



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0000655
(43) 공개일자 2019년01월03일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/258 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 31/704 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 36/258 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-0079929
(22) 출원일자 2017년06월23일
심사청구일자 없음</p> | <p>(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)</p> <p>(72) 발명자
정성현
서울특별시 동대문구 장한로20길 7, B동 1607호 (장안동, 서히스타힐스)</p> <p>김고운
서울특별시 영등포구 당산로 95, 106동 103호 (당산동2가, 현대아파트)</p> <p>(74) 대리인
안소영</p> |
|---|--|

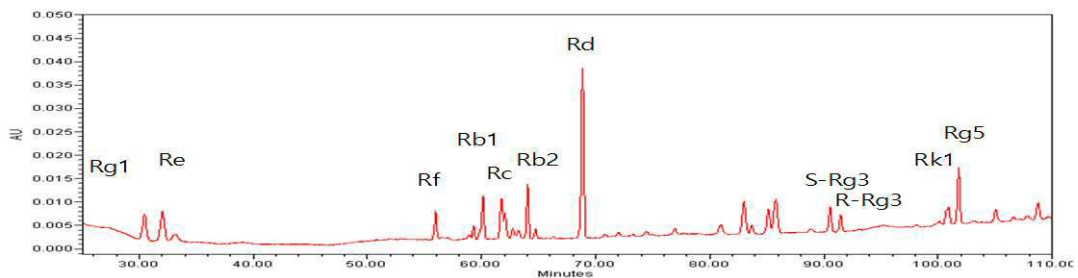
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다. 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 당뇨 합병증의 하나인 혈류장애에 있어서 혈류량을 증가시키는 효능이 우수하며, 천연물로부터 유래된 것으로 부작용이 없어 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 및 치료용 약학적 조성물과 건강기능식품으로 다양하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/704 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/326 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 315049-5

부처명 농림축산식품부

연구관리전문기관 농림수산물기술기획평가원

연구사업명 수출전략기술개발사업

연구과제명 고려인삼의 당뇨병성 혈류장애와 신경병증 개선효과 및 작용기전 규명

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교

연구기간 2015.08.14 ~ 2017.08.13

명세서

청구범위

청구항 1

전체 중량에 대하여 진세노사이드 Rd의 함량이 5 mg/g 이상인 홍삼 추출물을 유효 성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 홍삼 추출물은 홍삼 추출물의 전체 중량에 대하여 진세노사이드 Rd의 함량이 10 mg/g 이상인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혈류장애는 동맥 혈류장애, 뇌혈관 혈류장애, 말초 혈관 혈류장애, 미세혈관 혈류장애 및 족부병변으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 당뇨병성 혈류장애는 고혈압, 동맥경화, 뇌경색, 뇌졸중, 허혈성 심근경색 또는 말초혈액 순환장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 5

진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효 성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 홍삼 추출물은 홍삼 추출물의 전체 중량에 대하여 진세노사이드 Rd의 함량이 10 mg/g 이상인 건강기능식품.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 혈류장애는 동맥 혈류장애, 뇌혈관 혈류장애, 말초 혈관 혈류장애, 미세혈관 혈류장애 및 족부병변으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 건강기능식품.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0002] 구체적으로 본 발명은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 당뇨병(糖尿病; diabetes)은 의학적으로 췌장의 인슐린 분비장애 및 인슐린 작용의 결함으로 인하여 혈당의 지속적인 상승이 일어나면서, 탄수화물 대사장애와 단백질 및 지질 대사장애가 발생하는 것을 말한다. 이 결과로 지속적인 고혈당과 다갈, 다뇨, 다식, 체중감소, 의식장애, 혼수 등과 눈, 신장, 심혈관 및 신경장애 등의 급성 혹은 만성 합병증이 동반되는 만성질환으로 정의할 수 있다.

[0004] 당뇨병 발생 빈도 및 유병율은 전 세계적으로 급격한 증가를 보이고 있으며, 구체적으로 당뇨병 환자는 전 세계적으로 약 1억명으로 추산되고, 특히 미국의 경우, 전 인구의 약 6%가 당뇨병을 앓고 있는 것으로 추산된다. 우리나라의 경우는 전 인구의 평균 약 5~8%, 30세 이상 성인인구의 약 10%가 당뇨병을 앓고 있는 것으로

추산되며, 내당능장애도 약 10% 정도 인 것으로 추산된다. 이와 같은 당뇨병 발생 급증의 중요 원인으로는 급격한 경제 성장, 서구화된 생활양식, 활동량의 감소, 과도한 스트레스, 평균 수명의 연장 등에 의한 것으로 추정되고 있다.

