(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0078435
(43) 공개일자 2018년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/10 (2016.01) *A23L 33/00* (2016.01)
A61K 36/232 (2006.01) *A61K 36/284* (2006.01)
A61K 36/288 (2006.01) *A61K 36/35* (2006.01)
A61K 36/481 (2006.01) *A61K 36/536* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2016.08)
A23L 33/40 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-0182987
(22) 출원일자 2016년12월29일
심사청구일자 2016년12월29일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
고성규
경기도 용인시 수지구 동천로449번길 10-5 (동천동)
우상미
충청북도 청주시 서원구 청남로 2074번길 40
조성국
서울특별시 광진구 아차산로 549 1009동 2102호 (광장동,현대파크빌아파트)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 14 항

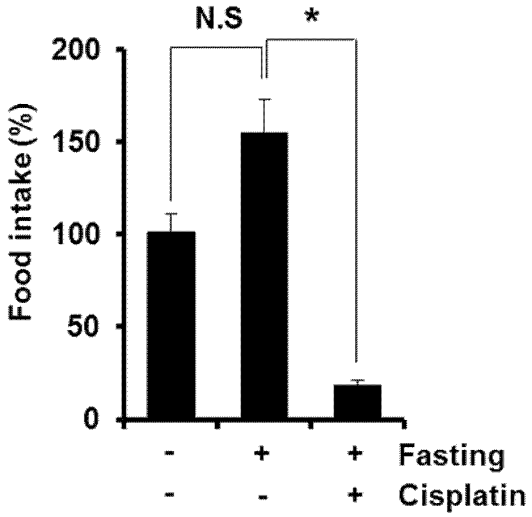
(54) 발명의 명칭 **식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물 및 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물 및 이를 이용한 식욕부진 개선방법에 관한 것이다. 구체적으로는 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초 등을 포함하는 식욕부진 개선용 조성물, 이를 이용한 식욕부진 개선방법, 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 항암제의 부작용이 개선된 병용투여제제에 관한 것이다.

본 발명에 따른 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물은 떨어진 식욕을 증가시켜 음식 섭취량을 증가시키고, 체중 감소를 막아 체중을 증가시키게 된다. 특히 항암제의 부작용으로 인한 식욕부진을 개선하는 효과가 우수하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 36/232 (2013.01)
A61K 36/284 (2013.01)
A61K 36/288 (2013.01)
A61K 36/35 (2013.01)
A61K 36/481 (2013.01)
A61K 36/536 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2250/21 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 혼합물은 백출 0.5 내지 2.5 중량부, 당귀 0.5 내지 2.5 중량부, 황기 0.5 내지 2.5 중량부, 금은화 0.5 내지 2.5 중량부, 포공영 0.5 내지 2.5 중량부 및 하고초 0.5 내지 2.5 중량부로 이루어진 것인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 혼합물은 백출:당귀:황기:금은화:포공영:하고초의 중량비가 0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5인 것인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 혼합물은 백출:당귀:황기:금은화:포공영:하고초의 중량비가 0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2인 것인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 혼합물은 백출, 당귀 및 황기:금은화, 포공영 및 하고초의 중량비가 0.8 내지 1.2:0.8 내지 1.2인 것인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물은 100 내지 2,000㎎/kg의 투여량으로 투여되는 것인, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 조성물은 항암제의 투여로 인한 식욕부진을 개선하는 것인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 음식물 섭취량 또는 체중을 증가시키는 것인, 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 렙틴 수준을 증가시키거나, 또는 렙틴 수준의 감소를 억제하는 것인, 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 IL-6 수준을 증가시키거나, 또는 IL-6 수준의 감소를 억제하는 것인, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물을 항암제가 투여된 또는 투여될 예정인, 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕부진 개선방법.

청구항 12

백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의한 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 13

항암제에 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 더 포함하는, 항암제의 부작용이 개선된 병용투여제제.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 제제는 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 100 내지 2,000㎎/㎏의 투여량으로 포함하는 것인, 병용투여제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물 및 이를 이용한 식욕부진 개선방법에 관한 것이다. 구체적으로는 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초 등을 포함하는 식욕부진 개선용 조성물, 이를 이용한 식욕부진 개선방법, 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 항암제의 부작용이 개선된 병용투여제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 식욕부진은 음식물을 먹고자 하는 욕구가 떨어지거나 없어진 상태를 말하며, 실제로 평소에 먹던 양보다 음식물 섭취량이 줄거나 전혀 먹지 못하는 경우도 있다. 또한 식욕부진은 신경성 식욕부진증의 중요한 증상일 수 있으며, 우울증이나, 암 또는 결핵 등의 질환에서 나타날 수 있다. 이렇게 식욕부진의 원인은 다양하나, 원인에 따라 치료방법 또한 상이한 것으로 알려져 있다. 암 환자에게 처리하는 항암제에 의해서도 그 부작용으로 인해 식욕부진의 증상이 발생할 수 있다. 이는 암 환자에게 항암제를 처리하는 경우, 항암제의 과도한 독성으로 인한 부작용으로 인해 심각한 식욕부진이 동반하기 때문이다. 이를 단순한 증상으로 치부하여 그 치료를 등한시하는 경우에는 식욕부진으로 인한 체중감소, 합병증 및 우울증 등이 필수적으로 동반하게 되므로, 항암제 치료와 동시에 또는 항암제로 인한 식욕부진이 나타나는 경우 그 즉시 치료하는 것이 매우 필수적이다. 하지만, 이러한 항암제 처리에 따른 부작용으로 인한 식욕부진을 예방 또는 치료하는 제제는 현재 많이 부족한 실정이다.

[0003] 항암제에 따른 식욕부진을 개선하기 위한 제제로서 '메게이스내복현탁액(Megace F Suspension, 이하 '메게이스' 또는 'Megace'라 함)'이라는 제제가 있기는 하나, 상기 'Megace'는 과체중, 식욕의 변화 또는 위염과 같은 부작용이 보고되어 있어 신규한 다른 제제의 개발이 절실히 요구되는 실정이다.

[0004] 한편, 십전대보탕은 우리나라의 전통적인 한약으로서 인삼, 당귀, 복령, 황기, 백출, 지황, 천궁, 작약, 계지, 감초 등을 원료로 사용한다. 이러한 십전대보탕은 일반적인 식욕부진에 효능이 있는 것으로 알려져 있어, 우리나라 전지역에서 복용 연령층의 제한 없이 널리 사용되고 있다. 그러나 상기 십전대보탕은 그 제조가 용이하지 않을 뿐만 아니라 휴대 및 보관이 어렵고, 음료용으로 부담스러운 문제점이 있으며, 그 생산 또는 제제화에도

어려움이 있다. 특히 상기 십전대보탕이 항암제의 부작용에 의한 식욕부진을 개선하는 효과가 특별히 우수한지에 관하여는 현재 공지된 바가 없다.

[0005] 대한민국 공개특허 제1988-0008006호(이하 이를 '특허문헌 1'이라 칭함)는 '한방 제조 방법에 의한 십전대보차 및 녹전대보차의 제조방법'에 관한 것인데, 상기 특허문헌 1에서는 음료용으로 부담 없이 섭취하는 것이 가능한 십전대보차의 제조방법에 관하여만 개시하고 있을뿐, 항암제에 따른 부작용으로 인한 식욕부진을 개선하는 제제에 관하여는 전혀 개시되어 있지 않다.

[0006] 또한 대한민국 공개특허 제2002-0015906호(이하 이를 '특허문헌 2'라 칭함)는 '잎새버섯 추출물을 포함하는 화학요법 항암제 시스플라틴의 부작용 억제제'에 관한 것이나, 상기 특허문헌 2에서도 잎새버섯 추출물의 항암제 부작용 억제 효과에 관하여만 개시되어 있을뿐, 항암제의 부작용에 의한 식욕부진을 개선하는 효과에 관하여는 전혀 개시되어 있지 않다.

