(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 35/78
A23L 1/29

(45) 공고일자 2004년12월16일
(11) 등록번호 10-0462173
(24) 등록일자 2004년12월07일

(21) 출원번호 10-2004-0041631
(22) 출원일자 2004년06월08일

(65) 공개번호
(43) 공개일자

(73) 특허권자 안국약품 주식회사
서울 영등포구 대림동 993-75

(72) 발명자 어진
서울특별시 강남구 압구정동 408번지 미성아파트 23동 803호

박명환
서울특별시 강남구 도곡동 467-17 타워팰리스 E동 1710호

(74) 대리인 이경란

심사관 : 여호섭

(54) 요실금 예방 및 치료용 조성물

요약

본 발명은 호박씨기름 또는 호박씨추출물, 복분자추출물 및 대두이소플라본을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 요실금 환자의 요실금 빈도와 주간뇨 회수를 현저히 감소시키는 효과 및 요도닫힘압력의 증가 즉 요도 괄약근의 조절 능력의 향상 효과가 있어 요실금 치료효과 및 예방효과가 있다. 또한, 상기 조성물은 기존에 널리 사용되고 있는 안전성이 기확보된 물질들로 구성되어 있으며 급성독성이 없으므로 안전하게 복용할 수 있는 요실금 치료 및 예방을 위한 의약품 및 기능성식품을 제공할 수 있다.

색인어

요실금, 호박씨기름(호박씨유), 호박씨추출물, 복분자, 이소플라본

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 요실금의 예방 및 치료에 효과를 발휘하는 부작용이 극소화된 의약용 및 기능성식품의 용도로 사용될 수 있는 신규한 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는 호박씨기름(호박씨유) 또는 호박씨추출물, 복분자추출물 및 대두이소플라본을 최적비율로 혼합된 조성물을 특징으로 한다.

요실금은 자신의 의지와는 무관하게 소변이 요도 밖으로 흘러나오는 증상으로 방광내부의 압력이 요도저항보다 높으면 그 압력차에 의하여 발생한다.
요실금은 일반적으로 폐경기 이후의 여성에서 골반근육이 늘어나 방광이 처지고 요도괄약근이 약해져 방광조절능력이 저하되어 발생되는 것으로 알려져 있다. 노년기 여성에게는 더 많이 발생하며 32% 이상이 환자이며, 출산경험이 있는 여성은 출산으로 인하여 요실금의 병인이 증가하여 2명중 1명이 요실금 증상을 보인다.
요실금 증상이 심하면 악취, 피부질환을 동반하고 정신적으로 불안한 상태를 유발하여 활동이 제한되므로 사회적으로 문제이며 경제적으로도 큰 손실을 가져올 수 있다. 문제는 자신의 증상을 요실금으로 인식하지 못하거나 수치심 때문에 치료를 받는 것을 꺼려한다는 것이다. 실질적으로 치료를 받는 사람의 비율이 10% 미만인 것으로 알려져 있다.
요실금의 종류에는 갑자기 배에 힘이 들어가서 복압이 상승되어 소변이 배출되는 복압성요실금, 방광이 심한 자극으로 미처 참지 못하고 흘리게 되는 감각성 및 방광근육 예민화로 소변이 조금만 고여도 소변을 보게 되는 운동성인 절박성 요실금, 하반신 마비중 강직성 마비환자에게 나타나는 반사성 요실금, 하반신 마비중 이완성 마비가 있는 사람에게 나타나는 일출성 요실금, 치매환자에게 흔히 있는 심인성 요실금이 있다. 그 중에서 복압성 요실금이 51% 에서 77%로 증가하고, 절박성 요실금이 10%에서 12%로 안정적이며, 기타 복합성 요실금이 39%에서 11%로 감소하는 경향이 있다(*J. Clin. Epidemiol* ., 48, 339 (1995)).
치료법으로는 약물요법, 골반근육보강법, 수술법이 있으나 수술법은 비용이 많이 들고, 골반근육보강법은 장기간 꾸준한 운동이 필요하다. 약물요법으로 복압성요실금을 치료하기 위하여 요도괄약근을 수축시키기 위하여 알파아드레날린성 약물인 페닐프로파놀아민이 사용되었으나 심장에 대한 부작용으로 사용이 금지되었으며, 절박성요실금을 치료할 목적으로 방광근육의 긴장을 이완시킬 목적으로 항콜린성 약물(Anticholinerinergic drug)을 사용한다. 이들 약물 중에 테로딜린(Terodilin)은 심각한 심장에 대한 부작용 때문에 사용이 중지되었으며 (*Eur. J. Clin. Pharmacol.* , 42, 577 (1992)), 에메프로니움브로마이드(Emepronium bromide)가 남아 있으나 무작위이중맹검법에 의한 임상 결과에서 좋은 결과를 보여 주지 못하였다. 그 외 톨테로딘(Tolterodin), 프로피베린(Propiperine), 플라복세이트(Flavoxate) 등이 있다. 그러나, 약물치료시 대부분은 부작용이 심하거나 효능이 미약하므로 부작용이 없으면서 증상이 호전될 수 있는 새로운 약물의 개발이 절실히 요청되는 바이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