[0005] 당뇨 환자의 경우, 여러 급성 혹은 만성 합병증이 동반될 위험이 높으며, 당뇨병성 혈류장애도 이러한 합병증의 하나이다. 당뇨병에 의한 혈류장애는 심혈관계 질환뿐만 아니라 말초 동맥 질환의 진행으로 족부궤양까지 초래할 수 있다.

[0006] 이러한 당뇨병성 혈류장애의 치료는 주로 혈당 강하에 초점이 맞추어져 있으며, 이로 인한 족부궤양 등의 합병증이 발병된 후에야 비로소 궤양의 감염 등에 대한 치료를 시작하는 실정이다. 따라서 당뇨병성 혈류장애에 의한 합병증을 예방하는 것이 중요하며 이를 예방 및 치료할 수 있는 효과적인 치료제가 절실한 상황이다.

[0007] 홍삼은 한국, 중국, 일본의 동양의학에서 전통적으로 약초로 사용되었으며, 홍삼의 주요 활성 성분으로 트리테르펜 사포닌(triterpene saponins)인 진세노사이드(ginsenoside)가 있다. 진세노사이드는 넓게는 프로토파낙사디올(protopanaxadiols, PPD)과 프로토파낙사트리올(protopanaxatriols, PPT)로 분류되며, 더 구체적으로는 화합물의 다양한 생활성에 영향을 미치는 스테로이드 사포게닌(steroidal sapogenin) 및 당 사슬과 연결의 수를 기반으로 하여 메이저 및 마이너 진세노사이드로 분류된다. 진세노사이드는 항암 효과, 항염 효과뿐만 아니라, 알츠하이머와 같은 정신 신경 장애에도 효과가 있는 것으로 보고되었다.

[0008] 이와 같은 진세노사이드 중, 진세노사이드 Rd는 프로토파낙사디올계의 하나로서, (3 β , 12 β)-20-(β -D-글루코피라노실옥시)-12-하이드록시다마르-24-엔-3-일-2-O- β -D-글루코피라노실- β -D-글루코피라노사이드의 화학식명을 갖는 물질이다. 진세노사이드 Rd의 효능으로는 탈모방지 효능(대한민국 공개특허공보 제10-2017-0031521호), 골혈성 촉진 효능(대한민국 등록특허공보 제10-1306408호), 피부 노화 방지 효능(대한민국 공개특허공보 제10-2015-0074774호) 등이 보고된 바 있으나, 당뇨 합병증에 대한 효능, 특히 당뇨병성 혈류장애에 대한 효능은 전혀 알려진 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

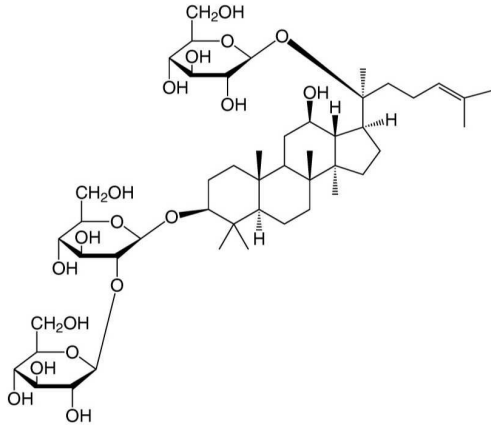
[0010] 구체적으로 본 발명은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물과 건강기능식품을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명에서 사용되는 용어, "진세노사이드 Rd (Ginsenoside Rd)"는 인삼 또는 홍삼 등에 존재하는 물질로서, 프로토파낙사디올(Protopanaxdiol/PD/PPD) 진세노사이드의 일종으로, 화학식명은 (3 β , 12 β)-20-(β -D-글루코피라노실옥시)-12-하이드록시다마르-24-엔-3-일-2-O- β -D-글루코피라노실- β -D-글루코피라노사이드((3 β , 12 β)-20-(β -D-Glucopyranosyloxy)-12-hydroxydammar-24-en-3-yl-2-O- β -D-glucopyranosyl- β -D-glucopyranoside)이며, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 본 발명에서 사용되는 용어, "추출물"은 천연 물질의 추출 처리에 의하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 회석액이나 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.

