

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0089164
(43) 공개일자 2025년06월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/8994 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/8994 (2013.01)

A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2023-0178780

(22) 출원일자 2023년12월11일

심사청구일자 2023년12월11일

(71) 출원인

국립부경대학교 산학협력단

부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교내 (대연동)

재단법인 경기도경제과학진흥원

경기도 수원시 영통구 광교로 107 (이의동)

(72) 발명자

이봉기

부산광역시 부산진구 시민공원로19번길 65, 907호(부암동, 타워베르빌)

최춘환

경기도 용인시 수지구 성북1로 157, 111동 1403호(성북동, 버들치마을경남아너스빌1차)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인지평

전체 청구항 수 : 총 9 항

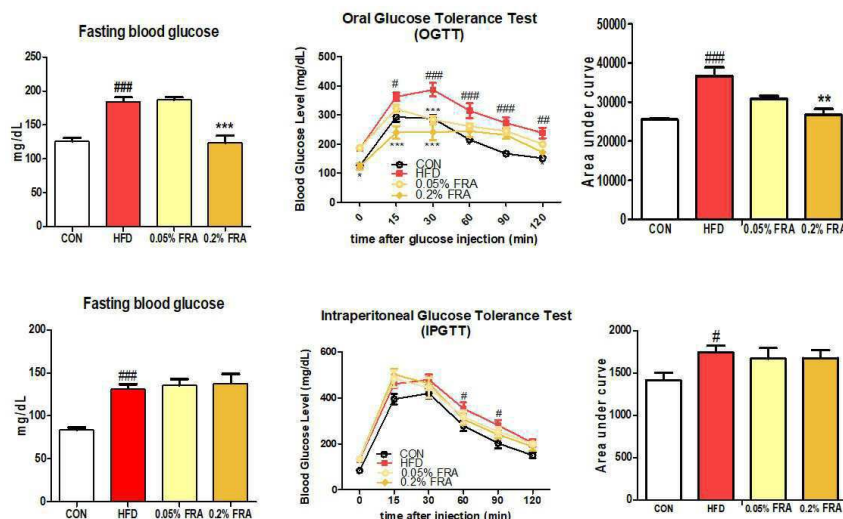
(54) 발명의 명칭 울무미강 잔사 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 울무 미강의 잔사를 발효시켜 제조한 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물 및 이의 용도에 대한 것이다.

본 발명의 울무미강 잔사 발효추출물은 혈당을 감소시켰을 뿐만 아니라 포도당 흡수 유전자의 발현을 증가시켰으므로, 혈당 강하용 조성물로서 효과적으로 활용될 수 있다. 또한 본 발명의 울무미강 잔사 발효추출물은 울무미강 추출물의 찌꺼기(잔사)를 효과적으로 활용하여 혈당을 강하시키는데 기여할 수 있으며 식용으로 이용되는 울무미강을 기반으로 한 발명이라는 점에서 안전성이 합성물에 비해서 높고, 의료 산업에서 높은 관심과 수요를 끌 수 있을 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/328 (2013.01)

(72) 발명자

이지윤

부산광역시 동래구 충렬대로 368, 102동 604호(안락동, 롯데캐슬애브뉴)

백지원

부산광역시 남구 용소로8번길 48, 금양타임월드 705호(대연동)

김명진

부산광역시 북구 낙동북로 652-1, 아이반리버 501호(구포동)

류희연

부산광역시 남구 용소로21번길 55, 204호(대연동, 해피데이)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1545026795
과제번호	821030033SB010 (821030-03)
부처명	농림축산식품부
과제관리(전문)기관명	농림식품기술기획평가원
연구사업명	기술사업화지원
연구과제명	울무미강 발효추출물로부터 기능성 향장소재개발
기 여 율	70/100
과제수행기관명	(재단)경기도경제과학진흥원
연구기간	2021.04.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2710003021
과제번호	00274576 (RS-2023-00274576)
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부) - 중견연구자지원사업
연구과제명	OMICS 분석에 근거한 톱니모자반 주정추출물의 근감소증 요인별 치료효과 및 작용기

전 탐색

기 여 율	10/100
과제수행기관명	부경대학교 산학협력단
연구기간	2024.03.01 ~ 2025.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2340006719
과제번호	2021R1A6A1A03039211 (RS-2021-NR060118)
부처명	교육부 (과학기술정보통신부)
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축 (한국연구재단 중점연구소지원사업)
연구과제명	해양바이오닉스융합기술센터
기 여 율	20/100
과제수행기관명	부경대학교 산학협력단
연구기간	2024.03.01 ~ 2025.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 율무미강 잔사 발효추출물은 율무미강을 추출하고 남은 잔사를 발효시킨 후 추출하여 제조한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 발효는 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물로 발효하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 추출은 물, 유기용매 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 당뇨병 예방, 개선 또는 치료 효과가 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 건강기능식품 조성물, 의약품 조성물 또는 약학적 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 9

i) 율무미강을 추출하는 단계; 및

ii) 상기 단계 i)에서 추출 후 남은 율무미강 잔사를 발효시킨 후 추출하여 율무미강 잔사 발효추출물을 제조하

는 단계; 및
를 포함하는 혈당 강하용 조성물의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 율무미강의 잔사를 발효시켜 제조한 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물 및 이의 용도에 대한 것이다.

