물을 처리 후 염증성 사이토카인의 발현을 real time-PCR을 통해 확인하였다.

[383] 그 결과, LPS 처리에 의해 증가한 염증성 사이토카인의 발현이 CU+BA+Rh1+SCF 처리에 의해 유의적으로 감소한 것을 확인하였다(도 12).

[384] 실시예 8. 방사선 직장염 모델 마우스에서 커큐민, 부티르산, 진세노사이드 및 수크랄페이트의 영향 확인

[385] 실시예 8.1. 직장염 모델 마우스에 복합제 투여에 의한 항염 효과 확인

[386] C57BL/6 쥐(5주, 암컷)에 27 Gy의 방사선을 조사한 뒤, 표 4 및 도 13에 기재된 바와 같이 시험군을 나누고 익일부터 표 5 및 도 14에 기재된 바와 같은 농도로 준비된 시료(실시예 1의 방법으로 제형화된 형태)를 2-3일 간격으로 총 6회 직장내 투여하였다(도 16).

[387] [표4]

Control			Test		
Name	Inj.	IR	Name	Inj.	IR
Non-IR	-	-	CU+Rh1	curcumin+Rh1	O
IR alone	-	O	CU+Rh1+SCF	curcumin+Rh1+sucralfate	O
Saline	Saline	O	SCF	sucralfate	O

Vehicle	Vehicle	O	CU+Rh1+ SCF+BA	curcumin+Rh1+suc ralfate+butyricacid	O
---------	---------	---	-------------------	---	---

[388] [표5]

Name	Drug	Conc.	질량(%)
CU+Rh1	curcumin	5 mM	0.184
	Rh1	1 mM	0.064
CU+Rh1+SCF	curcumin	5 mM	0.184
	Rh1	1 mM	0.064
	sucralfate	1 mM	0.21
SCF	sucralfate	1 mM	0.21
CU+Rh1+SCF+BA	curcumin	5 mM	0.184
	Rh1	1 mM	0.064
	sucralfate	1 mM	0.21
	butyric acid	1 mM	0.008811

[389] 최종 방사선 조사 14일 후 희생하여 처리한 시료의 효능을 확인하였다. 이때, 방사선 무처리군(n=5)을 제외하고 모든 시험 처리군은 군당 7마리의 마우스로 실험을 수행하였다. 투여에는 플라스틱 튜브(flexible plastic tube)를 직장 내 삽입하는 방식을 사용하였으며, 1회 투여 시 한 마리 당 약 50 μ l의 화합물이 포함된 제형을 투여하였다. vehicle은 커큐민(CU), 진세노사이드 Rh1, 부티르산(BA) 및 수크랄페이트(SCF)가 포함되지 않은 제형을 의미한다.

[390] 실험 종료 후, 마우스를 희생한 후, 장 조직을 적출하여 장 길이를 측정하고 장 및 직장 조직의 병리학적 형태 분석 및 조직 내 염증성 사이토카인 유전자 발현량을 확인함으로써 커큐민(CU), 부티르산(BA), 진세노사이드 및 수크랄페이트(SCF)의 병용투여에 의한 영향을 확인하였다.

[391] 그 결과, 도 18에 나타낸 바와 같이, 방사선 비조사군(non-IR)과 비교하여 방사선 조사에 의하여 마우스의 장 길이가 감소한 것이 관찰되었다. 하지만, 방사선 조사군(IR-Vehicle)과 시료 처리군과의 차이는 관찰되지 않았다.

[392] 실시예 8.2. 직장 조직의 병리학적 형태 분석

[393] 또한, 장 조직의 병리학적 형태 분석은 H&E 염색을 실시한 후, 각 처리군의 형태를 현미경을 통해 관찰하는 방법으로 실시하였다.

[394] 구체적으로, 적출한 장기를 10% 포르말린에 고정된 뒤 파라핀 블록을 제작하였다(STP120 Spin tissue Processor, Myr). 이후 박절기(Finesse ME Microtome, Thermo Shandon)를 이용하여 절편을 슬라이드에 올려 부착시키고, 건조시킨 뒤, 탈 파라핀 미 함수과정을 거쳐 조직 슬라이드를 제작하였다. 슬라이드는 헤마톡실린(hematoxylin) 염색을 10분간 진행하고 세척한 뒤, 에오신(eosin) 염색을 2분

간 진행하여 H&E 염색을 완료하였다. 헤마톡실린은 조직 내 세포의 핵을 염색하였고, 에오신(eosin)은 세포의 세포질을 염색하였다. 이때, 조직 내 세포의 핵은 보라색으로 염색되며, 세포질은 분홍색으로 염색된다.

[395] 그 결과, 방사선 비조사군(non-IR)에 비하여 식염수 처리군(IR+saline) 및 vehicle 처리군(IR+Vehicle)에서는 전체적으로 epithelium 손실 및 crypt 손상이 관찰되었다. 하지만, 시료 처리군의 경우, 방사선 조사군(IR)과 비교하여 수크랄페이드 처리군(IR+SCF)을 제외한 모든 시료 처리군에서 방사선 조사에 의해 유도된 epithelium 손실 및 crypt 손상이 회복된 것이 관찰되었다(도 19 내지 도 22).

[396] 실시예 8.3. 직장 조직 내 염증성 사이토카인 유전자 발현 확인

[397] 장 조직 내 염증성 사이토카인의 유전자 발현량은 하기와 같은 방법을 통해 확인하였다. 냉동 상태의 대장 조직을 가루형태로 만들고 TRIzol에 녹여 RNA를 추출하였다. 상기 추출된 RNA를 template로 RTase를 사용하여 cDNA를 합성하였고, 이를 real time-PCR로 증폭하여 염증성 사이토카인의 유전자 발현량을 분석하였다.

[398] 그 결과, 방사선 조사군(IR)에 비하여 모든 시료 처리군에서 대부분의 염증성 사이토카인의 유전자 발현량이 감소한 것을 확인할 수 있었다(도 23). 또한, vehicle 처리군에서도(IR+Vehicle) 염증 완화 효과가 관찰되었으나, 상기 병리학적 형태 분석에서 효과를 보이지 않아 vehicle 처리에 의한 염증 완화효과는 크지 않은 것을 사료된다.

[399] 실시예 8.4. 직장 조직 내 세포사멸 및 세포증식 확인

[400] 실시예 8.4.1. 직장 조직 내 세포사멸 확인

[401] 장 조직 내의 세포사멸 정도를 확인하기 위하여, TUNEL 염색을 실시한 뒤, 각 처리군의 형태를 현미경을 통해 관찰하였다.

[402] 구체적으로, 각 처리군에서 수득한 조직 절편 샘플에 proteinase K(Dako)를 처리하고 10분 반응시킨 뒤 PBS로 4분간 세척하였다. 상기 세척과정은 2번 반복하였다. 이때, proteinase K는 10 mM Tris/HCl(pH 7.4~8.0)에 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 21~37°C에서 15~30분간 녹여 준비하였다. 상기 절편에 3% H_2O_2 를 처리하고 상온에서 10분간 반응시켜 endogenous peroxidase의 활성을 블로킹하였다. PBS로 5분간 세척하는 과정을 3번 반복하였다.

[403] 그 뒤, 하기와 같이 ApopTag® Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection 키트(Merk, S7101)를 이용하여 TUNEL 염색을 수행하였다. Equilibration buffer로 실온에서 1분동안 incubation한 후, TdTenzyme을 처리하고 1시간 37°C에서 반응시켰다. Stop/wash Buffer를 이용하여 10분간 샘플을 세척하고 항-digoxigenin-peroxidase 항체를 처리하고 실온에서 30분 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 뒤, DAB 용액을 처리하여 발색시켰다. 발색된 샘플은 Mayer's Hematoxylin으로 대조 염색을 2분 동안 진행한 뒤, crystal mount로 봉입한 뒤, 형광현미경을 통해 직장 조직 내 세포사멸 정도를 관찰하였다.

- [404] 그 결과, 도 24에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 세포사멸이 감소된 것을 확인할 수 있었다.
- [405] 실시예 8.4.2. 직장 조직 내 세포증식 확인
- [406] 장 조직 내의 세포증식 정도를 확인하기 위하여, 장 조직 내 PCNA(proliferating cell nuclear antigen) 발현을 면역화학염색을 통해 확인하였다.
- [407] 구체적으로, 상기 실시예 8.4.1와 동일한 방법으로 조직 절편 샘플을 준비한 뒤, 항-PCNA 항체(Transduction laboratories, 610664)를 1:200로 희석하여 처리하고 37°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 2차 항체로 UltraTek 항-biotinyl화된 polyvalent-UltraTek HRP 항체(Scytek, AMG080)을 처리하고 10분간 반응시켰다. 반응이 끝난 뒤, PBS로 세척하고 DAB를 처리하여 발색시켰다. 발색된 샘플은 Mayer's Hematoxylin으로 대조 염색을 2분 동안 진행한 뒤, crystal mount로 봉입한 뒤, 현미경을 통해 직장 조직 내 PCNA 발현 정도를 관찰하였다.
- [408] 그 결과, 도 25 및 도 26에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 세포증식(갈색 부위)이 증가한 것을 확인할 수 있었다.
- [409] 실시예 8.4.3. 세포사멸 및 세포증식의 비율 분석
- [410] 상기 실시예 8.4.1 및 실시예 8.4.2 방법을 통해 염색된 부위의 면적을 정량화하여 세포사멸 및 세포증식의 비율을 분석하였다. 상기 이미지 정량화는 Image J를 이용하여 수행하였으며, 각 처리군 당 3~6개의 관찰 이미지에서 무작위로 선별하여 진행하였다.
- [411] 그 결과, 도 27에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 세포사멸 및 세포증식의 비율이 낮아진 것을 확인할 수 있었다. 상기 결과는, 세포사멸은 적고 세포증식이 높은 것을 의미한다.
- [412] 실시예 8.5. 직장 조직 내 면역세포의 침윤 확인
- [413] 실시예 8.5.1. 직장 조직 내 T 세포 침윤 확인
- [414] 장 조직 내의 T 세포 침윤 정도를 확인하기 위하여, 면역화학염색을 통해 장 조직 내의 CD4의 발현 정도를 확인하였다.
- [415] 면역화학염색에는 LSAB 2 키트(DAKO, K0675)를 사용하였으며, 세척용 완충액은 0.01 M PBS(pH 7.2)를 사용하였다. 1차 항체로는 항-CD4 항체(Cell signaling, 25229)를 1:100으로 희석하여 사용하였다. 제작된 조직 절편 샘플에 3% H₂O₂를 처리하고 5분 동안 반응시킨 뒤, 세척용 완충액으로 10분간 세척하였다. 그리고 1차 항체를 처리하고 4°C에서 밤새 반응시킨 뒤, 10 분간 완충액으로 세척하였다. 2차 항체(LSAB 2 키트 내 포함된 항체 사용)를 처리하고 30분간 상온에서 반응시킨 뒤, 세척하고 DAB 용액을 처리하였다. 상온에서 3분간 반응시킨 뒤 Meyer's Hematoxylin으로 0.5~1분간 대조염색 하였다. 상기 결과물은 현미경을 통해 관찰하였다.
- [416] 그 결과, 도 28에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 CD4 양성 세포(T 세포)의 침윤이 감소된 것을 확인할 수 있었다. 상

기 결과를 통해 방사선 조사에 의해 유도되는 염증반응에 대한 시료의 항염 활성을 확인할 수 있었다.

[417] 또한, 상기 CD4가 발현된 부위를 정량화하여 그래프로 나타내었다(도 29). 그 결과, 도 28의 결과와 같이 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 전반적으로 CD4 양성 세포(T 세포)의 침윤감소 경향을 확인할 수 있었으며, 수크랄페이트(SCF), 커큐민(CU) 및 진세노사이드 Rh1(Rh1) 병용투여군에서 T 세포의 침윤 감소 현상이 가장 두드러진 것을 확인할 수 있었다.

[418] 실시예 8.5.2. 직장 조직 내 대식세포 침윤 확인

[419] 장 조직 내의 대식세포 침윤 정도를 확인하기 위하여, 면역화학염색을 통해 장 조직 내의 CD68의 발현 정도를 확인하였다.

[420] 상기 실시예 8.5.1과 동일한 방법으로 수행하였고, 1차 항체는 항-CD68 항체(cell signaling, 97778)를 1:1000으로 희석하여 사용하였다. 또한, 관찰된 이미지(도 30) 내 CD68 발현 부위를 정량화하여 도 31의 그래프로 나타내었다.

[421] 그 결과, 도 30 및 도 31에 나타낸 바와 같이, 그 결과, 도 30 및 도 31에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 시료 처리군에서 CD68 양성 세포(단핵구, monocyte)의 침윤이 감소한 것을 확인할 수 있었다. 상기 결과를 통해 방사선 조사에 의해 유도되는 염증반응에 대한 시료의 항염 활성을 확인할 수 있었다.

[422] 실시예 8.6. 직장 조직 내 RIS 평가

[423] 직장 조직 내 RIS(radiation injury score)를 평가하기 위하여 도 32에 나타낸 기준을 바탕으로 각 파라미터에 대하여 수치화하여 평가하였다. 이때, 수치화한 RIS 점수가 높을수록 방사선에 의한 직장의 손상이 높은 것을 의미한다.

[424] 그 결과, 도 33에 나타낸 바와 같이, 방사선 조사군(B, score 1.965)에 비해 시료 처리군에서 전반적인 RIS 수치의 감소를 확인할 수 있었으며, 커큐민(CU) 및 진세노사이드(Rh1) 병용투여한 그룹(D)에서 유의적으로 상기 수치가 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[425] II. 인삼 추출물 및 강황 추출물을 이용한 효능 평가

[426] 제조예 2. 커큐민 함유 추출물 제조

[427] 제조예 2.1. 울금 추출물 제조

[428] 원료로 사용된 울금(진도농협, 해남 울금농장)은 증류수로 깨끗하게 세척하여, 물기를 제거한 후, 열풍 건조기를 이용하여 80°C에서 건조하였다. 건조 후 분쇄기로 분쇄한 뒤, 울금 무게 당 10배에 해당하는 에탄올(v/w)을 가하여 80°C의 환류 냉각 추출기에서 2시간 동안 냉각추출 하였다. 방냉 후 상층액을 수집하였으며, 남은 잔류물에 다시 울금 중량의 5배에 해당하는 상기과 동일한 용매를 가하여 1시간 동안 추출하였다. 상기 과정을 2회 반복하여 상층액을 수집하였다. 추출 과정 중 수집된 모든 상층액을 혼합한 후, 회전 농축 증발기(rotary evaporator, IKA RV 10)를 이용하여 37°C에서 감압 농축하였으며, 0.45 µm 멤브레인 필터를 이용하여 여과하였다. 상기 추출물에 대하여, HPLC를 수행하여 추출물 내 235 mg/kg

의 커큐민이 함유된 것을 확인하였다. 추출물은 실험에 사용하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

[429] 제조예 2.2. 강황 추출물 제조

[430] 강황(진도 강황 영농조합법인)을 제조예 2.1과 동일한 방법으로 추출하고, HPLC를 이용하여 추출물 내 294.2 mg/kg의 커큐민이 함유되어 있음을 확인하였다. 상기 추출물은 실험에 사용하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

[431] 제조예 3. 진세노사이드 함유 추출물 제조

[432] 제조예 3.1. 인삼 추출물 제조

[433] 인삼(KT&G 중앙원료연구소의 시험포장에서 재배된 4년근 인삼)은 세근과 지근을 분리하지 않고 전체 뿌리를 동결 건조한 뒤 분쇄기로 분쇄하여 사용하였다. 인삼의 무게 당 10배에 해당하는 50% 에탄올의 유기용매(v/w)를 가하여 80°C의 환류냉각 추출기에서 2시간동안 냉각추출 하였다. 방냉 후 상층액을 수집하였으며, 남은 잔류물에는 다시 인삼 중량의 5배에 해당하는 상기와 동일한 용매를 가하여 1시간동안 추출하였다. 상기 과정을 2회 반복하여 상층액을 수집하였다. 추출 과정 중 수집된 모든 상층액을 혼합한 후, 회전 농축 증발기(rotary evaporator, IKA RV 10)를 이용하여 37°C에서 감압 농축하였다. 농축 후 잔류물은 20% acetonitrile에 녹여 Sep-Pak C18 cartridge(Waters, Milford)를 이용하여 solid phase extraction(SPE) 전처리한 뒤, 0.45 µm 멤브레인 필터를 이용하여 여과하였다. 상기 추출물에 대하여, HPLC를 수행하여 추출물 내 67.44 mg/g의 진세노사이드가 함유된 것을 확인하였다. 추출물은 실험에 사용하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

[434] 제조예 3.2. 홍삼 추출물 제조

[435] 홍삼(천지 영농 조합으로부터 잔류 농약, 주금속 등 기준 규격에 적합한 4년근 홍삼근)은 동체, 세근, 지근을 분리하지 않고 전체 뿌리를 동결 건조한 후, 제조예 2.4와 동일한 방법으로 홍삼 추출물을 제조하고, HPLC를 수행하여 추출물 내 33.9 mg/100 ml의 진세노사이드가 함유된 것을 확인하였다. 상기 추출물은 실험에 사용하기 전까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

[436] 제조예 4. 커큐민 함유 추출물 및 진세노사이드 함유 추출물 혼합물 제조

[437] 제조예 2 및 3과 동일한 방법으로 추출한 강황 추출물 및 인삼 추출물을 하기의 표 6과 같이 혼합하여 커큐민 및 진세노사이드가 함유된 추출물 혼합물을 제조하였다.

[438] [표6]

진세노사이드 함유 추출물		커큐민 함유 추출물	
추출물	농도(mg/ml)	추출물	농도(mg/ml)
인삼	32	강황	74

[439] 실시예 9. 방사선 직장염 모델 마우스에서 인삼 추출물 및 강황 추출물 혼합물의 영향 확인

[440] 실시예 8.1과 동일한 방법으로 확립된 방사선 직장염 모델 마우스에 인삼 및 강황 추출물의 혼합물을 매일 경구 또는 직장 투여하였다. 이때, 인삼 및 강황 추출물은 3:7의 비율로 혼합하여 사용하였다.

