



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2012-0073797

(43) 공개일자

2012년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/75 (2006.01) A61K 36/232 (2006.01)

A61K 36/35 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2010-0135670

(22) 출원일자

2010년12월27일

심사청구일자

없음

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

이충재

서울특별시 서초구 남부순환로 2183, 202동 601호 (방배동, 방배래미안타워)

(74) 대리인

김중관, 권오식, 박창희

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 지실, 금은화 및 백지 혼합물로부터의 생약 혼합 추출물을 함유하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학조성물

(57) 요약

본 발명은 항염증 효과를 갖는 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합추출물 및 이를 함유하는 약학조성물에 관한 것으로, 상세하게는 본 발명의 조성물은 항염증 및 통증억제 효과가 있으므로, 이를 포함하는 조성물은 류마티스성 관절염 예방 및 치료에 효과적인 의약품 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 109161022SB010

부처명 농림수산식품부

연구사업명 식품기술개발사업

연구과제명 농산물로부터 류마티스성 관절염 개선용 건강기능식품 개발

주관기관 충남대학교

연구기간 2009.04.10 ~ 2011.04.09

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 지실, 금은화 및 백지를 혼합한 후 열수 추출 하는 단계; 및
- (b) 상기 단계(a)로 부터의 추출액을 여과시킨 후 감압농축하여 동결건조하는 단계; 를 포함하는 생약혼합추출물 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 단계(a)의 열수 추출은 70 내지 100℃에서 수행되는 생약혼합추출물 제조방법.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항의 방법에 따라 제조되는 생약혼합추출물.

청구항 4

제 3항의 생약혼합추출물을 포함하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 약학조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 또는 에어로졸 형태의 경구투여용 제형인 약학조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 약학조성물은 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액 형태인 약학조성물.

청구항 7

제 3항의 지실, 금은화 및 백지의 생약혼합추출물 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 류마티스성 관절염 예방 및 개선용 건강기능식품.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 건강기능식품은 건강음료인 건강기능식품.

