(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0092060
(43) 공개일자 2008년10월15일

(51) Int. Cl.
A61K 31/7028 (2006.01) *A61K 36/484* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0035407
(22) 출원일자 2007년04월11일
심사청구일자 2007년04월11일

(71) 출원인
경상대학교산학협력단
경상남도 진주시 가좌동 900
(72) 발명자
최태현
경남 진주시 주약동 한보은빛마을 106동 1406호
장기철
경남 사천시 정동면 대곡리 255
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권오식, 박창희, 김종관

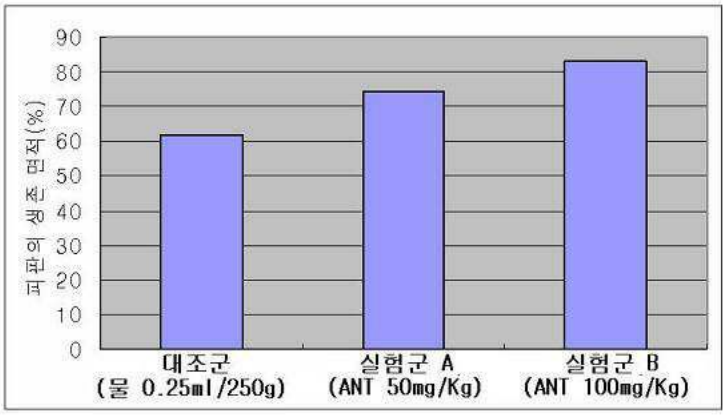
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 검정콩 껍질로부터 추출한 안토시아닌을 함유하는 피관이나조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물

(57) 요 약

본 발명은 검정콩, 특히 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌(anthocyanin)을 유효성분으로 포함하는 피관이나조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 상기 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside), 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside)으로 구성되어 있는 것을 특징으로 한다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

신성철

경남 진주시 평거동 평거한보아파트 101동 609호

정종일

경남 진주시 하대동 하대현대아파트 101동 1301호

김혜정

경남 진주시 주약동 현대아파트 118동 902호

김준식

경남 진주시 평거동 743-7번지 한등 하이츠빌라 301호

특허청구의 범위

청구항 1

검정콩으로부터 추출된 안토시아닌(anthocyanin)을 유효성분으로 포함하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 안토시아닌은 검정콩 껍질로부터 추출되는 것을 특징으로 하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside), 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside)으로 구성되어 있는 것을 특징으로 하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside) 65~80중량%, 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 15~25중량% 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside) 5~10중량%로 구성되어 있는 것을 특징으로 하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<5> 본 발명은 검정콩, 특히 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌(anthocyanin)을 유효성분으로 포함하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 상기 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside), 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside)으로 구성되어 있다.

<6> 안토시아닌(Anthocyanin)은 흔히 식물체의 꽃, 과실, 줄기, 잎, 뿌리 등에 존재하는 수용성 색소 배당체(glucoside) 물질이다. 흔히 식물체 액포에 존재하며, 세포액의 산성농도, 색소화합물의 화학적 구조, 여러 금속이온들과의 결합 상태에 의해 자색, 적색, 청색 등의 색상을 나타내는 천연 색소이고, 안토시아닌은 어글리콘(aglycone) 및 글리코시드(glycoside)로 구성된다.

<7> 현재 안토시아닌 성분은 포도, 딸기, 올리브, 적양배추, 가지, 장미 등의 식물체로부터 추출되어 여러 가지 원료로 이용되고 있으나, 거의 조색소 상태로 추출되어 이용되고 있는 실정으로, 안토시아닌 외에 다른 성분의 화합물이 공존하는 상태로 이용되는 경우가 많다.

<8> 식물성 천연색소인 안토시아닌은 최근 여러 가지 생리활성이 있는 것으로 알려지고 있다. 예를 들면 노화억제작용, 항균작용, 돌연변이성 억제작용, 콜레스테롤 저하작용, 시력개선 효과, 혈관보호기능, 항궤양기능, 항산화기능 등이 알려져 있다. 이러한 생리활성은 모든 종류의 안토시아닌이 기본적으로 가지는 활성이지만, 최근 각 안토시아닌의 종류에 따라 그 활성의 차이가 있는 것으로 알려지고 있다.

