



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0044862
(43) 공개일자 2019년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/28 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/28 (2013.01)

A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2017-0137331

(22) 출원일자 2017년10월23일

심사청구일자 2017년10월23일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

박종일

대전광역시 서구 둔산남로 127, 103동 605호(둔산동, 목련아파트)

김현우

대전광역시 중구 서문로 96, 211동 2203호(문화동, 센트럴파크2단지아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 12 항

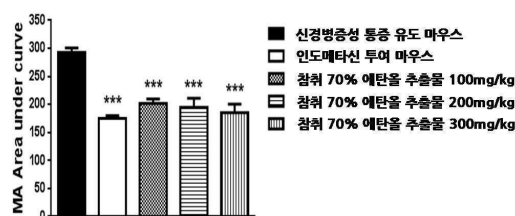
(54) 발명의 명칭 참취 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

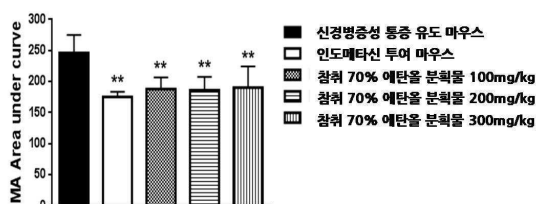
본 발명은 참취(*Aster scaber*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 참취 에탄올 추출물이 신경병증성 통증 마우스 모델에서 기계적 이질통의 개선 효과가 우수하다는 것을 확인하였고, 이를 통해, 본 발명의 참취 에탄올 추출물을 이용하여 신경병증성 통증 개선 효과가 우수한 치료제 또는 건강기능식품의 개발이 가능할 것으로 기대된다.

대표도 - 도3

(A)



(B)



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

(72) 발명자

김일웅

세종특별자치시 달빛1로 158, 704동 203호(아름동, 범지기마을 7단지)

양우미

대전광역시 중구 계룡로 923, 103동 605호(문화동, 하우스토리1차)

강동욱

대전광역시 유성구 가정로 63, 110동 1406호(신성동, 럭키하나아파트)

최재균

대전광역시 유성구 대정로28번안길 80, 203동 1003호(대정동, 대전드리움아파트2단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R0004851

부처명 산업통상자원부

연구관리전문기관 한국산업기술진흥원

연구사업명 산업기술거점기관지원(기반조성)

연구과제명 웰에이징소재개발 지원센터 구축 사업

기 여 율 1/1

주관기관 충남테크노파크

연구기간 2015.11.01 ~ 2019.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물을 컬럼 크로마토그래피(column chromatography)에 가하여 50~100%[v/v] 에탄올로 용출한 분획물인 것을 특징으로 하는 신경병증성 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 컬럼 크로마토그래피는 순상 컬럼 크로마토그래피(normal phase column chromatography)인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 말초성 신경병증성 통증 및 중추성 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 자발통증(spontaneous pain), 감각저하, 이상 감각(paresthesia), 불유쾌한 감각(dysesthesia), 이질통(allodynia) 및 통각과민(hyperalgesia)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물을 컬럼 크로마토그래피(column

chromatography)에 가하여 50~100%[v/v] 에탄올로 용출한 분획물인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 컬럼 크로마토그래피는 순상 컬럼 크로마토그래피(normal phase column chromatography)인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 말초성 신경병증성 통증 및 중추성 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

청구항 12

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 신경병증성 통증은 자발통증(spontaneous pain), 감각저하, 이상 감각(paresthesia), 불유쾌한 감각(dysesthesia), 이질통(allodynia) 및 통각과민(hyperalgesia)으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통증(pain)이란 실질적인 또는 잠재적인 조직 손상이나 이러한 손상에 관련하여 표현되는 감각적이고 정서적인 불유쾌한 경험으로 정의된다. 통증은 크게 유해수용성 통증(nociceptive pain), 염증성 통증(inflammatory pain) 및 신경병증성 통증(neuropathic pain) 3가지로 분류된다.

[0003] 유해수용성 통증(nociceptive pain)은 조직에 손상을 주거나 잠재적인 손상을 줄 수 있는 유해 자극이 가해지면 일종의 경고성 감각인 유해수용성 통증을 느끼게 된다. 이는 외부의 자극을 뇌로 전달하기 위한 다양한 수용체 중, 유해수용체(통각수용체, nociceptor receptor)가 역치 이상의 자극으로 민감해져 통증을 느끼게 되는 것이다.

[0004] 염증성 통증(inflammatory pain)은 손상된 조직으로부터 여러 가지 세포 내 내용물 또는 손상으로 활성화 되는 물질들이 세포외액에 첨가되어 세포 주위의 미세 환경이 변하게 되면, 이러한 미세 환경의 변화를 통각 신경이 감지하여 손상 부위에 통증을 느끼게 되는 것이다(Kim, J., et al., 2002).