명세서

기술분야

본 발명은 항염증 및 통증억제 효과를 갖는 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하

는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 염증(inflammation)은 여러 가지 형태의 감염(infection)이나 생체 내 대사산물 중의 자극성 물질에 대한 생체 내 방어기전의 발현이라 할 수 있고, 다양한 화학적 매개체가 염증의 발현 기전에 관여하고 있으며, 그 병인도 매우 복잡하다. 기존의 항염증제는 크게 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제로 구분되며, 이중 대부분의 합성 항염증제는 주작용 이외에 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많으므로 효과가 탁월하며 부작용이 적은 항염증제의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.
- [0003] 관절염(arthritis)이란 연화, 동통(pain)이 2주 이상 지속되는 부종과 발적 등의 증상을 특징으로 하는 질환이다. 관절염은 적어도 100가지 이상의 형태로 분류될 수 있으나 가장 빈번히 발병하는 것은 골관절염(osteoarthritis)과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)이다. 골관절염은 퇴행성 관절염(degenerative arthritis)이라고도 하며, 연령의 증가에 따른 관절의 노쇠로 인하여 뼈를 감싸고 있는 연골의 파괴로 심한 통증과 관절의 경직이 유발되며, 대부분의 경우 '극돌기(spurs)'라 불리는 뼈의 돌출물이 성장하여 통증을 더욱 악화시킨다. 특히 골관절염은 신진대사 및 세포 재생 능력이 저하되어 있는 고연령층에서 일어나는 퇴행성 질환으로, 그 근본적 치료가 거의 불가능하며, 외과적 수술, 약물 요법 및 물리 치료 등이 시행되고 있으나, 일부 보조 요법을 제외하면 많은 부작용의 위험을 감수해야 한다. 류마티스 관절염은 관절이나 건(힘줄)의 활막에 비세균성 염증 반응이 만성적으로 나타나며, 이로 인해 활막이 증식되고 활액의 양이 증가하여 관절의 부종과 동통을 초래하는 질환이다. 류마티스 관절염은 전신성 염증반응으로 인체 내 많은 조직과 기관(피부, 혈관, 심장 폐, 근육)들에 영향을 주며, 특히 관절에 영향을 주어 비가역적인 증식성 활막염을 일으키며 이는 관절연골의 파괴와 관절의 강직으로 진행된다. 류마티스 관절염의 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 자가면역반응이 이 질환의 만성화와 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 즉, 염증성 매개체들과 사이토카인(cytokine)의 국소적인 방출과 함께 T cell이 중요한 역할을 하여 결과적으로 관절을 파괴하는 지속적인 자가면역반응으로, 나타나는 주요 증상은 피로, 무력감, 동통 등이며, 관절염이 진행되면서 발열 및 체력쇠약을 동반한다. 또한 염증이 일어난 관절 부근에 근육강직(muscle atrophy)과 근육경축(muscle spasm)이 나타나 관절의 움직임에 영향을 준다.
- [0004] 현대에 와서 관절염은 식습관 변화와 교통의 발달로 인한 비만 환자의 급증으로 그 연령층이 낮고 광범위해진 일반적인 질환인데 반해, 아직까지 관절염 발병 기전이 밝혀지지 않아 선택적인 치료 약물 또한 없는 실정이다. 따라서 관절염의 치료목적은 관절의 통증과 염증을 감소시키고, 관절의 변형을 방지하는데 있다. 관절염에 대한 근본적인 치료법이 없으므로 기초 치료법으로 물리, 운동 요법을 행하고, 적당한 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)을 사용하여 염증을 완화시키며, 염증이 심하면 금염(gold salt) 요법 또는 페니실라민(penicillamine) 요법을 실시하고 있다. 상기의 방법이 효능이 없으면 스테로이드(steroid) 제제를 사용하며, 난치성인 경우 면역 억제제를 사용하고, 변형 관절염으로 이행되면 수술요법을 실시한다. 관절염에 대한 소염·진통 작용을 위해 사용되는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)은 주로 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase)를 억제하여 염증반응에 관여하는 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 억제함으로써 항염증 작용을 나타내며, 그 중 인도메타신(indomethacin)과 페닐부타존(phenylbutazone)의 경우 다른 NSAIDs에 비해 강력한 항염증 효과를 가지고 있다. 인도메타신은 염증을 유발하는 프로스타글란딘의 생성을 가장 강력하게 억제하는 약물 중에 하나로 경구 투여로 잘 흡수되나, 이러한 약물은 NSAIDs에서 나타나는 일반적인 위장관에 대한 부작용 이외에 현기증, 정신 착란, 드물게는 환각증을 동반한 정신병이 보고되어 있을 만큼 심한 독성을 갖고 있어, 고용량에서 환자의 33%가 투약을 중지해야 하는 등 많은 부작용을 갖고 있다. 페닐부타존 역시 사용 초기 다른 NSAIDs에 비해 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 급성 통풍성 관절염 치료에 효과적으로 사용되어 왔으나, 과립구 감소증이나 재생 불량성 빈혈 등을 일으키는 혈액학적 이상을 포함하는 심한 독성 때문에 현재 사용되지 않고 있다. 이런 NSAIDs에 비해 스테로이드 제제는 환자에게 사용할 수 있는 가장 빠른 방법으로, 항염증 효과가 빠르고 극적으로 나타나며 환자에게 쾌감을 주는 약물로 알려져 있다. 그러나 널리 알려진 것처럼 이 약물은 세균 감염에 대한 저항력을 약하게 하고, 당뇨병의 악화, 쿠싱(Cushing) 증후군, 부신 부전증, 정신 기능장애 등을 일으키는 것으로 독성이 매우 심각할 뿐만 아니라 치료를 시작하면 중지하기가 어렵기 때문에 사용상 주의가 요하며, 가능하면 금해야 하는 것으로 알려져 있다. 이처럼 합성 항염증제는 여러 가지 부작용을 수반하는 경우가 많으므로 앞서 언급한 바와 같이 효력이 강하면서도 비교적 부작용이 적은 항염증제의 개발이 꾸준히 요구되고 있는 실정이다. 특히 효능 및 부작용 측면에서 볼 때, 고래로부터 임상적 경험이 풍부하고 안전성 측면에서 탁월한 평가를 받고 있는 한방제제와 천연물제제의 경우, 관절염 치료 약물로의 개발 가능성은 한층 더 풍부할 것으로 사료된다. 따라서 본 시험은 임상적으로 관절염 환자에게 사

용되어 항염증, 항통증(=진통) 효과가 있을 것으로 예상되는 한방 복합제제의 항염증 및 진통 효능을 관찰함으로써 향후 관절염 치료 약물로서의 개발 가능성을 평가하고자 하였다.

