(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0073665
(43) 공개일자 2020년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/10 (2016.01) *A61K 31/352* (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01) *A61P 1/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2016.08)
A61K 31/352 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0162079
(22) 출원일자 2018년12월14일
심사청구일자 2018년12월14일

(71) 출원인
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
이기원
서울특별시 관악구 난곡로 66, 신림2차푸르지오아파트 107동 1504호
정수미
경기도 용인시 처인구 모현면 자작나무로 30-5, 205호 (오산리, 죽전더힐럭스)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태동

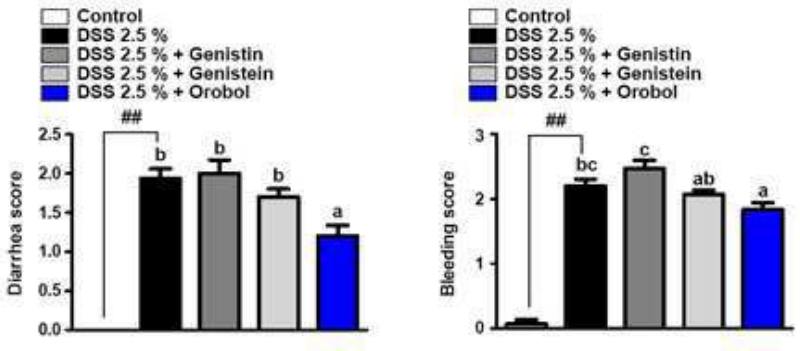
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **오로볼을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 기존의 지사제와 비교하여 월등한 항설사능을 발휘하는 것을 특징으로 하는 오로볼을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 우수한 설사 멈춤 효과를 발휘하는데, 합성 약물 등에 비해 소재 접근성이 높고, 체내 부작용이 적어 안정성 확보가 가능한 장점이 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 36/48 (2013.01)
A61P 1/12 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/32 (2013.01)
(72) 발명자
양희
서울특별시 송파구 송이로15길 31, 103동 1401호 (가락동, 가락2차쌍용아파트)
김병기
서울특별시 서초구 서초중앙로 188, C동 1202호 (서초동, 아크로비스타)
윤정한
강원도 춘천시 삭주로 89-6, 101동 101호(후평동, 현대맨션)
김종은
경기도 고양시 일산동구 호수로 336, 103동 3014호 (백석동, 백석브라운스톤)
김종훈
경기도 성남시 분당구 대왕판교로606번길 58, 푸르지오월드마크 101-1903

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 116139-03-1-SB010
부처명 농림축산식품부
연구관리전문기관 농림수산식품기술기획평가원
연구사업명 농생명산업기술개발사업
연구과제명 안전인증 미생물 이용 특이 이소플라본(오로볼) 대량 생산 및 소재화
기 여 율 1/1
주관기관 서울대학교
연구기간 2016.11.29 ~ 2019.11.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 설사 개선용 식품 조성물.

청구항 2

오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 지사제.

청구항 3

제1항 및 제2항에 있어서,

상기 오로볼은,

콩으로부터 유래한 것을 특징으로 하는 지사제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 식품 조성물은,

혈변 완화능이 있는 것을 특징으로 하는 설사 개선용 식품 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 지사제는,

혈변 완화능이 있는 것을 특징으로 하는 지사제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 오로볼을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 기존의 지사제와 비교하여 월등한 항설사능을 발휘하는 것을 특징으로 하는 오로볼을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 설사는 일반적으로 배변 횟수와 변에 포함된 수분의 양이 비정상적으로 증가한 것으로, 발열, 경련, 구토 등을 동반할 수 있다. 증상의 지속기간에 따라 급성과 만성으로 나눌 수 있으며, 1개월 이상 지속 될 시에 만성설사라고 한다.

[0004] 급성 설사는 대부분 병원체에 의한 감염성 설사이고, 설사로 인하여 전해질(나트륨, 칼륨과 같이 물 등에 녹아 이온으로 해리되는 물질로, 인체의 세포 내·외에 존재하면서 생명유지에 중요한 역할을 함)과 수분의 손실이

발생한다. 또한, 급성 설사는 다양한 병균, 장 기능의 기능적인 붕괴 및 약물-연관된 부작용에 의해 발생할 수 있다. 이에 반해 만성설사는 대부분이 비감염성이며, 약물에 의하거나 소화 장애, 장질환 등 다양한 원인이 있을 수 있다.