[0007] 이에 본 발명자들은 식욕부진을 개선하는 신규한 조성물을 개발하고자 예의 연구 노력한 결과, 항암제의 부작용으로 인한 식욕부진을 개선하는 건강기능식품 조성물 및 항암제의 부작용에 의한 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 대한민국 공개특허 제1988-0008006호

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 대한민국 공개특허 제2002-0015906호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 주된 목적은 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 항암제가 투여된 또는 투여될 예정인, 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕부진 개선방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의한 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 항암제에 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 더 포함하는, 항암제의 부작용이 개선된 병용투여제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명자들은 식욕부진, 특히 항암제의 부작용에 의한 식욕부진을 개선할 수 있는 제제를 발굴하고자 예의 연구 노력한 결과, 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물 등을 포함하는 제제가 항암제의 부작용에 의한 식욕부진을 개선할 수 있음을 확인하였다. 특히 식욕부진을 개선하는 효과가 있는 것으로 알려진 우리나라 전통 한약재인 십전대보탕은 인삼, 당귀, 복령, 황기, 백출, 지황, 천궁, 작약, 계지, 감초 등을 원료로 사용하는데, 상기 십전대보탕은 혼합되는 약재의 종류가 다양하고 그 단가가 높다는 문제가 있었는데, 본 발명에서의 제제는 상기 십전대보탕의 응용으로서, 십전대보탕보다 적은 종류의 약재를 가미하여 십전대보탕보다 식욕부진 개선 효과가 우수하다.

[0014] **상기의 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.**

[0015] 상기 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물은 항암제에 따른 부작용으로 발생하는 식욕부진을 개선하는 효과가 우수하다. 또한 상기 조성물에서 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초를 모두 포함하는 것이 상기 물질이 일부 누락된 경우나 상기 물질의 각각이 유효성분으로 포함되는 경우에 비해 항암제의 부작용에 의한 식욕부진을 개선하는 효과가 우수하게 향상된다. 특히 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초의 각 물질을 단독으로 사용한 경우에는, 본 발명의 조성물내에 각 물질이 혼합되는 양에 비하여 현저히 증가한 양을 사용하여도 본 발명에서의 항암제에 대한 식욕부진 개선 효과를 달성할 수 없다.

[0016] 본 발명의 용어 "식욕부진"은 음식물을 먹고자 하는 욕구가 떨어지거나 없어진 상태를 의미하며, 실제로도 먹던 양보다 음식물 섭취량이 줄거나 없어진 경우를 의미하고, 구체적으로 체중이 감소하면서, 그렐린의 양이 증가하며, 렙틴 또는 IL-6의 수준이 감소하게 된다.

[0017] 또한 상기 조성물은 항암제의 투여로 인한 식욕부진을 개선하는 것일 수 있다. 또한 상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 음식물 섭취량을 증가시키는 것일 수 있다. 또한 상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 체중을 증가시키는 것일 수 있다. 또한 상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 렙틴 수준을 증가시키거나, 또는 렙틴 수준의 감소를 억제하는 것일 수 있다. 또한 상기 조성물은 항암제의 투여로 인해 감소된 IL-6 수준을 증가시키거나, 또는 IL-6 수준의 감소를 억제하는 것일 수 있다.

[0018] 본 발명의 용어 "백출"은 국화과의 삽주 또는 백출의 뿌리, 줄기 또는 주피를 제거하여 말린 약재를 의미한다. 또한 본 발명의 용어 "당귀"는 미나리과에 속하는 다년생 방향성 초본을 의미한다. 또한 본 발명의 용어 "황기"는 콩과에 속하는 다년생 초본식물을 의미한다. 또한 본 발명의 용어 "금은화"는 인동과(Caprifoliaceae) 인동속(genus lonicera)에 속하는 인동덩굴(L. japonica Thunb.)의 꽃봉오리 또는 막 피기 시작한 꽃을 의미한다. 또한 본 발명의 용어 "포공영"은 국화과의 민들레(Taraxacum platycarpum H. Dahlstedt) 또는 동속 식물의 전초를 말린 약재를 의미한다. 또한 본 발명의 용어 "하고초"는 꿀풀과에 속한 다년생 초본인 꿀풀의 지상부 전초를 의미한다. 또한 상기 약재, 또는 그의 혼합물의 항암제에 대한 식욕부진 개선 효과에 대해서는 알려진바 없다.

[0019] 본 발명의 용어 "추출물"이란, 상기 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초의 전체 또는 일부 그리고 그들의 분쇄물을 추출 처리하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 희석액이나 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.

[0020] 상기 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초를 추출하는 방법은 식욕부진을 개선, 예방 또는 치료하는 효과를 나타내는 추출물을 수득할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 추출할 수 있다. 상기 추출 방법의 비제한적인 예로는, 열수 추출법, 초음파 추출법, 여과법, 환류 추출법 등을 들 수 있으며, 이들은 단독으로 수행되거나 2종 이상의 방법을 병용하여 수행될 수 있다.

[0021] 본 발명에서 상기 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초를 추출하는데 사용되는 추출 용매의 종류는 식욕부진을 개선, 예방 또는 치료하는 효과를 나타내는 추출물을 수득할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않고, 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 일 예로서, 상기 추출 용매로는 물, 알코올 등을 단독으로 또는 1종 이상 혼합하여 사용할 수 있고, 다른 예로서, 상기 추출 용매로는 물 또는 탄소수 1 내지 4의 알코올을 단독으로 또는 1종 이상 혼합하여 사용할 수 있으며, 또 다른 예로서, 상기 추출 용매는 물을 사용할 수 있다.

[0022] 본 발명의 용어 "분획물"이란, 여러 다양한 구성 성분들을 포함하는 혼합물로부터 특정 성분 또는 특정 성분 그룹을 분리하기 위하여 분획을 수행하여 얻어진 결과물을 의미한다.

[0023] 본 발명에서 상기 분획물은 상기 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초 추출물을 용매 분획법, 한외여과 분획법, 크로마토그래피 분획법 등의 다양한 방법으로 분획한 결과물이 될 수 있다.

[0024] 상기 분획물을 수득하는 방법 역시 식욕부진을 개선, 예방 또는 치료하는 효과를 나타내는 분획물을 수득할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 수행될 수 있다. 일 예로서, 용매 분획법을 이용하여 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 또는 하고초 열수 추출물로부터 분획물을 수득하는 방법을 사용할 수 있다.

[0025] 본 발명에서 상기 분획물을 얻는 데 사용되는 분획 용매의 종류 역시 식욕부진을 개선, 예방 또는 치료하는 효과를 나타내는 분획물을 수득할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용

하는 방법에 따라 수행될 수 있다. 일 예로서, 상기 분획 용매로는 물, 알코올 등의 극성 용매; 헥산(Hexan), 에틸 아세테이트(Ethyl acetate), 클로로포름(Chloroform), 디클로로메탄(Dichloromethane) 등의 비극성 용매 등을 단독으로 또는 1종 이상 혼합한 것을 사용할 수 있다.

[0026] 본 발명의 용어 “개선”이란 식욕부진 증상을 완화 또는 감소시키거나 소멸시키는 모든 증상을 의미할 수 있다.

[0027] 본 발명의 용어 "건강기능식품(functional food)"이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 식욕부진의 개선에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

[0028] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일쥬스, 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품은 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.

[0029] 또한 상기 건강기능식품은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안정청에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0030] 상기 "식품첨가물공전"에 수재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고랭색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합 제제류들을 들 수 있다.

[0031] 이때, 건강기능식품을 제조하는 과정에서 음료를 포함한 식품에 첨가되는 조성물은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 구체적으로는 식품 100 중량%에 1 내지 15 중량%가 포함되도록 첨가할 수 있다.