[441] 마우스는 시험군 당 6마리로 진행하였고, 투여 농도는 하기 표 7에 기재하였다. 1회 투여 시 한 마리 당 100 μ l의 추출물을 총 14일간 투여하였다. 투여 기간 동안 일반증상 및 육안관찰을 실시하였으며 몸무게를 측정하였다. 투여 종료 후, 마우스를 희생하여 장 조직을 적출하여 직장 조직의 병리학적 형태 분석을 통해 추출물의 유효성 평가를 진행하였다.

[442] [표7]

대조군			시험군		
처리	Inj.	IR	투여 방법	농도(μ g)	IR
비조사군	-	-	경구 투여	30	O
				100	O
				300	O
IR 조사군	-	O	직장 투여	30	O
				100	O
				300	O

[443] 실시예 9.1. 직장 조직의 병리학적 형태 관찰

[444] 상기 실시예 8.2와 동일한 방법으로 적출된 장 조직 중 직장(rectum) 조직에 대하여 H&E 염색을 수행하고 직장 조직의 병리학적 형태를 관찰하였다.

[445] 그 결과, 도 34에 나타낸 바와 같이, 방사선 비조사군(정상, non-IR)와 비교하여 방사선 조사군(질환동물모델, IR alone)에서는 전체적으로 상피(epithelium) 손실 및 crypt 손상이 관찰되었다. 반면, 시험군인 상기 인삼 및 강황 추출물 혼합물 투여군에서는 전체적으로 방사선 조사군(IR alone)과 비교하여 상피 손실 및 crypt 손상이 회복된 것을 확인할 수 있었다.

[446] 실시예 9.2. 직장 조직 내의 세포증식 확인

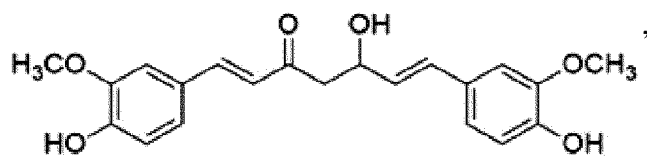
[447] 직장 조직 내 PCNA의 발현을 상기 실시예 8.4.2와 동일한 방법으로 확인함으로써, 직장 조직 내 세포증식을 평가하였다.

[448] 그 결과, 도 35에 나타낸 바와 같이, 방사선 비조사군(non-IR)과 비교하여 방사선 조사군(IR alone)에서는 전체적으로 crypt 내 세포증식이 감소된 것을 확인할 수 있었다. 반면, 추출물 혼합물 투여군에서는 세포증식이 향상된 것을 확인할 수 있었다.

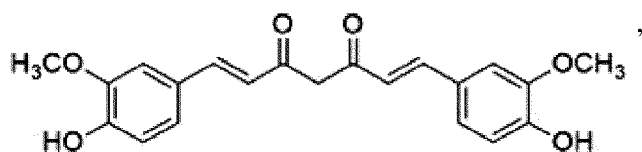
청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물:

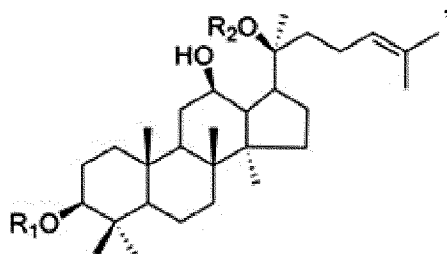
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]

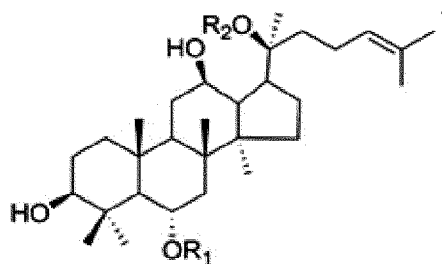


상기 식에서,

R_1 은 H-, Glu- 또는 Glu-Glu-이며,

R_2 는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 또는 Araf-Glu-이며,

[화학식 4]

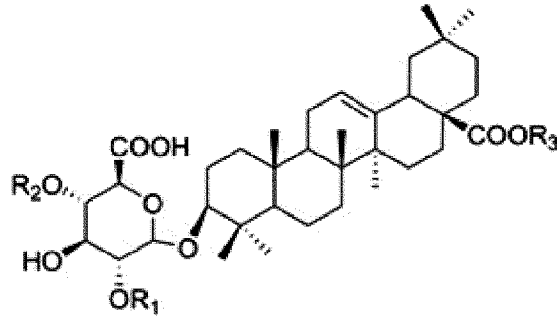


상기 식에서,

R_1 이 H-, Glu-, Rha-Glu- 또는 Xyl-Glu이며,

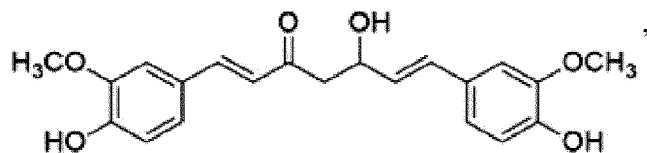
R_2 는 H- 또는 Glu-이며,

[화학식 5]

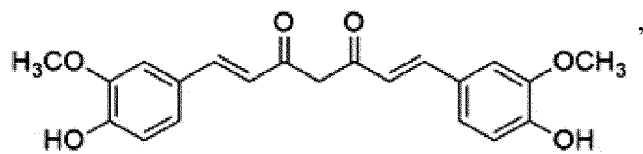


상기 식에서, R_1 및 R_3 는 Glu-이며, R_2 는 H-이며,
 이때, 상기 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이
 고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는
 α -L-rhamnopyranosyl이다.

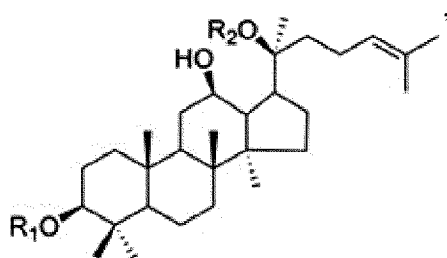
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 약학 조성물은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 것인, 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
 상기 방사선 유발 손상은 방사선 피폭에 의한 혈관 손상, 조직 손상, 조직 염증 또는 조직 섬유화인 것인, 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 약학 조성물은 방사선 피폭 전 또는 후에 투여되는 것인, 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
 상기 약학 조성물은 방사선 치료 시 방사선 피폭 후에 투여되는 것인, 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물.
- [청구항 6] 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물:
- [화학식 1]



[화학식 2]



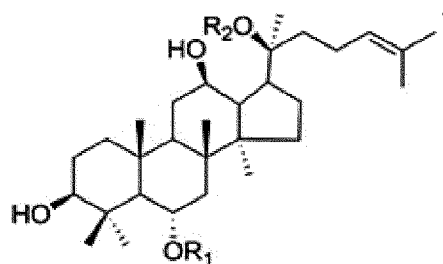
[화학식 3]



상기 식에서,

R₁은 H-, Glu- 또는 Glu-Glu-이며,R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 또는 Araf-Glu-이며,

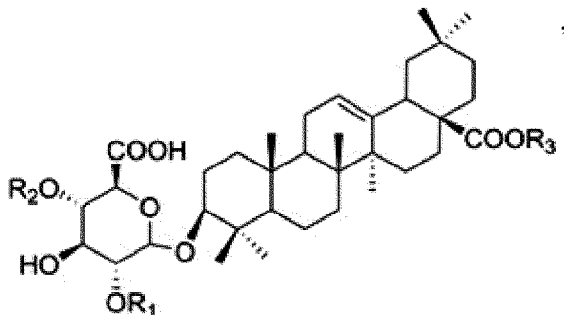
[화학식 4]



상기 식에서,

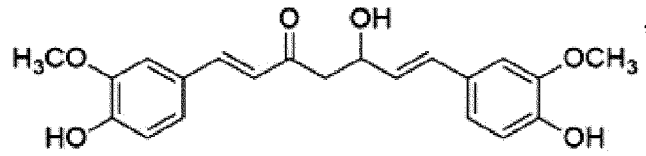
R₁이 H-, Glu-, Rha-Glu- 또는 Xyl-Glu이며,R₂는 H- 또는 Glu-이며,

[화학식 5]

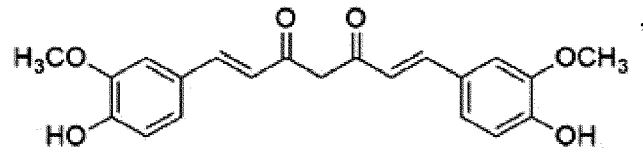
상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

이때, 상기 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는 α -L-rhamnopyranosyl이다.

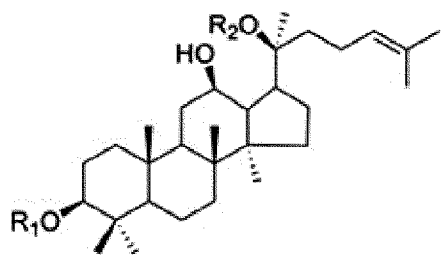
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 약학 조성물은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 이상의 화합물을 추가로 포함하는 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 방사선 피폭에 의해 유발된 염증성 장질환인 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 방사선 직장염(radiation proctitis), 방사선 장염, 방사선 직장구불창자염, 방사선 유발성 궤양, 방사선 괴사, 방사선 직장결장염으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상이 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 10] 제6항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 장염, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 크론병(Chrohn's disease), 장형 베체트병(intestinal Bechet's disease), 출혈성 직장궤양, 및 회장낭염 중에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 11] 제6항에 있어서,
상기 약학 조성물은 방사선 피폭 전 또는 후에 투여되는 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 약학 조성물은 방사선 치료 시 방사선 피폭 후에 투여되는 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 13] (a) 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
(b) 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
(c) 겔화 중합체;를 포함하는 약제학적 제형:
[화학식 1]



[화학식 2]



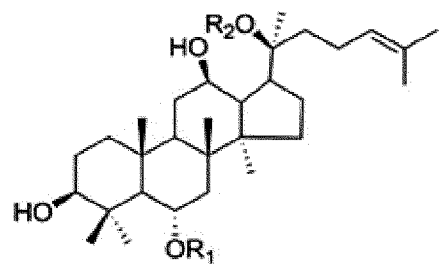
[화학식 3]



상기 식에서,

 R_1 은 H-, Glu- 또는 Glu-Glu-이며, R_2 는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 또는 Araf-Glu-이며,

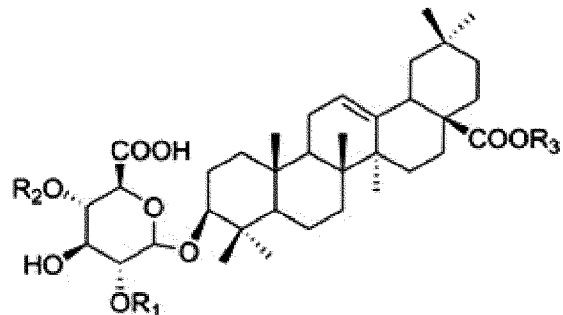
[화학식 4]



상기 식에서,

 R_1 이 H-, Glu-, Rha-Glu- 또는 Xyl-Glu이며, R_2 는 H- 또는 Glu-이며,

[화학식 5]

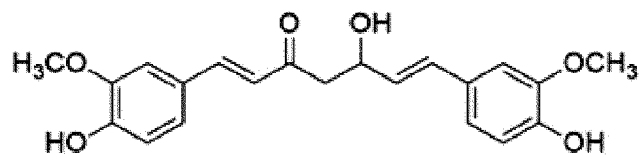
상기 식에서, R_1 및 R_3 는 Glu-이며, R_2 는 H-이며,

이때, 상기 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는 α -L-rhamnopyranosyl이다.

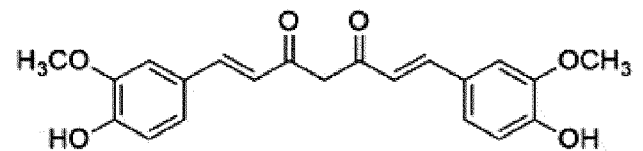
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 커큐민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 0.03%(w/v) 내지 0.4%(w/v)로 포함된 것인, 약학적 제형.
- [청구항 15] 제13항에 있어서,
상기 진세노사이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 0.01%(w/v) 내지 0.2%(w/v)로 포함된 것인, 약학적 제형.
- [청구항 16] 제13항에 있어서,
상기 약학 조성물은 설파살라진(sulfasalazine), 메살라진(5-aminosalicylic acid, 5-ASA), 수크랄페이트(sucralfate), 펜토산 폴리설페이트(pentosan polysulfate, PPS), 부티르산(butyric acid), 프레드니솔론(prednisolone), 아자티오프린(azathioprine), 토파시티닙(tofacitinib), 루스코게닌(ruscogenin) 및 펜톡시필린(pentoxifylline)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 것인, 약제학적 제형.
- [청구항 17] 제13항에 있어서,
상기 제형은 방부제 또는 착향제를 추가로 포함하는 것인, 약제학적 제형.
- [청구항 18] 제13항에 있어서,
상기 제형은 수용성인 하이드로겔(hydrogel)인 것인, 약학적 제형.
- [청구항 19] 제13항에 있어서,
상기 겔화 중합체는 카보폴(carbopol)를 포함하는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 20] 제19항에 있어서,
상기 카보폴은 0.5%(w/v) 내지 2%(w/v)의 농도로 포함되는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
상기 카보폴은 2%(w/v)의 농도로 포함되는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 22] 제13항에 있어서,
상기 겔화 중합체는 히알루론산 및/또는 알기네이트를 추가로 포함하는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 23] 제22항에 있어서,
상기 히알루론산은 0.1%(w/v) 내지 1%(w/v)의 농도로 포함되어 있는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 24] 제23항에 있어서,
상기 히알루론산은 0.5%(w/v)의 농도로 포함되어 있는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 25] 제22항에 있어서,
상기 알기네이트는 0.1 내지 1%(w/v)의 농도로 포함되어 있는 것인, 약학적 제형.

- [청구항 26] 제25항에 있어서,
상기 알기네이트는 0.5%(w/v)의 농도로 포함되어 있는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 27] 제13항에 있어서,
상기 제형은 비경구 경로에 의해 투여되는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 28] 제27항에 있어서,
상기 제형은 국소 경로에 의해 투여되는 것인, 약학적 제형.
- [청구항 29] 제13항에 있어서,
상기 제형은 염증성 장질환 예방 또는 치료를 위한 것인, 약제학적 제형.
- [청구항 30] 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin); 및
하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside);를 유효성분으로 포함하는 방사선 유발
손상에 대한 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

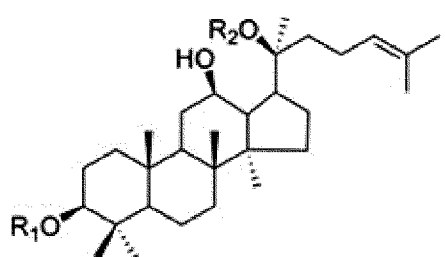
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]

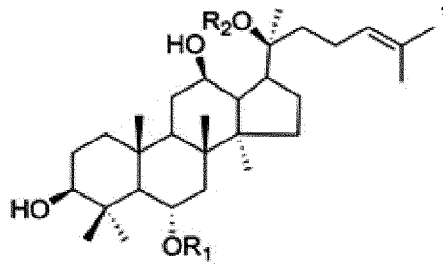


상기 식에서,

R₁은 H-, Glu- 또는 Glu-Glu-이며,

R₂는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 또는 Araf-Glu-이며,

[화학식 4]

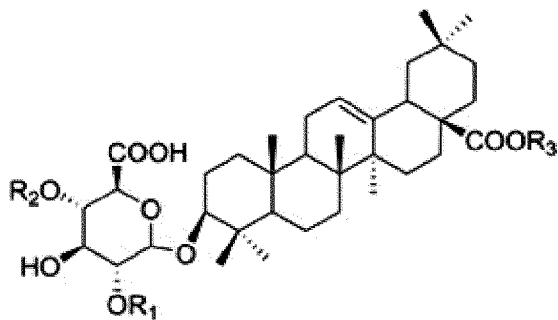


상기 식에서,

R₁이 H-, Glu-, Rha-Glu- 또는 Xyl-Glu이며,

R₂는 H- 또는 Glu-이며,

[화학식 5]



상기 식에서, R₁ 및 R₃는 Glu-이며, R₂는 H-이며,

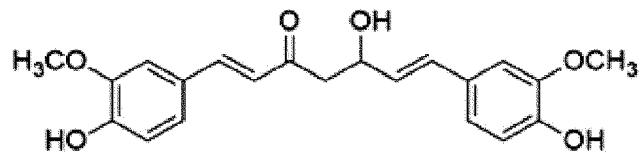
이때, 상기 Glu는 β-D-glucopyranosyl이고, Arap는 α-L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α-L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β-D-xylopyranosyl이며, Rha는 α-L-rhamnopyranosyl이다.

[청구항 31] 제30항에 있어서,

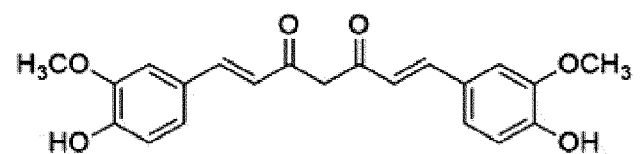
상기 건강기능식품 조성물은 부티르산을 추가로 포함하는 것인, 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

[청구항 32] 하기 화학식 1 또는 화학식 2의 구조를 갖는 커큐민(curcumin); 및
 하기 화학식 3, 화학식 4 및 화학식 5로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 진세노사이드(ginsenoside);를 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

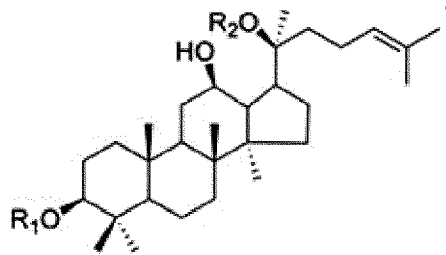
[화학식 1]



[화학식 2]



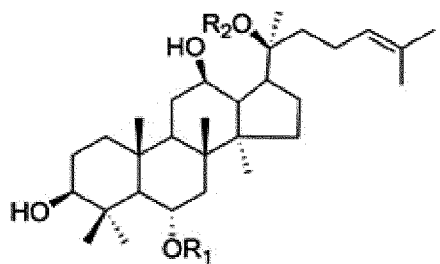
[화학식 3]



상기 식에서,

 R_1 은 H-, Glu- 또는 Glu-Glu-이며, R_2 는 H-, Glu-, Glu-Glu-, Arap-Glu- 또는 Araf-Glu-이며,

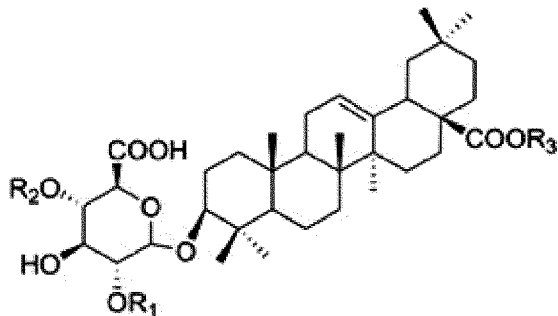
[화학식 4]



상기 식에서,

 R_1 이 H-, Glu-, Rha-Glu- 또는 Xyl-Glu이며, R_2 는 H- 또는 Glu-이며,

[화학식 5]

상기 식에서, R_1 및 R_3 는 Glu-이며, R_2 는 H-이며,

이때, 상기 Glu는 β -D-glucopyranosyl이고, Arap는 α -L-arabinopyranosyl이고, Araf는 α -L-arabinofuranosyl이고, Xyl는 β -D-xylopyranosyl이며, Rha는 α -L-rhamnopyranosyl이다.