[0005] 설사는 영유아에 대해 특히 더 치명적일 수 있는데, 설사를 앓는 영아 및 유아는 심하게 탈수되므로 주요한 문제를 안게 된다. 또한, 설사는 암 환자에게 공통적이며, 암 치료를 방해할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 그 외에 여러 화학요법, 방사선 치료, 수술, 이식편대숙주 질환 (GVHD), 골수 이식 또는 각종 감염도 설사를 유도할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 또한, 세균 병원체도 심각한 조직 손상 또는 손상 결핍 범위의 영향을 갖는 설사 증후군을 발생시킬 수 있는 것으로 보고되어 있다. 급성 및 심각한 설사를 야기하는 장관독생산성 대장균이 상피 세포 중에서 생물학상 활성을 변조함으로써 작용하는 독소를 생성하여 이러한 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다.

[0006] 설사의 현행 치료법은 원인이 되는 미생물의 항생 치료 또는 병태생리적 작용의 약리학적 관여로 구성되어 있다. 지사제는 장관 통과, 점막 수송 또는 내강 함량에 영향을 미침으로써 설사 증상 (배변의 산만한 밀도, 배변 빈도 및 과도한 배변 중량)을 감소시킨다. 로페라마이드와 같은 아편양제제는 가장 유용한 지사제이며, 장관 통과 억제, 예비-흡수 및 항분비 효과가 조합되어 작용한다. 다른 유용한 약리 요법에는 클로니딘 (clonidine) 및 소마토스타틴 (somatostatin) 유사체와 같은 알파-아드레날린성 작용제가 있다. 이들 약물은 통과를 늦추는 외에 점막 수송을 변형시킬 수 있는데, 작용의 비특이성 때문에 임상적인 이용이 제한되어 왔다. 흡착제 (카오펙테이트:Kaopectate), 비스무트 (펩토-비스몰: Pepto-Bismol) 및 대변 질 개질제를 종종 역약제로 사용하나, 펩토-비스몰 외 이들의 효능은 대부분 증명되지 않았다. 따라서, 안전하고 효과적인 설사 개선, 예방 또는 치료용 천연 조성물이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

[0007] 한편, 오로볼(orobol)은 콩에 포함된 이소플라본이지만 소량 함유되어 있어 이에 대한 생리활성에 대해서는 연구가 많이 진행되지 않았다. IUPAC 명칭은 '3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one'으로, 분자량은 286.23 g/mol이다. 주요한 콩 이소플라본인 제니스테인은 모노페놀형 구조 물질로 존재하는데, 오로볼(orobol)의 경우 이러한 모노 페놀형 구조 물질의 오르토(ortho-) 위치에 수산화기가 하나 더 도입된 구조를 이루고 있다. 따라서, 대표 이소플라본인 제니스테인을 생물전환하여 오로볼(orobol)을 얻을 수 있다.

[0008] 또한, 오로볼(orobol)은 인도네시아의 콩 발효음식인 템페에도 소량 존재하는 것으로 알려져 있으며, 신생혈관을 억제하는 효과가 알려져 있다(Kiriakidis S. et al., Br J Nutr, 93(3):317-23, 2005). 하지만, 현재까지 오로볼(orobol)을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대해서는 알려진 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 대한민국 특허등록번호 제10-1602629호(등록일자 2016.03.07)에는, 오로볼을 함유하는 피부 주름 개선용 조성물의 제조방법이 기재되어 있다.

(특허문헌 0002) 대한민국 특허등록번호 제10-1587246호(등록일자 2016.01.14)에는, 오로볼을 함유하는 대사성 질환 예방용 식품 조성물 또는 대사성 질환 치료용 약학 조성물이 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] '지사제'란 장에 작용하여 장의 설사를 멎게 하는 약을 지칭한다. 더 포괄적인 의미로는 설사의 원인이 되는 세균에 작용하는 장내 살균약, 항생물질, 술파제 등도 포함한다.