[0032] 본 발명에서, 상기 혼합물은 백출 0.5 내지 2.5 중량부, 당귀 0.5 내지 2.5 중량부, 황기 0.5 내지 2.5 중량부, 금은화 0.5 내지 2.5 중량부, 포공영 0.5 내지 2.5 중량부 및 하고초 0.5 내지 2.5 중량부로 이루어진 것일 수 있는데, 상기 수치범위에 해당하는 경우에는 항암제에 의한 식욕부진을 개선하여 음식물 섭취량 및 체중 증가의 효과가 월등히 향상된다. 또한 보다 구체적으로 상기 혼합물은 백출:당귀:황기:금은화:포공영:하고초의 중량비가 0.3 내지 2:0.3 내지 2:0.3 내지 2:0.3 내지 2:0.3 내지 2:0.3 내지 2일 수 있으며, 더욱 구체적으로는 0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5일 수 있는데, 이러한 중량비인 것이 항암제에 대한 식욕부진 개선 효과를 보다 극대화할 수 있다. 특히 상기 중량비가 상기 수치범위에 해당하는 경우에는 항암제에 의한 부작용에도 불구하고 음식물 섭취량 및 체중 증가 효과가 뚜렷하면서, 렙틴 및 IL-6의 수준이 증가하게 된다. 특히 중량비가 0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5:0.5 내지 1.5의 수치범위에 해당하는 경우에는 음식물 섭취량 및 체중 증가 효과도 수치범위 이외의 경우에 비해 현저히 향상되면서, 렙틴 수준도 현저히 증가하게 되고, 특별히 IL-6의 수준은 수치범위 외에 비하여 현저히 증가하게 된다.

[0033] 또한 상기 조성물은 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 100 내지 2,000㎎/㎏의 투여량인 것이 식욕부진을 개선하는데 우수한 효능을 발휘할 수 있다.

[0034] **상술한 목적을 달성하기 위한 다른 실시양태로서, 본 발명은 상기 조성물을 항암제가 투여된 또는 투여될 예정인, 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕부진 개선방법을 제공한다.**

[0035] 본 발명의 용어 “항암제”는 암을 축소, 억제 또는 제거시키는 효과가 있는 모든 제제를 의미하는 것으로서, 악성 종양의 치료를 위해 사용되는 화학요법제의 총칭이며, 구체적으로 식욕부진의 부작용이 알려진 항암제라면 제한 없이 포함될 수 있다.

[0036] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 항암제의 부작용으로 인한 식욕부진이 의심되는 개체에게 본 발명의 약학 조성물을 도입하는 것을 의미하며(항암제가 투여되어 부작용이 예상되는 개체도 포함함), 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다. 구체적으로,

국소도포 등을 통한 경피투여 방식으로 투여될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0037] 본 발명에서 용어 “개선”은 항암제에 의한 식욕부진 또는 식욕부진으로 의심되는 현상을 완화, 감소 또는 해소시키는 모든 작용 및 효과를 의미한다.

[0038] 본 발명에서 상기 항암제의 부작용에 따른 식욕부진의 의심 개체는 항암제의 부작용이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함하지 않은 모든 동물을 의미하며, 본 발명의 약학 조성물을 비염 항암제가 투여된 또는 항암제가 투여될 예정인 개체에 투여함으로써, 개체의 식욕부진을 효율적으로 개선 또는 치료할 수 있다.

[0039] 상기 방법은 (a) 항암제를 투여하는 단계 및 (b) 상기 조성물을 투여하는 단계로 이루어진 것일 수 있다. 또는 (a) 상기 조성물을 투여하는 단계 및 (b) 항암제를 투여하는 단계로 이루어진 것일 수 있다. 또한 상기 (a) 항암제를 투여하는 단계와 (b) 상기 조성물을 투여하는 단계는 함께 이루어진 것일 수 있다. 이때 상기 (a) 단계 및 (b) 단계 사이 시간 간격은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으나, 구체적으로 0.5 내지 24 시간일 수 있다. 또한 상기 조성물은 100 내지 2,000㎎/㎏의 투여량으로 투여하는 것일 수 있다.

[0040] **상술한 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 항암제에 의한 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.**

[0041] 본 발명에서 용어, “예방”은 본 발명의 조성물의 투여로 식욕부진을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하며, "치료"는 본 발명의 조성물에 의해 식욕부진 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0042] 본 발명에서 용어, “식욕부진”은 전술한 바와 같다.

[0043] 본 발명의 약학 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체(구체적인 예로 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)가 이에 해당할 수 있다), 부형체 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명의 용어 “추출물” 또는 “분획물”은 전술한 바와 같다.

[0045] 한편, 상기 식욕부진 예방 또는 치료용 약학 조성물의 투여 방법은 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 구체적으로는 동맥 또는 정맥 내로 투입하거나, 피하로, 직장으로, 비강으로, 임의의 다른 비경구로도 투입될 수 있으며, 더욱 구체적으로는 동맥 또는 정맥 내로 투입하거나 경구 투여하거나 또는 근육 세포에 직접 투입할 수 있다.

[0046] 또한 상기 조성물로부터 선택되는 투여 수준은 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 병태의 중증도 및 치료되는 환자의 병태 및 이전 병력에 따를 것이다. 그러나 원하는 치료 효과의 달성을 위해 요구되는 것보다 낮은 수준의 화합물의 용량에서 시작하여, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키는 것은 당업계의 지식 내에 있으며, 바람직한 투여량은 나이, 성별, 체형, 체중에 따라 결정될 수 있다. 상기 조성물은 약제학상 허용 가능한 제약 제제로 제제화 되기 전에 추가로 가공될 수 있으며, 구체적으로는 더 작은 입자들로 분쇄 또는 연마될 수 있다. 또한 상기 조성물은 병태 및 치료되는 환자에 따라 달라질 것이지만, 이는 비-독창적으로 결정할 수 있다.

[0047] 또한 상기 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있으며, 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 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. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0048] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여할 수 있다.

[0049] 본 발명에서 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르며, 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으나, 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg의 양을 투여할 수 있다. 상기 조성물은 식욕부진의 예방 또는 치료를 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 어떠한 개체이든 적용가능하다. 예를 들면, 원숭이, 개, 고양이, 토끼, 모르모트, 랫트, 마우스, 소, 양, 돼지, 염소 등과 같은 비인간동물 및 인간 등 어느 개체에나 적용할 수 있으며, 투여의 방식은 당업계의 통상적인 방법이라면 제한 없이 포함한다. 예를 들어, 국소도포 등을 통한 경피투여 방식을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 한편, 상기 약학 조성물은 식욕부진을 개선함으로써, 상기 식욕부진과 관련되는 체중감소, 음식 섭취량 감소, 면역력 저하, 성장부진 등의 증상도 개선할 수 있다.

[0051] **상술한 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 항암제에 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 더 포함하는, 항암제의 부작용이 개선된 병용투여제제를 제공한다.**

[0052] 본 발명에서 용어 “병용투여제제”는 항암제의 부작용(특히 식욕부진)을 개선하기 위하여 항암제에 추가의 약물 또는 제제를 포함하는 것을 의미하는 것으로서, 본 발명에서는 항암제에 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 유효성분으로 더 포함하는 것을 의미한다.

[0053] 상기 병용투여제제는 항암제로 인해 유발되는 부작용 중 하나인 식욕부진을 개선하는 효과가 있다.

[0054] 상기 제제는 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영 및 하고초로 이루어진 혼합물; 이들의 추출물; 또는 상기 추출물의 분획물을 100 내지 2,000㎎/㎏의 투여량으로 포함하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0055] 본 발명에 따른 식욕부진 개선용 건강기능식품 조성물은 떨어진 식욕을 증가시켜 음식 섭취량을 증가시키고, 체중 감소를 막아 체중을 증가시키게 된다. 특히 항암제의 부작용으로 인한 식욕부진을 개선하는 효과가 우수하다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따라 정상군, 대조군 및 시스플라틴 투여군의 식이 섭취량(food intake, %)을 나타내는 그래프이다. 이때 유의성(*)은 p-value 0.05 이하를 기준으로 판단하였으며, 이하 이와 같다.