[청구항 33]

제32항에 있어서,

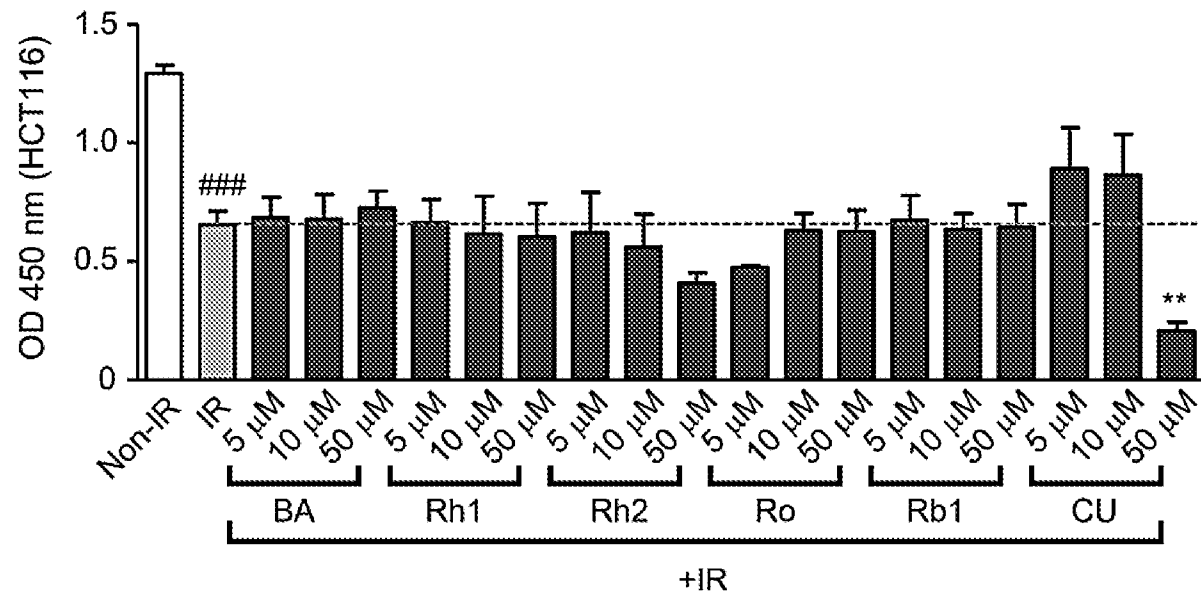
상기 건강기능식품 조성물은 부티르산을 추가로 포함하는 것인, 염증성 장질환 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

[청구항 34]

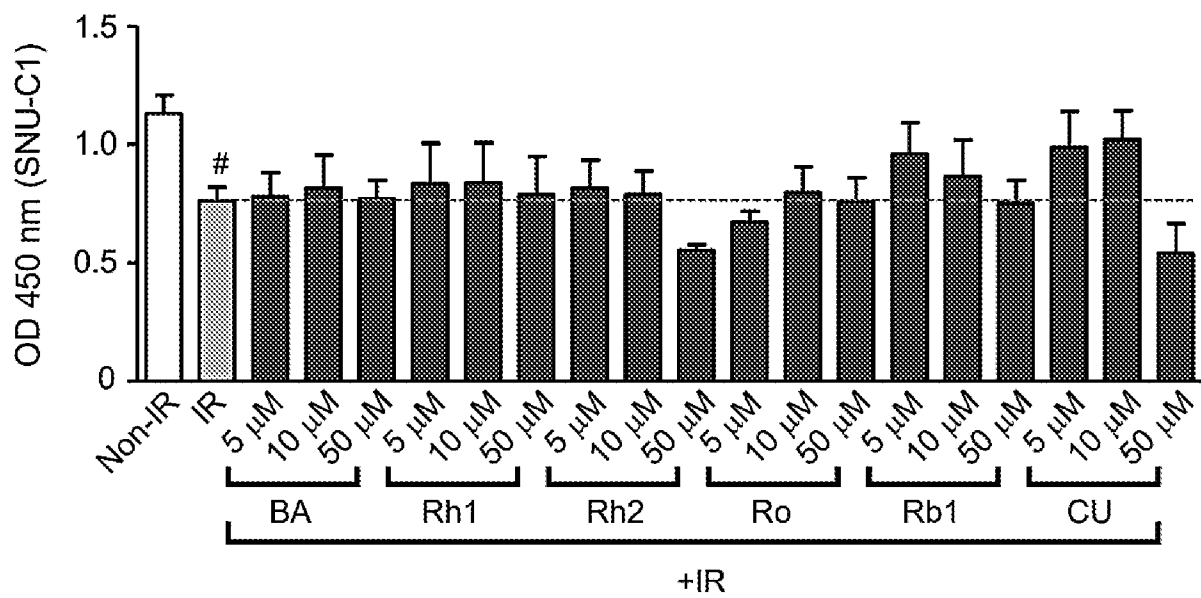
울금 추출물 또는 강황 추출물; 및

- 인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 약학 조성물.
- [청구항 35] 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및
인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 36] 제35항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 방사선 직장염(radiation proctitis), 방사선 장염, 방사선 직장구불창자염, 방사선 유발성 궤양, 방사선 괴사, 방사선 직장결장염으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상이 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 37] 제35항에 있어서,
상기 염증성 장질환은 장염, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 크론병(Chrohn's disease), 장형 베체트병(intestinal Bechet's disease), 출혈성 직장궤양, 및 회장낭염 중에서 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 염증성 장질환 예방 및 치료용 약학 조성물.
- [청구항 38] 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및
인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 39] 울금 추출물 또는 강황 추출물; 및
인삼 추출물 또는 홍삼 추출물;을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 40] 제1항 또는 제34항의 약학 조성물의 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화용 용도.
- [청구항 41] 제6항 또는 제35항의 약학 조성물의 염증성 장질환 예방 또는 치료용 용도.
- [청구항 42] 제1항 또는 제34항의 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방사선 유발 손상에 대한 보호 또는 완화 방법.
- [청구항 43] 제6항 또는 제35항의 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 44] 제13항의 약학적 제형의 방사선 유발 손상에 대한 완화 또는 개선용 또는 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한 용도.

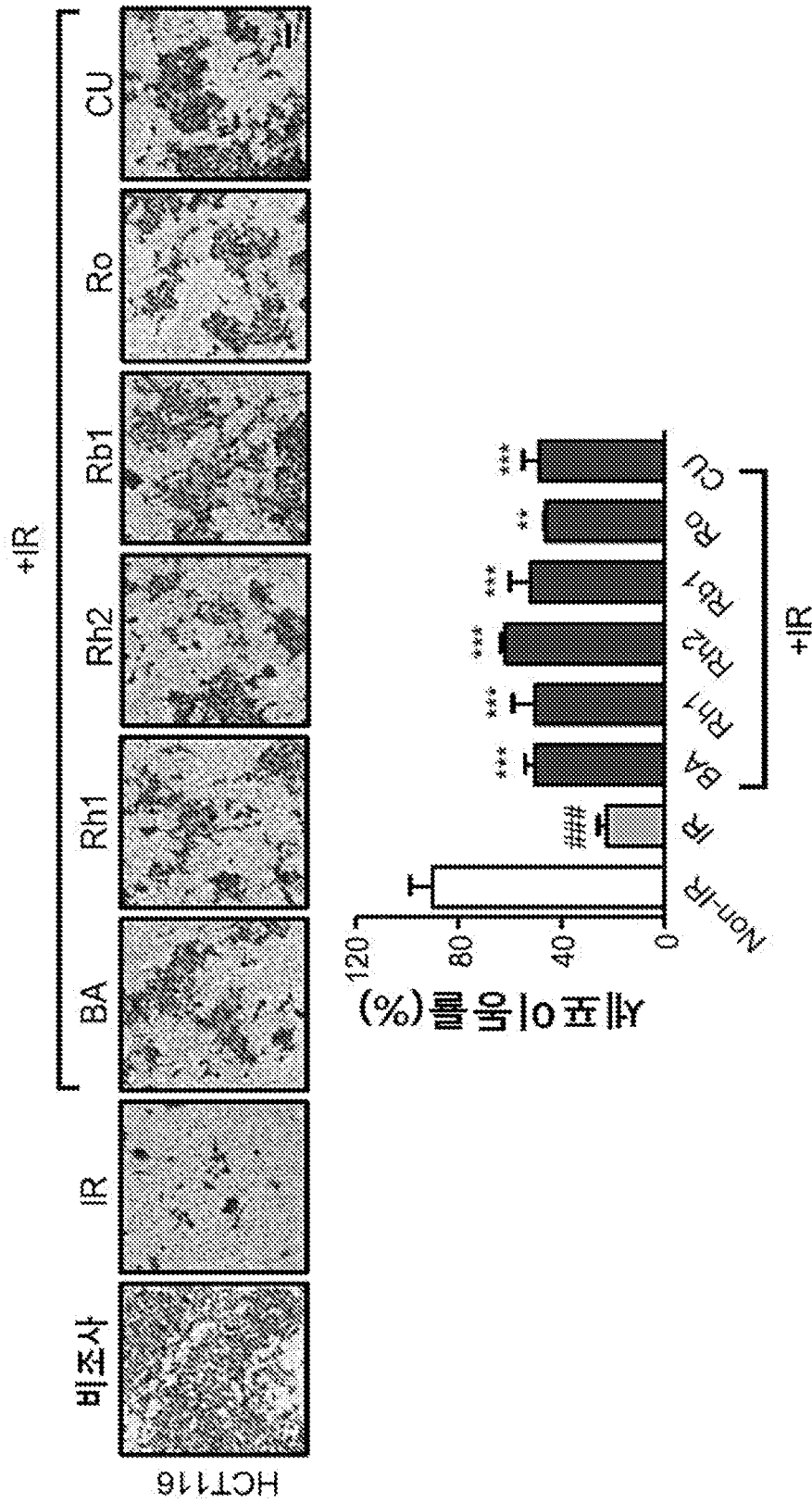
[도 1]



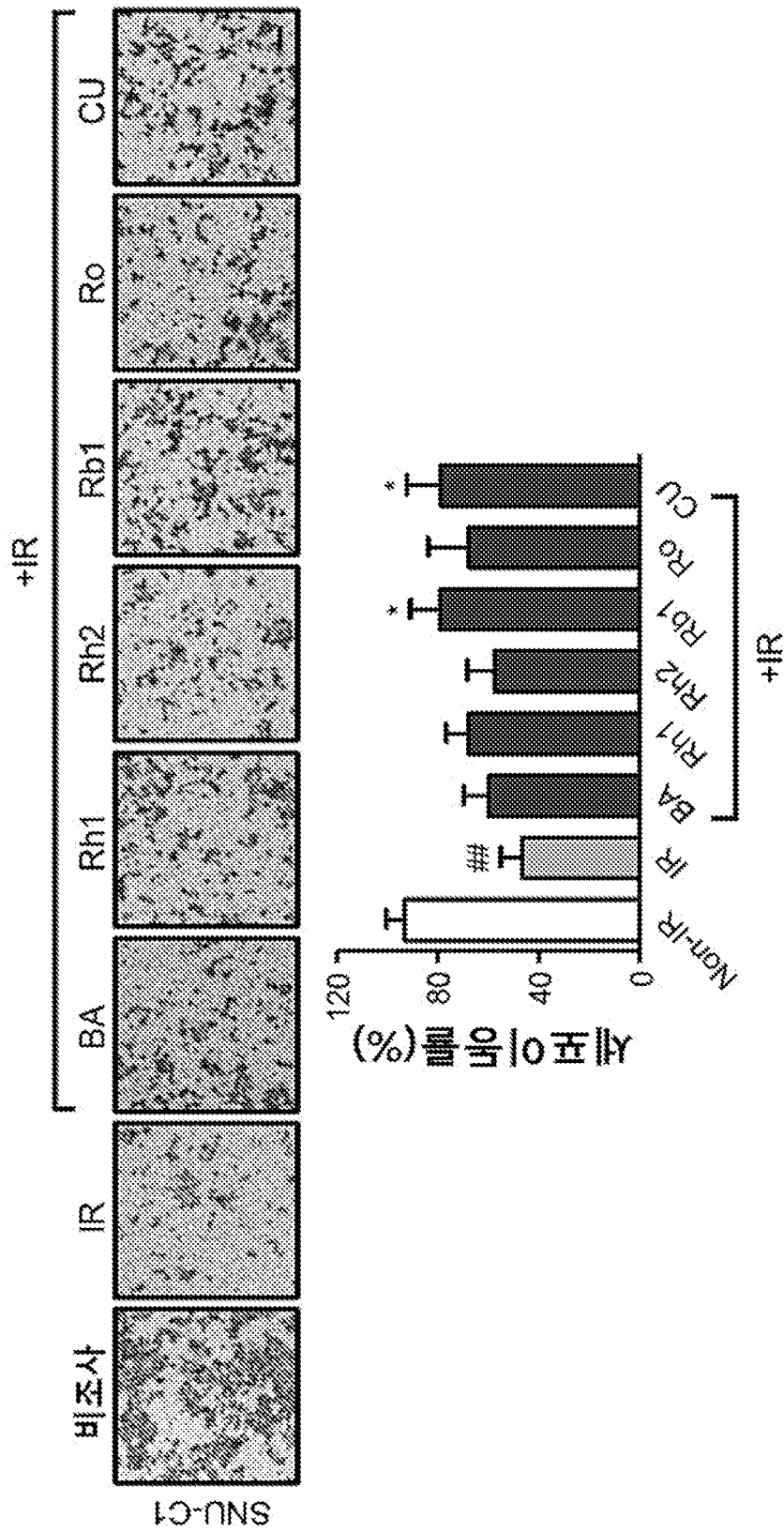
[도 2]



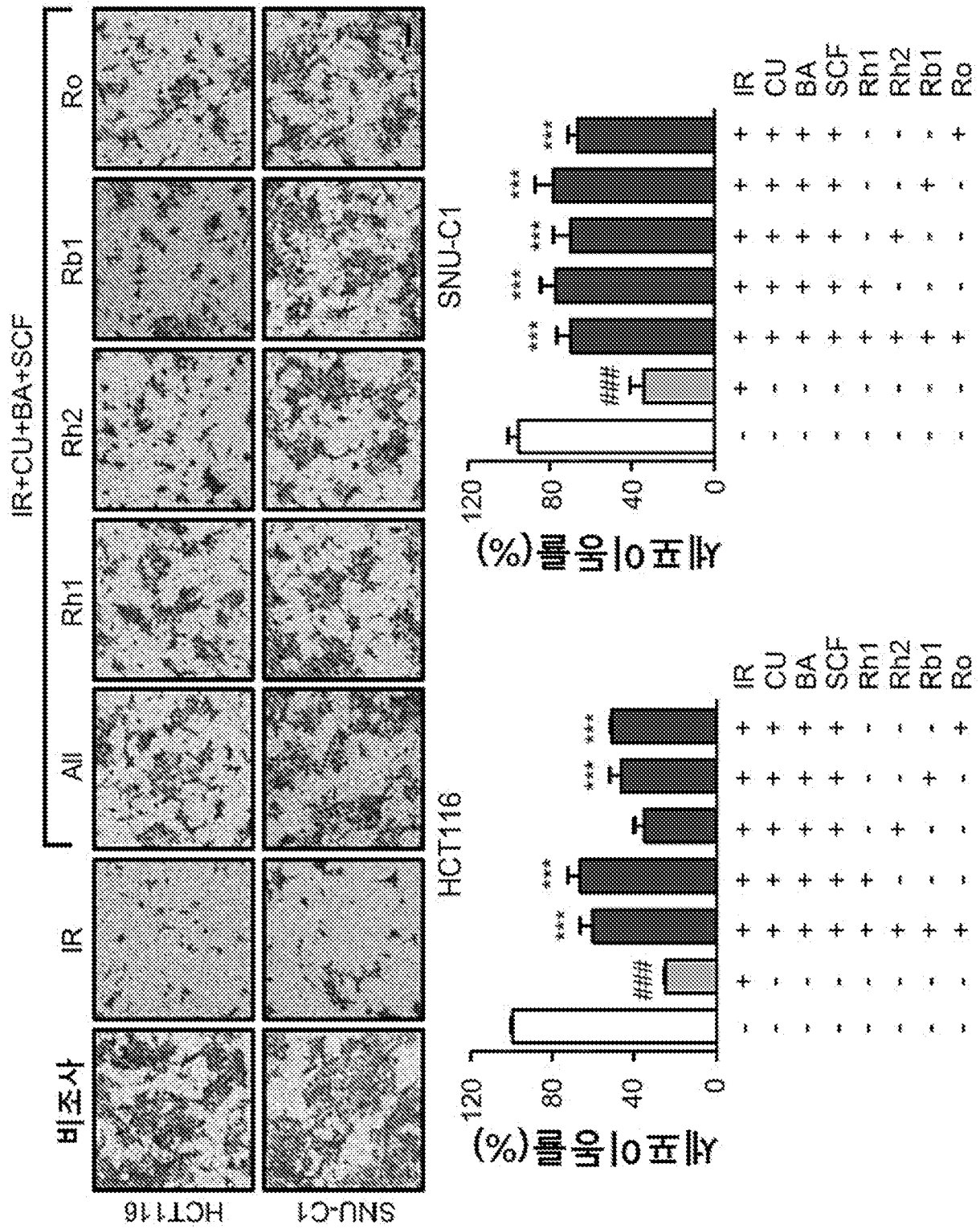
[도 3]