[0012] 설사 증상을 완화 시키기 위해 지사제를 사용할 수 있으며, 지사제로는 약물의 작용 방식에 따라 장운동 억제제, 살균제, 수렴제, 흡착제, 정장제 등이 있다. 이 중 로페라미드는 세계보건기구(WHO)가 생후 6개월 미만의 유아에게 먹일 경우 중추신경계 부작용이 우려된다고 통보한 지사제이다. 그리고 보건복지부는 이 약을 2~5

세 어린이에게 투여할 경우 반드시 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하고 근육긴장 등 중추신경계의 예민한 반응 가능성에 대한 경고를 함께 표기하도록 했다. 아크리놀은 아크리딘의 유도체인 방향족 유기화합물이다. 이 물질은 낙태약의 성분으로 임산부가 복용 시 유산의 가능성이 있다. 비스무트는 제련 시 납, 카드뮴 등이 포함되어 중금속 중독을 일으킬 수 있다.

[0013] 한편, 종래의 설사에 대한 대중적인 치료제로써 그 원인에 따라 화학치료제, 수렴제, 아트로핀 제제 등이 사용되어 왔다. 또한, 아편과 몰핀은 장관평활근의 경련과 연동운동의 실조를 초래하여 지사작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 그런데, 몰핀은 중추작용에 의한 의존성 등 중독의 위험성이 우려되므로, 옛날부터 지사제로 몰핀을 사용할 경우에 중추작용과 장관작용의 분리 필요가 고려되어 왔다.

[0014] 따라서, 본 발명에서는 이와 같은 문제를 해결하기 위하여 콩 내에 존재하는 천연물 소재인 오로볼을 함유하는 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개발하여 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 설사 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 지사제를 제공한다.

[0018] 본 발명의 식품 조성물 및 지사제에 있어서, 상기 오로볼은, 일 예로, 콩으로부터 유래한 것일 수 있다.

[0019] 본 발명의 식품 조성물에 있어서, 상기 식품 조성물은, 바람직하게 혈변 완화능이 있는 것일 수 있다.

[0020] 본 발명의 지사제에 있어서, 상기 지사제는, 바람직하게 혈변 완화능이 있는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유한 설사 개선용 식품 조성물 및 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공함으로써, 우수한 설사 멈춤 효과를 발휘하는데, 합성 약물 등에 비해 소재 접근성이 높고, 체내 부작용이 적어 안정성 확보가 가능한 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 오로볼(Orobol)의 체중 감소 완화 효능을 각 군별로 평균적으로 확인한 결과 그래프이다.

도 2는 오로볼(Orobol)의 설사 및 혈변 완화 효능을 각 군별로 평균적으로 확인한 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 설사 개선용 식품 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 지사제를 제공한다. 본 발명의 용어 '지사제'란 장에 작용하여 장의 설사를 멎게 하는 약을 지칭한다. 본 발명의 식품 조성물 및 지사제는 천연물을 기반으로 하고 있기 때문에, 종래의 지사제들의 문제점인 체내 부작용을 해소할 수 있는 장점이 있다.

[0026] 본 발명에서 사용하는 오로볼(orobol)은 이소플라본의 일종인데, 설사를 유도한 마우스를 대상으로 하여 오로볼을 투여한 하기 실험에 의할 경우, 오로볼의 체중 감소 완화 효능 및 항설사능이 확인되었다. 특히, 하기 실시예 1에 의할 경우, 오로볼이 투여된 군이 대조군보다 월등한 항설사능 및 혈변 완화효과를 나타내었다. 이에 본 발명은 오로볼(orobol)을 함유하는 것을 특징으로 하는 뛰어난 효능의 설사 개선용 식품 조성물 및 지사제를 제공할 수 있다.

[0027] 본 발명의 식품 조성물 및 지사제에 있어서, 상기 오로볼은, 일 예로, 콩으로부터 유래한 것일 수 있다.

[0028] 본 발명의 식품 조성물에 있어서, 상기 식품 조성물은, 바람직하게 혈변 완화능이 있는 것일 수 있다.