[0016] 본 발명의 추출물은, 천연물, 이의 잡종 또는 변종의 다양한 기관으로부터 추출될 수 있고, 예를 들어 식물의 추출물일 경우, 식물의 뿌리, 지상부, 줄기, 잎, 꽃, 열매의 몸통, 열매의 껍질, 종자뿐만 아니라 식물 조직 배양물로부터도 추출이 가능하다.

[0017] 본 발명의 상기 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 일반적인 방법에 의하여 홍삼을 추출시킨 경우에 비해 진세노사이드 Rd를 고농도로 함유하고 있는 홍삼 추출물로서, 바람직하게는 홍삼 추출물의 전체 중량에 대하여 진세노사이드 Rd의 함량이 5 mg/g 이상, 더 바람직하게는 10 mg/g 이상 함유한 홍삼 추출물일 수 있다.

[0018] 본 발명에서 홍삼 추출물을 추출하는 데에 사용되는 추출 용매의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 본 기술분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 추출 용매의 예로는 물, 유기용매 또는 이의 혼합용매 등이 이용될 수 있으며, 바람직하게는 물이 이용될 수 있다.

[0019] 상기 유기용매는 예를 들어, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 헥산, 아세트산에틸, 디클로로메탄, 에테르, 클로로포름 및 아세톤으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것이 바람직하다. 상기 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 및 이의 혼합물일 수 있다.

[0020] 본 발명의 추출방법은 본 기술분야에 알려진 추출방법, 예컨대 냉침 추출, 열수 추출, 초음파 추출, 환류냉각 추출, 초임계 추출, 압착 추출 등의 방법으로 수행될 수 있다.

[0021] 본 발명에서 홍삼 추출물의 추출 시간은 1 내지 30시간, 바람직하게는 10 내지 20시간 동안 수행될 수 있으며, 다회에 걸쳐 반복 추출할 수도 있고, 1회만 추출할 수도 있다. 또한, 백삼 추출물의 추출 온도는 45 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 55 °C 내지 95 °C일 수 있다.

[0022] 본 발명에서 홍삼 추출물은 추출 용매로 추출한 후, 별도의 농축 과정을 더 거칠 수 있다.

[0023] 본 발명의 구체적인 일 실시양태에 따르면, 홍삼 추출물은 75 °C에서 6시간씩 3회 반복 추출하고, 5 ± 0.5 Brix가 될 때까지 농축하여 수득한다.

[0024] 본 발명의 홍삼 추출물은 효소 처리 과정을 추가로 거친 추출물 일 수 있다.

[0025] 본 발명에서 상기 효소는 예를 들어, 펙티나아제(Pectinase), 폴리갈락투로나제(Polygalacturonase), β-글루카나제(β-glucanase), 자일라나제(xylanase), 셀룰라제(cellulase), 헤미셀룰라제(hemicellulase), 또는 이들의 혼합물을 포함하는 단일 또는 복합 효소를 들 수 있으며, 바람직하게는 펙티나아제일 수 있다. 본 발명의 바람직한 일 실시양태에 따르면, 본 발명의 홍삼 추출물은 펙티나아제, 구체적으로 노보자임 33095(Novozym 33095)로 효소처리 한다.

[0026] 본 발명에서 효소 처리 과정은 추출 용매로 추출 후 농축된 상태인 홍삼 추출물의 무게에 대비하여 5 내지 20 중량%로 첨가할 수 있으며, 바람직하게는 5 내지 15 중량%로 첨가할 수 있다.

[0027] 본 발명에서 효소 처리 과정은 30 °C 내지 80 °C에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 40 °C 내지 60 °C에서 수

행될 수 있다.