도 2는 본 발명의 일실시예에 따라 마우스의 식이 섭취량을 측정하기 위해 LA16001, LA16002, LA16003, 십전대보탕 또는 메게이스(Megace)와 시스플라틴의 투여 시점을 나타내는 그림이다.

도 3은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001, LA16002, LA16003를 각각 1000mg/kg씩 투여한 그룹 및 시스플라틴 투여군에 십전대보탕 또는 메게이스(Megace)을 투여한 그룹의 식이 섭취량을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 투여한 그룹과 백출, 황기, 당귀, 포공영, 금은화 또는 하고초 각 단독의 물질을 투여한 그룹의 식이 섭취량을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 정상군, 대조군 및 시스플라틴 투여군의 체중 증가량을 나타내는 그래프이다.

도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001, LA16002, LA16003를 각각 1000mg/kg씩 투여한 그룹 및 시스플라틴 투여군에 십전대보탕 또는 메게이스(Megace)를 투여한 그룹의 체중 증감 양상을 나타내는 그래프이다.

도 7은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 투여한 그룹과 백출, 황기, 당귀, 포공영, 금은화 또

는 하고초 각 단독의 물질을 투여한 그룹의 체중 증감 양상을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8은 본 발명의 일실시예에 따라 렙틴의 수치를 측정하기 위해 LA16001 또는 시스플라틴의 투여 시점을 나타내는 그림이다.

도 9는 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 처리에 따른 시상하부에서의 렙틴의 수치를 나타내는 그래프이다.

도 10은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 처리에 따른 지방에서의 렙틴의 수치를 나타내는 그래프이다.

도 11은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 처리에 따른 혈청에서의 IL-6 수치를 나타내는 그래프이다.

도 12는 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 처리에 따른 지방에서의 IL-6 수치를 나타내는 그래프이다.

도 13은 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001을 1000mg/kg씩 처리에 따른 p-JAK1 및 p-STAT3의 활성을 나타낸 (a) 전기영동사진, (b) p-JAK1의 활성을 나타낸 그래프 및 (c) p-STAT3의 활성을 나타낸 그래프이다.

도 14는 본 발명의 일실시예에 따라 LA16001, LA16002, LA16003 투여에 따른 (a) 백혈구, (b) 호중구, (c) 림프구의 수치를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 이하 본 발명을 하기 예에 의해 상세히 설명한다. 다만, 하기 예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 하기 예에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0058] **실시예**

[0059] **실시예 1: 중량비를 달리한 3개의 조성물 제조**

[0060] 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영, 하고초를 경희한약과 옴니허브에서 구입하여 세척한 후 분쇄하여, 하기와 같은 중량비로 3개의 조성물을 제조하였다.

[0061] · LA16001: 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영, 하고초 = 1:1:1:1:1:1

[0062] · LA16002: 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영, 하고초 = 1:1:1:2:2:2

[0063] · LA16003: 백출, 당귀, 황기, 금은화, 포공영, 하고초 = 2:2:2:1:1:1

[0064] **실시예 2: 실시예 1의 조성물 투여에 따른 식이 섭취량 측정**

[0065] 상기 실시예 1의 조성물을 투여한 마우스의 식이 섭취량 증가를 확인하기 위한 실험을 진행하였다. 이를 위해 먼저, 정상군 또는 24시간 굶기는 것(Fasting)만 수행한 대조군에 비해 24시간 굶긴 후 시스플라틴(Cisplatin, 항암제의 일종)을 투여한 시스플라틴 투여군의 식이 섭취량이 현저히 감소하는지 여부를 확인하였다(도 1). 도 1은 정상군, 대조군 및 시스플라틴 투여군의 식이 섭취량을 비교한 결과를 나타내는 그래프이다. 도 1을 통해 시스플라틴 투여군의 경우 정상군 또는 대조군에 비해 식이 섭취량이 현저히 감소하는 결과를 확인할 수 있었으며, 이로부터 시스플라틴을 투여한 실험동물을 가지고 본 실시예의 실험을 실행함이 적절함을 확인하였다.

[0066] 이러한 결과를 토대로 상기 실시예 1의 조성물을 투여한 개체의 식이 섭취량 증가를 확인하기 위한 실험을 진행하였다. 이를 위해 24시간 굶겨 fasting한 마우스에 LA16001, LA16002, LA16003, 십전대보탕(SJDBT, 한풍제약), 또는 메게이스(Megace)를 1차 투여하였다. 그 후 24시간이 경과하고 상기 약물들을 2차 투여한 후 곧바로 시스플라틴을 8mg/kg 농도로 투여하였다. 상기 시스플라틴을 투여한 후 2일 동안 동일한 시간에 상기 약물들을 3회 및 4회 투여하였다. 상기 약물들의 4회 투여하고 24시간이 경과한 후, 각각의 식이 섭취량을 확인하였다. 도 2는 각 약물의 투여 시점을 나타내는 그림이다. 한편, 양성대조군으로 사용한 십전대보탕(SJDBT)의 농도는 현재 임상에서 사용하고 있는 농도를 동물에 대하여 환산한 것으로 678.4mg/kg의 농도를 사용하였다. LA16001, LA16002 및 LA16003의 경우 일반적으로 처방되는 한약재의 농도인 1000mg/kg을 투여하여 진행하였다. 메게이스는 100mg/kg으로 처리하였다.

[0067] 그 결과, 도 3을 살펴보면, LA16001, LA16002, LA16003 각 3 그룹에서 시스플라틴만 투여한 군에 비해 음식 섭

취량이 전체적으로는 증가하는 결과를 보임을 확인할 수 있었다. 특히 LA16001이 시스플라틴 투여에 불구하고 식이 섭취량을 증가시키는 효과가 가장 우수한 것임을 확인할 수 있었다. 뿐만 아니라 도 3에서 LA16001(약 70%)은 십전대보탕(약 35%)에 비해 약 2배 이상 식이 섭취량을 증가시키는 것을 확인할 수 있다. 또한, LA16001은 시판되는 식욕부진 개선제인 Megace에 비하여 식이 섭취량이 1.5배 증가하여 우수한 효과를 나타내었다.

[0068] 한편, 상기 실험에서 가장 우수한 결과를 보인 LA16001이 금은화 또는 하고초 각 단독의 물질과 비교하여서도 식이 섭취량이 증가하는 것인지를 확인하는 실험을 상기와 동일한 조건으로 진행하였다. 금은화 등 각 약재는 1000mg/kg의 농도로 처리하였다. 그 결과, 도 4를 살펴보면, LA16001을 투여한 투여군의 경우가 금은화 또는 하고초의 각 단일 물질을 투여한 투여군에 비해 시스플라틴 투여에 불구하고 가장 우수한 식이 섭취량을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 특히 LA16001은 금은화 또는 하고초에 비해서는 2 내지 3배 정도로 식이 섭취량이 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[0069] **실시예 3: 실시예 1의 조성물 투여에 따른 체중 변화 측정**

[0070] 상기 실시예 1의 조성물을 투여한 마우스의 체중 증가량을 확인하였다. 이를 위해 먼저, 정상군 또는 24시간 굶기는 것(Fasting)만 수행한 대조군에 비해 24시간 굶긴 후 시스플라틴(Cisplatin, 항암제의 일종)을 투여한 시스플라틴 투여군의 체중 증가량이 현저히 감소하는지 여부를 확인하였다(도 5). 도 5를 통해 시스플라틴 투여군의 경우 정상군 또는 대조군에 비해 체중 증가량이 현저히 감소하는 결과를 확인할 수 있었으며, 이로부터 시스플라틴을 투여한 실험동물을 가지고 본 실시예의 실험을 실행함이 적절함을 확인하였다.