[0029] 본 발명의 지사제에 있어서, 상기 지사제는, 바람직하게 혈변 완화능이 있는 것일 수 있다.

[0030] 본 발명 지사제는 그 제형에 특별한 제한은 없으나, 지사제에 통상적으로 사용되는 여러 부형제를 추가하여, 코

팅정제, 산제, 과립제, 캡슐제 중 선택되는 어느 하나의 형태로 제형화 할 수 있다.

[0031] 코팅정제를 제조하는 경우, 주성분인 오로볼에 탈크, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜을 첨가하여 공지의 방법으로 혼합 타정하거나, 또는 상기 주성분 오로볼에 유당, 스테아린산 마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 산화티탄을 공지의 방법으로 혼합 타정할 수 있다.

[0032] 산제로 제조하는 경우, 상기 주성분인 오로볼에 백당, 유당, 미결정 셀룰로오스를 첨가하여 공지의 방법으로 제조하거나, 또는 상기 주성분에 만니톨, 옥수수전분, 콜로이드성 이산화규소를 첨가하여 공지의 방법으로 제조할 수 있다.

[0033] 과립제로 제조하는 경우, 상기 주성분인 오로볼에 백당과 옥수수전분을 첨가하여 공지의 방법으로 제조하거나, 또는 상기 주성분에 만니톨, 유당, 포비돈, 콜로이드성 이산화규소를 첨가하여 공지의 방법으로 제조할 수 있다.

[0034] 캡슐제로 제조하는 경우, 상기 주성분인 오로볼에 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 히드록시프로필 셀룰로오스, 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 공지의 방법으로 제조하거나, 또는 상기 주성분에 유당, 포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 공지의 방법으로 제조할 수 있다.

[0035] 한편, 통상적 지사제의 1회 복용량을 고려하면, 본 발명 오로볼의 함유량을 극단적으로 높이는 것은 바람직하지 않고, 통상적인 지사제에 첨가되는 유효성분의 양 정도 (바람직하게 1~10 mg/kg B.W. 여기서, B.W.는 Body Weight의 약자로 '체중'을 의미함)로 1일 1회 씩 상태가 호전될 때까지 복용하는 것이 바람직하다. 다만, 이와 같은 복용량은 환자의 체중, 중증 정도 및 환자의 상태를 고려하여 전문의가 조절할 수도 있다.

[0036] 한편, 본 발명의 식품 조성물은 일 예로 육류, 곡류, 카페인 음료, 일반음료, 초콜렛, 빵류, 스넥류, 과자류, 피자, 젤리, 면류, 껌류, 아이스크림류, 알코올성 음료, 술, 비타민 복합제 및 그 밖의 건강보조식품류 중 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

[0038] 이하, 본 발명의 내용을 하기 실시예 및 실험예를 통해 더욱 상세히 설명하고자 한다. 다만, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예 및 실험예에만 한정되는 것은 아니고, 그와 등가의 기술적 사상의 변형까지를 포함한다.

[0040] **[실험예 : *in vivo*에서 오로볼(orobol)의 장 질환 증상(체중 감소, 설사, 혈변) 개선 효능 확인]**

[0041] 본 실험예에서는 오로볼(orobol)의 장 질환 증상(체중감소, 설사, 혈변) 개선 효능을 확인하기 위한 실험을 수행하였다.

[0043] **1) 샘플 제작 및 설사 유발**

[0044] 오로볼 처리를 통해 설사 및 혈변 등 증상이 완화되는지 여부를 실험하기 위해 7주령의 수컷 실험용 마우스(C57BL6)를 한 군당 각 8마리씩 총 5군(Control, DSS, DSS+Genistin, DSS+Genistein, DSS+Orobol)으로 나누어 실험하였다.