배경 기술

[0003] 당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 일련의 대사 질환군으로, 만성적인 고혈당은 대혈관 합병증, 미세혈관 합병증, 당뇨병성 신경병증 및 신장질환과 같은 합병증을 야기한다. 이에 당뇨병에 대한 치료 목표는 지속적으로 이상적인 혈당을 유지하여 당뇨병성 합병증을 예방하고 지연하는 것이다.

[0004] 당뇨병의 치료방법으로는 크게 식사 요법, 운동 요법, 약물 요법 등이 사용되고 있으며, 이 중에 약물요법에 주로 사용되는 인슐린은 식사요법과 경구 혈당강하제로 혈당이 조절되지 않는 환자에게 필요하나, 인슐린은 단백질이므로 소화관에서는 가수 분해되어 비활성화되므로 구강으로는 섭취할 수 없고 정맥이나 피하 내에 주사하여야 한다는 단점이 있다.

[0005] 이에 혈당 강하 효과를 가진 물질들에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 특히 기존의 약물요법에 사용되는 화합물질들은 독성, 저활성, 용도의 한계성 및 과량복용에 따른 부작용 등의 여러 가지 문제로 사용에 제한을 받고 있어 부작용 가능성이 적은 소재를 개발하려는 일환으로 천연 식물에서의 유효 성분 추출하는 연구가 활발하다. 하지만 천연물 경우에도 안전성, 안정성 변색 가능성 등의 측면에서 의약품에 유효농도 이상으로 사용하는 데는 많은 문제점이 있으며, 만족할 만한 효과를 내지 못하는 실정이다.

[0006] 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)는 벼과에 속하는 초본 식물로 원산지는 중국과 일본 등 동남아시아이며 현재에는 다른 나라에서도 널리 재배되고 있다. 우리나라에서는 종자를 사용하여 통증완화와 이뇨 등에 사용되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) KR 10-2018-0113182 (2018-09-20)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 이에 본 발명자들은 우수한 혈당 강하 효과를 나타내는 천연물 유래 물질을 제공하고자 예의 노력한 결과, 율무미강 잔사 발효추출물이 우수한 혈당 강하 효과를 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 율무미강의 잔사를 발효시켜 제조한 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물 및 이의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 율무미강 잔사 발효추출물은 율무미강을 추출하고 남은 잔사를 발효시킨 후 추출하여 제조한 것이다.

[0014] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 발효는 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물로 발효하는

것이다.

- [0015] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 추출은 물, 유기용매 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출된 것이다.
- [0016] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 당뇨병 예방, 개선 또는 치료 효과가 있는 것이다.
- [0017] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 건강기능식품 조성물, 의약품 조성물 또는 약학적 조성물인 것이다.
- [0018] 또한, 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 i) 율무미강을 추출하는 단계; 및
- [0021] ii) 상기 단계 i)에서 추출 후 남은 율무미강 잔사를 발효시킨 후 추출하여 율무미강 잔사 발효추출물을 제조하는 단계;
- [0022] 를 포함하는 혈당 강하용 조성물의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0024] 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물은 혈당을 감소시켰을 뿐만 아니라 포도당 흡수 유전자의 발현을 증가시켰으므로, 혈당 강하용 조성물로서 효과적으로 활용될 수 있다. 또한 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물은 율무미강 추출물의 찌꺼기(잔사)를 효과적으로 활용하여 혈당을 강하시키는데 기여할 수 있으며 식용으로 이용되는 율무미강을 기반으로 한 발명이라는 점에서 안전성이 합성물에 비해서 높고, 의료 산업에서 높은 관심과 수요를 끌 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1 은 C57BL/6J 마우스에서 고지방 식이에 섞은 율무미강 잔사 발효추출물로 인한 체중 및 체성분 변화를 나타낸다.
- 도 2 는 고지방 식이를 먹인 C57BL/6J 마우스에서 율무미강 잔사 발효추출물의 직접 경구 투여로 인한 체중 및 체성분 변화를 나타낸다.
- 도 3 은 C57BL/6J 마우스에서 고지방 식이에 섞은 율무미강 잔사 발효추출물의 혈당 강하 효과를 확인한 결과를 나타낸다.
- 도 4 는 C57BL/6J 마우스에서 고지방 식이에 섞은 율무미강 잔사 발효추출물의 인슐린 민감성 테스트를 진행한 결과를 나타낸다.
- 도 5 는 고지방 식이를 먹인 C57BL/6J 마우스에서 율무미강 잔사 발효추출물의 경구 투여시 혈당 강하 효과를 확인한 결과를 나타낸다..
- 도 6 은 C57BL/6J 마우스에서 고지방 식이에 섞은 율무미강 잔사 발효추출물로 인한 근육 및 소장에서의 포도당 흡수 유전자 발현의 변화를 확인한 결과를 나타낸다.
- 도 7 은 α -Glucosidase Inhibitor screening 에서 율무미강 잔사 발효추출물의 α -Glucosidase 저해 활성을 확인한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [0029] 본 발명의 "율무미강 잔사"는 율무를 도정하는 과정에서 얻어지는 부산물인 율무미강을 추출하고 남은 찌꺼기(슬러지)를 의미할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 “율무미강 잔사 발효추출물” 은 율무미강 추출물을 제조하고 남은 찌꺼기(슬러지 또는 잔사)를 발