[0005] 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경계의 손상이나 기능적 이상으로 발생하는 통증으로, 난치성이며 만성적으로 오래 지속되는 특성으로 인하여 이러한 통증으로 고생하는 환자는 삶의 질이 현저히 저하되어 통증 자체 뿐만 아니라 수면장애, 우울증과 같은 정서장애, 사회적응력 저하로 인한 생산성 저하 등의 사회적 문제까지 야기시키는 통증 증후군이다(Minn, Y.K., et al., 2008).

[0006] 신경병증성 통증은 감염, 염증성 손상, 대사 질환, 외상, 독소 및 화학물질에 의한 손상 등을 포함하는 여러 가지 다양한 병인들에 의해 야기된다. 신경계에 발생한 병소는 중추 신경계(central nervous system, CNS), 말초 신경계(peripheral nervous system, PNS) 혹은 둘 다 연관되어 나타날 수 있다. 말초성 신경병증성 통증의 예로, 당뇨병성 다발성신경병(diabetic polyneuropathy, DPN), 포진후신경통(post-herpetic neuralgia, PHN), HIV-감각신경병(HIV-sensory neuropathy) 등이 있으며, 중추성 신경병증성 통증의 예로, 외상성 척수 손상(spinal cord injury, SCI), 중추성 뇌졸중후 통증(central post-stroke pain, CPS) 또는 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)과 같은 퇴행성 질환과 관련된 통증 등을 들 수 있다(조상훈, et al., 2011).

- [0007] 신경병증성 통증의 특징적인 임상 증상은 지속적이거나 갑작스러운 자발통증(spontaneous pain)으로, 화끈거림, 아람, 쏘는 듯, 저림감을 호소한다. 신경 손상에 의한 감각저하, 이상 감각(paresthesia), 불쾌한 감각(dysesthesia)도 동반하기도 한다. 또한, 스치거나 닿는 등, 통증을 유발하지 않는 자극에 통증을 느끼는 이질통(allodynia)과 통증을 유발하는 자극에 통증을 더욱 강하게 느끼는 통각과민(hyperalgesia)을 호소하기도 한다(Ko, Y.K., et al., 2012).
- [0008] 신경병증성 통증에 사용되는 약물은 항우울제, 항경련제, 마약성 진통제, 소염 진통제, 국소 도포제 등이다. 그러나 신경병증성 통증은 약물 치료의 효과가 기대보다 작고 효과가 있더라도 약물 부작용에 의해서 약물 치료를 지속하기 어려운 경우가 많다. 따라서, 통증 완화 효과가 우수하면서 지속적인 약물 치료에 의한 부작용이 없는 신경병증성 통증 치료제의 개발이 필요한 실정이다.
- [0009] 취나물(edible aster)은 국화과에 속하는 식물로 100여 종이 존재하며, 우리나라에는 60여종이 분포되어 있으며, 24종이 식용으로 가능하다. 우리나라에서 주로 재배되어지는 취나물은 참취(*Aster scaber*), 각시취(*Saussurea pulchella*), 곰취(*Ligularia fischer*), 곤달비(*Ligularia stenocephala*), 수리취(*Synurus deltoides*) 등이 있다.
- [0010] 이 중, 참취(*Aster scaber*)는 쌍떡잎식물 합판화군 초롱꽃목 국화과의 다년초로서 지역에 따라 나물취, 암취, 향소, 동풍채라고도 불리며, 전국의 산지와 들의 초원에서 자라는 취의 일종으로 뿌리잎은 가장자리에 굵은 톱니가 있고, 자루가 길고 심장 모양으로 꽃이 필 때쯤에 없어지고, 어린 순은 취나물이라 하고 생식하거나 가열 처리한 나물로 섭취하였으며, 건조 후 수시로 나물의 원료로 사용하였고, 맛은 대체적으로 향긋하고 씹쌀한 특징을 가지고 있다. 예로부터 동의학사전에서는 황달, 간염, 해독제거, 혈액순환 촉진, 해소, 소화 장애, 타박상, 장염으로 인한 복통, 풍 제거, 골절의 동통 치료에 효능이 있는 것으로 알려져 왔다. 한방에서는 진통, 해독의 치료에 뿌리를 약재로 쓰며, 예부터 인후염, 요통, 두통, 근골통증, 장염으로 인한 복통 등의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 참취에는 칼슘, 철 및 β -카로틴(β -carotene) 등이 함유되어 있으며, 약용성분으로는 옹근폴의 경우 다량의 플라보노이드(flavonoid) 화합물과 사포닌(saponin)을 함유하고 있고, 꽃 이삭과 줄기에는 정유 성분이, 뿌리에는 쿠마린(coumarin), 사포게닌(sapogenin), 시오논(shionon), 알칼로이드(alkaloid), 스쿠알렌(squalene), 프리델린(friedelin), α -스피나스테롤(α -spinasterol) 등의 기능성 성분을 함유하고 있는 것으로 알려지고 있다. 또한 참취의 생리활성 연구는 지방대사와 항산화에 미치는 영향, 고지혈증 예방 효과와 혈중 콜레스테롤 농도의 저하 및 혈관 내피세포의 변화 지연, 수산화메틸글루타릴 CoA 환원효소(hydroxymethylglutaryl(HMG)-CoA reductase) 저해활성 등이 보고되었다(Lee, E.H., et al., 2016).
- [0011] 이에 본 발명자들은, 참취 추출물의 통증 치료 효과를 확인하는 과정에서, 참취 에탄올 추출물이 유해수용성 통증과 염증성 통증에 비해 신경병증성 통증 완화 효과가 우수하다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성할 수 있었다.
- [0012] 종래선행기술인 중국등록특허 제100361687호에는 참취를 포함하는 식물 추출물의 통증 치료용 약학 조성물이 기재되어 있고, 한국등록특허 제1486328호에는 참취가 통증을 다스린다고 기재되어 있으나, 본 발명의 신경병증성 통증 개선 효과는 전혀 언급 및 기재되어 있지 않다. 또한, 한국등록특허 제1382099호에는 참취와 동속이종인 섬쭉부쟁이(*Aster glehni*) 추출물의 항경련 효과 및 항경련 효과에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 질환으로 신경성 통증이 기재되어 있으나, 섬쭉부쟁이 추출물의 통증 개선 효과는 전혀 기재되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 중국등록특허 제1000361687호, Collateral-flow-activating pain-relieving medicine of Radix Asteris Scabri, 2008. 01. 16. 등록.
- (특허문헌 0002) 한국등록특허 제1486328호, 참취를 함유하는 건강보조식품의 제조방법, 2015. 01. 20. 등록.
- (특허문헌 0003) 한국등록특허 제1382099호, 섬쭉부쟁이 추출물, 이의 분획물, 또는 이로부터 분리된 화합물을 함유하는 항경련용 조성물, 2014. 03. 31. 등록.