[0045] 대조군 (Control)과 유도군 (DSS)을 제외한 각각의 실험군은, 용액 (PEG 300 97 % + DMSO 3 %)에 제니스틴 (Genistin), 제니스테인 (Genistein), 오로볼 (Orobol)을 각각 녹여 5 mg/ml의 스탁(stock)을 제조하였으며, 이 스탁을 마우스당 10 ml/kg B.W 용량으로 (평균적으로 마우스 체중은 20 g이므로 약 200 μl 정도) 1일 1회 투여하여, 1일에 50 mg/kg B.W (여기서, B.W.는 Body Weight의 약자로 '체중'을 의미함)의 제니스틴 (Genistin), 제니스테인 (Genistein), 오로볼 (Orobol)을 각각 섭취할 수 있도록 하였고, 총 13일 동안 각각 경구 투여하였다. 즉, 50 mg/kg B.W.의 1회/1일 복용량(dosage)으로 총 13일 동안 각각 경구 투여한 것이다. 이 때, 대조군(Control)과 유도군 (DSS)에는 vehicle (PEG 300 97 %+DMSO 3 %) 용액만을 투여하였는데, 상기 실험군들에서 첨가한 것과 동량으로 동일 동안 투여하였다. 모든 투여는 경구투여용 주사기를 사용하였다.

[0046] 상기 대조군, 유도군, 실험군 샘플을 각각 일주일 간 전처리 후, 샘플 투여를 시작한지 8일째부터 급성 설사를 유발하기 위한 유도제로서 Dextran sodium sulfate (DSS)를 2.5 % 농도로 음용수에 섞어 6일간 매일 공급해주었다. 이를 통해 설사를 유도한 실험 마우스를 제작하였다.

[0048] **2) 오로볼(orobol)의 체중 감소 완화 효능 확인**

[0049] DSS로 설사를 유발하게 되면 체중이 감소하게 되는 현상이 일어난다. 상기 방법으로 설사를 유도한 마우스(C57BL6)를 대상으로 하여 유도제인 DSS를 투여하는 날을 기점으로 매일 6일간 실험용 마우스(C57BL6)의 무게를 측정하였고, 각 군별로 평균을 내어 도 1에 나타냈다.

[0050] 그 결과, 도 1과 같이 오로볼(orobol) 군이 DSS 단독 혹은 DSS와 타 이소플라본을 투여한 군들(Genistin, Genistein, Orobol)에 비해 유의적으로 체중 감소가 완화되는 것을 확인하였다. (유의성 compared of control: ## < 0.01; compared of DSS: * < 0.05) (도 1)

[0052] **[실시예 1: 오로볼(orobol)의 설사 및 혈변 완화 효능 확인]**

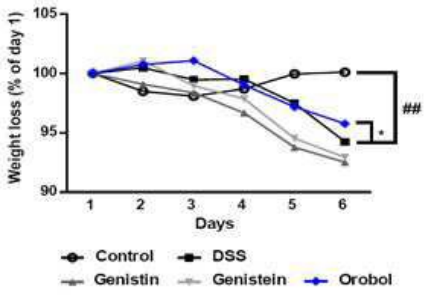
[0053] 본 실시예에서는 오로볼(orobol)의 설사 및 혈변 완화 효능을 확인하기 위한 실험을 진행하였다.

[0054] DSS를 투여한 실험용 마우스는 설사 및 혈변의 증상을 나타낸다. 상기 실험예와 동일한 방법으로 설사를 유도한 마우스(C57BL6)를 대상으로 하여 DSS 투여 마지막 날에 실험용 마우스(C57BL6)를 한 마리씩 분리 후 배설한 대변을 보고 설사 및 혈변의 정도를 정해진 점수화에 따라 점수를 매겨 설사 및 혈변의 증상 정도를 측정하였다. 설사 및 혈변 점수화 기준은 다음과 같이 4단계로 나누어 측정하였고, 각 군별로 평균 내어 도 2에 기재하였다 (설사 점수: 0: normal stool; 1: soft stool; 2: very soft stool; 3: watery stool/ 혈변 점수: 0: normal colored stool; 1: brown stool; 2: mildly bloody stool; 3: bloody stool).

[0055] 실험 결과, 도 2와 같이 오로볼(orobol) 군이 DSS 단독 혹은 DSS와 타 이소플라본을 투여한 군들(Genistin, Genistein, Orobol)에 비해 설사 및 혈변의 정도가 완화되는 결과를 확인하였다. (유의성 compared of control: ## < 0.01; a-c: p < 0.05)

도면

도면1



도면2