효시킨 후 추출하여 제조된 것을 의미할 수 있다.

- [0031] 본 발명의 "예방"이란, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물로 인해 당뇨병 내지 관련 질환이 억제되거나 그 발병이 지연되도록 하는 모든 행위를 의미한다.
- [0032] 본 발명의 "개선" 또는 "치료"란, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물로 인해 당뇨병과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도가 호전되거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 의미할 수 있다.
- [0034] 본 발명은 율무미강을 에탄올 추출하고 남은 찌꺼기(슬러지 또는 잔사)를 재활용 하기 위해서 율무미강 에탄올 추출물 잔사를 발효시켜 추출물을 제조하여 혈당 강하 관련 활성을 확인하였다. 그 결과 율무미강 잔사 발효추출물 처리는 경구 투여시 효과적인 혈당 강하 효과를 나타냈을 뿐만 아니라 포도당 흡수 유전자(glucose uptake gene) 발현량을 증가시켰다. 이는 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물이 혈당을 낮추는데 중요한 역할을 할 수 있음을 의미하였다.
- [0036] 따라서, 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 혈당 강하용 조성물을 제공할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 율무미강 잔사 발효추출물은 율무미강을 추출하고 남은 잔사를 발효시킨 후 추출하여 제조한 것이다.
- [0038] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 발효는 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물로 발효하는 것이다.
- [0039] 상기 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물은 락토바실러스 애시도필러스(*Lactobacillus acidophilus*), 락토바실러스 카세이(*Lactobacillus casei*), 락토바실러스 가세리(*Lactobacillus gasserii*), 락토바실러스 불가리쿠스(*Lactobacillus bulgaricus*), 락토바실러스 헬베티쿠스(*Lactobacillus helveticus*), 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*), 락토바실러스 파라카세이(*Lactobacillus paracasei*), 락토바실러스 플란타륨(*Lactobacillus plantarum*), 락토바실러스 류테리(*Lactobacillus reuteri*), 락토바실러스 람노시스(*Lactobacillus rhamnosus*), 락토바실러스 살리바리우스(*Lactobacillus salivarius*) 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으며, 바람직하게는 락토바실러스 플란타륨(*Lactobacillus plantarum*)일 수 있다.
- [0040] 상기 추출은 감압온추출, 열탕추출, 환류추출, 열수추출, 상온추출, 초음파 추출 및 증기추출 방법으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 제조된 것일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0041] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 추출은 물, 유기용매 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출된 것일 수 있다. 바람직하게는 물, C₁ 내지 C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출되는 것이 바람직하고, 가장 바람직하게는 70% 에탄올을 용매로 하여 추출되는 것이 가장 바람직하다.
- [0042] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 당뇨병 예방, 개선 또는 치료 효과가 있는 것일 수 있다.
- [0043] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 건강기능식품 조성물, 의약품 조성물 또는 약학적 조성물인 것일 수 있다.
- [0045] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 일반 식품으로는 이에 한정되지 않지만 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마아말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게이트, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 젓, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용 식물 유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 영양보조제로는 이에 한정되지 않지만 캡슐, 타블렛, 환 등에 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 식품으로는 이에 한정되지 않지만 예를 들면, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물 자체를 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용(건강음료)할 수 있도록 액상화, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. 또한, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물을 식품 첨가제의 형태로 사용하기 위해서는 분말 또는 농축액 형태로 제조하여 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물과 혈당 강하 효과가 있다고 알려진 공지의 활성 성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다.