비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) 조상훈, et al., 만성 신경병성 통증의 약물 치료:근거-중심의 약물 치료, 대한구강내과학회지, 36(2), 139-146, 2011.
- (비특허문헌 0002) Kim, J., et al., Pathophysiology of pain, J. Korean Neurol. Assoc., 20(1), 1-7, 2002.
- (비특허문헌 0003) Ko, Y.K., et al., The pharmacological management of neuropathic pain, J. Korean Med. Assoc., 55(6), 582-592, 2012.
- (비특허문헌 0004) Lee, E.H., et al., Biological activities of *Aster scaber* extracts, Korean J. Food Preserv., 23(3), 393-401, 2016.
- (비특허문헌 0005) Minn, Y.K., et al., Diagnosis and treatment of neuropathic pain, J. Korean Med. Assoc., 51(12), 1139-1148, 2008.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명의 목적은 참취(*Aster scaber*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0017] 또한, 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능 식품에 관한 것이다.
- [0018] 상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물 일 수 있다.
- [0019] 상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물을 컬럼 크로마토그래피에 가하여, 50~100%[v/v] 에탄올로 용출한 분획물 일 수 있다.
- [0020] 상기 컬럼 크로마토그래피는 순상 컬럼 크로마토그래피(normal phase column chromatography)일 수 있다.
- [0021] 상기 신경병증성 통증은 말초성 신경병증성 통증 및 중추성 신경병증성 통증일 수 있다.
- [0022] 상기 신경병증성 통증은 자발통증, 감각저하, 이상 감각, 불유쾌한 감각, 이질통 및 통각과민으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0023] 이하 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0024] 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물 일 수 있다. 바람직하게는 70~90%[v/v] 에탄올 추출물이며, 가장 바람직하게는 70~80%[v/v] 에탄올 추출물이다.
- [0026] 상기 참취 에탄올 추출물은 참취에 50~100%[v/v] 에탄올을 넣고 60~70℃에서 환류 추출하여 얻을 수 있다. 환류 추출 시 온도가 60℃ 미만일 경우에는 추출물 내 활성 성분의 함유량이 감소할 수 있고, 온도가 80℃ 초과일 경우에는 추출물 내 활성 성분의 안정성에 문제가 있어, 바람직하지 못하다.
- [0027] 또한, 상기 참취 에탄올 추출물은 참취를 50~100%[v/v] 에탄올로 추출한 추출물을 컬럼 크로마토그래피에 가하여 50~100%[v/v] 에탄올로 용출한 분획물 일 수 있다. 바람직하게는 70~80%[v/v] 에탄올 분획물이며, 가장 바람직하게는 70%[v/v] 에탄올 분획물이다.

