

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2019-0138367  
(43) 공개일자 2019년12월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 36/185 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 36/185 (2013.01)  
A61P 25/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0064716  
(22) 출원일자 2018년06월05일  
심사청구일자 2018년06월05일
- (71) 출원인  
한림대학교 산학협력단  
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
- (72) 발명자  
서홍원  
강원도 춘천시 영서로2141번길 25(퇴계동, 중앙하이츠 2차 202동 303호)  
임순성  
강원도 춘천시 후석로 325, 105동 302호(후평동, 춘천더샵 아파트)  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
이정훈, 진현정

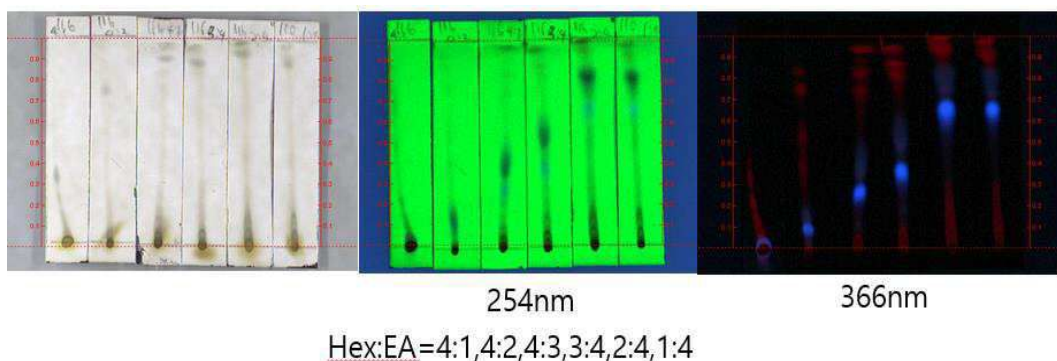
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 Combretum farinosum Kunth 추출물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물

## (57) 요약

본 발명은 *Combretum farinosum* Kunth 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 통증 예방 효과가 우수하면서도 독성과 부작용이 없는 천연물 유래의 조성물이므로, 통증 치료에 보다 안전하게 적용될 수 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

(72) 발명자

**김현용**

강원도 춘천시 향교앞길 13-10 , 201호

**이희정**

강원도 춘천시 동산면 논골길 25-7

**최상호**

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원

**김수용**

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원

**박정광**

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원

**이동근**

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원

**인디아나 마리아 코로나도 곤잘레스**

레파르토, 라 뻬토라, 뿌리메라, 까예, 까사 41,  
레온, 니카라과

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016K1A1A8A01939063

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 해외생물소재로부터 신경병증(neuropathy)치료 천연물신약 소재 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2016.10.01 ~ 2018.09.30

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

C. farinosum(*Combretum farinosum* Kunth) 추출물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 추출물은 C. farinosum 에 물, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 분지형 알코올, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 1종 이상의 용매를 가하여 50 내지 70 °C에서 2 내지 4시간 동안 추출된 것인, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 C. farinosum 추출물의 분획물을 유효성분으로 함유하는, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 분획물은 C. farinosum 추출물로부터 극성 용매, 비극성 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 전개 용매로 하는 크로마토그래피(Chromatography)에 의하여 분리된 것인, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 전개 용매는 헥산:에틸아세테이트= 4~1:1~4 인 것인, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 통증은 통각수용 통증(nociceptive pain), 신경병증성 통증(neuropathic pain), 복합 통증(mixed pain) 및 암성 통증(cancer pain)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 만성 통증인, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 신경병증성통증(CIPN)인, 통증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

## 청구항 8

제 1 항 내지 제 7항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 약학적 제제.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 *Combretum farinosum* Kunth 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 인간이 느끼는 통증은 크게 급성통증(Acute pain)과 만성통증(chronic pain)으로 구분할 수 있으며, 국제통증연구학회에 따르면 통증은 "실제적 또는 잠재적 조직 손상을 동반한 불쾌한 감각적이고 정서적 경험"이라 정의하고 있다.