[0005] 본 발명에 사용되는 지실(Ponciri Fructus)은 탕자나무(Poncirus trifoliata)의 익지 않은 열매를 말린 것으로, 대부분 반구형이고, 바깥면은 진한 녹색에서 갈색을 띠며 거칠고 유실(油室)에 의한 오목한 작은 점이 많다. 횡단면의 표피 쪽은 황갈색이고 안쪽은 옅은 회갈색을 띠고 중심부에는 방사상으로 8~16개의 작은 방으로 되어 있고, 각 방은 말라서 황갈색을 띠며 오목하게 들어가고 간혹 덜 익은 씨가 들어 있다. 특이한 냄새가 있고 맛은 쓰며, 방향성 고미건위약에 쓰인다(한약 규격집 주해서, 한국메디칼인텍사사, p604, 1988).

[0006] 금은화(Lonicerae Flos)는 인동화, 은화 또는 이화 등의 여러 가지로 호칭되기도 하는데, 인동과에 속하며 학명은 루니세라 자포니아 쉰베르그(Lonicera japonica Thunberg)로 알려져 있다. 금은화는 오래 전부터 민간요법이나 한방에서 청열해독약으로 널리 사용되어 왔으며, 이의 추출물 및 일부 유효성분들은 항인플루엔자 바이러스작용, 항균작용, 항진균작용, 항염 작용 및 해열작용 등의 여러 가지 약리작용을 지니고 있어 각종 질병의 치료에 다양하게 응용되고 있다(한국 유용식물자원 연구 총람, 한국화학연구소, pp 201-204(1988): 한방 임상응용, 정보사, pp140-142, 1982).

[0007] 백지(Angelicae Dahuricae Radix)는 짧은 주근으로부터 많은 긴 뿌리가 갈라져서 대체로 방추형을 이루고 길이 10~25cm이며 바깥 면은 회갈색~어두운 갈색을 띤다. 근두부에 약간의 엽초가 남아 있고 좁게 두드러진 돌림마디가 있다. 뿌리에는 세로주름과 세로로 두드러진 여러 개의 가는뿌리 자국이 있다. 횡단면의 주변은 회백색으로 빈틈이 많고 중앙부는 어두운 갈색을 띤다. 특이한 냄새가 있고 맛은 약간 쓰며, 약리실험 결과 진정작용, 진경작용, 항균작용이 있다(한약 규격집 주해서, 한국메디칼인텍사사, p520, 1988).

[0008] 한방의학에서는 비증(痺症)이라는 병리 개념을 통하여 현대적 의미의 관절염에 의한 증상 등을 설명해 왔다. 또한, 비증을 조절할 수 있는 다양한 복합 생약처방 및 단일 생약 등이 다수의 전통 동양의학 서적에 기록되어 있다. 이에 본 발명자들은 본 연구에서 이러한 비증을 조절하고자 경험적으로 사용되었던 수십 종 생약의 항염증 및 진통 효과 검증을 통해서, 서양의학적인 부작용이 없는 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물인 생약복합제를 개발하여 항염증 및 진통 효과를 약리학적으로 관찰하여, 류마티스성 관절염 예방 및 치료 효과가 우수함을 확인, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 항염증 및 진통 효과를 갖는 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료에 효과적인 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적에 따라, 본 발명은 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 상기 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물은 물에 가용한 추출물을 포함한다.

[0012] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0013] 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물은 하기와 같이 수득될 수 있다.

[0014] 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 채집하거나 구입하여 건조시키고 마쇄기로 분말화한 후, 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물의 건조중량의 약 2 내지 20배, 바람직하게는 약 8 내지 15배에 달하는 부피의 물로 70 내지 100℃, 바람직하게는 100℃에서 약 1분 내지 12시간, 바람직하게는 15 분 내지 3 시간 동안 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 또는 초음파 추출 바람직하게는 열수 추출의 방법을 사용하여 추출한 다음, 이 추출액을 실온에서 방냉한 후 여과에 의해 상층액을 회수한 후, 상기의 과정을 2 내지 5 회, 바람직하게는 3회 반복 수행하여 상층액을 모으고 감압농축한 다음, 동결건조하여 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 수득할 수 있다. 본발명의 지실, 금은화 및 백지의 혼합량은 크게 제한되지 않지만 동일한 함량으로 혼합하여 추출하는 것이 효과적으로 좋다.