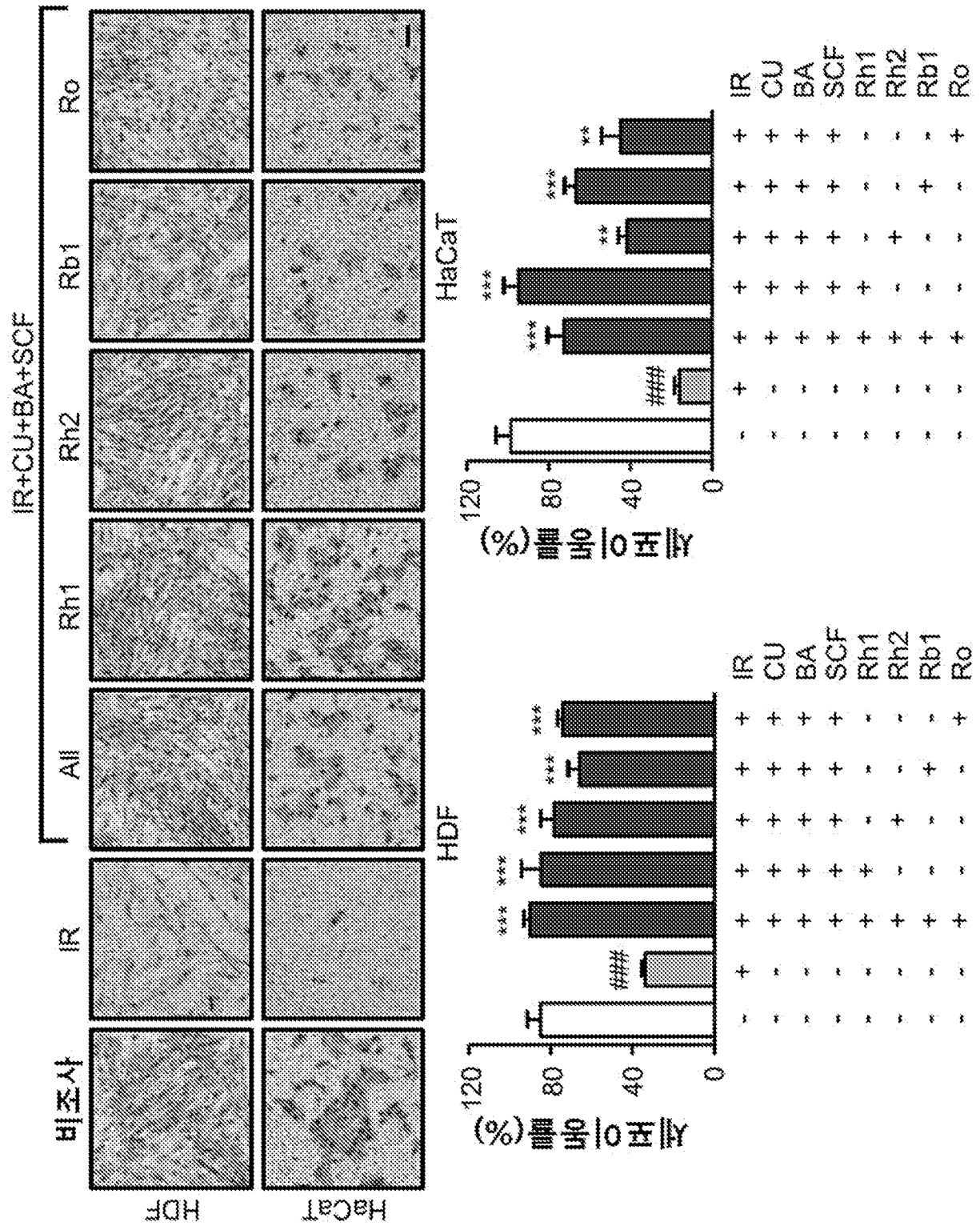
[도 4]



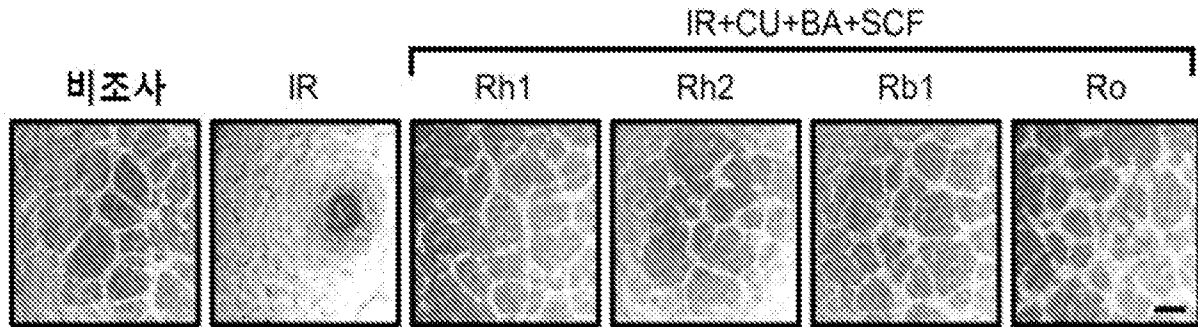
[도 5]



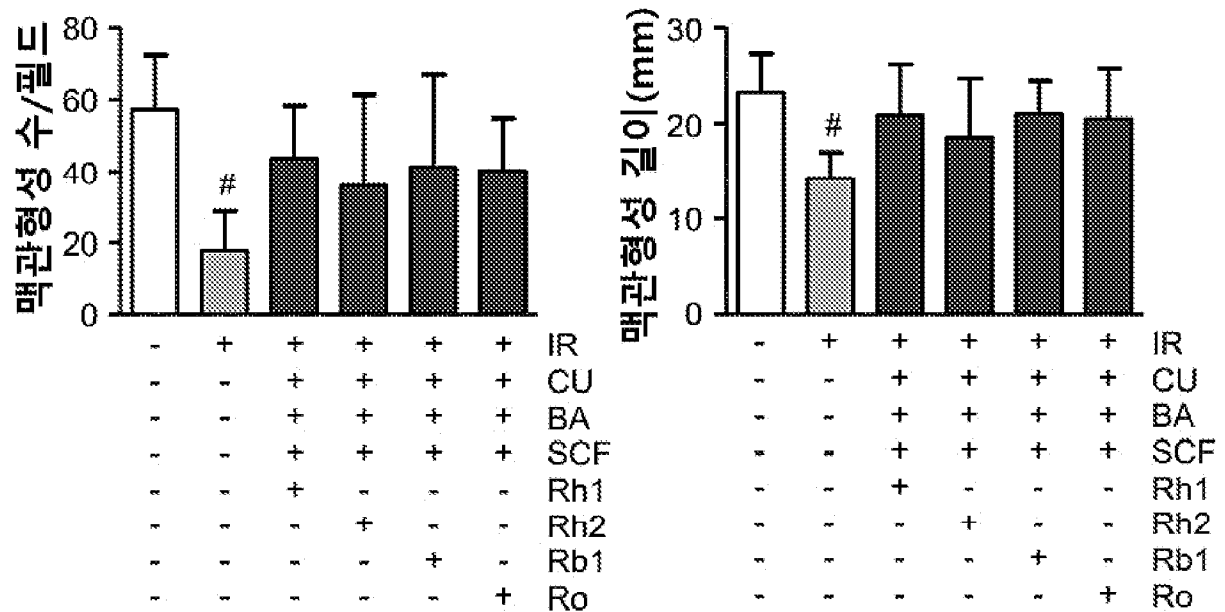
[도 6]



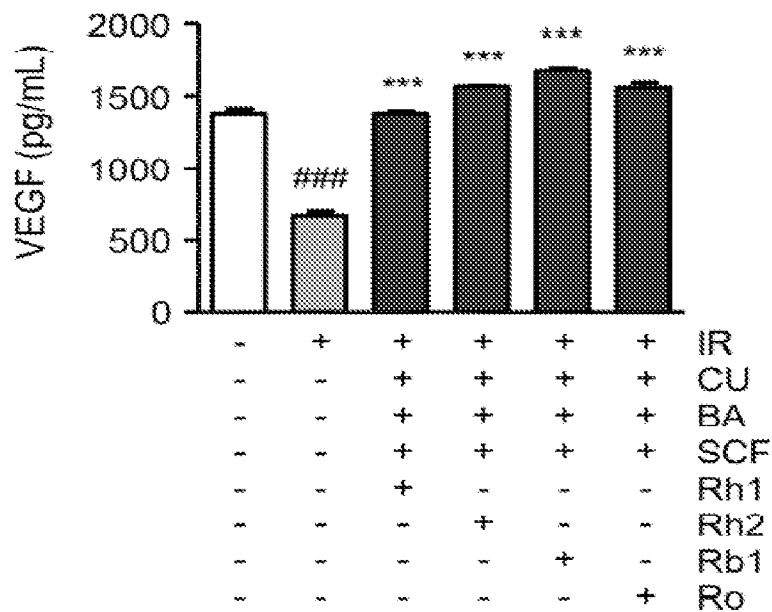
[도 7]



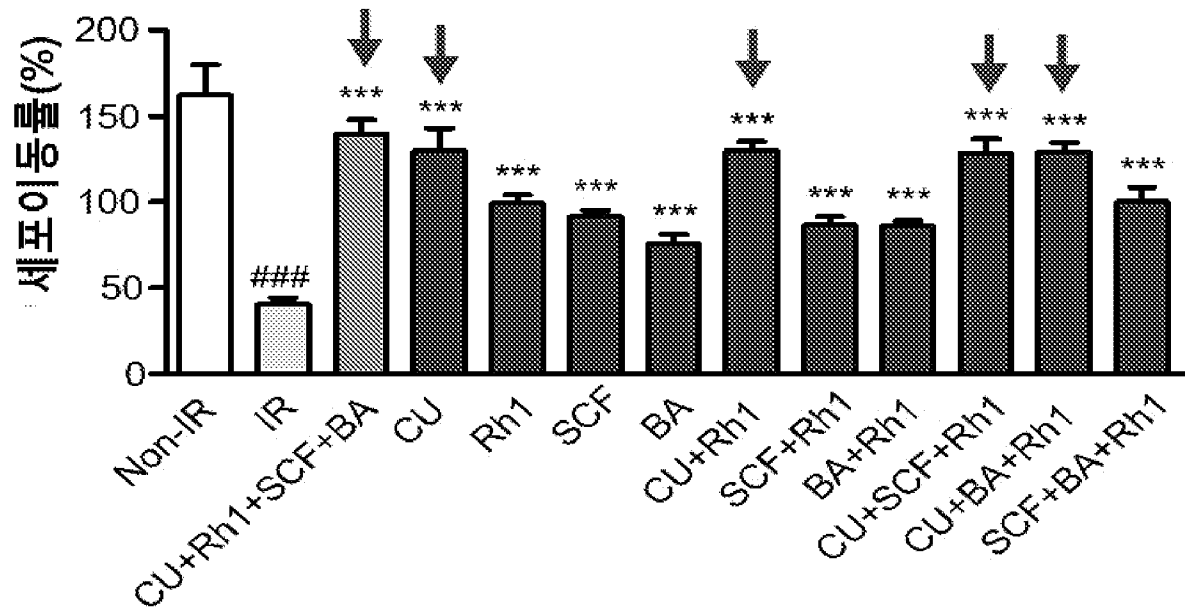
[도 8]



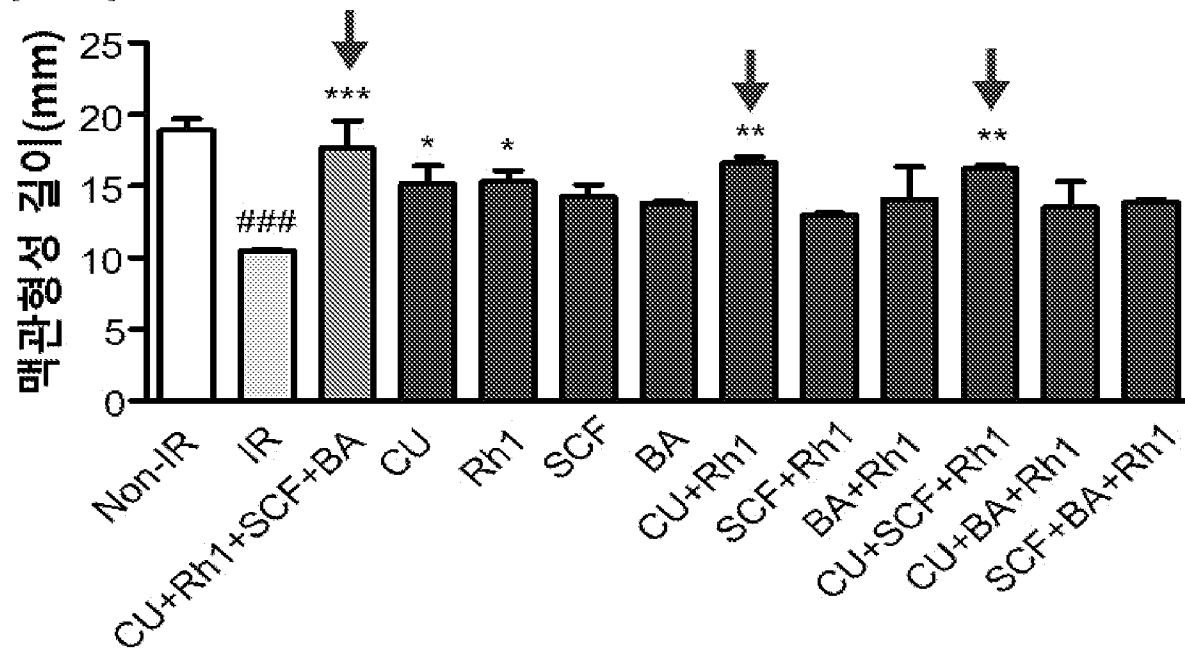
[도 9]



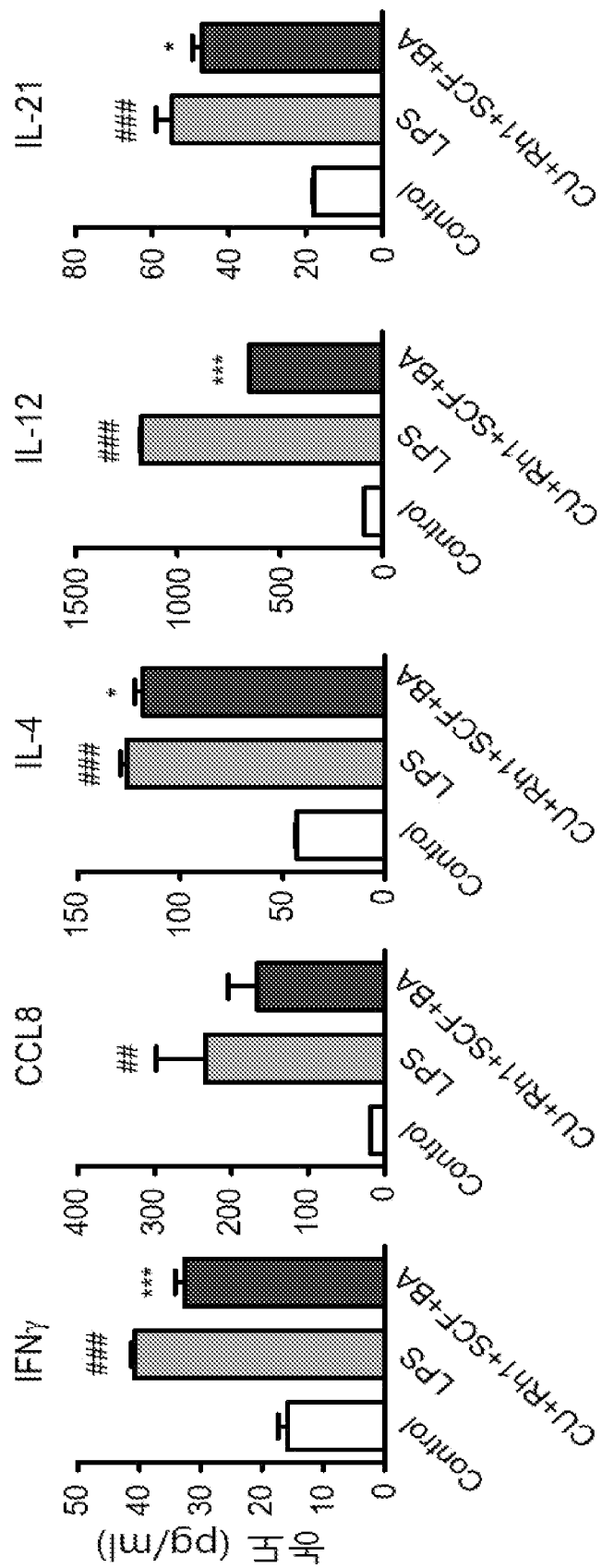
[도 10]



[도 11]



[도 12]