[0004] 급성통증은 질병이나 외상에 의한 조직 손상으로 인해 발생하는 침해성 자극에 의해 발생하는 통증으로, 출산 통증, 수술 후 통증, 조직손상 후 통증 등이 있으며, 일반적으로 3 내지 6개월 이내 소실되며, 여러 약물(마약성 진통제, 비스테로이드성 소염진통제)에 의해 효과적으로 치료가 된다. 그러나, 만성통증은 여러 불분명한 원인에 의해 신경손상과 이에 따른 신경계의 변화에 의해 유발되며, 원인이 된 질환이나 손상의 치유기간보다 길게 지속이 된다. 또한 통증 부위의 경계가 불분명하며, 지속적으로 무디고 깊은 통증을 보이며, 6개월 이상 지속되며, 마약성 진통제나 비스테로이드성 소염진통제의 효과가 제한적이다. 예를 들어, 편두통, 류마티스성통증, 당뇨병성통증, 및 암성 통증이 있으며, 이러한 통증은 환자의 삶의 질을 급격히 떨어뜨리고, 우울증 등을 수반할 수 있다.

[0005] 한편, 통증을 치료하는 기존의 진통제는 크게 두 종류로 나눌 수 있다. 하나는 몰핀과 같은 마약성 진통제(narcotic analgesics)로서 코데인(codeine)과 디히드로코데인(dihydrocodeine)이 많이 사용되고 있고, 다른 하나는 비스테로이드성 항염제(NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs)로서 아스피린(aspirin), 이브프로펜(ibuprofen), 및 인도메타친(indomethacin) 등이 대표적이다.

[0006] 최근 개발된 새로운 통증 억제제로는 해외의 경우, 통증 치료제 전문 개발사 자벨린 파마슈티컬스(Javelin Pharmaceuticals) 비강내 모르핀 분무제 「릴로민」(Rylomine)이 후기 2상 임상에서 중등도에서 중증 수술 후 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 암으로 인한 통증에 효능이 있는 신약 '아킬레스'를 개발한 바 있다. 또한, 바다 달팽이 독에서 추출한 새로운 진통제 '프라이엘트(Prialt)'를 아일랜드 제약회사인 이랜(Elan)이 개발한 진통제로 영국에서 첫 시판되기도 하였다.

[0007] 국내에서는 캡사이신 길항물질을 개발하여 2004년 2월에 독일의 다국적 제약업체인 슈바르츠 파마사가 이의 가치를 인정, 공동연구 및 라이선스 계약을 체결하였으나, 현재까지, *Combretum farinosum* Kunth(이하, 'C. farinosum'이라 함) 추출물 및/또는 이의 분획물을 이용하여 통증제로 개발하거나 시도된 사례는 없다.

[0008] 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 예상된다. 아울러, 기존의 진통제에 반응하지 않는 통증에 대한 진통제 개발이 크게 요구되는 시점이다.

[0009] 그러나, 기존의 마약성 및 비마약성 진통제들에 반응하지 않는 통증환자가 많이 보고될 뿐만 아니라, 진통효과가 상대적으로 큰 것으로 알려진 기존의 아편유사제제 등이 마약성 및 심각한 부작용들로 인해 일반 환자가 편하게 사용할 수 없는 실정이다.

[0010] 현재까지 진통제로는 아세트아미노펜, 아스피린 등이 주로 사용되어 왔으나, 이들은 성인에게 1일 약 1 내지 4g

의 고용량으로 투여되어야 하고 이로 인해 위장장애, 알레르기, 간독성 등의 부작용이 문제되어 왔다. 따라서, 부작용과 독성이 없으며, 진통 효과가 우수한 천연 유래의 통증 예방 또는 치료용 조성물의 개발이 요구된다.

[0011] 이에 본 발명자들은 *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물이 통증 예방 또는 치료 효과가 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 전술한 문제점을 해결하기 위한 것으로, *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물을 제공하고자 한다.

