



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0077090
(43) 공개일자 2011년07월07일

(51) Int. Cl.

A61K 36/75 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0133550

(22) 출원일자 2009년12월30일

심사청구일자 2009년12월30일

기술이전 희망 : , 실시권허여, 기술지도

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원 춘천시 한림대학길 39 한림대학교

(72) 발명자

서홍원

경기도 용인시 기흥구 보정동 동아솔레시티아파트
115-1201

임순성

강원도 춘천시 퇴계동 그린타운아파트 102-401

(뒷면에 계속)

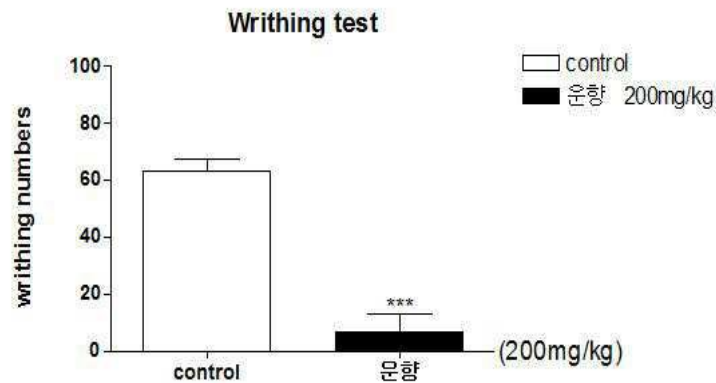
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 운향 뿌리 추출물을 포함하는 진통제 조성물

(57) 요약

본 발명은 운향(*Ruta graveolens* L.) 식물 추출물을 유효성분으로 함유하는 진통제 조성물 및 이를 포함하는 통증 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김진규

강원도 춘천시 퇴계동 퇴계뜨란채아파트 1005-1103

박수현

강원도 춘천시 소양로2가 현대아파트 102-602

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0094072, 2009-0094074

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관

연구사업명 2007 중점연구소 지원사업

연구과제명 천연물을 이용한 중추신경성 진통제 개발 및 기전 연구, 천연물을 이용한 신경세포 노화 억제제 개발 및 기전 연구

기여율

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2007년 12월 1일 ~ 2016년 11월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

운향(*Ruta graveolens* L.) 식물을 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매로 추출하여 얻어진 운향 추출물을 유효성분으로 함유하는 진통제 조성물

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 운향 추출물은 운향 식물의 뿌리를 사용하여 얻어진 추출물인, 진통제 조성물

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 운향 추출물은 운향 식물을 10 내지 95 %(v/v) 에탄올로 추출하여 얻어진 것인, 진통제 조성물

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 진통제 조성물을 포함하는 통증 개선용 식품 조성물

청구항 5

건조된 운향 식물을 준비하는 단계; 및 상기 준비된 건조된 운향 식물에 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 상기 건조된 운향 식물 중량 기준으로 5 내지 20배의 가하고, 수용액상에서 추출하는 단계를 포함하는 제1항의 진통제 조성물의 제조 방법

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 추출 단계는 50 내지 100℃의 온도범위에서 1 내지 10 시간 동안 수행되는 것인, 방법

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 운향(*Ruta graveolens*) 식물 추출물을 유효성분으로 함유하는 진통제 조성물 및 이를 포함하는 통증 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재, 진통제로는 아스피린이나 타이레놀 등의 소염진통제가 주류를 이루며, 심한 통증의 경우 모르핀 약물들이 대부분 사용되고 있다. 최근 새로운 통증억제제를 개발하고 있는데, 외국의 경우, 통증 치료제 전문 개발사 자벨린 파마슈티컬스(Javelin Pharmaceuticals) 비강내 모르핀 분무제 「릴로민」(Rylomine)이 후기 2상 임상에서 중등도에서 중증 수술후 통증의 치료에 정맥주사 모르핀과 대등한 진통효과를 나타내는 뿌리는 마약성 진통제를 개발하였으며, 중국에서는 상하이 싱롱 바오테크 제약회사에서 위와 이오테크 제약회사에서 위와장(腸), 유방, 폐, 신장과 관련된 압으로 인한 통증에 효능이 있는 신약 '아킬레스'를 개발하였다. 또한, 바다 달팽이 독에서 추출한 새로운 진통제 '프라이엘트(Prialt)'를 아일랜드 제약회사인 이랜(Elan)이 개발한 진통제로 영국에서 첫 시판되었다.