- [0028] 본 발명에서 효소 처리는 회전 또는 교반 시키면서 진행할 수 있으며, 100 내지 250 rpm, 바람직하게는 100 내지 200 rpm에서 진행할 수 있고, 본 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 배양기, 예를 들어 진탕 배양기(shaking incubator)를 사용하여 진행할 수 있다.
- [0029] 본 발명에서 효소 처리는 1 내지 10일간 진행될 수 있으며, 바람직하게는 3 내지 7일간 진행될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 실시예에서 사용한 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 재단법인 금산국제인삼약초연구소로부터 입수한 것으로, GS-E3D로 명명된 홍삼 추출물을 사용하였다.
- [0031] 본 발명자들은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물이 당뇨병성 혈류장애를 예방, 개선 및 치료하는 효능이 우수함을 최초로 규명하였다.
- [0032] 구체적으로 본 발명의 실시예에서, 스트렙토조토신(streptozotocin; STZ)을 투여하여 당뇨를 유발하고, 하지의 대퇴동맥 결찰술로 혈류장애를 유발하여 제작한 고혈당-혈류장애 동물 모델에서 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물의 투여 유무에 따른 표면 조직 혈류량의 변화를 관찰한 결과, 대퇴동맥 결찰술로 혈류장애를 유도한 직후(D0)와 2주일 후(D14)의 표면 조직 혈류량을 비교할 때, 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 투여하지 않은 그룹에 비해 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 투여한 그룹에서 혈류장애가 상당히 개선된 것으로 확인되었으며(도 2), 혈류량을 수치화한 결과, 혈류량이 유의하게 증가된 것으로 확인되었다(도 3A, 3B).
- [0033] 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이용한 예방, 개선 또는 치료 대상 질환은 의학적으로 당뇨병성 혈류장애의 범주에 해당하는 한 구체적인 질환명이 특별히 제한되지 않는다. 즉, 본 발명에서 당뇨병성 혈류장애는 당뇨병에 의해 유발될 수 있는 모든 종류의 혈류장애를 포함하며, 예를 들어, 고혈압, 동맥경화증, 뇌경색, 뇌졸중, 허혈성 심근경색, 말초혈액 순환장애, 허혈성 뇌질환, 죽상경화증, 협심증, 관상동맥질환, 빈혈, 편두통, 부정맥, 중풍, 혈관종, 혈관섬유종 또는 고지혈증 등을 들 수 있다. 또한, 당뇨병성 혈관장애의 발생은 다양한 부위에서 발생할 수 있으며 바람직하게는 동맥 혈류장애, 뇌혈관 혈류장애, 말초 혈관 혈류장애, 미세혈관 혈류장애 및 족부병변으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 것 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명에서 사용될 수 있는 담체의 종류는 특별히 제한되지 아니하며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예로는, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사 용액, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 말토 텍스트린, 글리세롤, 에탄올 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.
- [0036] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 필요한 경우, 부형제, 희석제, 항산화제, 완충액 또는 정균제 등 기타 약학적으로 허용 가능한 첨가제들을 첨가하여 사용할 수 있으며, 충전제, 증량제, 습윤제, 봉해제, 분산제, 계면 활성제, 결합제 또는 윤활제 등을 부가적으로 첨가하여 사용할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 약학적 조성물의 전체의 중량을 기준으로 0.00001 중량% 내지 99.99 중량%로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 90 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 중량% 내지 70 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 중량% 내지 50중량%로 포함될 수 있으나 이에 한정되지 않으며, 투여 대상의 상태, 구체적인 병증의 종류, 진행 정도 등에 따라 다양하게 변경될 수 있다. 필요한 경우, 약학적 조성물의 전체 함량으로도 포함될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여를 위한 적합하고 다양한 제형으로 제제화되어 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 약학적 조성물을 이용한 경구 투여용 제제의 비제한적인 예로는, 트로키제(troches), 로젠지(lozenge), 정제, 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀전, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제 등을 들 수 있다.
- [0040] 본 발명의 약학적 조성물을 경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트 등과 같은 부형제; 옥수수 전분 또

는 고구마 전분 등과 같은 봉해제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌 글리콜 왁스 등과 같은 윤활유 등을 사용할 수 있으며, 감미제, 방향제, 시럽제 등도 사용할 수 있다. 나아가 캡슐제의 경우에는 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체 등을 추가로 사용할 수 있다.