### 과제의 해결 수단

[0015] 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 통증 예방 또는 치료용 조성물은, 일반적인 만성 통증에 적용될 수 있다. 구체적으로 통각수용 통증, 신경병증성 통증, 복합 통증, 압성 통증일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 수술 후 통증, 외상 후 통증, 분만 통증, 관절염 통증, 당뇨병성 신경병증성 통증, 대상포진 후 신경통, 삼차신경통, 척추 수술 후 통증, 척추관협착증, 손목터널증후군, 암에 의한 모든 2차적 통증 등일 수 있으며, 상기 신경병증성 통증은 항암제에 의한 신경병증성통증(CIPN)일 수 있다.

### 발명의 효과

[0018] 본 발명에 따른 *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 조성물은 통증 치료 효과가 우수하면서도 독성과 부작용이 없는 천연물 유래의 조성물이므로 통증 치료에 보다 안전하게 적용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 *C. farinosum* 추출물을 박층크로마토그래피(TLC)를 이용한 성분분석 시험 결과이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 *C. farinosum* 추출물을 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 이용한 성분분석 시험 결과이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 *C. farinosum* 추출물의 진통 효능을 나타내는 포르말린 통증 시험(Formalin test) 결과이다.

도 4 내지 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 *C. farinosum* 추출물의 통풍(gout)으로 인한 통증 모델로 잘 알려진 monosodium urate 통증 모델, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy(항암제에 의한 신경병증) 통증 모델 및 Diabetic Neuropathy(당뇨병성 신경병증) 통증 모델에서 진통 효능을 나타내는 이질통 시험(Von-frey test) 결과이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하, 본 발명에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다.

[0022] *C. farinosum*은 열대 아메리카 식물로서 '오렌지색 불꽃 덩굴'로 알려져 있으며, 멕시코에서 북부 아르헨티나까지 발생하는 부시 월로우의 종이다. *C. farinosum*은 특별한 지지 없이는 최대 3m (9.8ft), 지지 시 최대 11m (36ft)까지 성장하는 거대 관목으로, 가지는 원통형에 줄무늬를 띄고 있으며, 잎은 길이 6~16cm, 넓이 3~8cm를

갖는 타원형 또는 난형이며, 잎의 윗면은 짙은 녹색이고 밑면은 황색을 띠고 있다. 잎자루는 0.5~2.2cm로 털이 없고 연속적으로 회색빛을 띤 뽕죽피를 갖는다. 2월과 5월 사이에 꽃을 피우며, 그 꽃은 녹색, 노란색에서 옅은 지색, 빨간색까지 시간에 따라 다양한 색상 변화를 거치지만, 주로 붉은색으로 가장 오랫동안 보여진다. 열매는 17~27mm X 10~19mm 크기로 붉은 색을 띠며, 선모는 밑 부분과 꽃차례에 자주 서식하는 회색의 펠트 (peltate) 비늘 형태를 갖는다.

[0023] 한편, 아직까지 상기의 *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물을 이용하여 통증제로 개발하거나 시도된 사례는 없으나, 본 발명에서는 *C. farinosum* 추출물 및/또는 이의 분획물이 통증 예방 또는 치료에 우수한 효과가 있음을 확인하고, 본 연구를 완성하였다.

[0024] 본 발명에서 사용된 *C. farinosum* 은 그 형태에 특별한 제한이 없으며, 본 발명의 조성물은 *C. farinosum* 로부터 얻어진 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 한다.

[0025] 본 발명에서 용어, “추출물”은 천연물로부터 분리된 활성 성분을 의미하며, 여기서는 상기 *C. farinosum* 로부터 분리된 물질을 의미한다.

[0026] 상기 *C. farinosum* 추출물은 물 및 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 분지형 알코올 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 이용하여 통상의 *C. farinosum* 추출 방법으로 얻어진 것일 수 있다.

[0027] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 추출물은 효과적인 통증 예방 또는 치료 효과를 달성하기 위하여, *C. farinosum*(#116)을 30 내지 80 %(v/v) 에탄올로 추출하여 얻어진 에탄올 추출물일 수 있다.