[0015] 본 발명은 상기의 제법으로 얻어진 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 유효성분으로 함유하는 류마

티스성 관절염 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [0016] 또한, 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물은 오랫동안 생약으로 사용되어 오던 약재로서 이로부터 추출된 본 발명의 추출물 역시 독성 및 부작용 등의 문제가 없다.
- [0017] 상기와 같은 방법으로 얻어진 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물의 항염증 및 진통 효과를 검색한 결과, 류마티스성 관절염 예방 및 치료 효과를 확인할 수 있었다.
- [0018] 본 발명의 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 약학조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물을 0.1 내지 80 중량%로 포함한다.
- [0019] 본 발명의 추출물을 포함하는 약학조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 추출물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.
- [0021] 본 발명에 따른 추출물을 포함하는 약학조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 추출물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 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 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 추출물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 추출물은 1일 0.0001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 10mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 추출물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 동맥, 골내, 근육, 피하, 자궁 내, 경막 또는 뇌혈관 내(뇌실내, intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0024] 본 발명은 상기 추출물 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 건강기능식품을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 추출물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강 기능성 식품류 등이 있다.
- [0026] 또한, 류마티스성 관절염 예방 및 치료 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이 때, 식품 또는 음료 중의 상기 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 5 g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 추출물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라

이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100㎖당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 약 5 내지 12g이다.

[0028] 상기 외에 본 발명의 추출물은 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, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 추출물들은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 추출물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 효과

[0029] 상술한 바와 같이, 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물은 항염증 효과 및 진통 효과 실험에서 뛰어난 항염증 및 통증억제 효과를 나타내므로, 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 포함하는 조성물은 류마티스성 관절염 예방 및 치료용 의약품 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0031] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0032] [실시예 1] 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물의 제조

[0033] 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 제조하기 위하여, 경동한약시장에서 구입한 지실, 금은화 및 백지(경동시장, 서울, 대한민국)를 정선하여 세절한 후 각각의 약재를 1:1:1의 비율(100g : 100g : 100g)로 동량 혼합하여 탈이온 2차 증류수 3L를 가하여 100℃에서, 2.5시간 동안 2회간 열수로 추출하였다. 이 추출액을 실온에서 방냉한 후 여과지(Whatman사, 미국)로 여과한 다음에 이를 감압농축기(EYELA사, N-1000, 일본)로 감압농축하고 동결건조하여 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물(이하, JGB로 명명)을 수득하였다.

[0034] [실시예 2] 항염증 효과 측정

[0035] 항염증 효과의 검증은 문헌(Winter, C. A., Riskey et al., Proc. Soc. Exp. Med. 111, p544, 1962)에 기재된 방법에 준하여 시행하였으며, 체중 200g 정도의 SD계 웅성 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 JGB 및 여타 약물을 일정 용량 경구투여하고, 1시간 후 염증유발 물질로서 1% 카라기닌(carrageenin)용액을 0.1ml씩 우측 뒷 발바닥의 중심부에 피하 주사하였다. 카라기닌 주사 후 3시간 뒤에 발생하는 족부 부종의 용적을 부종측정기(plethysmometer)를 이용하여 측정하였고 부종 억제율을 계산함으로써 LK758의 항염증 효과를 검증하였다. 양성 대조약물로는, 대표적인 비스테로이드성 항염증 약물인 아스피린 200mg/kg 및 이미 만성 류마티스성 관절염 치료제로 출시되어 사용되고 있는 SKI306X (상품명: JOINS) 400mg/kg을 사용하였다.

[0036] 실험결과, JGB 100mg/kg, 250mg/kg 및 500mg/kg 투여군은 카라기닌 주사 3시간 후에 각각 8%, 14% 및 29%의 부종 억제율을 보였고, 양성 대조약물인 아스피린 200mg/kg 투여군과 SKI306X 400mg/kg 투여군은 각각 48% 및 30%의 억제율을 보였다. 이 결과로 JGB는 500mg/kg 투여용량에서 합성의약품인 아스피린보다는 약한 항염증 효과를 나타내지만, 기존의 생약복합제인 SKI306X와는 거의 유사한 항염증 효과를 가지는 것을 확인하였다.

[0037] [실시예 3] 진통 효과 검증

[0038] 진통 효과 검증은 문헌(Koster, R. et al., Fed. proc., 412, p18, 1985)에 기재된 방법에 준하여 시행하였다. 체중 25g 정도의 ICR계 웅성 생쥐 10마리를 1군으로 하여 JGB 및 여타 약물을 일정 용량 경구투여하고 1시간 후에 생리식염수로 희석한 최종농도 0.6%의 초산을 생쥐 체중 10g 당 0.1ml 용량으로 복강 주사하였다. 주사 후 10분 뒤부터 이어지는 10분간, 각 생쥐가 나타내는 특이적인 뒤틀림(writhing) 반응의 발생횟수를 측정하여, 약물을 투여하지 않은 대조군과 약물 투여군 간에 비교함으로써 JGB에 의한 진통 효과를 검증하였다. 양성 대조약물로는, 대표적인 비스테로이드성 항염증 약물인 아스피린 200mg/kg 및 만성 류마티스성 관절염

치료제로 출시되어 사용되고 있는 SKI306X (상품명: JOINS) 400mg/kg을 사용하였다.