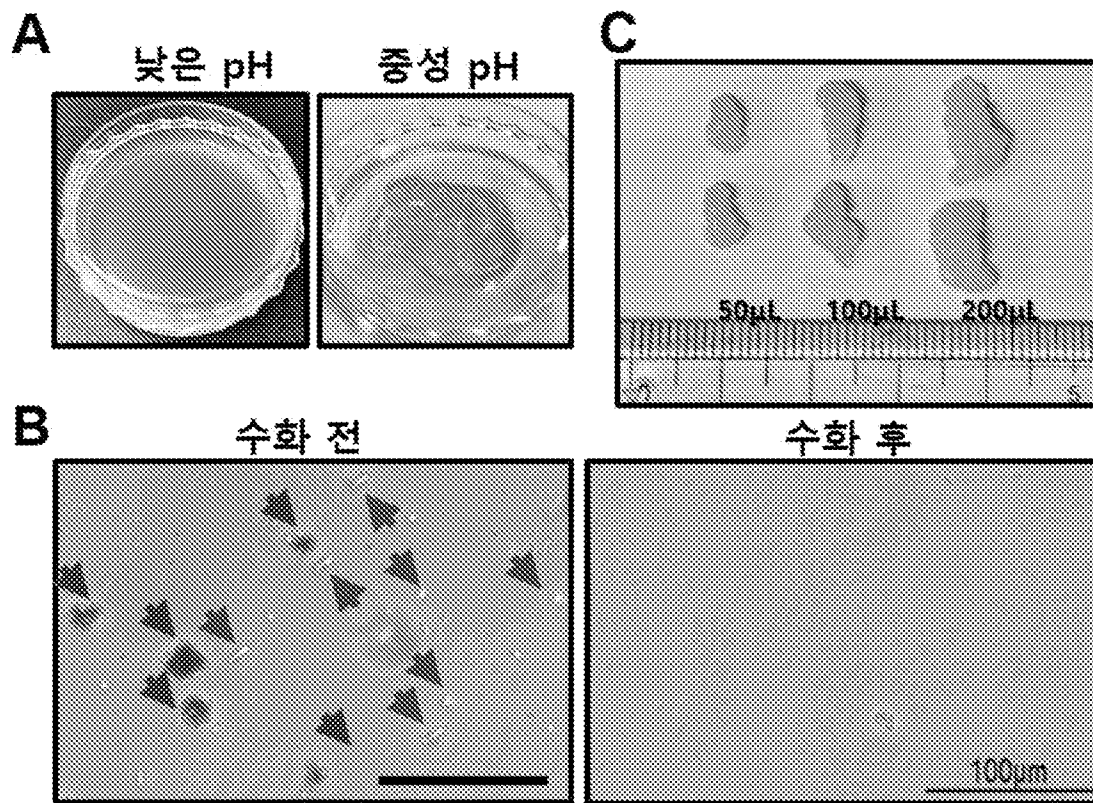
[도 13]

대조군			시험군		
이름	투여	IR	이름	투여	IR
비조사	X	X	CU+Rh1	Curcumin+Rh1	O
IR 단독	X	O	CU+Rh1+SCF	Curcumin+Rh1+ Sucralfate	O
Saline	Saline	O	SCF	Sucralfate	O
Vehicle	Vehicle	O	CU+Rh1+SCF+BA	Curcumin+Rh1+ Sucralfate+Butyric acid	O

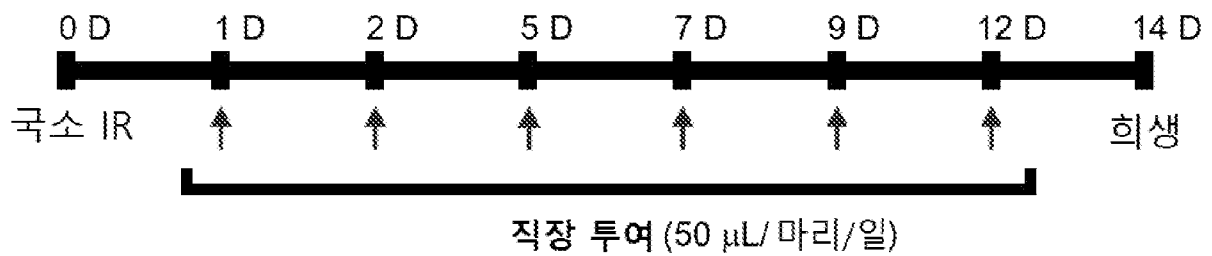
[도 14]

이름	약물	농도
CU+Rh1	curcumin	5 mM
	Rh1	1 mM
CU+Rh1+SCF	curcumin	5 mM
	Rh1	1 mM
	sucralfate	1 mM
SCF	sucralfate	1 mM
CU+Rh1+SCF+BA	curcumin	5 mM
	Rh1	1 mM
	sucralfate	1 mM
	butyric acid	1 mM

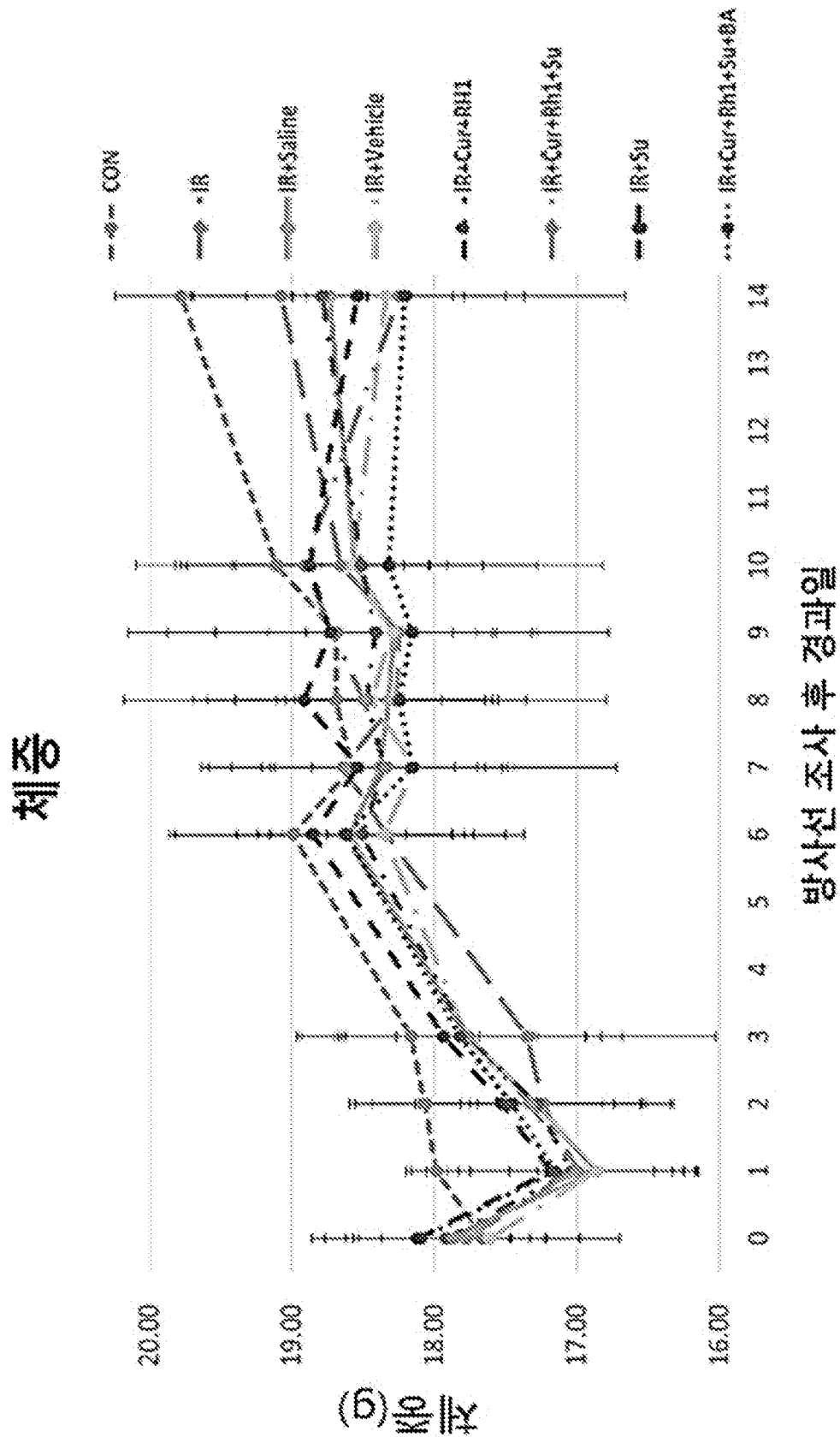
[도 15]



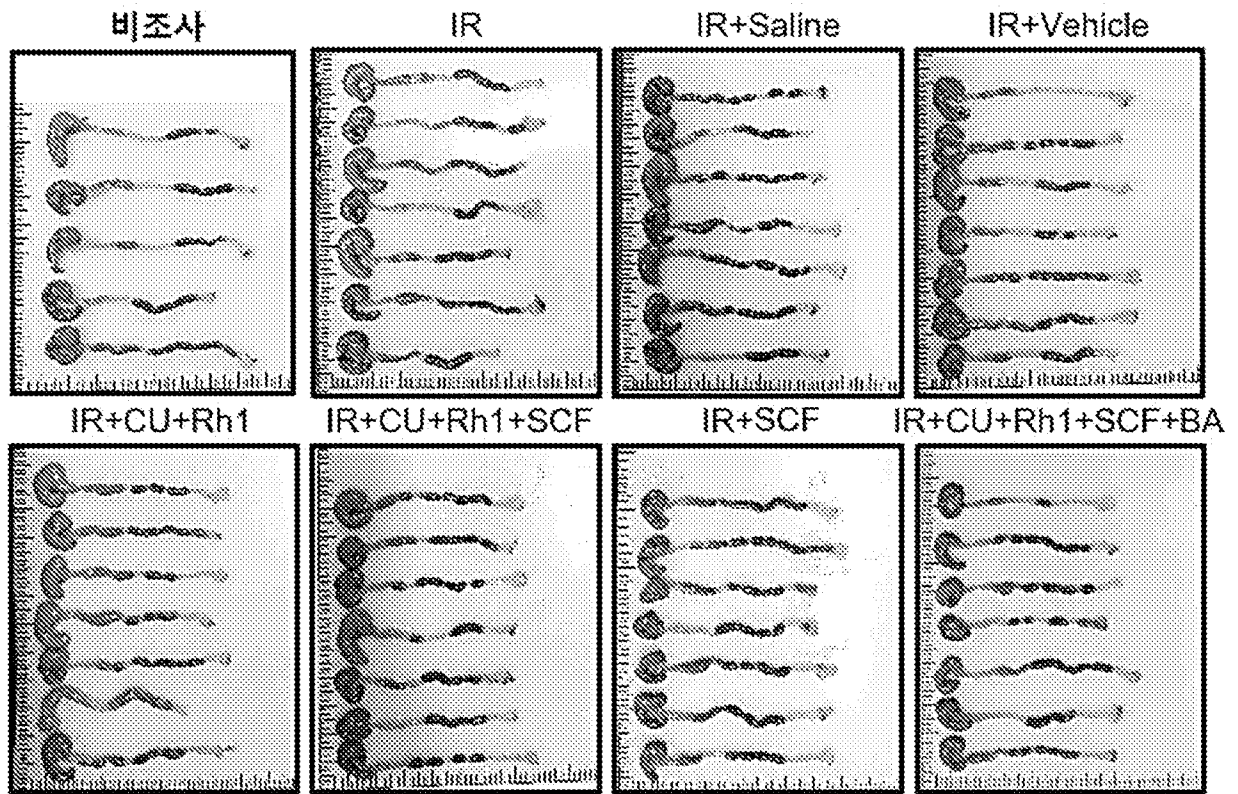
[도 16]



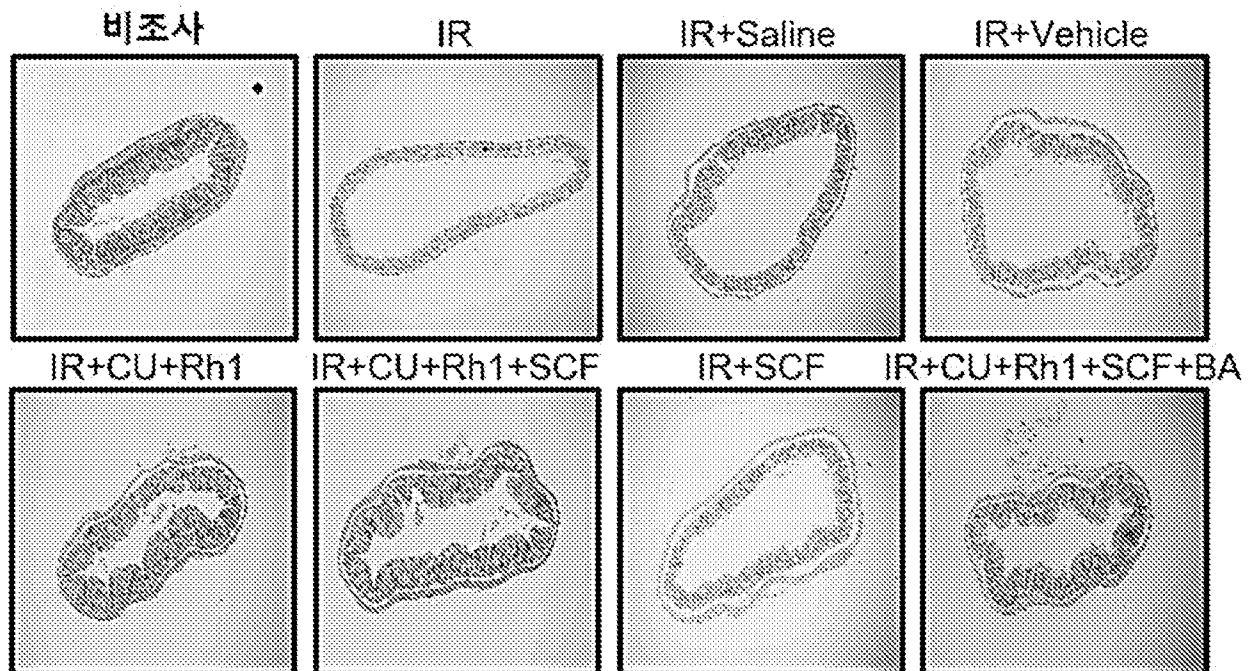
[도 17]



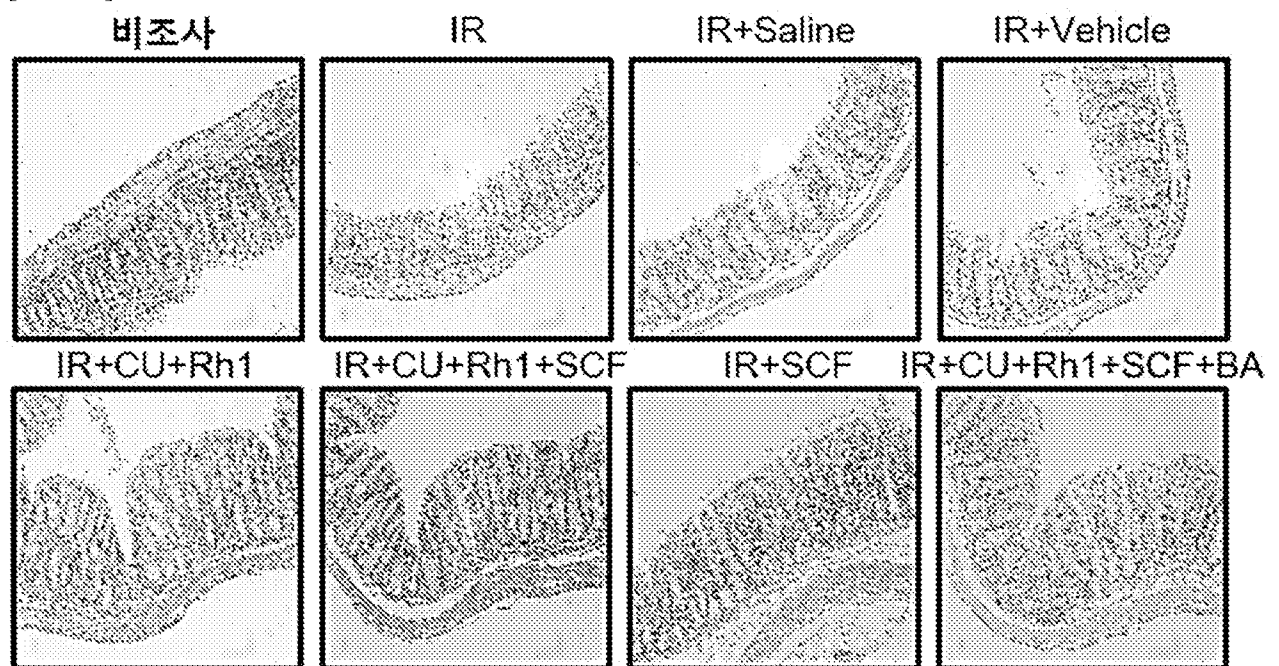
[도 18]



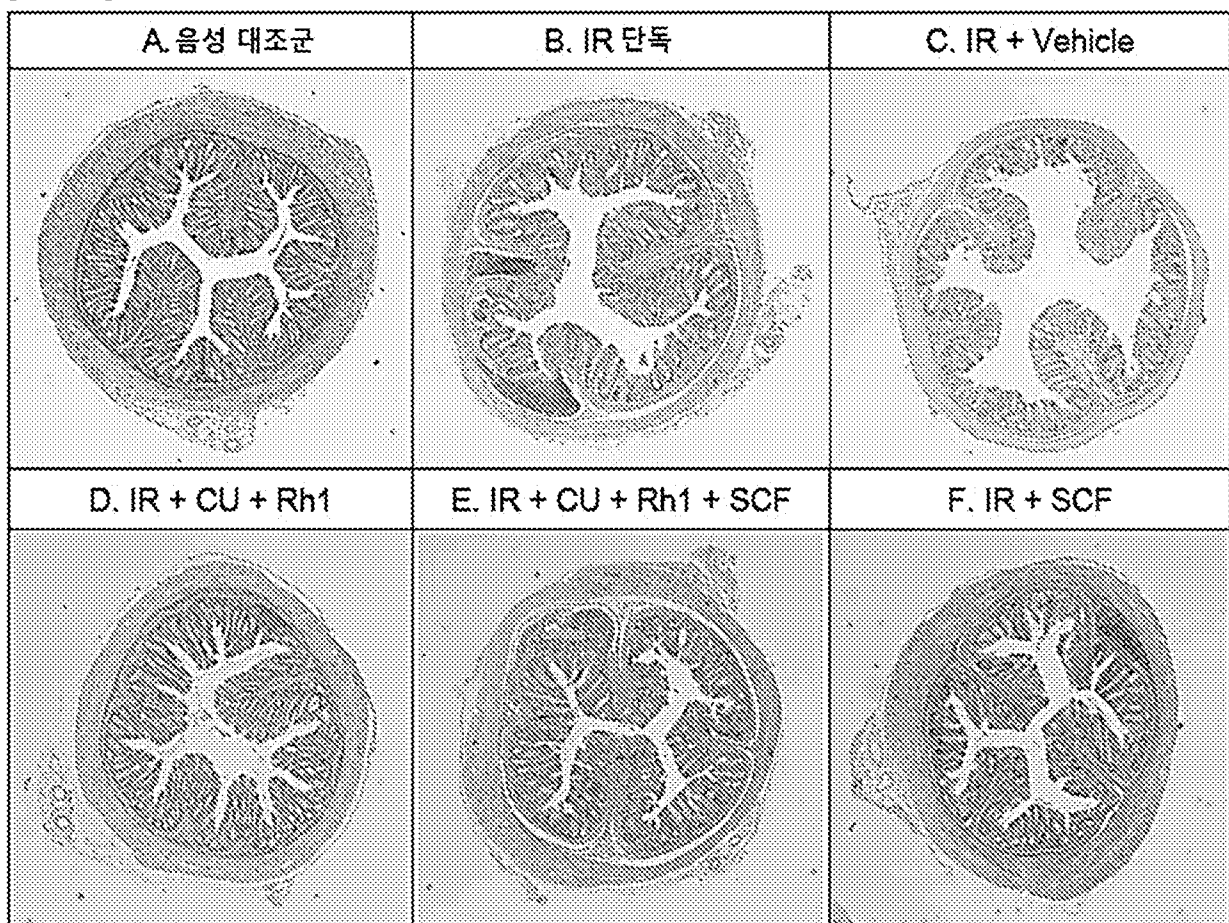
[도 19]