- [0046] 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물을 건강음료로 이용하는 경우, 상기 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 슈크로스과 같은 디사카라이드; 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.
- [0047] 또한, 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물은 혈당 강하용 건강기능식품 조성물의 유효성분으로 함유될 수 있는데, 그 양은 혈당 강하 작용을 달성하기에 유효한 양으로 특별히 한정되는 것은 아니나, 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%인 것이 바람직하다. 본 발명의 건강기능식품 조성물은 율무미강 잔사 발효추출물과 함께 혈당 강하 효과가 있는 것으로 알려진 다른 활성 성분과 함께 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0048] 상기 외에 본 발명의 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료, 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 '의약외품' 이란, 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약외품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.
- [0051] 본 발명의 율무미강 잔사 발효추출물을 의약외품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물은 그대로 첨가되거나 다른 의약외품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 상기 조성물을 제형화할 경우에는 하나 이상의 완충제(예를 들어, 식염수 또는 PBS), 항산화제, 정균제, 킬레이트화제(예를 들어, EDTA 또는 글루타치온), 충전제, 증량제, 결합제, 아췌반트(예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드), 현탁제, 농후제 습윤제, 봉해제 또는 계면활성제, 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0054] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 등 포함), 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 슈크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 텍스트로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨 말티톨, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸-셀룰로오스 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 예컨대, 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다.
- [0055] 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다. 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 봉해제로 첨가할 수 있으며, 향응집제, 향료, 유화제, 가용화제, 분산제, 향미제, 항산화제, 포장제, 안료 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0056] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제 또는 좌제 등이 포함된다. 비수성용제 및 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, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 비경구 투여시 복강내, 직장, 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사하는 주사제; 의 형태로 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다.
- [0058] 상기 주사제의 경우에는 반드시 멸균되어야 하며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염으로부터 보호되어야 한다. 주사제의 경우 적합한 담체의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 혼합물 및/또는 식물유를 포함하는 용매 또는 분산매

질일 수 있다. 보다 바람직하게는, 적합한 담체로는 헵스 용액, 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS (phosphate buffered saline) 또는 주사용 멸균수, 10% 에탄올, 40% 프로필렌 글리콜 및 5% 텍스트로즈와 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 상기 주사제를 미생물 오염으로부터 보호하기 위해서는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 주사제는 대부분의 경우 당 또는 나트륨 클로라이드와 같은 등장화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0059] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 약제학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 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 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 즉, 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0060] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양할 수 있다.

[0061] 본 발명의 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0063] 또한, 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[0064] 상기 율무미강 잔사 발효추출물은 상기 혈당 강하용 조성물에서 사용되는 개념과 동일하므로 설명은 그 기재로 대신한다.

[0065] 상기 약학적 조성물은 상기 혈당 강하용 조성물에서 사용되는 개념과 동일하므로 설명은 그 기재로 대신한다.

[0067] 또한, 본 발명은 율무(*Coix lacryma-jobi* (L.) var. Mayuen, Adlay)미강 잔사 발효추출물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공할 수 있다.

[0068] 상기 율무미강 잔사 발효추출물은 상기 혈당 강하용 조성물에서 사용되는 개념과 동일하므로 설명은 그 기재로 대신한다.

[0069] 상기 건강기능식품 조성물은 상기 혈당 강하용 조성물에서 사용되는 개념과 동일하므로 설명은 그 기재로 대신한다.

[0071] 또한, 본 발명은 i) 율무미강을 추출하는 단계; 및

[0072] ii) 상기 단계 i)에서 추출 후 남은 율무미강 잔사를 발효시킨 후 추출하여 율무미강 잔사 발효추출물을 제조하는 단계;

[0073] 를 포함하는 혈당 강하용 조성물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[0074] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 발효는 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물로 발효하는 것이다.

[0075] 상기 락토바실러스(*Lactobacillus*)속 미생물은 락토바실러스 애시도필러스(*Lactobacillus acidophilus*), 락토바실러스 카세이(*Lactobacillus casei*), 락토바실러스 가세리(*Lactobacillus gasseri*), 락토바실러스 불가리쿠스(*Lactobacillus bulgaricus*), 락토바실러스 헬베티쿠스(*Lactobacillus helveticus*), 락토바실러스 퍼멘텀(*Lactobacillus fermentum*), 락토바실러스 파라카세이(*Lactobacillus paracasei*), 락토바실러스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*), 락토바실러스 류테리(*Lactobacillus reuteri*), 락토바실러스 람노시스(*Lactobacillus rhamnosus*), 락토바실러스 살리바리우스(*Lactobacillus salivarius*) 로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으며, 바람직하게는 락토바실러스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*)일 수 있다.

[0076] 상기 추출은 감압고온추출, 열탕추출, 환류추출, 열수추출, 상온추출, 초음파 추출 및 증기추출 방법으로 이루

어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 방법으로 제조된 것일 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0077] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 추출은 물, 유기용매 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출된 것이다. 바람직하게는 물, C₁ 내지 C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출되는 것이 바람직하고, 가장 바람직하게는 70% 에탄올을 용매로 하여 추출되는 것이 가장 바람직하다.

[0078] 본 발명의 바람직한 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 건강기능식품 조성물, 의약품 조성물 또는 약학적 조성물인 것일 수 있다.

[0079] 상기 의약품 조성물, 건강기능식품 조성물, 또는 약학적 조성물은 상기 혈당 강하용 조성물에서 사용되는 개념과 동일하므로 설명은 그 기재로 대신한다.