[0071] 이러한 결과를 토대로 상기 실시예 1의 조성물을 투여한 개체의 체중 증감 양상을 확인하기 위한 실험을 진행하였다. 이를 위한 실험은 상기 실시예 2에서 식이 섭취량을 측정한 방법과 동일한 방법을 이용하여 각각의 체중 증감 양상을 확인하였다.

[0072] 그 결과, 도 6을 살펴보면, LA16001, LA16002, LA16003 각 3 그룹에서 시스플라틴만 투여한 군에 비해 체중 감소량의 폭이 전체적으로는 감소하는 결과를 보임을 확인할 수 있었다. 특히 LA16001이 시스플라틴 투여에 불구하고 체중 감소량이 가장 적으면서 체중을 유지하는 결과를 보일 뿐만 아니라, 십전대보탕 및 메게이스에 비해서도 체중 감소량의 폭이 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다. 구체적으로는 십전대보탕이 7%, 메게이스가 2.5% 가량 체중이 감소한 반면에, LA16001의 경우 1% 미만으로 체중이 감소하여 기존 체중을 유지할 수 있는 수준인 것으로 볼 수 있었다.

[0073] 한편, 상기 실험에서 가장 우수한 결과를 보인 LA16001이 백출, 황기, 당귀, 금은화 또는 하고초 각 단독의 물질과 비교하여서도 체중 감소 폭이 적은 것인지를 확인하는 실험을 상기와 동일한 조건으로 진행하였다. 백출 등 각 약재는 1000mg/kg의 농도로 처리하였다. 그 결과, 도 7을 살펴보면, 백출, 황기, 당귀, 금은화 또는 하고초 각 단독 물질을 투여한 군에서 체중이 현저히 감소되는 것에 비해 LA16001을 투여한 투여군의 경우는 체중이 유지되거나 감소 폭이 크지 않음을 확인하였다. 특히 LA16001이 1% 미만임에 반하여, 백출은 3.5%, 황기는 4.5%, 당귀는 9%, 금은화는 6%, 하고초는 4%로 체중 감소율을 보임을 확인할 수 있었다.

[0074] 한편, 상기 실시예 2 및 실시예 3의 실험 결과, LA16001 투여군이 LA16002 또는 LA16003 투여군에 비해 항암제에 대한 식욕부진 개선의 효과가 가장 우수하게 발현되는 것임을 확인하였다.

[0075] **실시예 4: 실시예 1에 따른 각 조성물 투여군의 렙틴, IL-6 및 기타 단백질의 발현 분석**

[0076] 렙틴(Leptin)은 식욕 억제 호르몬으로 지방 세포에서 분비되며, 공복시 감소되었다가 식후 분비가 증가하는 호르몬으로 알려져 있다. 본 실험에서는 24시간 fasting한 마우스에 LA16001을 투여하고, 바로 시스플라틴을 8mg/kg 농도로 1회 투여한 후, 시스플라틴 투여 시간을 기준으로 4시간 경과 후, 각각의 렙틴 수치를 측정하였다. 도 8은 각 약물의 투여 시점을 나타낸 그림이다. 그 결과, 도 9를 살펴보면, 시스플라틴과 함께 LA16001을 투여한 그룹(약 2ng/㎖)은 대조군(약 1.2ng/㎖) 또는 시스플라틴만 투여한 그룹(약 1.2ng/㎖)에 비해 시상하부에서 렙틴의 수치가 현저히 높음을 확인할 수 있었다. 또한 도 10을 살펴보면 시스플라틴과 함께 LA16001을 투여한 그룹(약 260pg/㎖)은 시스플라틴만 투여한 그룹(약 180pg/㎖)에 비해 지방에서의 렙틴 수치가 현저히 높아짐을 확인할 수 있었다.

[0077] 한편, Interleukin-6(IL-6)에 대해 기존 연구를 통해 렙틴이 IL-6의 생산을 증가시킨다는 보고가 있었다(J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov:89(11):5577-82). 이러한 보고를 통해 IL-6도 렙틴과 연관되어 식이 변화에 영향을 주는 인자로 해석할 수 있다. 본 실험에서는 상기 렙틴의 수치를 측정한 방법과 동일한 방법을 사용하여 각각의 IL-6 수치를 측정하였다. 도 11을 살펴보면, 시스플라틴과 함께 LA16001을 투여한 그룹은 시스플라틴만 투여한 그룹에 비해 혈청에서 IL-6 수치가 현저히 높음을 확인할 수 있었다. 특히 LA16001은 50pg/㎖에 가까운 반

면에 시스플라틴만 투여군 그룹은 35pg/㎖ 정도에 불과한 것을 확인할 수 있었다. 또한 도 12를 살펴보면, 시스플라틴과 함께 LA16001을 투여한 그룹은 대조군 또는 시스플라틴만 투여한 그룹에 비해 지방에서의 IL-6 수치가 현저히 높음을 확인할 수 있었다. 특히 LA16001은 80pg/㎖에 가까운 반면에 시스플라틴만 투여군 그룹은 45pg/㎖ 정도에 불과한 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 통해 항암제의 부작용에 의한 식욕부진에는 LA16001이 우수한 효과를 보임을 확인할 수다.

[0078] 한편, JAK(Janus kinase)과 STAT(Signal Transducer and Activator of Transcription)의 신호전달을 통해 세포 밖의 신호를 핵으로 전달하여 유전자의 발현을 조절하게 된다. 또한 JAK-STAT 신호전달 시스템의 활성화로 인해 렙틴과 IL-6의 발현이 증가하고 이를 통해 몸의 에너지 소비가 균형을 조절한다고 알려져 있다. 이에 LA16001 투여군에서도 이의 활성화가 이루어지는지 확인하는 실험을 진행하였다. 본 실험에서는 상기 렙틴의 수치를 측정한 방법과 동일한 방법을 사용하여 각각의 p-JAK1 및 p-STAT3의 수치를 측정하였다. 그 결과, 도 13을 살펴보면, LA16001을 투여한 투여군에서 대조군 및 시스플라틴 투여군에 비해 p-JAK1 및 p-STAT3이 유의하게 활성화됨을 확인할 수 있었다.

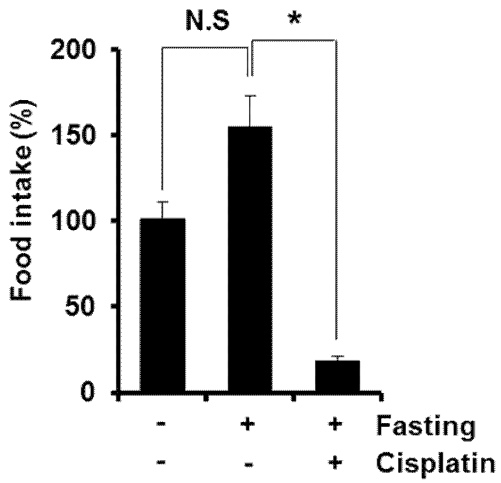
[0079] 한편, 도 14의 각종 수치를 살펴보면, (a) 백혈구, (b) 호중구, (c) 림프구의 수치가 정상군에 비해 시스플라틴만 투여한 군에서는 유의하게 증가하거나 감소하는 경향을 보이다가 LA16001, LA16002, LA16003 투여군이 시스플라틴 투여군에 비해 전체적으로 유의하게 정상군에 가까워지는 경향을 보임을 확인할 수 있었다. 특히 이 중에서도 LA16001이 정상군에 가장 가까워지는 결과를 보임을 확인할 수 있었다.

[0080] 이상의 결과들을 통하여 LA16001은 전체적으로 항암제에 의한 식욕부진 개선 효과와 체중의 유지 또는 증가 효과를 보임을 확인할 수 있다. 또한 호르몬, 각종 단백질 발현양, 혈액의 상태가 정상군에 유사하거나 개선되는 결과를 보임을 확인할 수 있었다. 특히 항암제에 의한 식욕부진 개선 효과에 대하여는 십전대보탕과 메게이스(Megace) 보다도 높은 효능을 보임을 확인할 수 있었다.