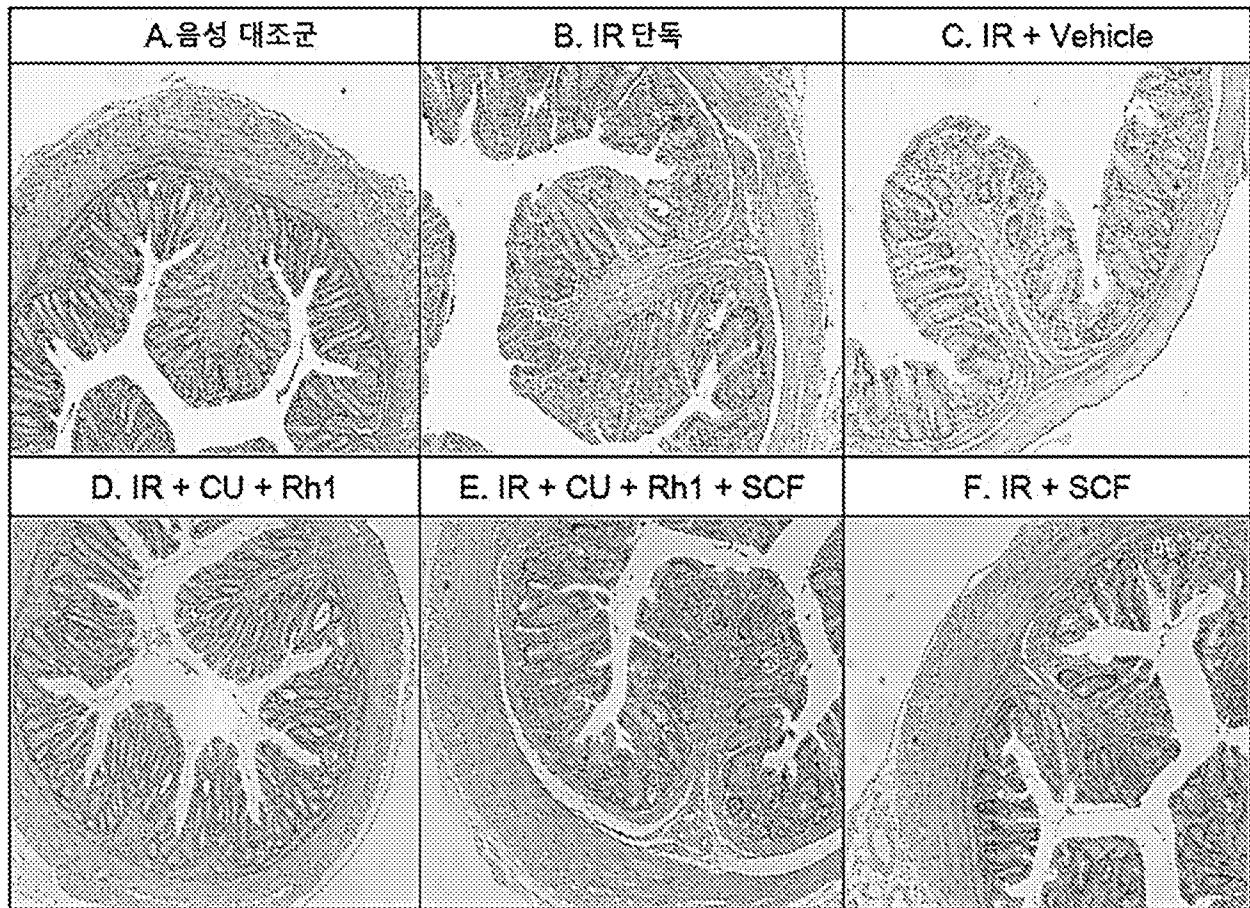
[도 20]



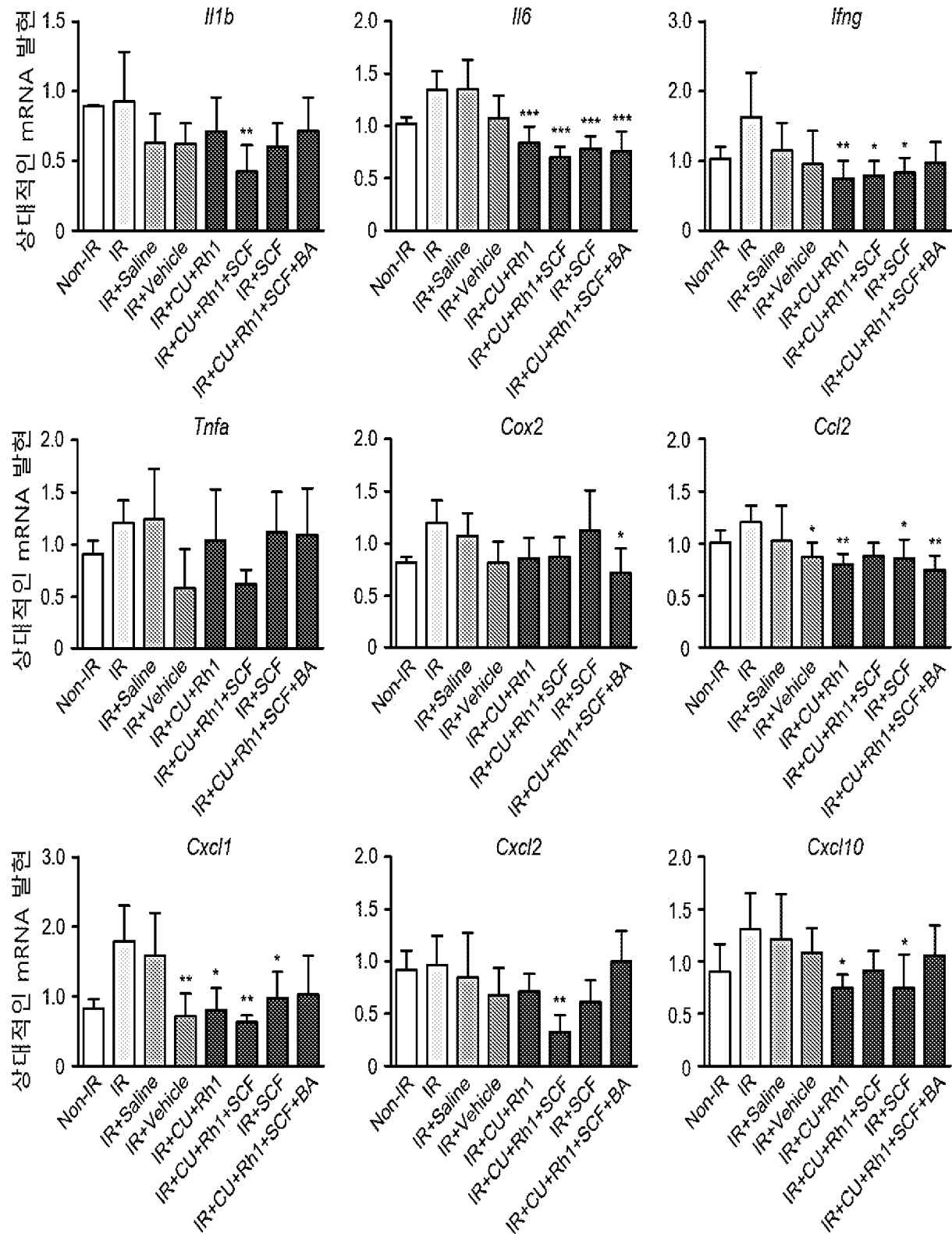
[도 21]



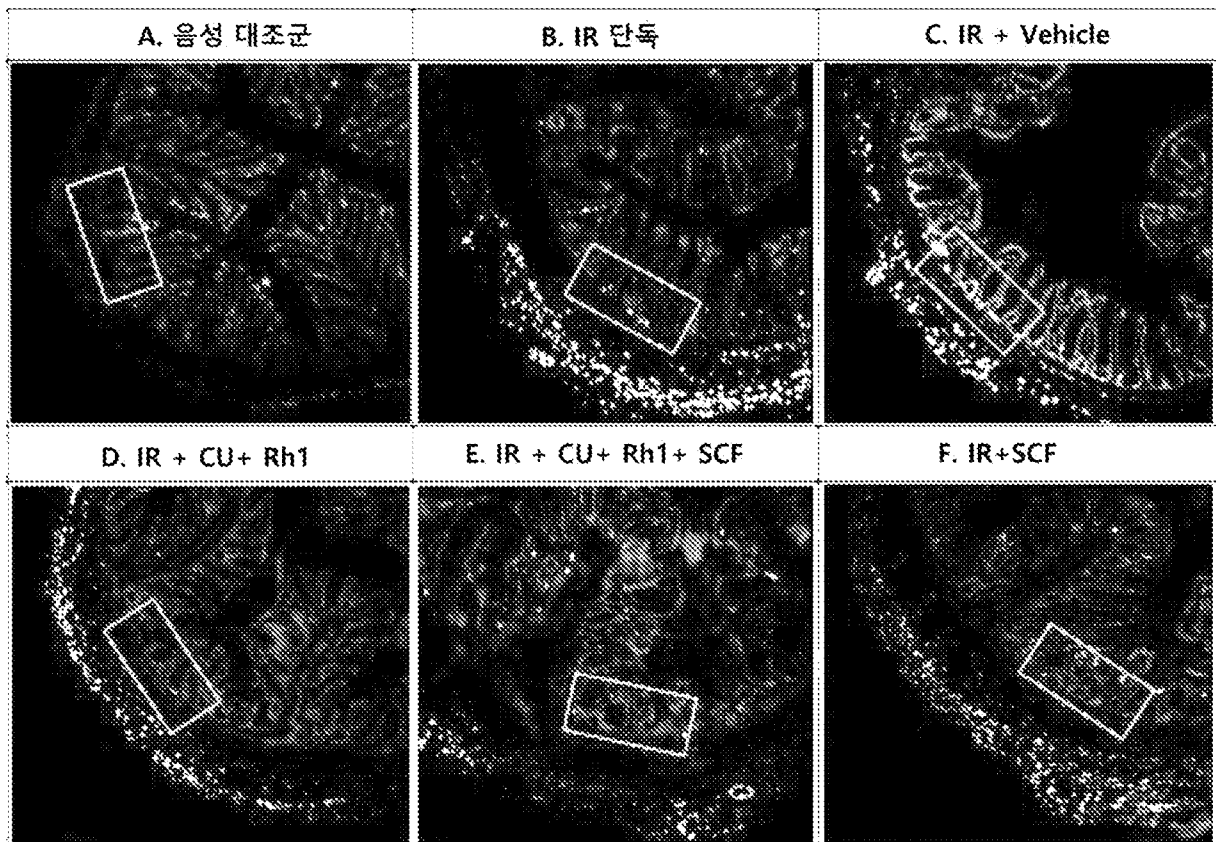
[도 22]



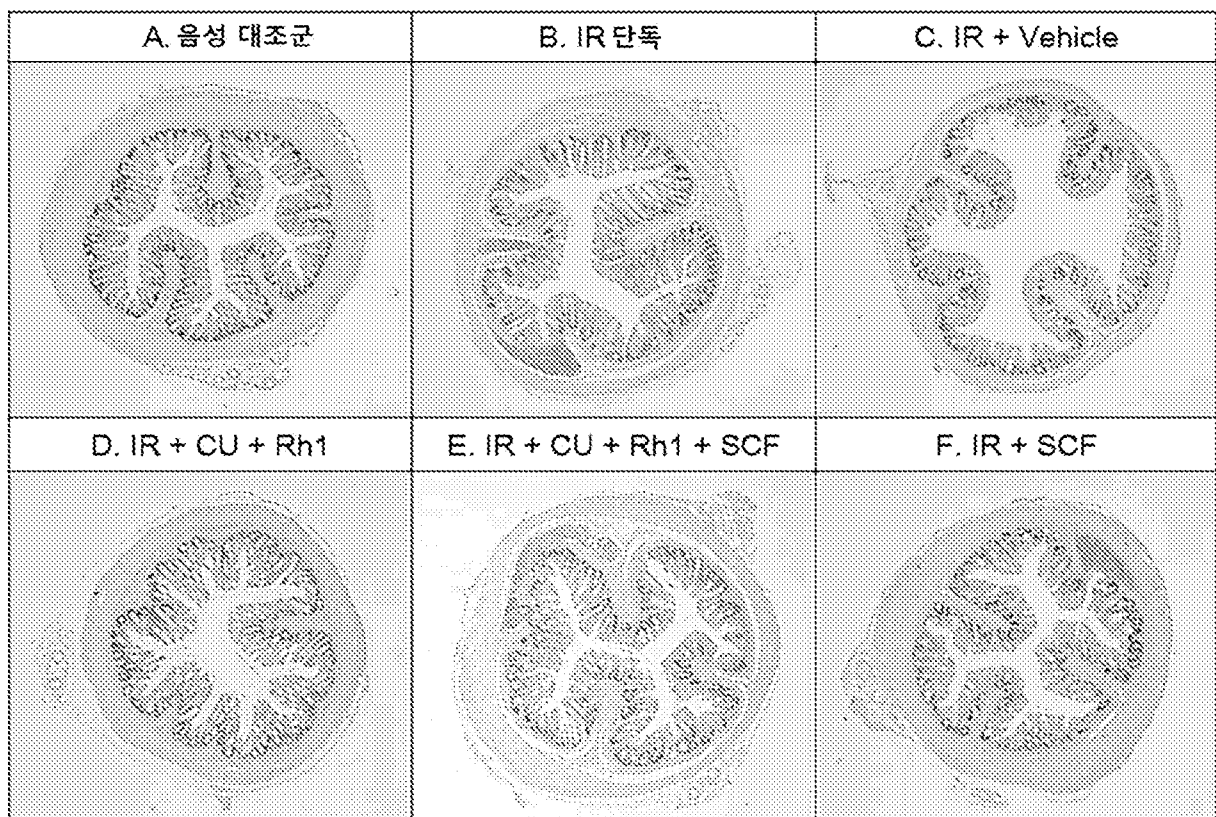
[도 23]



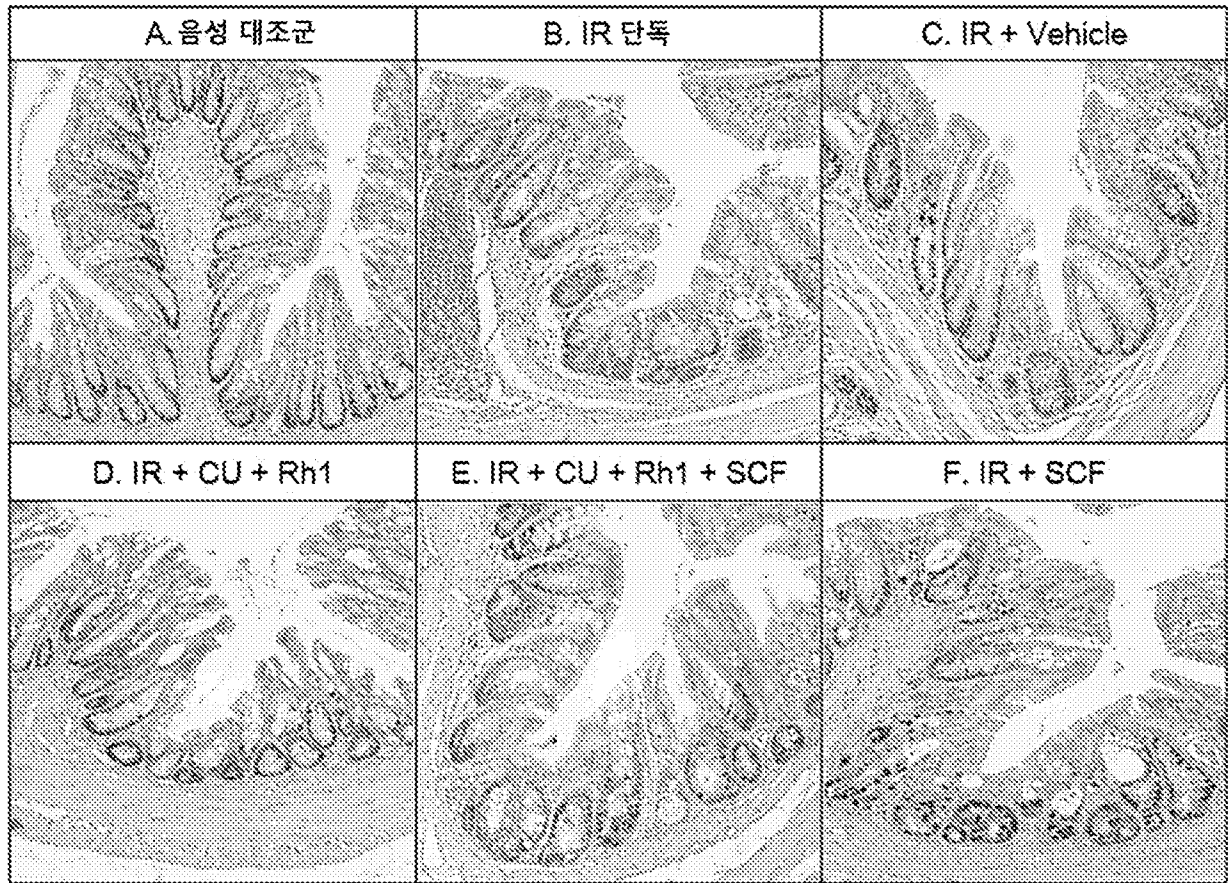
[도 24]