[0003] 국내에서는 캄사이신 길항물질을 개발하여 2004년 2월에 독일의 다국적 제약업체인 슈바르츠 파마사가 이의 가치를 인정, 공동연구 및 라이선스 계약을 체결하였다. 별개미취 꽃을 이용하여 통증제로 개발하거나 시도된 바는 없다.

[0004] 만성 악성 종양성 통증은 물론 사회가 고령화됨에 따라 퇴행성 관절염, 요통 관련 질환 환자는 매년 증가 추세에 있으나 모르핀과 같은 기존의 아편제제는 일반인에게 마약작용으로 인하여 사용에 제한이 있고, 통증자체가 질병으로 여겨지며 이에 대한 관심이 어느 때보다 높고 확산되고 있어 통증완화제의 수요는 향후 훨씬 더 늘 것으로 예상되며 기존의 진통제에 반응하지 않는 통증에 대한 진통제 개발이 크게 요구되는 시점이며 기존의 마약성 및 비마약성 진통제들에 반응하지 않는 통증환자가 많이 보고될 뿐만 아니라 진통효과가 상대적으로 큰 것으

로 알려진 기존의 아편유사제제 등이 마약성 및 심각한 부작용들로 인해 일반 환자가 편하게 사용할 수 없는 실정으므로 신기술인 부작용이 없는 새로운 진통억제 효능이 있는 천연자원을 개발하고자 한다.

- [0005] 현재까지 진통제로는 아세트아미노펜, 아스피린 등이 사용되어 왔으나, 이들은 성인에게 1일 약 1g 내지 4g의 고용량으로 투여되어야 하고 이로 인해 위장장애, 알레르기, 간독성 등의 부작용이 있다. 이에, 저용량으로도 진통 효과가 우수하고 부작용이 없는 새로운 진통제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0006] 본 발명자들은 운향 뿌리의 추출물에 대하여 다양한 통증에 대한 여러 가지 지표에 대한 테스트를 실시하여 우수한 진통억제 효과를 나타냄을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0007] 따라서, 본 발명의 일례는 운향(*Ruta graveolens*) 식물 추출물을 유효성분으로 함유하는 진통제 조성물을 제공한다.
- [0008] 또 다른 예는 상기 운향 추출물을 포함하는 통증 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.
- [0009] 또 다른 예는 상기 운향 추출물을 유효성분으로 포함하는 진통제 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