[0081] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 제한되는 것으로 해석하지 않는 것은 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명한 것이다.

실시예 1

[0083] **율무미강 잔사 발효추출물의 제조**

[0084] 율무미강을 에탄올 추출하고 남은 찌꺼기(슬러지 또는 잔사)를 발효시킨 후 추출하여 제조하였다.

[0085] 구체적으로, 율무 미강 1톤에 70% 에탄올 1톤을 처리한 후 1일 추출 후 여과 농축(A)하였다. 에탄올 추출하고 남은 잔사에 락토바실러스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*) 1 중량%를 첨가하여 발효한 후 이를 여과 농축(B)하여 율무미강 잔사 발효추출물을 제조하였다.

실시예 2

[0087] **실험 동물 및 실험 방법**

[0088] 상기 <실시예 1>에서 제조한 율무미강 잔사 발효추출물의 동물에 대한 효능을 확인하기 위하여 두 가지 샘플 투여 방법을 사용하였다. 첫번째는 고지방 식이(60% kcal)에 율무미강 잔사 발효추출물을 혼합한 사료를 먹이는 방법이고, 두번째는 율무미강 잔사 발효추출물을 직접 경구 투여 (oral gavage) 방법으로 각 방법은 별도의 실험으로 진행 되었다.

[0090] <2-1> 고지방 식이와 섞어 사료로 제공하는 방법

[0091] 일반 식이군 (CON), 60% kcal의 고지방 식이군 (HFD), 고지방 식이 + 0.05% 율무미강 주정추출 잔사 발효추출물 (FRA 0.05%), 고지방 식이 + 0.2% 율무미강 주정추출 잔사 발효추출물 (FRA 0.2%)로 구성되었고, 각 그룹에 8마리씩 배정하였다. 율무 미강 주정추출 잔사 발효추출물은 고지방 식이 3kg에 1.5g과 6g으로 섞어 각각 0.05%와 0.2%의 율무미강 주정추출 잔사 발효추출물이 함유된 사료를 제조하였다. 수컷 C57BL/6J 마우스 (4주령)을 하나 바이오텍에서 공급받았으며, 동물 실험실에서 3주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 적응 및 실험기간 동안 사료와 물을 충분히 공급하였으며, 온도 25±2℃, 습도는 50±10% 그리고 12hr 명암주기를 유지하였다. 수컷 C57BL/6J 마우스 7주령에서 34주령까지 총 26주동안 실험 진행 후 이소플루레인(isoflurane)을 사용하여 희생하였다. 희생 시 혈액, 간, 근육, 소장을 채취하였다. 혈액은 3000 rpm, 20분 원심분리를 통해 혈청을 분리하여 -70℃에 보관하였고, 간, 근육, 소장은 액체질소에 급속 냉동 후 -70℃에 보관하였다.

[0093] <2-2> 직접 경구 투여하는 방법

[0094] 일반 식이군 (CON), 60% kcal의 고지방 식이군 (HFD), 0.2%의 율무미강 주정추출 잔사 발효추출물 경구투여군 (FRA 0.2%), 0.8%의 율무미강 주정 추출 잔사발효추출 경구투여군 (FRA 0.8%)으로 실험군을 구성하였고, 각 군에 9마리씩 배정하였다. 이때 FRA 0.2%군과 FRA 0.8% 군도 HFD 군과 동일한 고지방 식이를 사료로 제공하였음. 수컷 C57BL/6J 마우스 (5주령)을 하나바이오텍에서 공급받았으며, 동물 실험실에서 6주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 적응 및 실험기간 동안 사료와 물을 충분히 공급하였으며, 온도 25±2℃, 습도는 50±10% 그리고 12hr 명암주기를 유지하였다. 수컷 C57BL/6J 마우스 11주령에서 16주령까지 총 5주 동안 실험 진행 후 이소플루레인(isoflurane)을 사용하여 희생하였다. 희생 시 혈액, 간, 근육, 소장을 채취하였다. 혈액은 3000 rpm, 20분 원심분리를 통해 혈청을 분리하여 -70℃에 보관하였고, 간, 근육, 소장은 액체질소에 급속 냉동 후 -70℃에 보관하였다.

실시예 3

[0096] 체중 및 체성분에 미치는 영향 평가

[0097] 고지방 식이에 상기 <실시예 1>에서 제조한 울무미강 잔사 발효추출물을 섞은 사료를 공급하면서 26주간 C57BL/6 마우스의 체중 변화를 관찰하고 실험 종료 시점에 체성분 변화를 확인하였다.

[0098] 그 결과, 울무미강 잔사 발효 추출물 (FRA) 그룹에서도 고지방 식이에 의해 비만이 유도된 군과 동일하게 체중이 증가하는 것으로 나타났다. 추가적으로, 실험 종료 시점인 26주째에 DEXA를 통해 체성분 분석 결과, FRA 0.05%군과 FRA 0.2%군의 체지방량 (Fat), 제지방량 (Lean), 그리고 골질량 (BMC) 모두 고지방 식이 군과 같은 양상으로 증가한 것을 확인할 수 있었다(도 1).