- [0041] 본 발명의 약학적 조성물을 이용한 비경구용 제제의 비제한적인 예로는, 주사액, 좌제, 호흡기 흡입용 분말, 스프레이용 에어로졸제, 연고, 도포용 파우더, 오일, 크림 등을 들 수 있다.
- [0042] 본 발명의 약학적 조성물을 비경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조 제제, 외용제 등을 사용할 수 있으며, 상기 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 약학적 조성물을 주사액으로 제제화하는 경우, 본 발명의 약학적 조성물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플(ampoule) 또는 바이알(vial)의 단위 투여용으로 제제화할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 약학적 조성물을 에어로졸제로 제제화하는 경우, 수분산된 농축물 또는 습윤 분말이 분산되도록 추진제 등이 첨가제와 함께 배합할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 약학적 조성물을 연고, 크림, 도포용 파우더, 오일, 피부 외용제 등으로 제제화하는 경우에는, 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화 아연 등을 담체로 사용하여 제제화할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 약학적 조성물의 약학적 유효량, 유효 투여량은 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 약학적 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 이시에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 약학적 조성물의 투여는 하루에 1회 투여될 수 있고, 수회에 나누어 투여될 수도 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양으로 투여할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 천연물로부터 유래된 것으로 독성 및 부작용이 없어 질환의 예방, 개선, 치료 목적으로 장기간 복용 시에도 안전하게 사용할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로 및 투여 방식은 각각 독립적일 수 있으며, 목적하는 해당 부위에 상기 약학적 조성물이 도달할 수 있는 한, 특별한 제한 없이 임의의 투여 경로 및 투여 방식에 따를 수 있다. 상기 약학적 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 약학적 조성물의 비경구 투여 방법으로는, 정맥 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 경피 투여 또는 피하 투여 등을 이용할 수 있으며, 상기 조성물을 질환 부위에 도포하거나 분무, 흡입하는 방법 또한 이용할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0051] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로 사용하여도 우수한 효과를 발휘할 수 있으나, 치료 효율을 증가시키기 위하여 추가적으로 호르몬 치료, 약물 치료 등의 다양한 방법들과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0052] 본 발명은 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물을 유효성분으로 포함하는 당뇨병성 혈류장애의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0053] 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 천연물로부터 유래되어 독성 및 부작용이 없어 식품 조성물로 사용할 수 있다.
- [0054] 본 발명에서 사용되는 용어, "건강식품(health food)"은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)은 건강 보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 기능성식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 혼용된다. 상기 식품은 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

- [0055] 본 발명에서 사용되는 용어, "기능식품(functional food)"은 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다.
- [0056] 본 발명의 건강기능식품은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다. 또한, 방부제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 디히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니졸(BHA), 부틸히드록시톨루엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료(돌신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 첨가할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 건강기능식품을 식품 첨가물로 사용할 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 건강기능식품에 있어서, 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 투여 대상의 상태, 구체적인 병증의 종류, 진행 정도 등에 따라 다양하게 변경될 수 있다. 필요한 경우, 식품의 전체 함량으로도 포함될 수 있다.

발명의 효과

- [0059] 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 당뇨 합병증의 하나인 혈류장애에 있어서 혈류량을 증가시키는 효능이 우수하며, 천연물로부터 유래된 것으로 부작용이 없어 당뇨병성 혈류장애의 예방, 개선 및 치료용 약학적 조성물과 건강기능식품으로 다양하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 도 1은 본 발명의 홍삼 추출물의 진세노사이드 프로파일을 나타낸 것이다.
- 도 2는 고혈당 유도 그룹(STZ), 고혈당-혈류장애 유도 그룹(Ischemia), 고혈당-혈류장애 유도 및 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물 투여 그룹의 하지 표면 조직 혈류량을 측정된 사진이다.
- 도 3은 고혈당 유도 그룹(STZ), 고혈당-혈류장애 유도 그룹(Ischemia), 고혈당-혈류장애 유도 및 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물 투여 그룹의 하지 표면 조직 혈류량을 측정된 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 이하, 본 발명을 구체적인 제조예 및 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 제조예 및 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0062] 제조예 1: 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물의 제조

- [0063] 4년근 홍삼 1 kg에 물을 10 L 넣고 75 ℃에서 6 시간씩 3회 추출하여 여과한 후, 5 ± 0.5 Brix가 될 때까지 농축하였다. 이 홍삼 추출물에 상법용 효소 펙티나아제 (Novozym 33095)를 홍삼 추출물 무게 대비 10 중량%로 첨가하고, 50℃ 진탕 배양기에서 150rpm으로 5일간 반응시켰다. 효소 반응물을 95 ℃에서 10분간 처리하여 효소 반응을 중지 시킨 후 다시 농축시켰다.