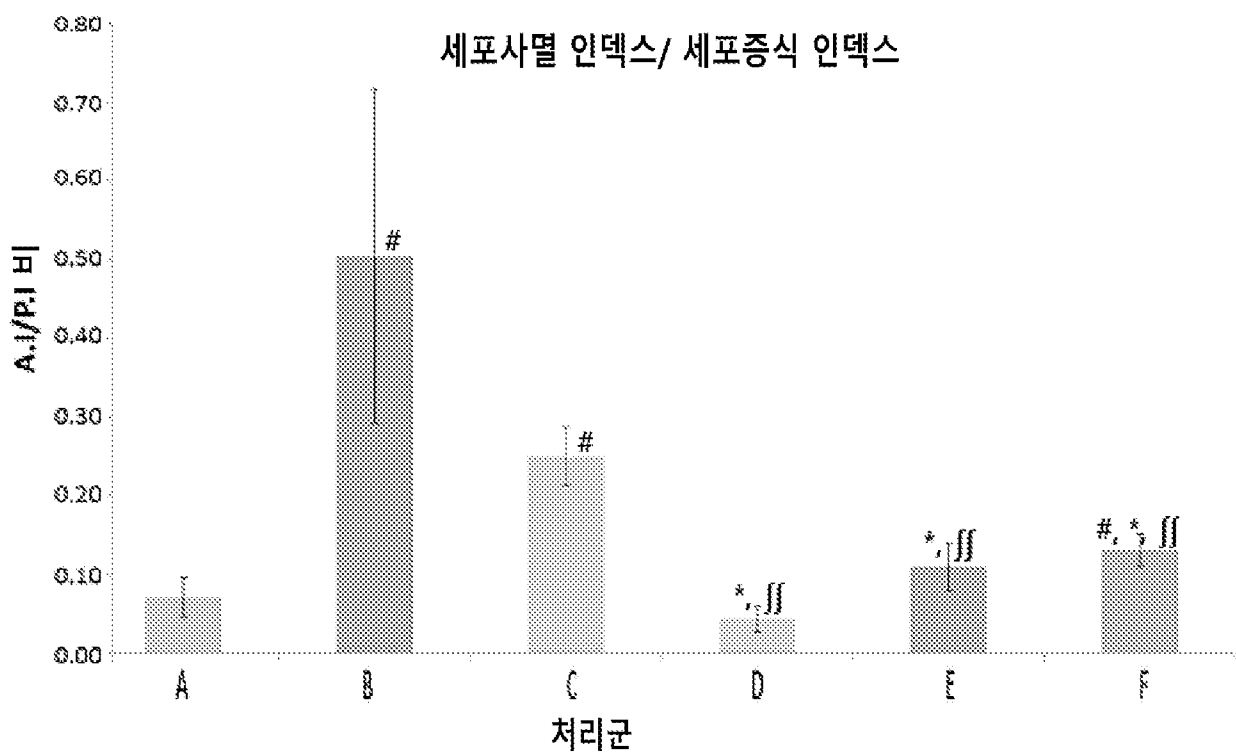
[도 25]



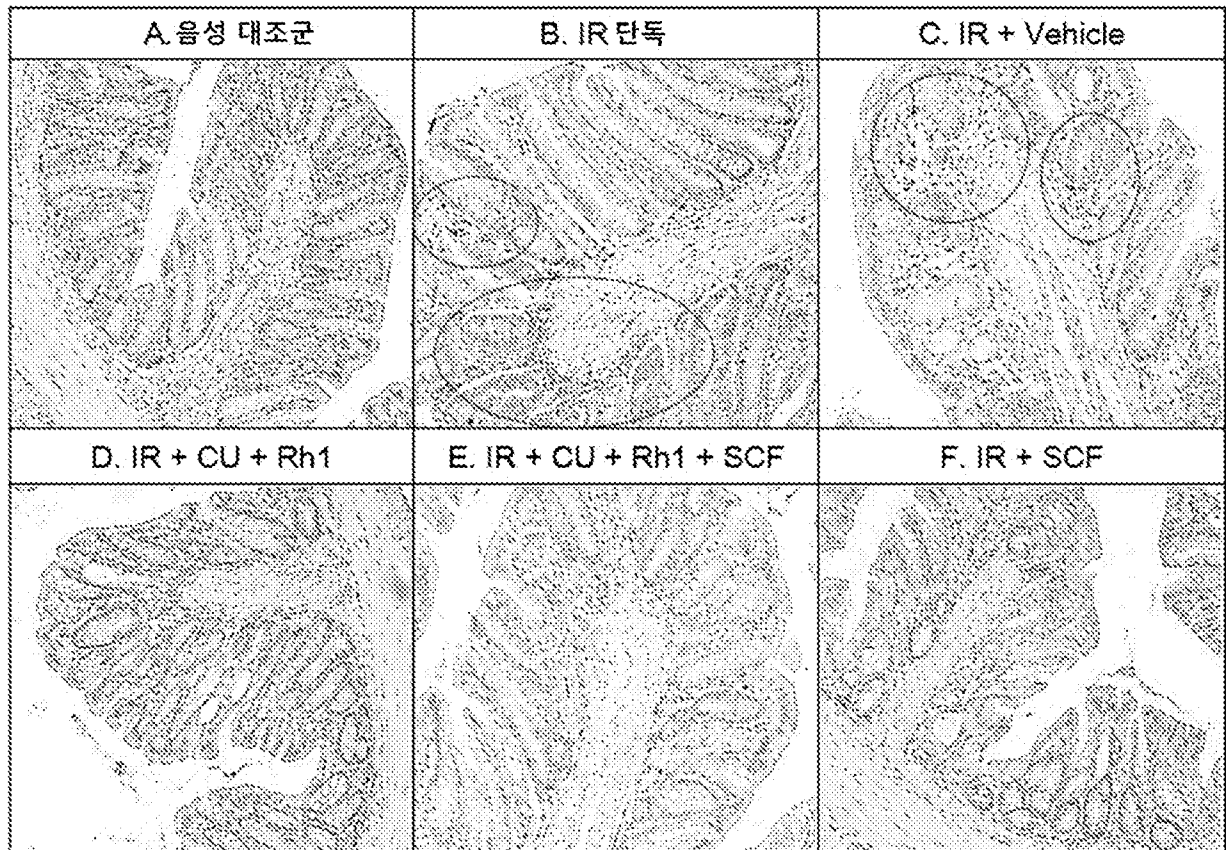
[도 26]



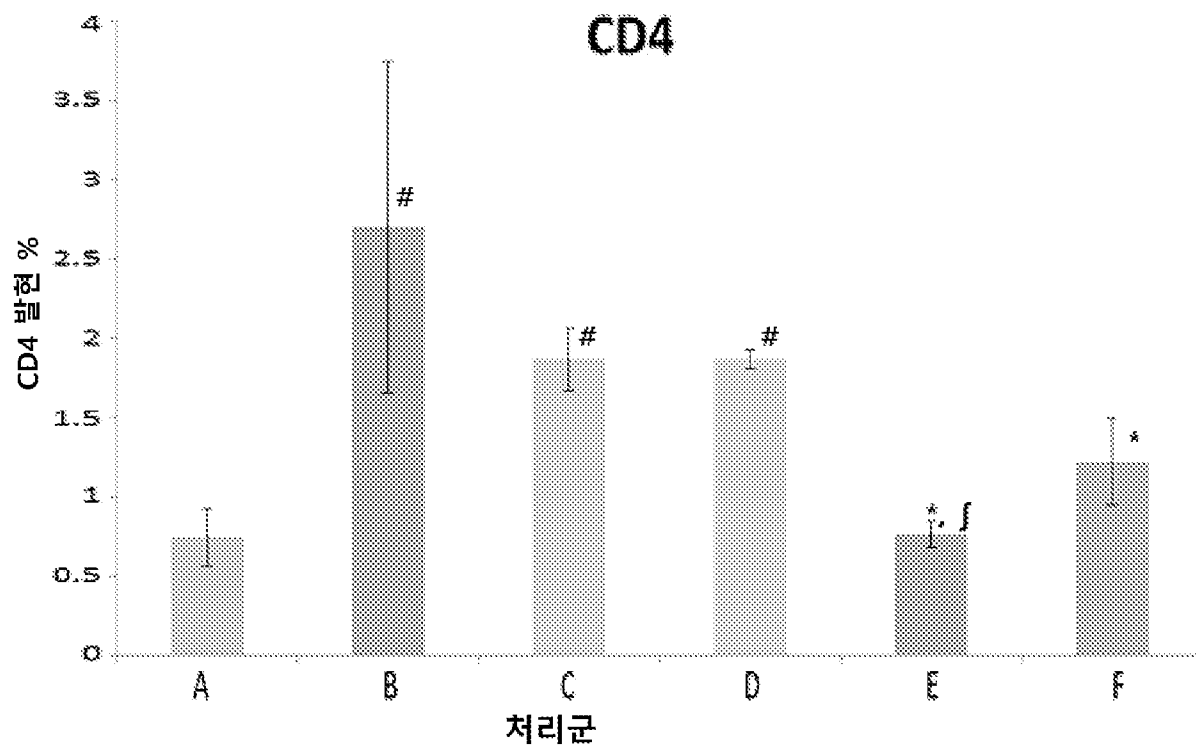
[도 27]



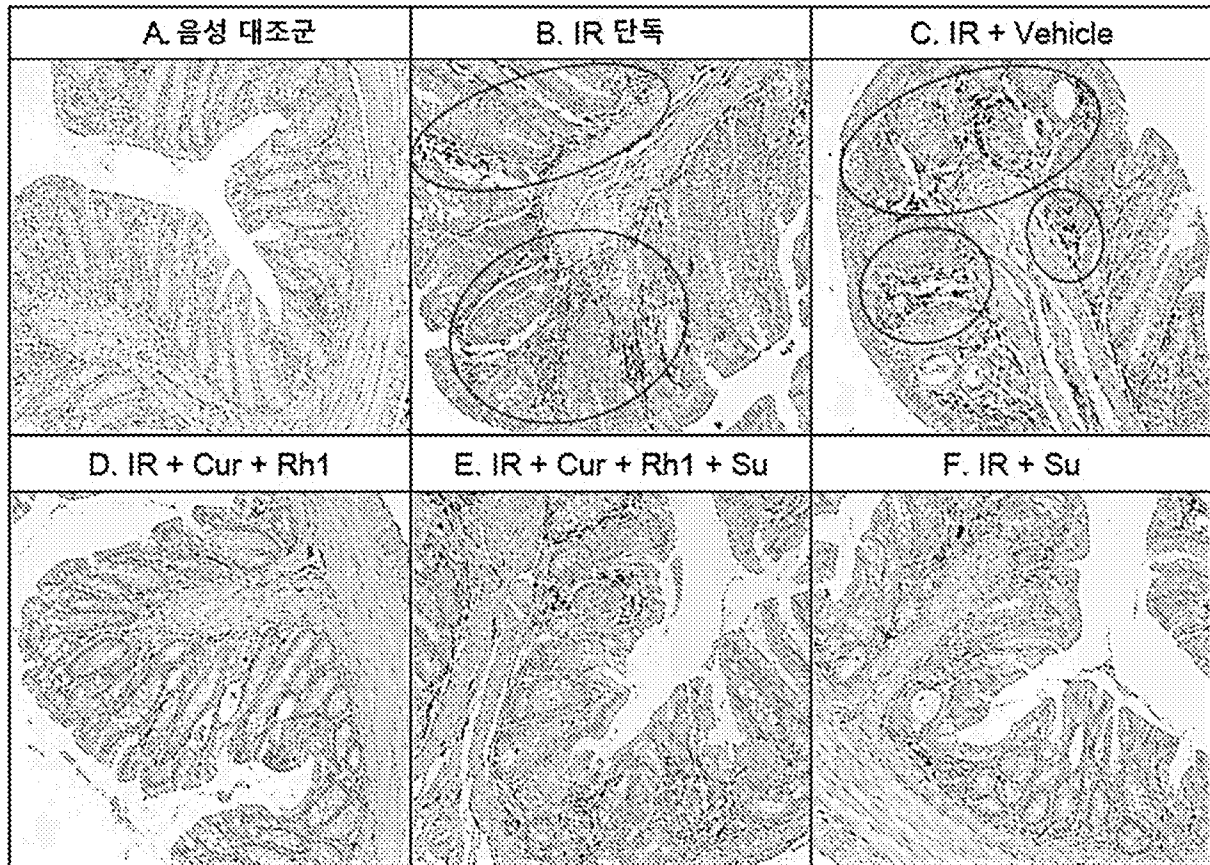
[도 28]



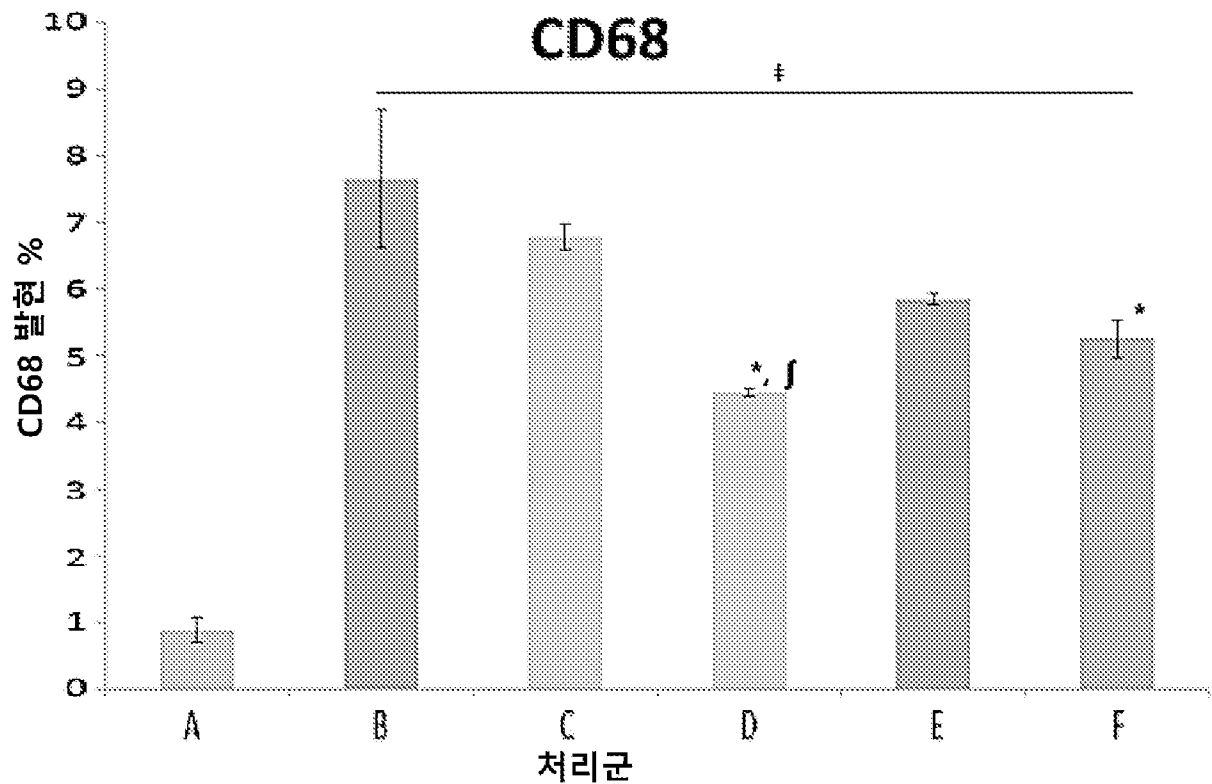
[도 29]



[도 30]



[도 31]