상기와 같이 부작용이 극소화되면서 충분한 치료효과를 나타내는 요실금 치료제를 개발하기 위하여 연구해 오던 중에 널리 사용되고 있는 안전성이 기확보된 호박씨기름 또는 호박씨추출물, 복분자추출물 및 대두이소플라본을 복합처방한 신규조성물이 요실금 치료효과가 확실히 우수함을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 요실금을 치료하는 효과가 우수하고 독성이 극소화된 안전한 의약품 및 기능성식품을 위한 조성물을 제공하는 데 그 목적이 있다. 본 목적을 달성하기 위하여 호박씨기름 또는 호박씨추출물, 복분자추출물 및 대두이소플라본으로 구성된 조성물로 구성되며 더욱 상세하게는 호박씨기름 또는 호박씨추출물 100중량부에 대하여 복분자추출물은 20내지 80중량부, 대두이소플라본은 5내지 30중량부를 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 한다.
호박씨 건조엑기스는 전립선비대증 치료효과가 있으며 (*Forsch Komplementarmed Klass Naturheikd* 7, 200 (2000)), 여성의 배뇨장애에도 효과가 있다고 알려졌다 (*Kmmission E. monograph* No. 11/1991.01.17).
호박씨기름에는 쿠쿠르비타신, 리그난, 식물스테롤, 토코페롤, 불포화지방산, 아연, 셀레니움 등이 함유되어 있고 식물스테롤은 테스토스테론(Testosteron)에서 디하이드로테스토스테론(Dihydrotestosteron)의 전환을 억제하여 전립선의 크기를 감소시키는 효과가 있다고 보고되었다.
대두이소플라본은 식물성여성호르몬이라고 부르며 체내에서 여성호르몬과 같은 효과를 나타내지만 여성호르몬이 갖는 부작용은 없어서 광범위 하게 사용되고 있다. 갱년기 증상을 완화시키고, 암 발생을 감소시키며 항산화작용, 골다공증 치료효과 등도 보고되어 있다.
복분자는 한방에서 빈뇨, 유뇨증, 발기부전에 응용하며 해열작용, 강심작용, 이뇨작용이 보고되어 있다.
본 발명에 사용된 호박씨기름은 호박씨를 압착하거나, 가열하면서 압착하여 제조한 것을 사용한다. 호박씨추출물은 호박씨를 함수알콜로 추출하여 농축하였거나 분말로 한 것을 사용한다. 복분자추출물은 물로 가열하거나 함수에탄올로 가열하여 추출한 추출물이나 농축하여 분말화한 것을 사용하며 농축비율은 통상적으로 3:1 이상인 것을 사용한다.
대두이소플라본은 시중에서 구입하여 사용하였고 이소플라본의 함량은 10 내지 50%인 것을 사용한다.
본 발명의 조성물은 의약품 또는 기능성 건강식품으로 사용될 수 있는 바 의 약품 또는 기능성 식품으로 적용하기 위한 통상의 제형화 방법으로 다양하게 적용할 수 있다. 예를 들어 경구적으로 복용 가능한 제제에 통상적으로 사용되는 첨가제, 유화제, 활탁제, 점착제, 감미제, 방향제, 비타민 등을 첨가하여 연질캅셀제, 환제, 현탁제, 과립제, 정제, 액제 등을 제조할 수 있다.
본 발명의 조성물은 성인 기준으로 2,500 내지 7,500 mg을 2 내지 3회 분복하는 것이 바람직하다.
이하, 본 발명을 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
실시예 1. 연질캅셀제
호박씨기름 6,820 g, 복분자추출물분말(3:1) 2,920 g, 대두이소플라본(30%) 682 g, 레시틴 288 g, 황납 290 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캅셀 제조공법에 따라 젤라틴연질캅셀 기재로 하여 550 mg 씩 캅셀을 제조하였다.