<9> 안토시아닌은 장관에서의 흡수도 매우 용이하다고 알려져 있으며 강력한 항산화(antioxidant) 효과를 가지고 있어 간과 심장의 허혈성 경색이나 폐에서 급성염증 등의 동물 모델에서 세포 및 조직의 보호 효과를 보인 것으로

보고되고 있다 (Takanori Tsuda et al., Archives of biochemistry and biophysics, 1999, 368(2):361-366; Amorini A.M. et al, Free Radic. Res. 2003, 37(4):453-460). 또한 안토시아닌은 한국공개특허 2007-0026284호에서 뇌세포 손상기전의 복잡성 등으로 뇌졸중으로 발생하는 뇌신경 세포의 손상을 보호해 줄 수 있는 치료제용으로 공지되어 있다.

<10> 허혈-재관류 손상(IRI, ischemia-reperfusion injury)이란 신체부위에 대한 혈액의 흐름이 일시적으로 중단(허혈)된 다음, 다시 재개(재관류)되는 경우에 유발된다. 허혈-재관류 손상의 주요 매개인자는 유리라디칼(free radical)과 중성구(neutrophil)로 추측되고 있으며[Askar, I., Oktay, M.F., Gurlek, A., and Bac, B. Protective effects of some antineoplastic agents on ischemia-reperfusion injury in epigastric island skin flaps. Microsurgery. 26: 193, 2006.], 또한 다형핵 중성구(polymorphonuclear neutrophils)는 재관류 동안에 혈관내피세포(vascular endothelial cell)와 상호작용하여 백혈구 부착 및 다양한 염증성 매개인자의 방출을 야기한다[Tosa, Y., Lee, W.P.A., Kollias, N., Randolph, M.A., and May, J.W. Monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects skin flaps against ischemia-reperfusion injury: An experimental study in rats. Plast. Reconstr. Surg. 101: 1586, 1998.].

<11> 재건수술분야에서의 허혈-재관류 손상은 수부나 기타 신체 조직(귀, 혀, 코 등)이 절단된 환자의 미세접합수술(도 3), 또는 외상이나 암 등 여러 가지 원인에 의해 생긴 조직 결손을 재건하기 위한 피판술(도 4)에서 흔히 발생되어진다. 따라서 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 기전에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다.

<12> 또한 많은 약들이 허혈-재관류 손상을 줄이기 위한 피부 피판 모델 실험에 사용되었다. 예를 들면, Trimetazidine(항산화제), 항암제, FK506(면역억제제), Abciximab(혈소판 당단백질 IIb/IIIa 수용체 길항자), ICAM-1에 대한 단클론항체 등이 있다. 그러나 이들 약을 피부 피판의 허혈-재관류 손상에 사용하는 경우, 부작용이 발생하는 문제점이 있고, 이들 약은 상당히 고가라 사용하기에 경제적이지 않다. 따라서 상기 약들은 오로지 연구목적으로만 사용되고 있는 실정이다. 그러므로 주위에서 흔히 구할 수 있고, 값이 싸며, 비교적 안전한 재료를 이용한 약제 개발의 필요성이 대두되고 있다.

<13> 한편, 검정콩은 1998년 미국의 FDA에서 콩단백질에 대하여 관상심장질환 예방효과를 인정한 이래 많은 연구가 되어 왔으며, 필수 지방산, 레시틴, 섬유질, 사포닌 등을 함유하고 있어 고혈압, 당뇨병, 동맥경화, 비만증과 같은 성인병의 예방 및 치료에 효과가 있다고 알려져 있다. 검정콩에 함유된 식물성 섬유는 변비는 물론 대장암 예방효과도 있다고 알려져 있으며, 동의보감에서는 검정콩에 대하여 '이는 약으로 쓰며 오장을 보하고 12경을 도와 장을 따스하게 하며 종기를 없애고 절임증을 치료하는 효과가 있다'고 언급하고 있다.