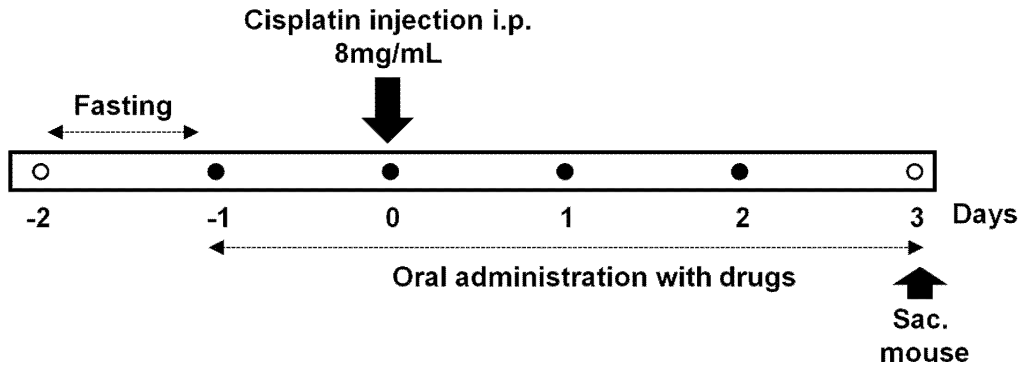
[0081] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1