실시예 2. 연질캅셀제
호박씨추출물 3,410 g, 복분자추출물분말(3:1) 1,460 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 341 g, 비타민 B6 염산염 12 g, 비타민 B12 0.2 g, 엽산 0.4 g, 레시틴 104.4 g, 황납 114 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캅셀 제조공법에 따라 젤라틴연질캅셀 기재로 하여 550 mg 씩 캅셀을 제조하였다.
실시예 3.
대두유 5,500 g, 호박씨추출물 3,410 g, 복분자추출물분말(3:1) 1,460 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 341 g, 레시틴 288 g, 황납 290 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캡슐 제조공법에 따라 젤라틴연질캡슐 기재로 하여 1,100 mg 씩 캡슐을 제조하였다.
실시예 4.
호박씨기름 1,000 g, 복분자추출물분말(3:1) 200 g, 대두이소플라본(이소플라본 10%) 50 g, 황납 25 g, 레시틴 25 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캡슐 제조공법에 따라 젤라틴연질캡슐 기재로 350 mg 씩 캡슐을 제조하였다.
실시예 5.
호박씨기름 1,000 g, 복분자추출물분말(3:1) 800 g, 대두이소플라본(이소플라본 10%) 50 g, 황납 25 g, 레시틴 25 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캡슐 제조공법에 따라 젤라틴연질캡슐 기재로 350 mg 씩 캡슐을 제조하였다.
실시예 6.
호박씨기름 1,000 g, 복분자추출물분말(3:1) 200 g, 대두이소플라본(이소플라본 10%) 300 g, 황납 25 g, 레시틴 25 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캡슐 제조공법에 따라 젤라틴연질캡슐 기재로 350 mg 씩 캡슐을 제조하였다.
실시예 7.
호박씨기름 1,000 g, 복분자추출물분말(3:1) 780 g, 대두이소플라본(이소플라본 10%) 280 g, 황납 25 g, 레시틴 25 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캡슐 제조공법에 따라 젤라틴연질캡슐 기재로 350 mg 씩 캡슐을 제조하였다.
실시예 8. 환제
호박씨기름 200 g, 복분자추출물분말(3:1) 100 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 45 g, 결정성셀룰로오스 600 g, 옥수수전분 200 g을 잘 혼합하고 통상의 환제 제조공정에 의거 350 mg 환제를 제조하였다.
실시예 9. 현탁제
호박씨기름 100 g, 복분자추출물분말(3:1) 60 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 6 g을 카르복시메틸셀룰로오스 소디움 10 g, 트윈-60 5 g을 물 700 ml에 녹인 용액에 가하고 초음파 발생기에서 분산시키고 물을 더 가하여 1,000 ml로 하여 현탁액을 제조하였다.
실시예 10. 정제
호박씨기름 100 g, 복분자추출물분말(3:1) 75 g, 대두이소플라본(이소플라본45%) 15 g, 결정성셀룰로오스 1,000 g, 스테아린산마그 네슘 10 g을 잘 혼합하고 통상의 정제 제조 공정에 의거 500 mg 정제를 제조하였다.
비교예 1.
호박씨기름 3,410 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 341 g, 덱스트린 1,460 g, 레시틴 144 g, 황납 145 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캅셀 제조공정에 의거하여 550 mg 연질캅셀을 제조하였다.
비교예 2.
대두유 3,410 g, 복분자추출물분말(3:1) 1, 460 g, 덱스트린 341 g, 레시틴 144 g, 황납 145 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캅셀 제조 공정에 의거하여 550 mg 연질캅셀을 제조하였다.
비교예 3.
대두유 3,410 g, 덱스트린 1,460 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 341 g, 레시틴 144 g, 황납 145 g을 잘 혼합하고 통상의 연질캅셀 제조 공정에 의거하여 550 mg 연질캅셀을 제조하였다.
참고예 1. 호박씨추출물의 제조
호박씨 3kg을 분쇄하고 70% 에탄올 30 L 씩 2회 3시간씩 가열추출하고 냉각 하여 여과하고 여액을 감압 농축하여 호박씨추출물 280 g을 얻었다.
실험예 1. 요실금 및 빈뇨에 대한 치료 효과
52세에서 70세까지 여성들 중 요실금 회수가 1주일에 7-9회 (Grade III), 주간 배뇨 회수가 10-12회인 요실금 환자 50명을 무작위로 5개 군으로 나누고 실시예 1, 실시예 3 및 비교예 1, 2, 3에서 제조한 연질캅셀을 하루에 2회(아침, 저녁) 1회 3캅셀씩 6주간 복용시킨 후에 요실금 빈도, 주간 배뇨 회수를 측정하여 복용하기 전과 비교하였다.
표 1에 나타낸 바와 같이 호전 이상을 유효하다고 판단할 때, 복분자추출물 (비교예 2)와 대두이소플라본 (비교예3)은 요실금 치료 효과가 미미하였으나 호박씨기름과 이소플라본 (비교예1)은 40% 유효율을 보였으며, 세가지 성분을 혼합함으로써 완성한 본 발명의 조성물인 실시예 1 및 실시예 3의 조성물은 현저히 증가된 유효율 90%를 나타내었다.
표 1. 요실금 빈도 치료효과