<14> 또한, 검정콩에 포함되어 있는 색소성분인 안토시아닌은 항산화제로서 장복하는 경우에 노화를 방지하는 효과가 있으며, 콩 단백질인 이소플라본은 강력한 항암활성을 가지는 제니스틴을 비롯한 사포닌, 화이토스테롤을 포함하고 있으며 칼슘이 뼈에 흡수되도록 하는 역할도 한다. 특히, 검정콩의 껍질에는 글리시테인이라는 항암물질이 포함되어 있다.

<15> 안토시아닌은 수용성 색소 배당체로서, 하이드록실기의 개수와 특정 하이드록실기의 메칠화에 의해 크게 6종의 안토시아니딘으로 구분되고, 안토시아니딘과 결합된 당의 종류와 아실기의 종류 및 결합 위치에 따라 수백종으로 구분되어진다.

<16> 현재 안토시아닌의 다양한 건강증진 이익, 즉 잠재적인 항산화 효과, 항염증 효과 및 만성질병의 억제 등으로 인하여 안토시아닌은 주목을 받고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<17> 이에 본 발명자들은 피판과 조직에서의 허혈-재관류 손상의 예방 및 치료에 관한 연구를 진행하던 중, 놀랍게도 검정콩, 특히 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌이 피판에서 허혈-재관류 손상의 예방 및 치료에 효과적임을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

<18> 따라서 본 발명의 목적은 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌을 함유하여 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료에 유용하게 사용되는 의약 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<19> 본 발명은 검정콩, 특히 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌(anthocyanin)을 유효성분으로 포함하는 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 상기 안토시아닌은

시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside), 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside)으로 구성되어 있는 것을 특징으로 한다.

<20> 본 발명의 정제된 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside) 65~80중량%, 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 15~25중량% 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside) 5~10중량%로 구성되어 있다.

<21> 본 발명의 활성성분으로서 약제학적으로 유효한 양의 정제된 안토시아닌을 함유한 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 여러 가지 다양한 형태로 제형화될 수 있다. 제형화는 당 분야에 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다.

<22> 상기 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상의 예방 또는 치료용 의약 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경질, 연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

<23> 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제제로 용매로서 물, 링거액, 등장성 생리식염수 또는 현탁액을 사용할 수 있으며, 멸균 고정 오일로는 용매 또는 현탁 매질로서 사용할 수 있고, 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 올레산과 같은 지방산은 주사용 제제에 사용할 수 있다.

<24> 또한, 수성 또는 유성연고제, 산화방지제, 방부제, 중량제 등을 이용하여 연고제, 크림제, 겔제, 로숀제 등의 외용제로도 제형화될 수 있다.

<25> 또한, 지지층 또는 필름형의 기재와 유효성분, 담체 및 피부에 부착하기 위한 특수 점착제를 함유하는 매트릭스와 보호용 호일(=박리 라이너)로 이루어진 경피 패치로도 제형화될 수 있다.

<26> 본 발명의 안토시아닌의 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중, 질환의 중증도에 따라 달라지나, 본 발명의 안토시아닌은 환자의 체중 1 kg 당 0.1 mg ~ 1 g을, 1일 1-4회 투여한다.

<27> 이하, 본 발명의 구성을 실시예 및 시험예를 들어, 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 권리범위가 이들에 한정되는 것은 아니다.

<28> [실시예 1] 안토시아닌 추출 및 정제

<29> 진주 경상대학교 농경지에서 재배된 검은콩(*Glycine max (L) Merr.*) 껍질 200g을 이용하여 4℃에서 24시간동안 메탄올로 3회 반복하여 추출하였다. 이 추출액을 감압 농축하여 최종 부피가 200ml이 되게 희석하였다. 상기 안토시아닌이 포함된 용액을 100ml로 농축한 다음, Amberlite XAD-7 컬럼과 Spephadex LH-20을 이용하여 안토시아닌을 정제하였다. 정제된 안토시아닌은 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside) 72%, 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 20% 및 피투니딘-3-글루코시드(petunidin-3-glucoside) 6%를 함유하여 구성되었다.