[0099] 또한, 위 결과를 재확인 하기 위해서, 고지방 식이를 먹인 C57BL/6J 마우스에 울무미강주정추출 잔사발효추출물을 5주간 경구 투여하면서 매주 체중 변화를 관찰하였을 때도 고지방 식이 군과 동일한 양상으로 체중 증가를 확인하였으며, 일반 식이 군과 비교했을 때는 체중 증가가 더욱 뚜렷하게 나타났다. DEXA를 이용하여 실험 종료 시점 (5주령) 마우스의 체성분 및 골밀도 분석 결과, 고지방 식이군 대비 울무미강주정추출 잔사발효추출물의 모든 농도군에서 체지방량 (Fat) 과 제지방량 (Lean) 그리고 골질량 (BMC) 모두 유의미한 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다(도 2). 이러한 결과는 울무미강주정추출 잔사발효추출물이 고지방 식이로 인해 체중이 증가된 마우스에서 체중 감소 또는 체지방량 감소 및 제지방량 증가 등과 같은 체구성 조직 성분 변화에는 영향을 미치지 않음을 의미한다.

실시예 4

[0101] 혈당 강하 효능 확인

[0102] 고지방 식이에 의해 비만이 유도된 C57BL/6J 마우스(mouse)에서 상기 <실시예 1>에서 제조한 울무미강 잔사 발효추출물이 혈당 개선에 미치는 영향을 확인하기 위해 OGTT(Oral Glucose Tolerance Test) 및 IPGTT(Intraperitoneal Glucose Tolerance Test) 를 진행하였다.

[0103] OGTT에서 포도당(glucose) 투여(2 g/kg 체중) 직후, 15분, 30분, 60분, 90분, 그리고 120분 시점 별로 혈당 수준 변화를 관찰한 결과, 사료에 혼합하여 제공한 FRA 0.05%군과 FRA 0.2% 군에서 유의적인 혈당 감소 효과가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 14시간 공복 후 포도당 투여 전 공복혈당을 측정한 결과, HFD군 대비 0.2% FRA군의 혈당이 유의적으로 감소됨을 확인할 수 있었다. 반면에, IPGTT에서는 포도당 투여(2 g/kg 체중) 이후 유의적인 혈당 감소 효과가 관찰되지 않았다.

[0104] 위 결과를 재확인하기 위한, 울무미강 잔사 발효추출물을 경구 투여한 마우스 실험에서도 동일한 테스트를 진행하였을 때, OGTT에서 0.8% FRA군에서는 30분과 60분에 혈당 감소 효과가 관찰되었지만 IPGTT에서는 혈당 감소 효과가 모든 FRA군에서 나타나지 않았다 (도 3).

[0105] 단, 고지방 사료와 섞어서 울무미강 잔사 발효추출물을 제공한 mouse 실험에서 Insulin Tolerance Test를 진행하였을 때, 인슐린 민감성에 유의적인 효과는 나타나지 않았다(도 4).

[0106] 종합적으로, 울무미강 잔사 발효추출물의 투여 방식을 다르게 실험을 진행했음에도 불구하고, 포도당의 oral gavage를 통한 Glucose Tolerance Test (OGTT)에서만 혈당 감소 효과가 관찰된다는 공통된다는 결과가 확인되었다(도 5). 경구 특이적 혈당 감소를 나타내는 이러한 결과는 울무미강 잔사 발효추출물이 Gastrointestinal tract에서 포도당 흡수와 관련된 기전을 통해서 혈당 감소 효능이 나타날 수 있을 가능성을 제시하였다.

실시예 5

[0108] 근육 및 소장의 포도당 흡수 유전자 발현 변화 확인

[0109] 상기 <실시예 1>에서 제조한 울무미강 잔사 발효추출물이 나타내는 경구 특이적 혈당 감소 효능의 구체적인 기전을 밝혀내기 위하여 사료에 혼합하여 울무미강주정추출 잔사발효추출물을 제공한 마우스의 실험 종료 시점 (26주령)에 근육과 소장에서 포도당 흡수 유전자(glucose uptake gene)의 발현 변화를 확인하였다.

[0110] 그 결과, [도 6] 에서 나타나는 바와 같이, 근육 조직 (gastrocnemius)에서 Glut4 유전자의 발현에는 유의적인 변화가 나타나지 않았다. 소장의 Sglit1과 Glut2 유전자는 모두 HFD군 대비 0.05% FRA와 0.2% FRA 군에서 발현량이 증가하였는데, 이러한 결과는 고지방 식이에 의해 체중이 증가된 마우스에서 체중을 유지하기 위해 필요한

포도당이 충분하지 못하여 더 많이 흡수하기 위해서 포도당 흡수 유전자 발현량이 HFD군 대비 증가한 것으로 판단되었다.