[0028] 상기 추출물은 통상의 식물 추출물의 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있으며, 바람직하게는 가온추출법, 가압추출법, 환류추출법, 온침추출법, 용매추출법, 초음파분쇄 추출법 등에 의할 수 있고, 바람직하게는 용매추출법에 의할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0029] 본 발명에서 용어, “분획물”은 추출물의 활성 성분을 분획한 것으로, 여기서는 상기 *C. farinosum* 추출물을 크로마토그래피를 통해 여러 개로 분리시킨 일부분을 의미한다.

[0030] 상기 크로마토그래피는 크기, 이온, 전하(극성), 소수성 또는 친화성에 따른 분획물의 분리를 수행할 수 있는 것이면 어느 것이나 가능하나, 바람직하게는 극성에 따른 분리를 수행하는 실리카 겔 크로마토그래피이다. 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하는 경우, 이용되는 용매는 겔 크로마토그래피에 통상적으로 사용되는 다양한 용매를 포함하며, 바람직하게는 극성 용매와 비극성 용매의 혼합용매일 수 있다. 예를 들면, 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>)과 메탄올의 혼합 용액, n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합 용액 및 에틸아세테이트와 메탄올의 혼합용액으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 1종의 것일 수 있다. 바람직하게는 n-헥산과 에틸 아세테이트 또는 에틸아세테이트와 메탄올의 혼합 용액일 수 있다.

[0031] 아울러, 상기한 바와 같이 추출된 추출물 및/또는 이의 분획물은 이후 감압 여과 과정을 수행하거나 추가로 농축 및/또는 동결 건조를 수행하여 농축하거나 용매를 제거할 수 있다. 따라서, 본 발명에서의 추출물은 통상적 방법으로 건조된 건조물과 통상적 방법으로 농축된 농축물을 포함하는 의미로 사용된다.

[0033] 이하, 본 발명의 *C. farinosum* 으로부터 얻어진 추출물 및/또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 통증 예방 또는 치료용 조성물 및 이의 제조 방법을 구체적으로 하기의 다양한 실시예를 통하여 상세히 설명한다.

#### [0035] 실시예 1. *C. farinosum* 추출물 제조

[0036] *Combretum farinosum* Kunth(*C. farinosum*, #116)을 세척 및 건조시켜 준비하였다. 준비된 *C. farinosum* 1 kg에 30% 에탄올 10 L를 가하여 60 °C에서 3 시간 동안 추출한 후, 이를 여과하여 *C. farinosum* 추출액을 얻었다. 상기과 같은 추출 과정을 2회 반복하여 얻어진 추출액을 45 °C 이하의 온도에서 감압 농축 후, 동결 건조하여 분말상의 *C. farinosum* 추출물(120g, 12%)을 수득하였다.

#### [0038] 실험예 1. 박층크로마토그래피(TLC)를 이용한 성분 분석 시험

[0039] 상기 실시예 1에서 수득한 *C. farinosum* 추출물의 성분물질 분포를 확인하기 위하여, TLC(Thin layer

chromatography, silicagel 60(Merk Co. USA)F254 precoated)사용)에 상기 추출물을 190 mg/ml 농도로 메탄올에 용해한 후, 5 ul 점적하여 전개 용매(헥산:에틸아세테이트=4:1, 4:2, 4:3, 3:4, 2:4, 1:4)에 전개하였다. 전개 후 UV (254 nm, 366 nm)로 촬영 후 황산 발색을 관찰하고, 이를 도 1에 도시하였다.

[0040] 분석결과, 도 1에서 보는 바와 같이, 극성을 가지는 성분들이 주를 이루고 있으며, 비극성 물질도 일부 함유하는 것을 확인할 수 있다.

## [0042] 실험예 2. 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 이용한 성분 분석 시험

[0043] 상기 실시예 1에서 수득한 *C. farinosum* 추출물의 성분물질 분포를 확인하기 위하여, HPLC(high performance liquid chromatography)를 이용하여 분석하였다.

[0044] 분석은 칼럼 Agilent Eclips SB-C18 (4.5uM, 4.5 \* 150 mm i.d.) flow rate 0.7 mL/min, 이동상 water(0.1% Formic acid) (A)와 메탄올 (B)을 사용하여 0분 A:B=95:5, 40분 A:B=0:100, 43분 A:B=0:100, 45분 A:B=95:5, 50분 A:B=95:5로 분석하고, UV 280 nm, 254 nm에서 검출하여 피크를 확인하였다. 그 결과를 도 2에 도시하였다.