- [0064] 상기와 같은 제조방법으로 수득한 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물은 재단법인 금산국제인삼약초 연구소로부터 입수하였으며, GS-E3D라 명명된 것에 해당한다.

[0065] 실험예 1: 제조예 1의 홍삼 추출물의 진세노사이드 분석

- [0066] HPLC로 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물에 함유된 진세노사이드 Rd의 함량을 분석하였다.

- [0067] 구체적으로, Waters-PAD(Waters 1525, detector 2998, USA)를 활용하여 물(A액)과 아세트니드릴(B액)의 다음

과 같은 구배 조건으로 유량(flow rate) 1.0 ml/min으로 하여 표 1 및 표 2의 조건으로 분석하였다.

[표 1] 진세노사이드 분석을 위한 용매조건

시간 (min)	유량 (ml/min)	H ₂ O (%) (A액)	아세트니트릴 (B액)
	1.0	82.0	18.0
42	1.0	76.0	24.0
46	1.0	71.0	29.0
79	1.0	60.0	40.0
115	1.0	35.0	65.0
135	1.0	15.0	85.0
150	1.0	15.0	85.0
151	1.0	82.0	18.0

[표 2] 진세노사이드 분석을 위한 HPLC 분석조건

조절 인자	조건
HPLC	Waters-PAD(Waters 1525, detector 2998)
주입 양(Injection volume)	20 μ L
컬럼(Column)	Gemini C18 (250x4.6mm 5 μ m, Phenomex)
이동상(Mobile phase)	용매 A: 물, 용매 B: 아세트니트릴
유량(Flow rate)	1.00 mL/min
컬럼 온도(Column Temperature)	40°C
파장(Wavelength)	203 nm

그 결과를 도 1 및 표 3에 나타내었으며, 제조예 1의 홍삼 추출물이 전체 중량에 대하여 진세노사이드 Rd의 함량이 10 mg/g 이상인 것으로 확인되었다.

[표 3] 제조예 1의 홍삼 추출물의 진세노사이드

진세노 사이드 (mg/g)	Rg1	Re	Rf	Rb1	Rc	Rb2	Rb3	Rd	S-Rg3	R-Rg3	Rk1	Rg5
제조예 1	2.90 $\pm$ 0.70	6.55 $\pm$ 1.60	3.37 $\pm$ 0.29	15.37 $\pm$ 3.83	16.33 $\pm$ 6.90	12.43 $\pm$ 2.81	1.53 $\pm$ 0.25	33.70 $\pm$ 2.30	2.33 $\pm$ 0.83	2.60 $\pm$ 0.20	1.80 $\pm$ 0.30	2.40 $\pm$ 0.70

실시예 1: 고혈당 동물 모델 제작

마우스(7 주령, C57BL/6J, 수컷, 20마리)에 스트렙토조토신(streptozotocin; STZ) 50 mg/kg을 5일 동안 복강 내 투여하여 당뇨를 유발하고, 5일 후 혈당을 측정하여 혈당이 250 mg/dl이 초과되는 마우스 18마리를 각각 6마리 씩 다음과 같이 3개의 그룹으로 나누었다: (1) STZ, (2) Ischemia, (3) 제조예 1

상기 3개의 그룹 중, (3) 그룹에는 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물을 150 mg/kg의 용량으로 1일 2회씩 4주간 경구 투여하였고, (1) 그룹과 (2) 그룹에는 150 mg/kg의 물을 1일 2회씩 4주간 경구 투여하였다.

실시예 2: 고혈당-혈류장애 모델 제작

실시예 1에서 고혈당을 유도한 마우스 그룹 중, (2)와 (3) 그룹에 혈류장애를 유도하기 위하여, 각 마우스의 왼쪽 하지에 대퇴동맥 결찰술을 시행하였다. 구체적으로, (2) 그룹에는 물을, (3) 그룹에는 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물을 실시예 1에서와 같이 투여한지 2주 후에 각 마우스에 3% 이소플루란(isoflurane)을 흡입시켜 마취시킨 다음, 마우스의 양측 하지의 털을 제거한 후, 왼쪽 하지의 피부를 약 1 cm 가량 절개하였다. 수술용 현미경을 이용하여 혈관을 확인한 후, 대퇴동맥을 정맥과 신경으로부터 분리하여 총 4 곳을 7-0 실크 봉합사로 결찰시켰고, 5-0 바이크릴 봉합사로 절개된 피부를 봉합하여 마무리하였다. 수술 중, 후에 온열패드를 이용하여 실험동물의 체온을 37°C로 유지하였다.