	실시예 1	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3
우수(5회 이상 감소)	3	4	1	0	0
양호(3-4회 감소)	5	4	2	0	1
호전(2회 감소)	1	1	1	2	1
무변화(1회 감소, 1회 증가, 무변화)	1	1	6	7	7
악화(2회 이상 증가)	0	0	0	1	1

합계	10	10	10	10	10

표 2. 주간 빈뇨 치료 효과
단위 ; 명(인원수)

	실시예 1	실시예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3
우수(5회 이상 감소)	3	3	1	0	0
양호(3-4회 감소)	3	2	1	0	1
호전(2회 감소)	2	3	2	1	1
무변화(1회감소, 1회증가, 무변화)	2	2	6	8	8
악화(2회 이상 증가)	0	0	0	1	0
합계	10	10	10	10	10

표 2에 나타낸 바와 같이 호전 이상을 유효하다고 판단할 때, 복분자추출물 (비교예 2)과 대두이소플라본 (비교예 3)은 주간 빈뇨 치료 효과가 미미하였으나 호박씨기름과 대두이소플라본 (비교예 1)은 40% 유효율을 보였으며, 본 발명의 조성물인 실시예 1 및 실시예 3에서는 세가지 성분을 혼합함으로써 현저히 증가된 유효율 80%를 나타내었다.
실험예 2. 요도 닫힘압력의 증강 효과
3.5 Kg 전후의 암컷 토끼 30마리를 5마리씩 6군으로 나누고, 호박씨기름 1,020 g, 복분자추출물분말(3:1) 438 g, 대두이소플라본(이소플라본 30%) 102 g의 혼합물(본 발명 조성물 1), 호박씨추출물 1,020 g, 복분자추출물분말(3:1) 438 g과 대두이소플라본(이소플라본 30%) 102 g의 혼합물(본 발명 조성물 2), 호박씨기름 1,020 g과 대두이소플라본(이소플라본 30%) 102 g의 혼합물, 복분자추출물분말(3:1), 대두이소플라본(이소플라본 30%)을 각각 2% 트윈-80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트) 수용액에 분산시킨 것을 존데(Sonde)를 사용하여 하루에 2회(아침, 저녁) 경구투여하고 30일 간 투여하고 마이크로카테타(Gaeltec Ltd. 제품)를 이용하여 요도의 최대 담힘압력을 측정하여 시료 투여 전에 측정한 수치와 비교하여 변화된 평균백분율을 표 3에 나타내었다.
표 3에서 보는 바와 같이 토끼에서 요도 닫힘압력에 대한 효과는 복분자, 대두이소플라본 투여군은 효과가 미흡하였고 호박씨기름과 대두이소플라본 혼합물을 투여한 군에서는 평균 16.6% 증가하였다. 본 발명의 조성물 1군은 용량의존적으로 증가하였으며 고용량 투여군은 32.6%, 저용량 투여군은 24.8%, 본 발명의 조성물 2는 32.2%의 현저한 증강효과를 나타내었다.