[0045] 분석결과, 도 2에서 보는 바와 같이, 실시예 1에서 수득한 *C. farinosum* 추출물의 경우, 280 nm 검출 크로마토그래피에서 단순한 형태를 나타내고 있고, 254 nm에서는 중간극성을 어느 정도 가지는 물질이 다량 존재함을 확인할 수 있다.

## [0047] 실험예 3. 진통 효능 평가: 포르말린 통증 시험(Formalin test)

[0048] 상기 실시예 1에서 수득한 *C. farinosum* 추출물의 진통 효능을 평가하기 위하여, 상기 추출물을 마우스에 투여한 후, 포르말린 통증 시험(Formalin test)을 실시하고, 그 결과를 하기 도 3에 도시하였다.

[0049] 구체적으로, 상기 추출물을 마우스에 경구 투여한 30분 후, 5% Formalin을 마우스의 왼쪽 발바닥에 투여하여 실험을 진행하였고, 이때 대조군으로서 상기 추출물이 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0050] 그 결과, 도 3에서 보는 바와 같이, 2nd phase에서 *C. farinosum* 추출물의 유의적인 진통 효능을 확인할 수 있다.

## [0052] 실험예 4. 진통 효능 평가: 이질통 시험(Von-frey test)

[0053] 상기 실시예 1에서 수득한 *C. farinosum* 추출물을 다양한 통증 모델을 이용하여 진통 효능을 평가하였다.

[0054] 상기 추출물을 각 마우스에 투여한 후, 좌골신경 손상 후 기계적 자극에 대한 이질통 시험(Von-frey test)을 실시하고, 그 결과를 하기 도 4 내지 도 6에 도시하였다.

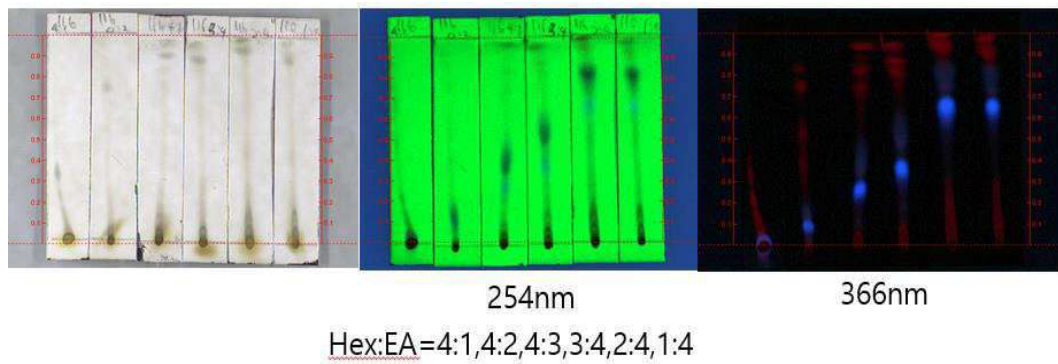
[0055] 상기 측정방법은 마우스를 절망 실험대 위에 설치된 아크릴 상자에 넣고 60분 이상 적응시킨 후, Von Frey Filament를 사용하여 연속적인 반응을 Up-Down method로 평가하였다. 구체적으로, Filament를 마우스의 좌측 환부 발바닥에 수직으로 접촉시키고 5~6초간 유지시켜 마우스가 신속한 회피반응을 보이거나 hairs를 때면서 즉시 움찔하거나 발바닥을 핥으면 양성반응을 보인 것으로 간주하였다. Von Frey Filament부터 자극하여 양성반응을 보이면 약한 Filament로 자극하고, 양성반응이 없으면 강한 Filament로 자극하여 분석하였다. 이때 대조군으로서 상기 추출물이 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0056] 그 결과, 도 4 내지 도 6에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 *C. farinosum* 추출물은 통풍(gout)으로 인한 통증 모델로 잘 알려진 monosodium urate 통증 모델, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy(항암제에 의한 신경병증) 통증 모델 및 Diabetic Neuropathy(당뇨병성 신경병증) 통증 모델 모두에서 용량의존적으로 나타나는 통증 완화 작용을 확인할 수 있으며, 특히, 당뇨병성 신경병증으로 인한 통증에 더 효과적임을 볼 수 있다.