실시예 3: 표면 조직 혈류 측정

레이저 도플러 방식의 미세혈류 측정기(PeriScan PIM 3 system, Perimed AB, Sweden)를 이용하여, 실시예 1 및

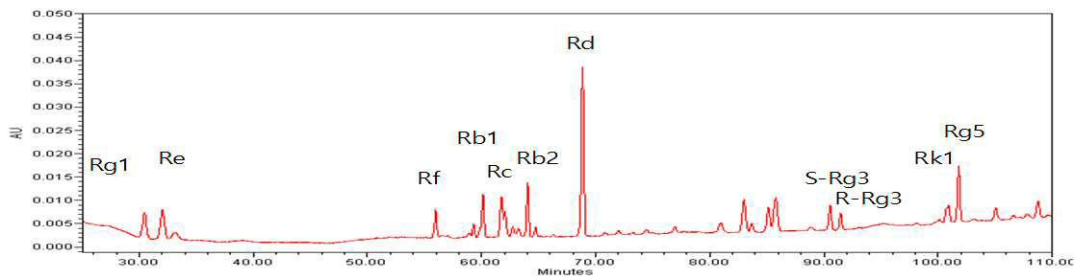
2에서 제작한 마우스 (1), (2) 및 (3) 그룹의 표면 조직 혈류량을 측정하였다. 표면 조직 혈류량은 STZ로 당뇨를 유발(실시에 1)하고, 대퇴동맥 결찰술로 혈류장애를 유도(실시에 2)한 직후(D0) 및 2주일 후(D14), 두 차례에 걸쳐 측정하였다. 온도에 따른 혈류 변화를 최소화하기 위하여, 측정 시에 마우스를 온열 패드(37℃)에 올려 두었다. 측정된 이미지로부터 혈류량을 계산하였고, 혈류장애 모델의 혈류량은 대퇴동맥이 결찰된 왼쪽 하지와 결찰되지 않은 오른쪽 하지의 혈류량 비율(ischemia/non-ischemia)로 나타내었다.

[0082] 상기 실험 결과, 대퇴동맥 결찰술로 혈류장애를 유도한 직후(D0)와 2주일 후(D14)의 표면 조직 혈류량을 비교할 때, 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물을 투여하지 않은 (2) 그룹에 비해 제조예 1에서 수득한 홍삼 추출물을 투여한 (3) 그룹에서 혈류장애가 상당히 개선된 것으로 확인되었으며(도 2), 혈류량을 수치화한 결과, 혈류량이 유의하게 증가된 것으로 확인되었다(도 3A, 3B). 이는 본 발명의 진세노사이드 Rd의 함량이 증가된 홍삼 추출물이 당뇨 모델에서 유도된 혈류장애를 보호하고 개선하는 효과가 있음을 규명하는 것이다.

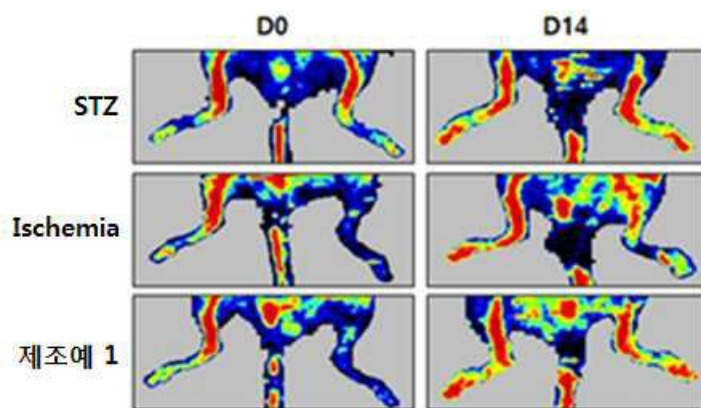
[0083] 본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시들 이외에 본 발명의 기술적 사상이나 필수적 구성을 변경하지 않는 범위 내에서 보다 다양한 변형이 가능하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 설명하고 예시한 것과 다른 방식으로도 실시될 수 있으며, 이는 본 발명의 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자이면 이해할 수 있는 사항이다.

도면

도면1



도면2



도면3