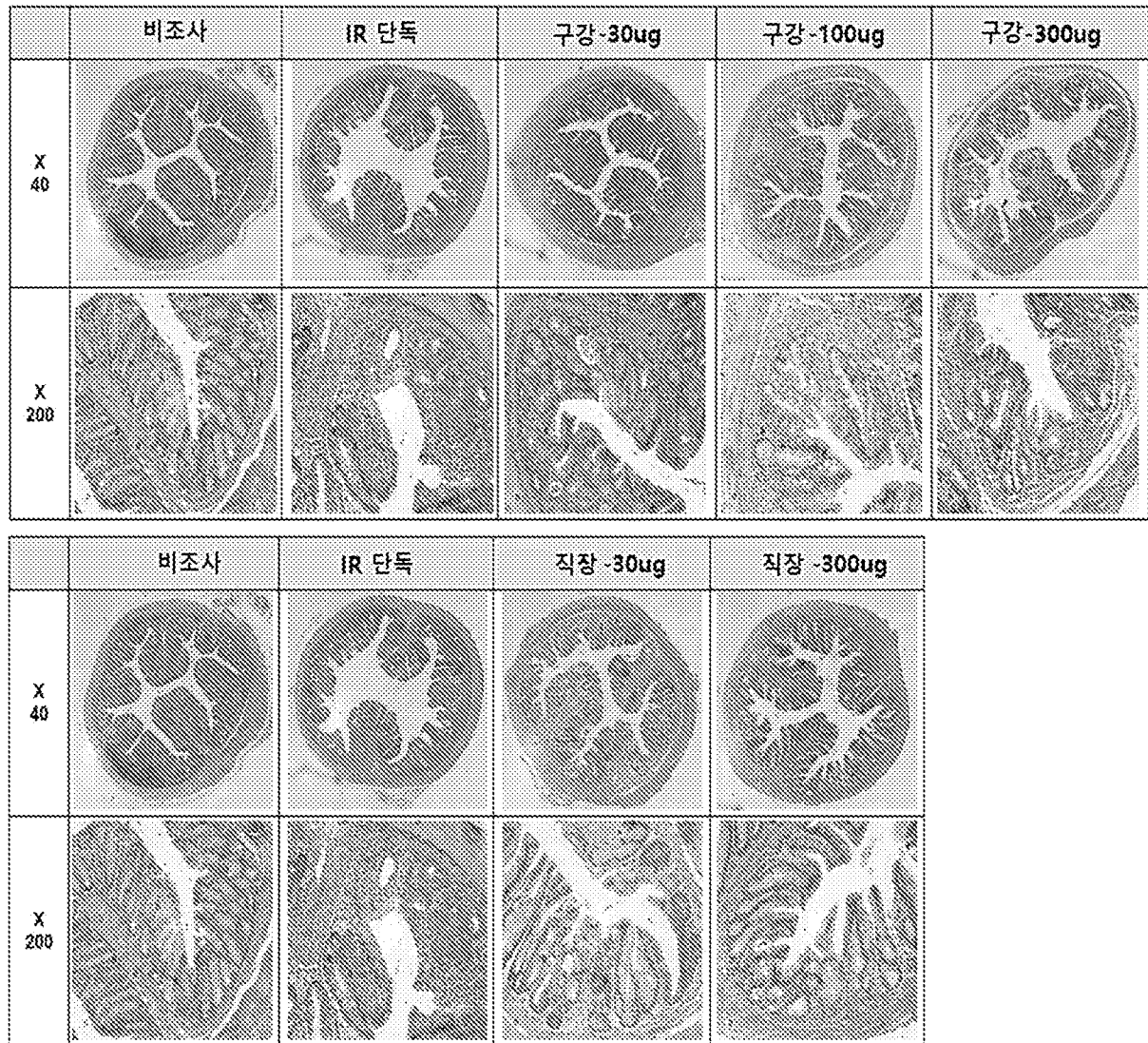
[도 32]

A. 생존율		D. 장 용모의 길이/모양, 형태	
1	사망 없음 (0~5%)	1	정상
2	5~10% 사망	2	10~20% 짧아짐
3	10~20% 사망	3	20~30% 짧아짐
4	>20% 사망	4	>30% 짧아짐
B. 몸무게 변화		E. 장 용모의 모양, 형태	
1	감소 없음 (0~5%)	1	정상적 형태
2	5~10% 감소	2	약간 비정상 형태
3	10~20% 감소	3	갈라지거나 융합된 형태
4	>20% 감소	4	평편하거나 수지상 돌출기 상실
C. 일반 증상		F. 장 분비샘 생존/재생	
1	정상	비율	세포사멸 인덱스/세포증식 인덱스
2	경증		
3	보통		
4	극심		

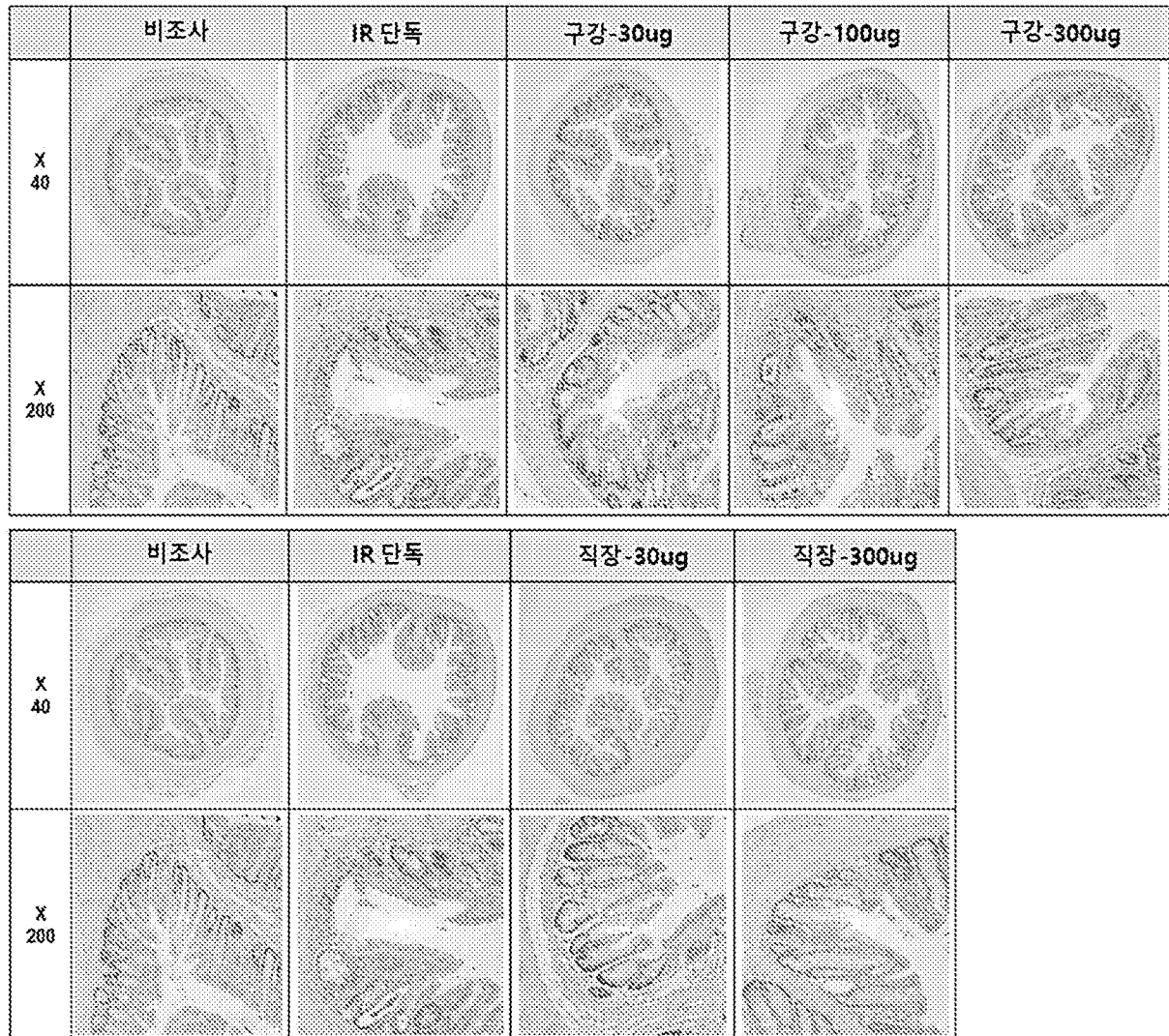
[도 33]

파라미터	A	B	C	D	E	F
생존율	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
몸무게 변화	1.000	2.857	3.000	3.000	3.143	3.000
일반 증상 관찰	1.000	2.286	2.571	1.857	2.286	1.857
장 용모의 길이	1.000	2.286	2.429	1.571	2.000	2.429
장 용모의 모양, 형태	1.000	2.857	2.714	2.000	2.286	2.714
장 분비샘의 생존/재생	0.071	0.505	0.250	0.043	0.109	0.131
총점	0.845	1.965	1.994	1.579	1.804	1.855

[도 34]



[도 35]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/001992

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/12(2006.01)i; **A61K 31/704**(2006.01)i; **A61K 31/635**(2006.01)i; **A61K 31/606**(2006.01)i; **A61K 9/06**(2006.01)i;
A61K 47/32(2006.01)i; **A61K 47/36**(2006.01)i; **A61P 17/16**(2006.01)i; **A61P 29/00**(2006.01)i; **A61P 1/00**(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 31/12(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 39/38(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/00(2006.01)

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), STN (Registry, Caplus), Google & keywords: 커큐민(curcumin), 진세노이드(ginsenoside), 방사선 치료(radiation therapy, radiotherapy, radiation treatment), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AKPOLAT, Meryem et al. Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage. Arch. Toxicol. 2009, vol. 83, pp. 609-617. See abstract; and Introduction section; page 611, Histopathologic analysis section; Results section and Discussion section.	1-41,44
Y	HU, Tingting et al. Experimental study of ginsenoside Rg3 in the treatment of acute radiation proctitis in rat models. Chinese Journal of Radiation Oncology. 15 November 2019, vol. 11, pp. 854-857 (attached document: abstract). See abstract.	1-41,44
Y	KENNEDY, Gregory D. et al. Radiation colitis and proctitis. Clinics in Colon and Rectal Surgery. 2007, vol. 20, no. 1, pp. 64-72. See pages 67-68.	2,7,16,31,33
Y	BRUMATTI, L. V. et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. Molecules. 2014, vol. 19, pp. 21127-21153. See Abstract; page 21128; and figure 1.	6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44



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
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “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

22 June 2023

Date of mailing of the international search report

22 June 2023

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KANG, Zengping et al. Ginsenoside from ginseng: a promising treatment for inflammatory bowel disease. Pharmacological Reports. 2021, vol. 73, pp. 700–711. See Abstract; page 701; figure 1; and tables 1 and 2.	6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44
Y	VERMA, V. Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy. World Journal Clinical Oncology. 10 June 2016, vol. 7, no. 3, pp. 275-283. See pages 278 and 279.	1-41,44
Y	ZHANG, Qike et al. Protective effects of ginsenosides Rb2 on irradiation-induced hematopoietic system injury in the mice. Inter. J. Pharmacol. 2014, vol. 10, no. 8, pp. 524-527. See Abstract; and Conclusion section.	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	이해준 등. 방사선 조사 마우스에서 인삼 panaxadiol계 ginsenosides의 효과에 관한 형태학적 평가. 2004. Korea J. Vet. Res. 2004, vol. 44, no. 2, pp. 179-184 (LEE, Hae-June et al. Morphological evaluation on the effect of panaxadiol series ginsenosides in irradiated mice.) See Abstract; and pages 180-182.	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	ZOI, V. et al. Radiosensitization and radioprotection by curcumin in glioblastoma and other cancers. Biomedicines. [publication date] 28 January 2022, vol. 10, article no. 312, pp. 1-13. See abstract; figure 1; and page 6.	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	CHEN, S. et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. Molecular medicine reports. 2019, vol. 19, pp. 3633-3641. See page 3633.	6,7,10,13-15,17-29,32,33,35,37,39,41,44
Y	SHABEEB, D. et al. Curcumin protects against radiotherapy-induced oxidative injury to the skin. Drug Des. Devel. Ther. 2020, vol. 14, pp. 3159-3163. See abstract.	6,7,10,13-15,17-29,32,33,35,37,39,41,44
A	WO 95-11699 A1 (THE TRUSTEES OF BOSTON UNIVERSITY) 04 May 1995 (1995-05-04) See claims 35 and 36.	1-41,44
A	WO 98-01112 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 15 January 1998 (1998-01-15) See claims 1, 3 and 9.	1-41,44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/001992

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.: **42,43**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 42 and 43 pertain to a method for treatment of the human body [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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/001992

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	95-11699	A1	04 May 1995	AU	5180596	A	23 September 1996
				AU	696167	B2	03 September 1998
				AU	7976794	A	22 May 1995
				CA	2174737	A1	04 May 1995
				CA	2174737	C	22 April 2008
				CA	2214379	A1	12 September 1996
				EP	0731712	A1	18 September 1996
				EP	0731712	A4	09 November 2005
				EP	1736152	A2	27 December 2006
				EP	1736152	A3	07 October 2009
				JP	09-507050	A	15 July 1997
				JP	2007-145865	A	14 June 2007
				JP	3971454	B2	05 September 2007
				RO	115498	B1	30 March 2000
				US	2009-0082444	A1	26 March 2009
				US	5858365	A	12 January 1999
				US	6011000	A	04 January 2000
				US	7910624	B1	22 March 2011
				WO	96-27369	A2	12 September 1996
				WO	96-27369	A3	07 November 1996
WO	98-01112	A1	15 January 1998	AU	3470097	A	02 February 1998

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/12(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 31/635(2006.01)i; A61K 31/606(2006.01)i; A61K 9/06(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61P 17/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/12(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 39/38(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/00(2006.01) 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), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 커큐민(curcumin), 진세노이드(ginsenoide), 방사선 치료(radiation therapy, radiotherapy, radiation treatment), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>AKPOLAT, MERYEM 등, "Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage", Arch. Toxicol., 2009, 제83권, 페이지 609-617 abstract; Intraduction 섹션; 페이지 611, Histopathologic analysis 섹션; Results 섹션; Discusstion 섹션</td> <td>1-41,44</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HU, TINGTING 등, "Experimental study of ginsenoside Rg3 in the treatment of acute radiation proctitis in rat models", Chinese Journal of Radiation Oncology, 2019.11.15., 제11권, 페이지 854-857(첨부분서: 요약문) 요약문</td> <td>1-41,44</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KENNEDY, GREGORY D. 등, "Radiation colitis and proctitis", Clinics in Colon and Rectal Sugery, 2007, 제20권, 제1호, 페이지 64-72 페이지 67-68</td> <td>2,7,16,31,33</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>BRUMATTI, L. V. 등, "Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments", Molecules, 2014, 제19권, 페이지 21127-21153 Abstract; 페이지 21128; 도 1</td> <td>6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	Y	AKPOLAT, MERYEM 등, "Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage", Arch. Toxicol., 2009, 제83권, 페이지 609-617 abstract; Intraduction 섹션; 페이지 611, Histopathologic analysis 섹션; Results 섹션; Discusstion 섹션	1-41,44	Y	HU, TINGTING 등, "Experimental study of ginsenoside Rg3 in the treatment of acute radiation proctitis in rat models", Chinese Journal of Radiation Oncology, 2019.11.15., 제11권, 페이지 854-857(첨부분서: 요약문) 요약문	1-41,44	Y	KENNEDY, GREGORY D. 등, "Radiation colitis and proctitis", Clinics in Colon and Rectal Sugery, 2007, 제20권, 제1호, 페이지 64-72 페이지 67-68	2,7,16,31,33	Y	BRUMATTI, L. V. 등, "Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments", Molecules, 2014, 제19권, 페이지 21127-21153 Abstract; 페이지 21128; 도 1	6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
Y	AKPOLAT, MERYEM 등, "Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage", Arch. Toxicol., 2009, 제83권, 페이지 609-617 abstract; Intraduction 섹션; 페이지 611, Histopathologic analysis 섹션; Results 섹션; Discusstion 섹션	1-41,44															
Y	HU, TINGTING 등, "Experimental study of ginsenoside Rg3 in the treatment of acute radiation proctitis in rat models", Chinese Journal of Radiation Oncology, 2019.11.15., 제11권, 페이지 854-857(첨부분서: 요약문) 요약문	1-41,44															
Y	KENNEDY, GREGORY D. 등, "Radiation colitis and proctitis", Clinics in Colon and Rectal Sugery, 2007, 제20권, 제1호, 페이지 64-72 페이지 67-68	2,7,16,31,33															
Y	BRUMATTI, L. V. 등, "Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments", Molecules, 2014, 제19권, 페이지 21127-21153 Abstract; 페이지 21128; 도 1	6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44															
☒ 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 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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 2023년06월22일 (22.06.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년06월22일 (22.06.2023)															
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373															

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KANG, ZENGPING 등, "Ginsenoside from ginseng: a promising treatment for inflammatory bowel disease", Pharmacological Reports, 2021, 제73권, 페이지 700-711 Abstract; 페이지 701; 도 1; 표 1, 2	6,7,10,13-29,32,33,35,37,39,41,44
Y	VERMA, V., "Relationship and interactions of curcumin with radiation therapy", World Journal Clinical Oncology, 2016.06.10, 제7권, 제3호, 페이지 275-283 페이지 278, 279	1-41,44
Y	ZHANG, QIKE 등, "Protective effects of ginsenosides Rb2 on irradiation-induced hematopoietic system injury in the mice", Inter. J. Pharmacol., 2014, 제10권, 제8호, 페이지 524-527 Abstract; Conclusion 섹션	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	이해준 등, "방사선 조사 마우스에서 인삼 panaxadiol계 ginsenosides의 효과에 관한 형태학적 평가", 2004, Korea J. Vet. Res., 2004, 제44권, 제2호, 페이지 179-184 Abstract; 페이지 180-182	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	ZOI, V. 등, "Radiosensitization and radioprotection by curcumin in glioblastoma and other cancers", Biomedicines, [공개일] 2022.01.28, 제10권, 아티클넘버 312, 페이지 1-13 초록; 도면 1; 페이지 6	1,3-5,13-15,17-30,34,38,40,44
Y	CHEN, S. 등, "Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway", Molecular medicine reports, 2019, 제19권, 페이지 3633-3641 페이지 3633	6,7,10,13-15,17-29,32,33,35,37,39,41,44
Y	SHABEEB, D. 등, "Curcumin protects against radiotherapy-induced oxidative injury to the skin", Drug Des. Devel. Ther., 2020, 제14권, 페이지 3159-3163 초록	6,7,10,13-15,17-29,32,33,35,37,39,41,44
A	WO 95-11699 A1 (THE TRUSTEES OF BOSTON UNIVERSITY) 1995.05.04 청구항 35, 36	1-41,44
A	WO 98-01112 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1998.01.15 청구항 1, 3, 9	1-41,44

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: **42,43**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 42, 43은 인체를 대상으로 치료하는 방법에 해당합니다[PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)].
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.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 95-11699 A1	1995/05/04	AU 5180596 A	1996/09/23
		AU 696167 B2	1998/09/03
		AU 7976794 A	1995/05/22
		CA 2174737 A1	1995/05/04
		CA 2174737 C	2008/04/22
		CA 2214379 A1	1996/09/12
		EP 0731712 A1	1996/09/18
		EP 0731712 A4	2005/11/09
		EP 1736152 A2	2006/12/27
		EP 1736152 A3	2009/10/07
		JP 09-507050 A	1997/07/15
		JP 2007-145865 A	2007/06/14
		JP 3971454 B2	2007/09/05
		RO 115498 B1	2000/03/30
		US 2009-0082444 A1	2009/03/26
		US 5858365 A	1999/01/12
		US 6011000 A	2000/01/04
		US 7910624 B1	2011/03/22
		WO 96-27369 A2	1996/09/12
		WO 96-27369 A3	1996/11/07
WO 98-01112 A1	1998/01/15	AU 3470097 A	1998/02/02