표 3. 요도 닫힘압력의 증강 효과
단위 : 증강 %

본 발명의 조성물 1 1000 mg/kg	본 발명의 조성물 1 500mg/kg	본 발명의 조성물 2 1000 mg/kg	호박씨기름 + 대두이소플라본 700 mg/kg	복분자추출물 264 mg/kg	대두이소플라본 62mg/kg
32.6	24.8	32.2	18.6	10.2	4.5

실험예 3. 급성독성
체중 23 g 인 ICR계 마우스 40마리를 2군으로 나누고 실험예 2에서 제조한 본 발명조성물 1 및 본 발명의 조성물 2를 각각 5,000 mg/kg 씩 경구적으로 1일 1회 7일 간 투여하였다. 투여 후 2 주간 관찰하였으나 사망하는 마우스는 없었다.

발명의 효과

본 발명에 의하면, 호박씨기름 또는 호박씨추출물, 복분자추출물 및 대두이소플라본으로 혼합된 조성물은 요실금 환자의 요실금 빈도와 주간뇨 회수를 현저히 감소시키는 효과가 있으므로 요실금 치료제로 사용할 수 있다. 동물실험에서 요도닫힘압력의 증가 즉 요도 괄약근의 조절 능력이 증가가 관찰되므로 요실금 치료효과 외에도 요실금의 예방효과가 있다. 또한 상기 성분들은 널리 사용되고 있는 안전한 소재들이며 부작용이 극소화 된 것으로 판명되었기에 안전하게 복용할 수 있는 요실금 치료 및 예방을 위한 의약품 및 기능성 식품을 제공할 수 있으므로 의약분야 및 기능성 식품분야에 매우 유용한 발명이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
호박씨기름 또는 호박씨추출물; 복분자추출물; 및 대두이소플라본을 유효성분으로 포함하는 요실금 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2.
제1항에 있어서, 호박씨기름 또는 호박씨추출물 100 중량부에 복분자추출물 20 내지 80중량부, 대두이소플라본 5 내지 30 중량부로 혼합된 것을 특징으로 하는 요실금 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약학 조성물은 연질캅셀제, 환제, 현탁제, 과립제, 정제 또는 액제의 형태로 제조되는 것을 특징으로 하는 요실금 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4.
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 첨가제, 유화제, 활탁제, 점착제, 감미제, 방향제 및 비타민 중 적어도 하나를 첨가하는 것을 특징으로 하는 요실금 예방 또는 치료용 조성물.