실시예 6

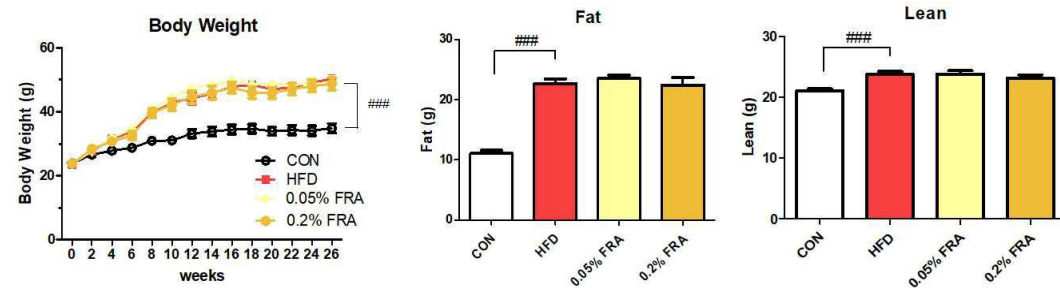
[0112] α -글루코시다아제 억제 효능 확인

[0113] 상기 <실시예 1>에서 제조한 울무미강 잔사 발효추출물의 포도당(glucose) 흡수 억제 기전을 밝히기 위하여, α -글루코시다아제(α -Glucosidase) 억제 효능을 확인하는 α -Glucosidase Inhibitor Screening을 진행하였다.

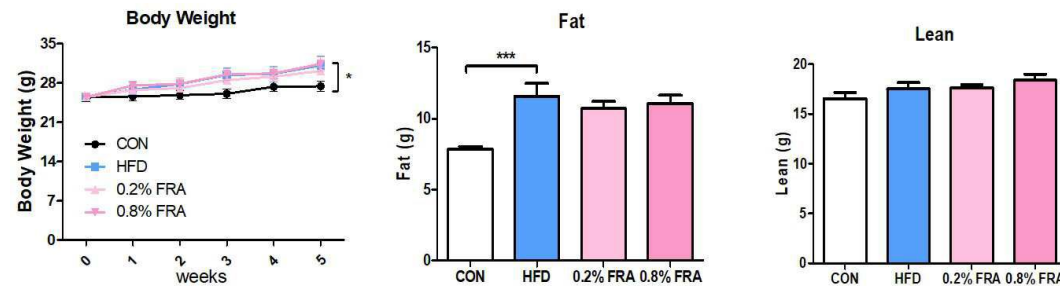
[0114] 그 결과, [도 7] 에서 나타나는 바와 같이 α -글루코시다아제 억제제(Inhibitor)로 잘 알려진 아카보즈(Acarbose)와 비교하였을 때, 울무미강 잔사 발효추출물에서는 α -글루코시다아제의 활성이 억제되지 않는 것을 확인하였고, 이러한 결과는 울무미강주정추출 잔사발효추출물이 α -글루코시다아제 억제 기전을 통해 포도당 흡수를 막아 혈당 감소에 기여할 가능성이 낮음을 의미하였다.