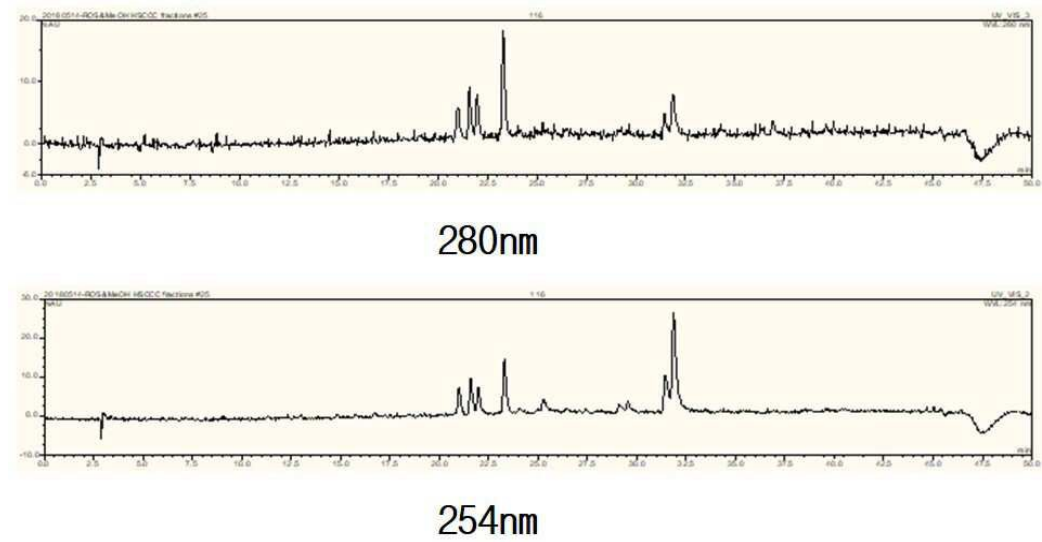
[0058] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면