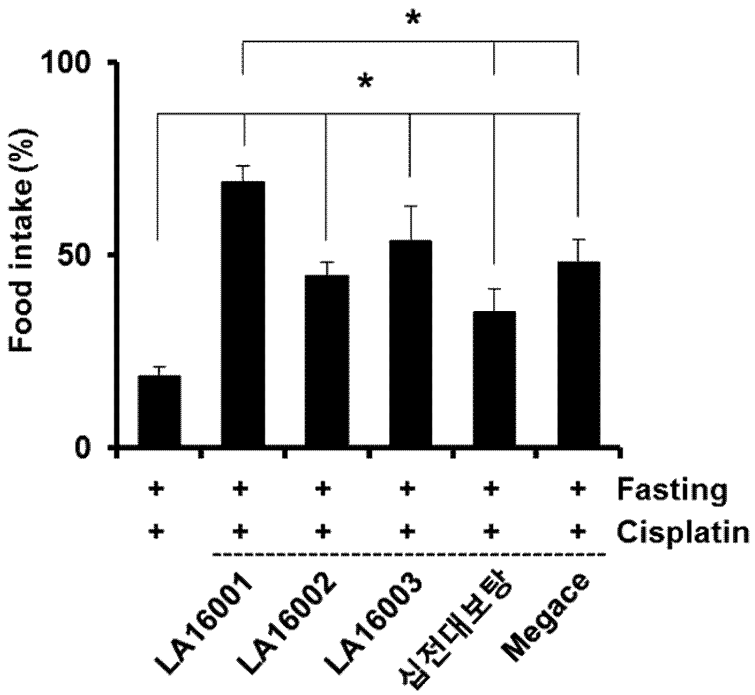


도면2

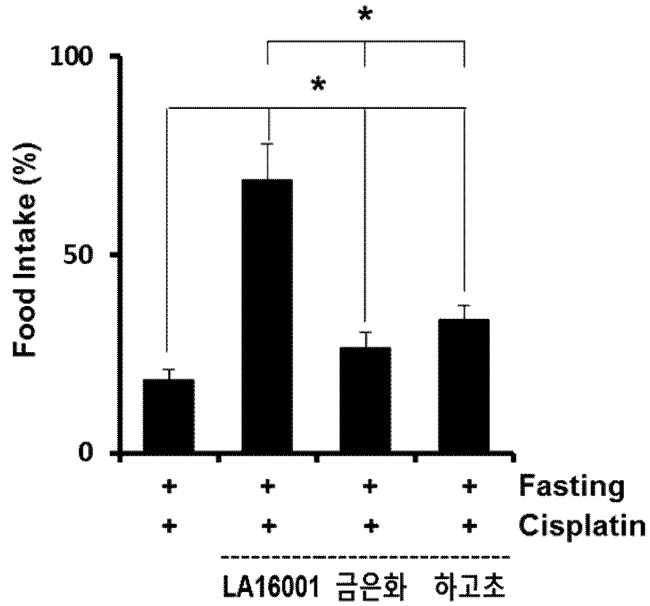


● 각 약물 투여 시점

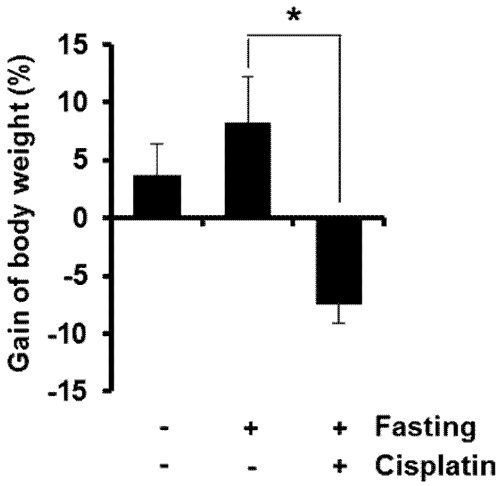
도면3



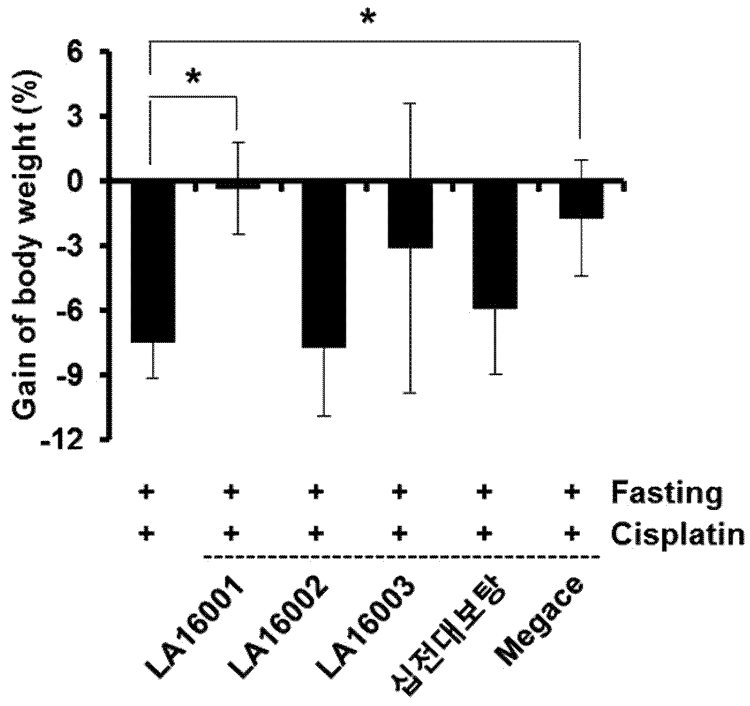
도면4


*
*
100
50
0
Food Intake (%)
+ + + + Fasting
+ + + + Cisplatin
LA16001 금은화 하고초

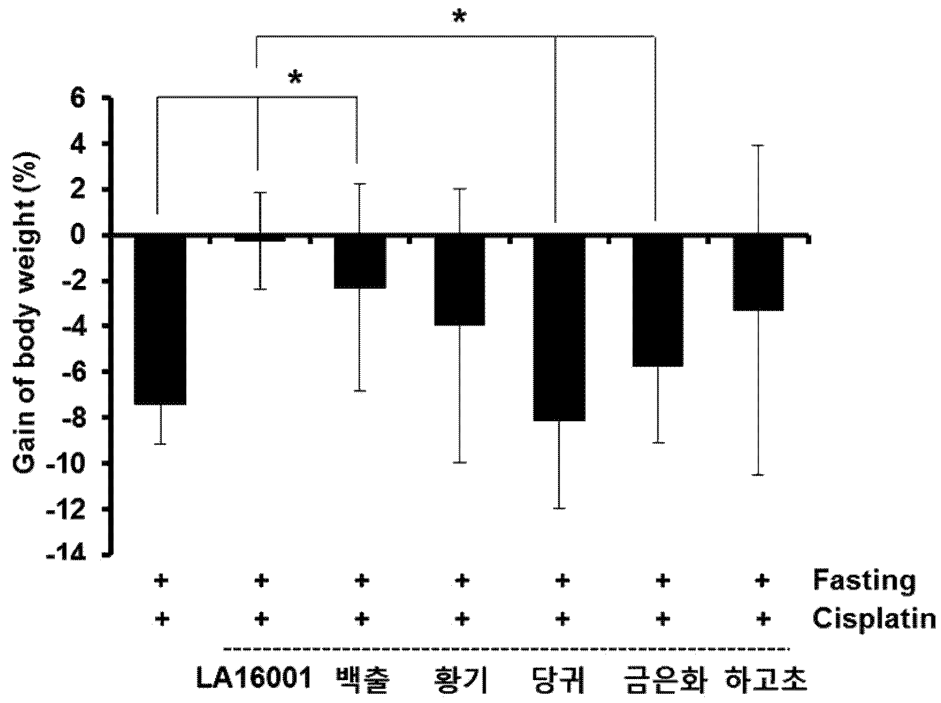
도면5


*
15
10
5
0
-5
-10
-15
Gain of body weight (%)
- + + Fasting
- - + Cisplatin

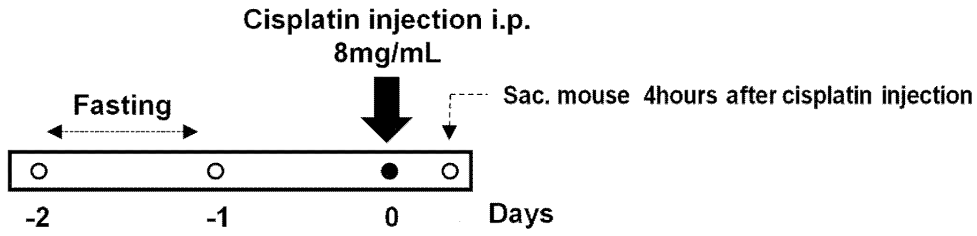
도면6


*
*
6
3
0
-3
-6
-9
-12
Gain of body weight (%)
+ + + + + + Fasting
+ + + + + + Cisplatin
LA16001
LA16002
LA16003
십전대보탕
Megace

도면7

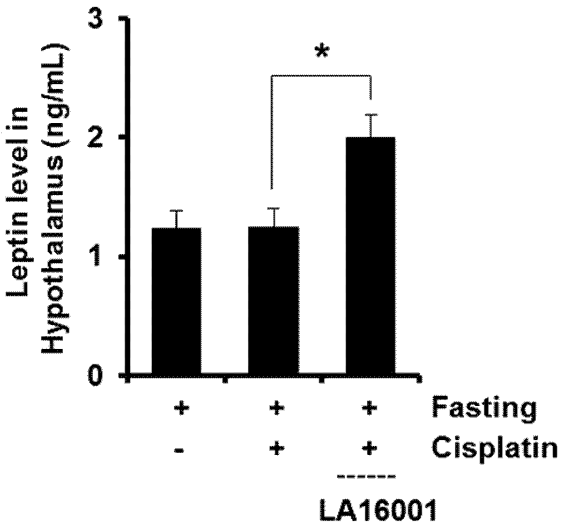

*
*
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
Gain of body weight (%)
+ + + + + + + Fasting
+ + + + + + + Cisplatin
LA16001 백출 황기 당귀 금은화 하고초