도면

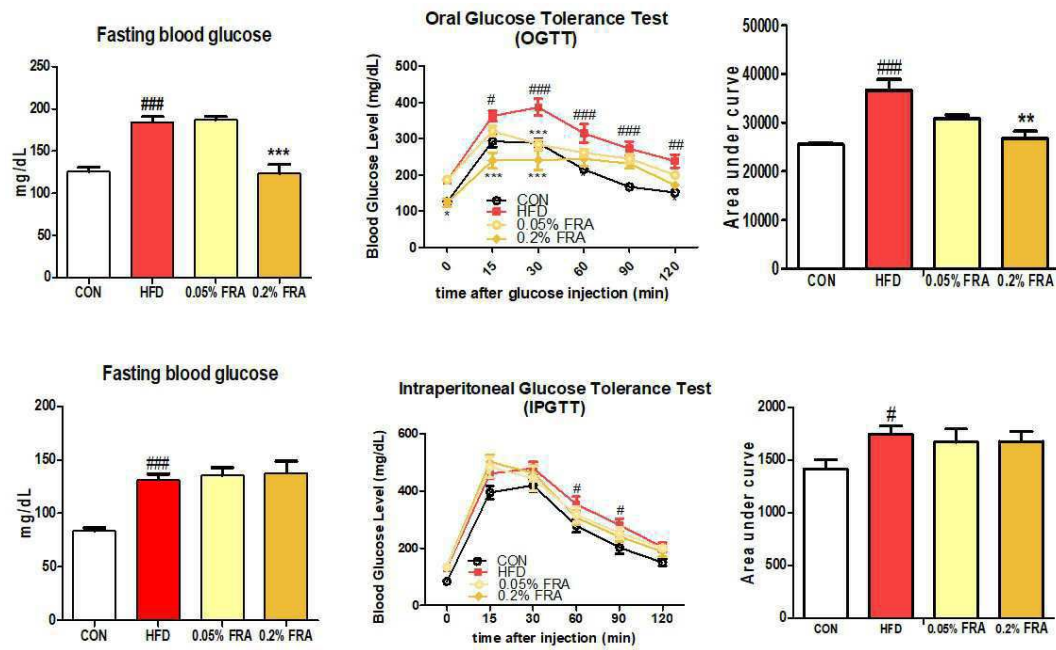
도면1



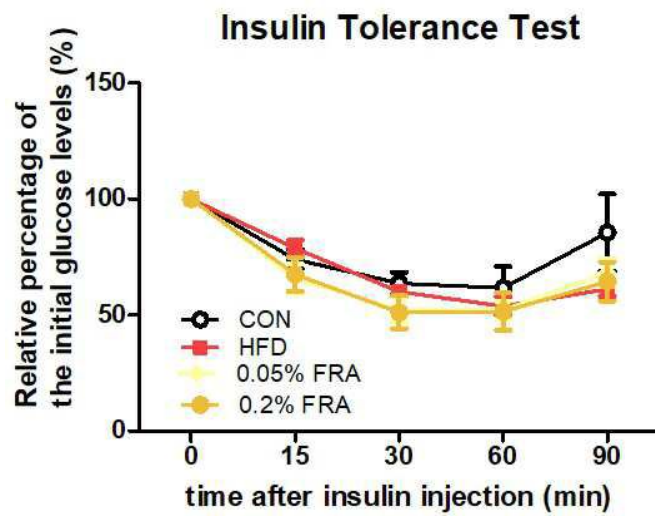
도면2



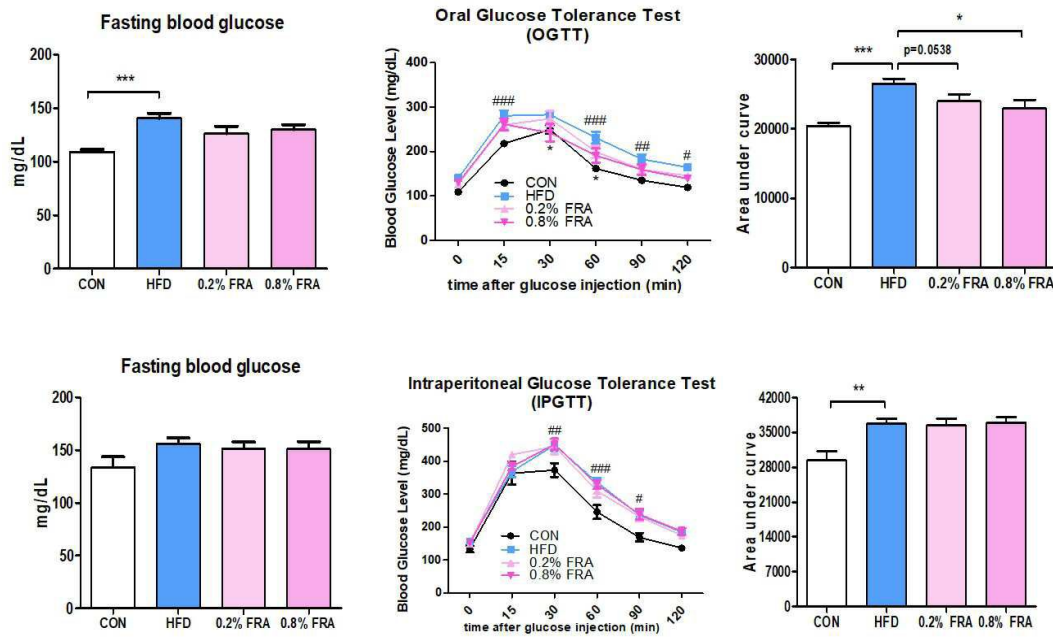
도면3



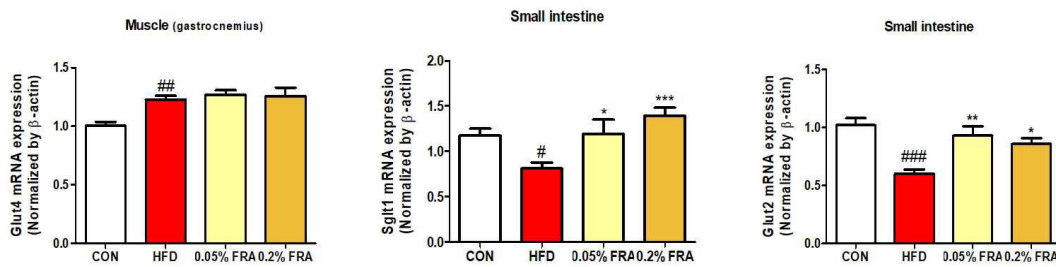
도면4



도면5



도면6



도면7