과제 해결수단

- [0010] 본 발명자들은 운향 뿌리의 추출물에 대하여 운향 뿌리 추출물을 이용한 라이딩(writhing) 억제 시험, 꼬리 움직임 시험(tail-flick test), 뜨거운 바닥 시험(hot-plate test) 등의 다양한 통증 지표 테스트를 통하여 진통 효과를 측정 규명하여 본 발명을 완성하였다.
- [0011] 이에, 운향(*Ruta*) 식물 추출물을 유효성분으로 함유하는 진통제 조성물이 제공된다.
- [0012] 또 다른 예에서,
- [0013] 건조된 운향 식물을 준비하는 단계; 및
- [0014] 상기 준비된 건조된 운향 식물에 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 가하여, 수용액상에서 추출하는 단계를 포함하는 상기 진통제 조성물의 제조 방법이 제공된다.
- [0015] 이하, 이를 보다 상세히 설명한다.
- [0016] 운향은 운향과(*Gariophyllaceae*)에 루타(*Ruta*)속 상록의 다년초로 크기는 20~60cm 줄기가 곧게 자라며 밑 쪽은 목질화한다. 줄기는 회녹색이며 잎은 2~3회에 우상복엽으로 호생하며 청녹색인데 유점(幼占)이 많다. 잔 잎은 손가락 모양 같다. 꽃은 6~7월에 가지 끝에 집산화서로 노란 꽃이 피는데 꽃잎은 4~5장이며 꽃잎에 1cm길이의 술이 달려 있고 중심부는 녹색으로 묘한 모양이다. 열매는 삭과로 속에 흑 갈색의 씨가 들어 있고 전체에서 불쾌한 냄새가 난다..
- [0017] 본 발명의 운향 식물 추출물은 식물 전체를 추출하여 얻어진 것이거나, 바람직하게는 뿌리를 추출하여 얻어진 것일 수 있다. 지금까지 *Ruta*속 식물의 뿌리 추출물에 대한 진통 효과에 대해서는 알려진 바가 없다. 특히, 본 발명에 따른 운향 식물 추출물은 다른 유효성분과 병용되지 않고 단독으로 사용되는 경우에도 충분한 진통 효과를 얻을 수 있다는 이점이 있다.
- [0018] 상기 운향 추출물은 운향의 뿌리를 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매로 추출하여 얻어진 것일 수 있다.
- [0019] 구체예에 있어서, 상기 운향 추출물은 운향(*Ruta graveolens* L.) 뿌리를 10 내지 95%(v/v)의 탄소수 1 내지 4의 알코올, 바람직하게는 30 내지 70%(v/v)의 에탄올로 추출하여 얻어진 것일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 구체예에서는 운향(*Ruta graveolens* L.)의 뿌리를 40 내지 70 %(v/v)의 에탄올로 추출하여 얻어진 추출물을 사용하였으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 운향 식물 내의 유효성분이 충분히 추출될 수 있도록, 상기 추출용매의 사용량은 운향의 중량 기준으로 약 5 내지 20배, 바람직하게는 약 7 내지 15배일 수 있으며, 추출 온도는 50 내지 100℃, 바람직하게는 60 내지 80℃ 범위로 하고, 추출 시간은 1 내지 10 시간, 바람직하게는 1 내지 5시간일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니

다.

- [0022] 본 발명의 조성물은 유효성분인 운향의 추출물 외에, 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 증진제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 추가로 함유할 수 있다. 상기 성분들은 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다. 상기 추가성분의 함량은 바람직하게는 상기 운향 추출물 100 중량부 당 0.01 내지 100 중량부 범위에서 추가할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 상기 조성물 내의 상기 운향 추출물의 함량은 질환의 증상, 증상의 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 바람직하게는 0.001 내지 50중량%인 것이 좋으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.
- [0024] 상기 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0025] 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 증진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 한 가지 이상의 부형제 및/또는 윤활제 등을 포함할 수 있다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다.
- [0026] 상기 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 보다 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물의 투여량은 유효성분을 기준으로 1일 1 mg/kg 내지 100 mg/kg으로 하는 것이 좋으나 이에 제한되는 것은 아니다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 본 발명의 조성물은 동물, 바람직하게는 인간을 포함하는 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 정맥, 근육, 피하주사 등에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물의 약학적 투여 형태는 유효성분의 약학적 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.
- [0027] 또 다른 예에서, 상기 운향 식물 추출물을 포함하는 통증 개선용 식품 조성물이 제공된다.
- [0028] 본 발명에서 식품은 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 각종 식품, 건강기능 식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제를 모두 포함하는 의미로 사용된다. 상기 식품의 예로서 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 기능성 식품 등이 있다. 추가로, 본 발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영, 유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 목류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예, 스낵류), 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과일, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류, 아이스크림류 등), 천연조미료(예, 라면 스프 등), 비타민 복합제, 알코올 음료, 주류 및 그 밖의 건강보조식품류를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 건강기능식품, 음료, 식품첨가제 또는 음료첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.
- [0029] 상기 식품 조성물은 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 기능성 식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0030] 또한, 상기 식품에 있어서, 상기 운향 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.00001 중량% 내지 50 중량%로 포함될 수 있으며, 상기 식품이 음료인 경우에는 식품 전체의 부피 100 ml 를 기준으로 0.001 g 내지 50 g, 바람직하게는 0.01 g 내지 10 g의 비율로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