도면8

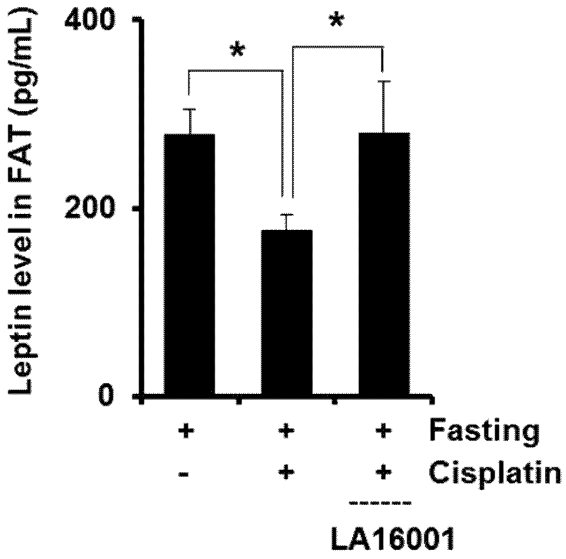


● LA16001 투여 시점

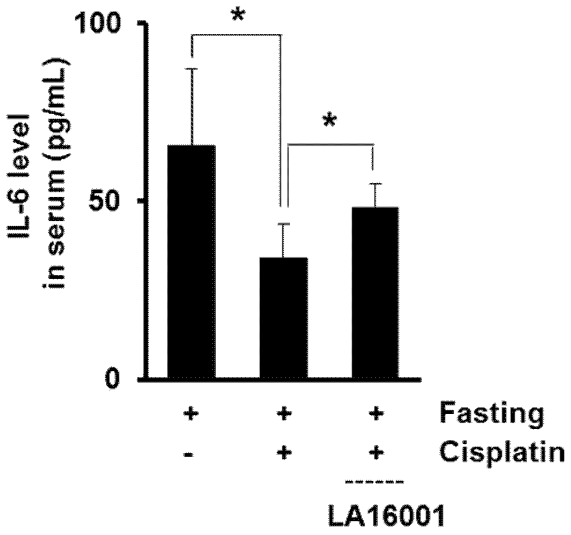
도면9



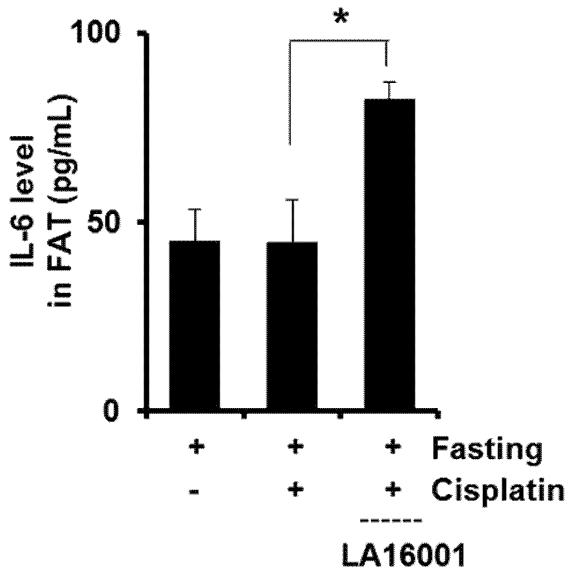
도면10



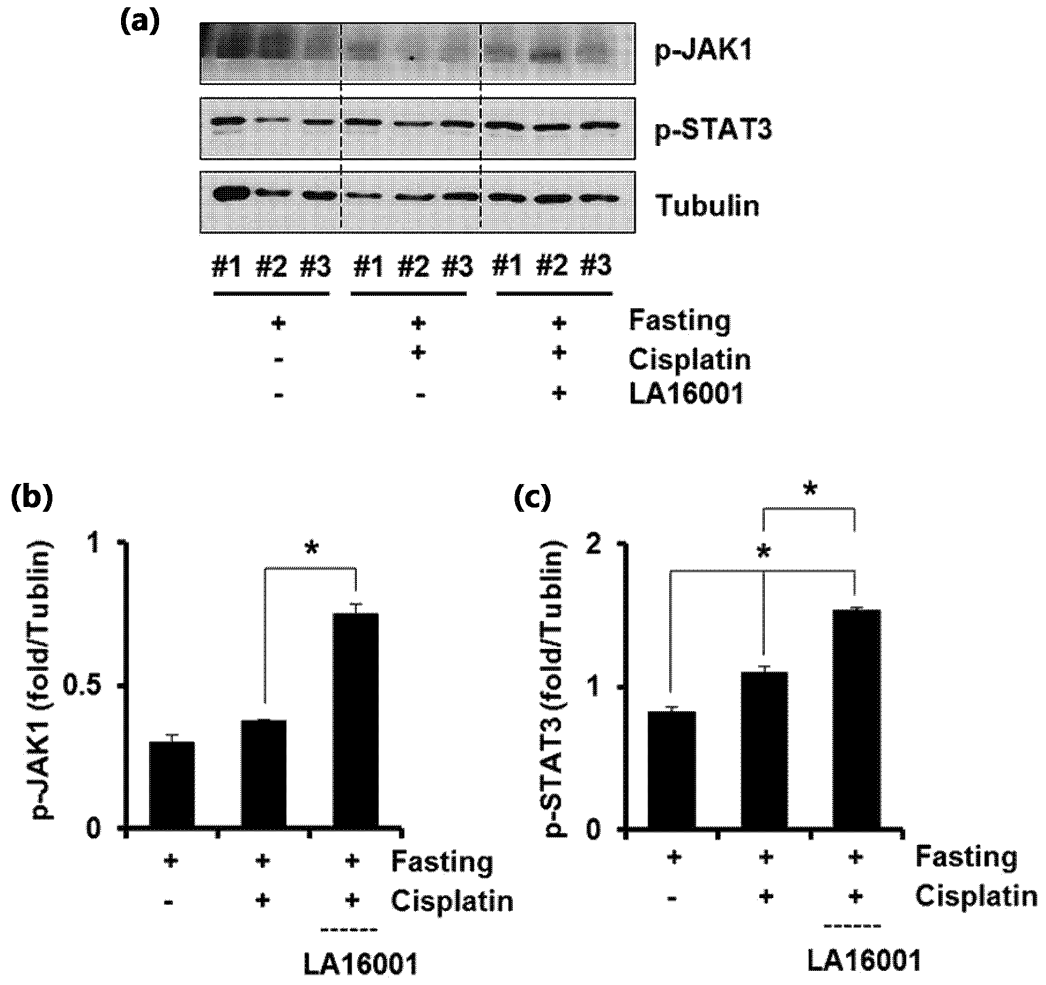
도면11


100
50
0
IL-6 level
in serum (pg/mL)
*
*
+ + + Fasting
- + + Cisplatin
LA16001

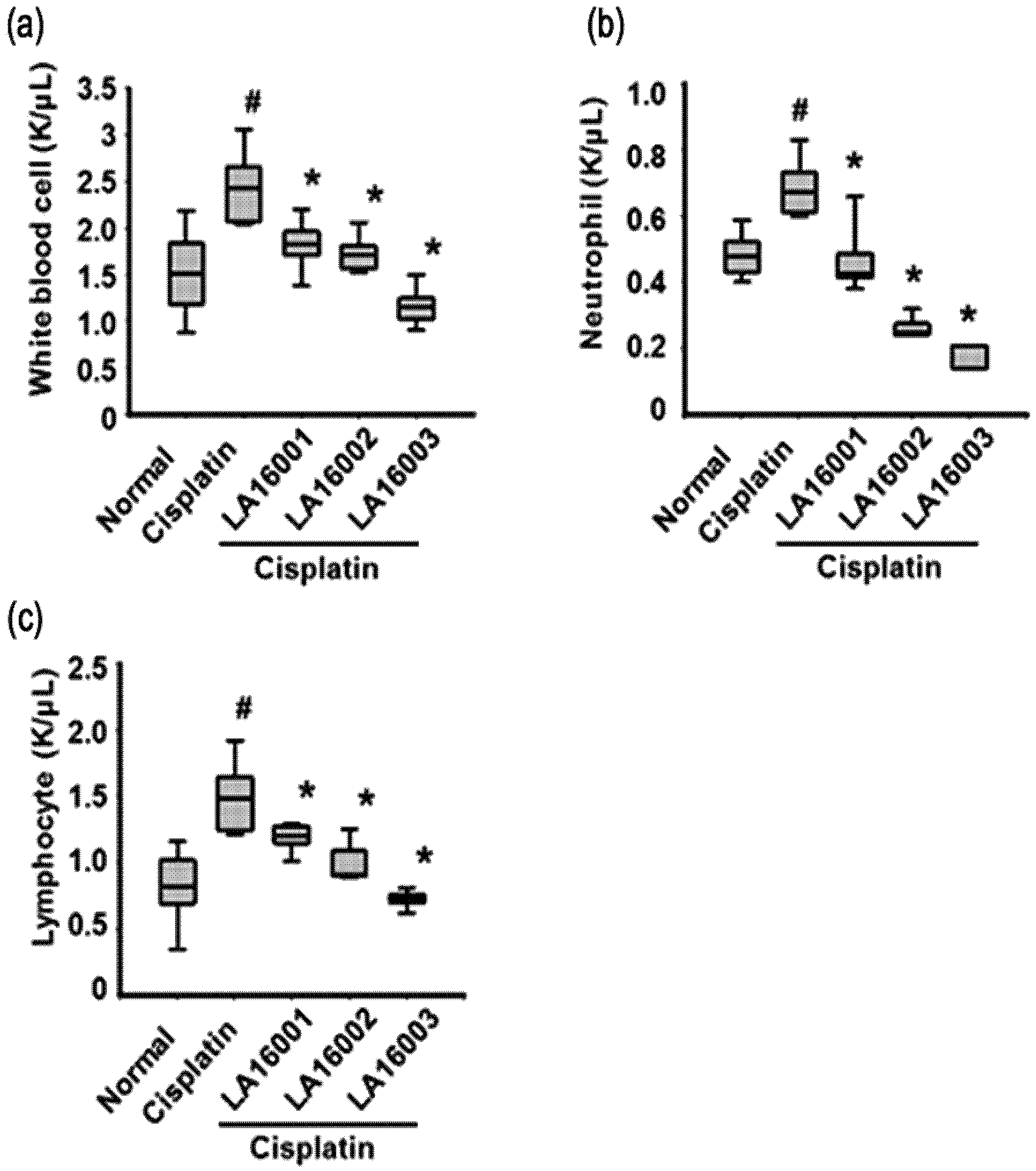
도면12


100
50
0
IL-6 level
in FAT (pg/mL)
*
+ + + Fasting
- + + Cisplatin
LA16001

도면13


(a)
p-JAK1
p-STAT3
Tubulin
#1 #2 #3 #1 #2 #3 #1 #2 #3
+ + + Fasting
- + + Cisplatin
- - + LA16001
(b)
p-JAK1 (fold/Tublin)
1
0.5
0
*
+ + + Fasting
- + + Cisplatin
LA16001
(c)
p-STAT3 (fold/Tublin)
2
1
0
* *
+ + + Fasting
- + + Cisplatin
LA16001

도면14


(a)
White blood cell (K/μL)
3.5
3
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
#
*
*
*
Normal
Cisplatin
LA16001
LA16002
LA16003
Cisplatin
(b)
Neutrophil (K/μL)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
#
*
*
*
Normal
Cisplatin
LA16001
LA16002
LA16003
Cisplatin
(c)
Lymphocyte (K/μL)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
#
*
*
*
Normal
Cisplatin
LA16001
LA16002
LA16003
Cisplatin