<30> [시험예 1] 안토시아닌 처리 후 피판의 허혈-재관류 손상(ischemic-reperfusion injury in epigastric flap)의 보호 효과

<31> 피부 피판의 허혈-재관류 손상에 대한 안토시아닌의 보호 효과를 알아보기 위하여, 실험용 쥐(Spaugue-Dawley rat, 250g) 30마리를 45mg/kg의 소듐 펜토바르비탈로 복강내 주사하여 마취시켰다. 실험용 쥐는 3개의 군으로 나누어, 실시예 1의 안토시아닌 또는 물을 허혈-재관류 손상 12시간 전에 먹였다.

<32> 대조군 : 물(0.25ml/250g)을 먹임

<33> 실험군 A : 안토시아닌 50mg/Kg을 먹임

<34> 실험군 B : 안토시아닌 100mg/Kg을 먹임

<35> 상기 대조군, 실험군 A 및 실험군 B의 실험용 쥐(각 군별로 10마리)의 흉부와 복부의 털을 제거하고, 오른쪽 부위에 3 X 5 cm의 피판을 디자인하였다. 아래쪽의 inferior epigastric vessel만 남겨두고 피판을 완전히 일으켰다. 그리고 inferior epigastric vessel의 근위부와 원위부의 femoral vessel도 잘 박리하였다. 원위부의 femoral vessel은 6-0 nylon으로 결찰하였다. 근위부의 femoral vessel은 microvascular Acland 2V clamp로 임시로 결찰하였다. 피판을 다시 배의 원래자리에 옮겨 놓고, 3-0 Nylon으로 고정하였다. 항생제를 근육주사로 주었고, rat가 스스로 피판을 해치는 것을 막기 위해, 투명한 비닐로 피판을 보호하였다. 10시간 뒤 rat를 다시 마취하고, clamp를 제거하였다. 그리고 다시 피판을 원래 자리에 철저히 봉합하였다. 수술 후 7일째, rat를 죽인 다음, 피판의 생존 부위와 괴사 부위의 면적을 측정하였다. 수술 전에 디자인한 피판을 100으로 하여 생존한 피판의 면적을 백분율로 나타내었다.

<36> 그 결과를 도 1에 도식화하였다. 도 1로부터 안토시아닌을 수술 12시간 전에 먹인 실험군 A 및 B는 대조군(62%)에 비해 피부 피판에서 생존 면적이 74.5% 및 83%로 증가하였으며, 안토시아닌의 농도가 높을수록 피판의 생존 면적이 증가되었음을 알 수 있다.

발명의 효과

<37> 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 검정콩, 특히 검정콩 껍질로부터 추출된 안토시아닌(anthocyanin) 즉, 시아니딘-3-글루코시드(cyanidin-3-glucoside) 65~80중량%, 델피니딘-3-글루코시드(delphinidin-3-glucoside) 15~25중량% 및 피투니딘-3-글리코시드(petunidin-3-glucoside) 5~10중량%로 구성된 안토시아닌은 항산화 및 항염증 특성을 가지고 있어, 피판이나 조직의 허혈-재관류 손상으로부터 피판이나 조직의 생존을 개선시키는 유용한 효과를 나타내어, 우수한 허혈-재관류 손상의 예방 및 치료제로 유용하게 상용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

<1> 도 1은 쥐의 피판(skin flap)의 허혈-재관류 손상(IRI)에 의한 피판의 생존 면적을 측정한 그림이다.

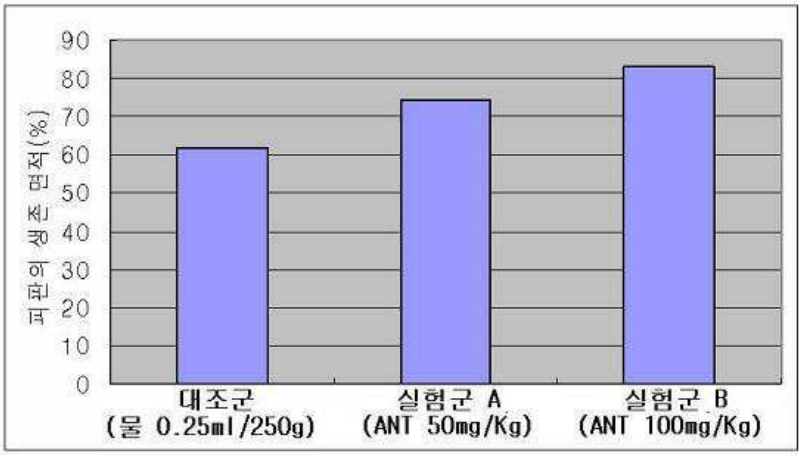
<2> 도 2는 시험예 1에서 허혈-재관류 손상 7일 후의 대조군, 실험군 A 및 실험군 B의 피판의 사진이다.