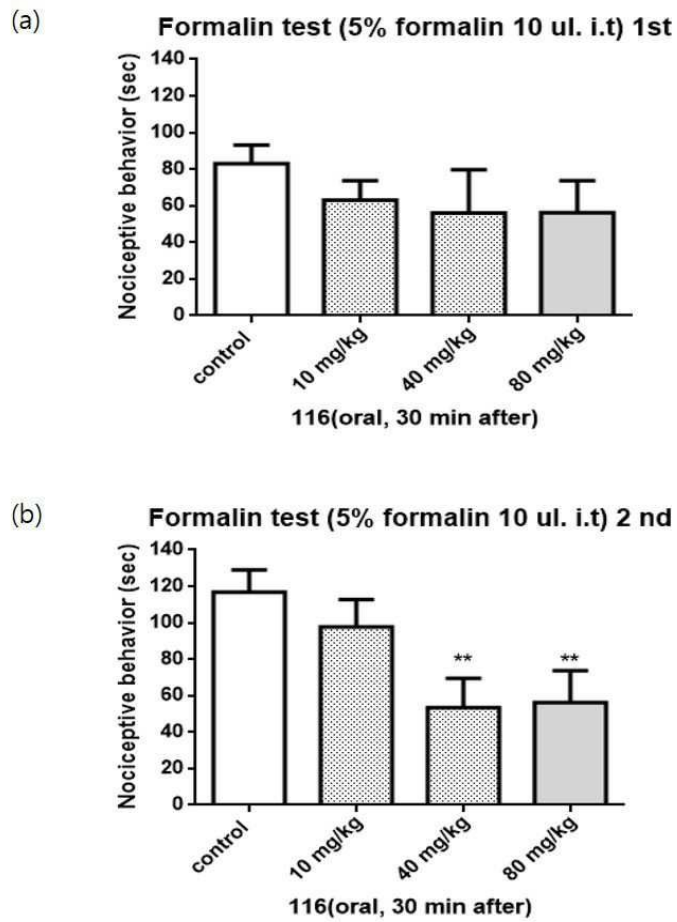
도면1



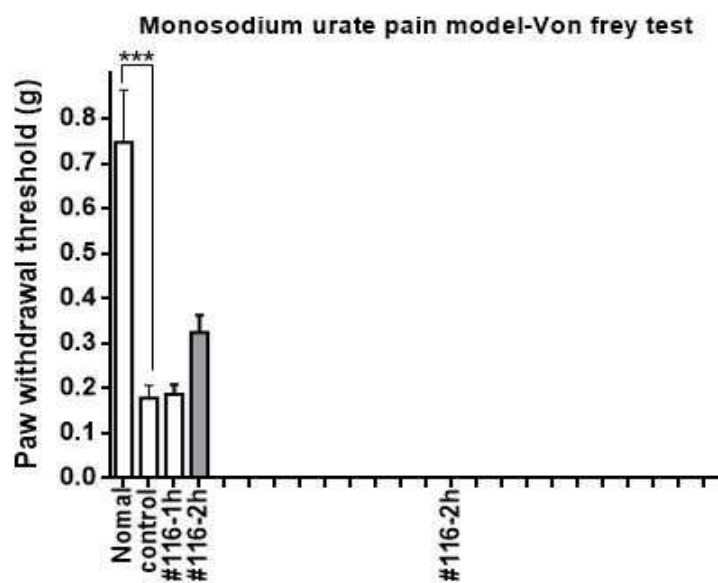
도면2



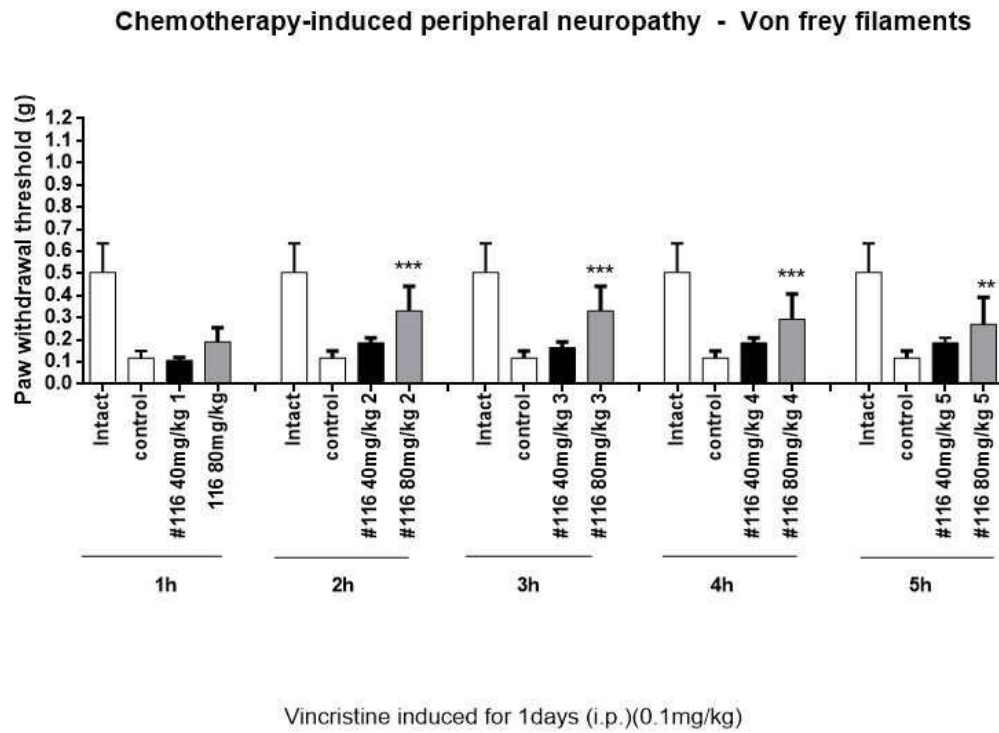
도면3



도면4



도면5



도면6