효 과

- [0031] 본 발명은 진통제 조성물에 관한 것으로 운향 뿌리 추출물을 이용한 진통효과를 얻는 것을 그 특징으로 하며 이는 천연물에서 유래한 진통제 조성물이라는 측면에서 그 의의가 있으며 이를 적극적으로 활용할 경우 다양한 질병에 대한 진통제 조성물로서 널리 활용될 수 있으며 나아가 국민 건강에 기여 할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0032] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하도록 한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 대표적으로 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 제한되는 것은 아니다.

[0033] 실시예 1: 운향 뿌리 추출물의 제조

[0034] 운향(*Ruta graveolens* L.) 뿌리 부분을 건조시킨 후, 건조된 운향 뿌리 100g에 상기 중량 기준으로 10배(v/v)의 70%(v/v) 에탄올을 가하고 70℃에서 3시간 동안 추출한 다음 이를 여과하여 운향 뿌리 추출액을 얻었다. 상기 추출 과정을 2회 반복하여 얻어진 추출액을 40℃ 이하에서 감압 농축한 후 이를 동결 건조하여 분말상의 추출물을 얻었다

[0035] 실시예 2: 운향 뿌리의 라이딩(writhing) 억제 시험

[0036] 상기 실시예 1에서 제조된 운향 뿌리 추출물을 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g, MJ Ltd., Seoul, Korea)에게 각각 200 mg/kg의 양으로 경구투여 하였다. 이어서 생쥐의 복강에 1%(v/v) 초산 0.25 ml를 투여한 다음 30 분 동안 라이딩 반응(writhing response)을 조사하였다. 상기 라이딩 반응은 초산 투여 직후 20 cm 높이와 직경을 가진 투명한 상자에 마우스를 넣어 몸을 쭉 폈다 수축하고 비트는 행동의 횟수를 측정하여 조사하였다 (Koster R, Anderson M, Beer EJ. Acetic acid for analgesic screening. Federal Proceeding 1959;18:412.). 이때 대조군으로서 운향 뿌리 추출물 대신에 생리식염수가 동량 투여된 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0037] 상기 얻어진 결과를 도 1에 나타내었다. 도 1은 운향 뿌리 추출물 투여에 따른 라이딩 회수를 대조군과 비교하여 보여주는 그래프이다. 도 1에서 보듯이, 운향 뿌리 추출물은 대조군과 비교하여 초산에 의한 라이딩 반응을 현저하게 억제하는 것을 알 수 있다.

[0038] 실시예 3: 운향 뿌리 추출물의 꼬리 움직임 시험(tail-flick test)

[0039] 상기 실시예 1에서 제조된 운향 뿌리 추출물을 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 각각 200 mg/kg의 양으로 경구투여 하였다. 이어서, 각각의 생쥐의 꼬리에 빛(radiant heat, 정상적인 마우스의 경우 빛을 쬌이면 3 ~ 5초안에 자극에 대한 반응이 올 수 있을 정도로 빛의 세기를 조절한다.)을 쬌인 후 이러한 작열성 동통 수용기(thermal nociceptor) 자극으로 인한 통증으로 꼬리 움직임 반응을 보이는 시간을 측정하여 진통 기간(초)을 결정하였다 (D' amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1941;72:74-9). 이 검사법은 척수동통 회로에 대한 약물의 진통 효과를 확인해준다. 대조군으로서 운향 뿌리 추출물이 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0040] 상기 얻어진 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2는 200 mg/kg의 운향 뿌리 추출물이 투여된 생쥐에 빛을 쬌인 후 시간 경과에 따른 진통 기간(초)을 대조군과 비교하여 나타낸 것이다. 도 2에서 보듯이, 운향 뿌리 추출물은 대조군과 비교하여 빛을 쬌인 후 꼬리 움직임 반응을 현저하게 억제하는 것으로 나타났다.