<3> 도 3은 절단된 손가락의 미세접합수술 장면과 수술 후 사진이다.

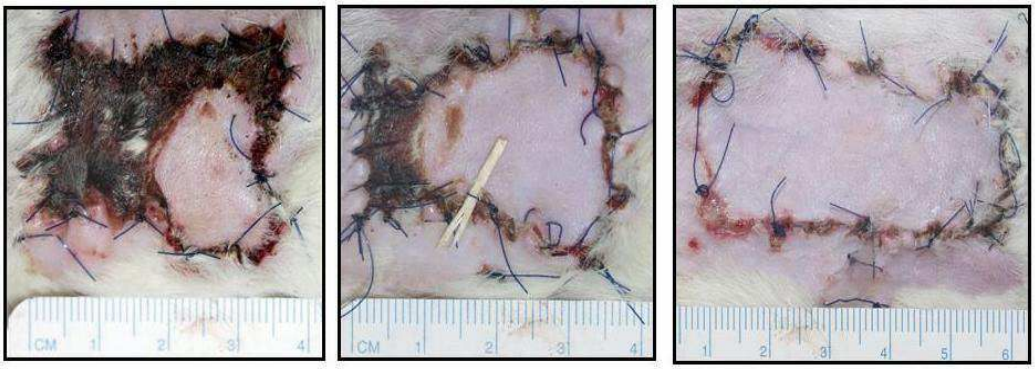
<4> 도 4는 발의 피부와 조직의 괴사를 재건하기 위한 유리피판술 장면과 수술 후 사진이다.

도면

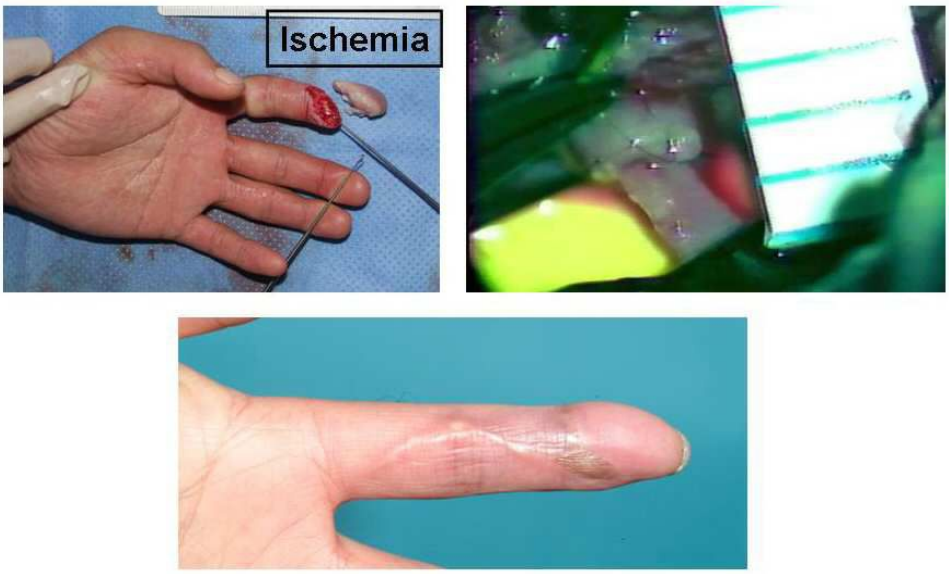
도면1



도면2



도면3



도면4