[0039] 실험결과, JGB 100mg/kg, 250mg/kg 및 500mg/kg 투여군은 대조군을 기준으로 각각 18%, 40% 및 76%의 통증 억제율을 보였다. 양성 대조약물인 아스피린 200mg/kg 투여군은 38%의 통증 억제율을 나타내었고, SKI306X 400mg/kg 투여군은 74%의 통증 억제율을 나타내었다. 이 결과로 JGB는 500mg/kg 투여용량에서 합성의약품인 아스피린보다 우수한 진통 효과를 가지며, 기존의 생약복합제인 SKI306X와는 거의 유사한 진통 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

[0040] [실시예 4] 독성 실험

[0041] 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물의 독성을 시험하기 위하여, 동물실험을 수행하였다.

[0042] 25± 5g의 ICR계 마우스(중양실험동물)와 235± 10g의 특정병원부재(SPF) 스프라그-도올리(Sprague Dawley, Biogenomics사) 래트를 각각 3마리씩 3군으로 나누어 상기 실시예 1에서 수득한 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 각각 1000 mg/kg, 500 mg/kg, 100 mg/kg의 용량으로 복강투여한 후 14일 동안 독성여부를 관찰하였다.

[0043] 실험 결과, 3군 모두에서 사망한 예를 전혀 관찰할 수 없었고, 체중 증가, 사료 섭취량 등에서 외견상 대조군과 별다른 증상을 찾아볼 수 없었다. 따라서 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물이 안전한 물질임을 확인할 수 있었다.

[0044] 본 발명의 지실, 금은화 및 백지의 생약 혼합 추출물을 포함한 약학 조성물은 아래와 같은 제형으로 투여할 수 있으며, 아래의 제제 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 제한되는 것은 아니다.

[0045] [제조예 1] 산제의 제조

[0046]	실시예 1의 추출물	20 mg
[0047]	유당	100 mg
[0048]	탈크	10 mg

[0049] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0050] [제조예 2] 정제의 제조

[0051]	실시예 1의 추출물	10 mg
[0052]	옥수수전분	100 mg
[0053]	유당	100 mg
[0054]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0055] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0056] [제조예 3] 캡슐제의 제조

[0057]	실시예 1의 추출물	10 mg
[0058]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0059]	락토오스	14.8 mg
[0060]	마그네슘 스테아레이트	0.2 mg

[0061] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0062] [제조예 4] 주사제의 제조

[0063]	실시예 1의 추출물	10 mg
[0064]	만니톨	180 mg

[0065]	주사용 멸균 증류수	2974 mg
[0066]	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	26 mg
[0067]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.	
[0068]	[제조예 5] <u>액제의 제조</u>	
[0069]	실시예 1의 추출물	20 mg
[0070]	이성화당	10 g
[0071]	만니톨	5 g
[0072]	정제수	적량
[0073]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0074]	[제조예 6] <u>건강 식품의 제조</u>	
[0075]	실시예 1의 추출물	1000 mg
[0076]	비타민 혼합물	적량
[0077]	비타민 A 아세테이트	70 µg
[0078]	비타민 E	1.0 mg
[0079]	비타민 B1	0.13 mg
[0080]	비타민 B2	0.15 mg
[0081]	비타민 B6	0.5 mg
[0082]	비타민 B12	0.2 µg
[0083]	비타민 C	10 mg
[0084]	비오틴	10 µg
[0085]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0086]	엽산	50 µg
[0087]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0088]	무기질 혼합물	적량
[0089]	황산제1철	1.75 mg
[0090]	산화아연	0.82 mg
[0091]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0092]	제1인산칼륨	15 mg
[0093]	제2인산칼슘	55 mg
[0094]	구연산칼륨	90 mg
[0095]	탄산칼슘	100 mg
[0096]	염화마그네슘	24.8 mg
[0097]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	

[0098] [제조예 7] 건강 음료의 제조

[0099] 실시예 1의 추출물 1000 mg

[0100] 구연산 1000 mg

[0101] 올리고당 100 g

[0102] 매실농축액 2 g

[0103] 타우린 1 g

[0104] 정제수를 가하여 전체 900 ml

[0105] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0106] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.