[0041] 실시예 4: 운향 뿌리 추출물의 뜨거운 바닥 시험(Hot-plate test)

[0042] 상기 실시예 1에서 제조된 운향 뿌리 추출물을 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 각각 200 mg/kg의 양으로 경구투여 하였다. 이어서, 각각의 생쥐를 55℃의 뜨거운 바닥에 올려 놓은 후 이러한 작열성 동통 수용기(thermal nociceptor) 자극으로 인한 통증으로 발바닥 움직임 반응을 보이는 시간을 측정하여 진통 기간(초)을 결정하였다(Eddy NB, Leimbach D. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1953;107:385-393). 이 검사법은 말초에서 중추로의 회로에 대한 약물의 진통 효과를 확인해준다. 대조군으로서 운향 뿌리 추출물이 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0043] 상기 얻어진 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3은 200 mg/kg의 운향 뿌리 추출물이 투여된 생쥐를 뜨거운 바닥에 올려 놓은 후 시간 경과에 따른 진통 기간(초)을 나타낸다. 도 3에서 보듯이, 운향 뿌리 추출물은 대조군

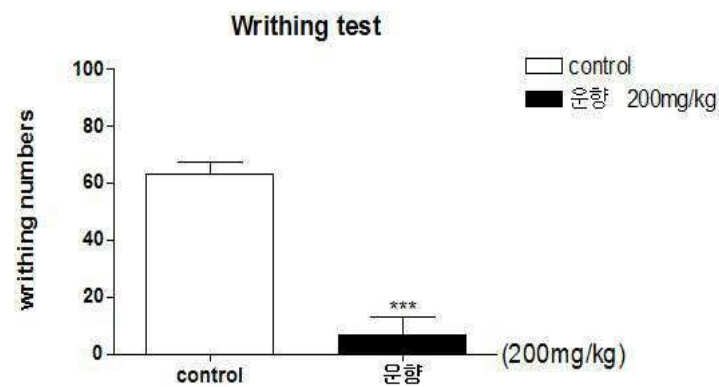
과 비교하여 뜨거운 바닥에서 걷는 진통 시간을 현저하게 증가시키는 것으로 나타났다.

도면의 간단한 설명

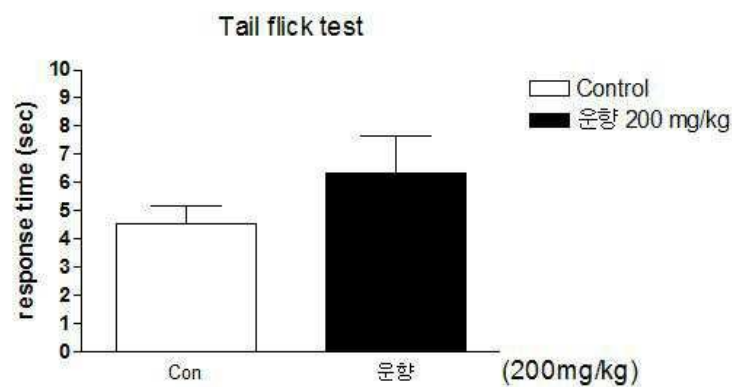
- [0044] 도 1은 운향 뿌리 추출물을 투여한 경우의 라이딩 반응 정도(라이딩 회수)를 이를 투여하지 않은 대조군과 비교한 결과를 보여주는 그래프이다.
- [0045] 도 2는 꼬리 움직임 시험을 통하여 얻어진 운향 뿌리 추출물의 투여에 따른 진통 기간(초)을 이를 투여하지 않은 대조군과 비교한 결과를 보여주는 그래프이다.
- [0046] 도 3은 뜨거운 바닥 시험을 통하여 얻어진 운향 뿌리 추출물의 투여에 따른 진통 기간(초)을 이를 투여하지 않은 대조군과 비교한 결과를 보여주는 그래프이다.

도면

도면1



도면2



도면3