- [0028] 상기 컬럼 크로마토그래피는 순상 컬럼 크로마토그래피 일 수 있다.
- [0029] 상기 순상 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), MCI 겔 크로마토그래피(MCI gel chromatography), HP-20 컬럼 크로마토그래피(HP-20 column chromatography) 등에서 선택하여 사용할 수 있다. 바람직하게는 MCI 겔 크로마토그래피이다.
- [0030] 상기 신경병증성 통증은 손상된 부위, 원인, 증상이나 증후, 통증이 생기는 기전에 따라 나눌 수 있다. 상기 신경병증성 통증은 손상된 부위에 따른 분류는 중추성 신경병증성 통증과 말초성 신경병증성 통증으로 분류된다. 중추성 신경병증성 통증은 척수나 뇌의 손상에 의해 생기는 것으로, 외상성 척수 손상(spinal cord injury, SCI), 중추성 뇌졸중후 통증(central post-stroke pain, CPS) 또는 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS)과 같은 퇴행성 질환과 관련된 통증 등 일 수 있다. 말초성 신경병증성 통증은 말초신경, 신경총, 신경근, 후근 신경절의 손상이 원인으로, 당뇨병성 다발성신경병(diabetic polyneuropathy, DPN), 포진후신경통(post-herpetic neuralgia, PHN), HIV-감각신경병(HIV-sensory neuropathy) 등일 수 있다.
- [0031] 상기 신경병증성 통증은 증상이나 증후에 따라, 자발통증(spontaneous pain), 감각저하, 이상감각(paresthesia), 불유쾌한 감각(dysesthesia), 이질통(allodynia) 및 통각과민(hyperalgesia)으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0032] 상기 자발통증은 지속적이거나 갑작스러운 통증으로, 화끈거림, 아픔, 쏘는 듯, 저림감일 수 있다.
- [0033] 상기 약학 조성물은 본 발명의 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물이 0.001중량% 내지 100 중량%로 함유될 수 있다.
- [0034] 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0035] 상기 약학 조성물의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0036] 상기 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌척수액 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 미역 추출물은 독성 및 부작용이 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있는 약제이다.
- [0037] 또한, 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.
- [0038] 상기 건강기능식품은 참취 에탄올 추출물에 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0039] 상기 참취 에탄올 추출물은 전체 식품 총 중량에 대하여 바람직하게는 0.001중량% 내지 50중량%, 더 바람직하게

는 0.001중량% 내지 30중량%, 가장 바람직하게는 0.001중량% 내지 10중량%로 하여 첨가될 수 있다.

[0040] 상기 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명의 참취 에탄올 추출물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.

발명의 효과

[0041] 본 발명은 참취(*Aster scaber*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 신경병증성 통증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 참취 에탄올 추출물이 신경병증성 통증 마우스 모델에서 기계적 이질통의 개선 효과가 우수하다는 것을 확인하였다.

[0042] 이를 통해, 본 발명의 참취 에탄올 추출물을 이용하여 신경병증성 통증 예방 또는 치료 효과가 우수한 치료제 또는 건강기능식품 개발이 가능할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은 기계적 이질통 유발을 통한 신경병증성 통증 마우스 모델을 제조하는 과정을 보여주고 있다.

도 2는 신경병증성 통증 마우스 모델에서의 통증 유발 여부를 확인한 결과를 보여주고 있다.

도 3은 본 발명의 참취 추출물의 신경병증성 통증 개선 효과를 확인한 결과를 보여주는 것으로 (A)는 참취 70%[v/v] 에탄올 추출물을, (B)는 참취 70%[v/v] 에탄올 분획물을 처리한 마우스에서의 신경병증성 통증 개선 효과를 보여주고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0045] <실시예 1. 참취 추출물 제조>

[0046] 실시예 1-1. 참취 추출물 제조

[0047] 건조된 참취(*Aster scaber*) 1kg에 증류수, 30%[v/v] 에탄올, 50%[v/v] 에탄올, 70%[v/v] 에탄올 또는 100%[v/v] 에탄올을 각각 15ℓ 씩을 넣어 60~70℃에서 4시간 동안 환류 추출하였다. 이러한 과정을 3회 반복하여 얻은 추출 용액을 감압 여과 한 후, 감압 농축기로 건조시켜 분말 형태의 참취 추출물을 확보하였다.

[0048] 실시예 1-2. 참취 분획물 제조

[0049] 상기 실시예 1-1에서 제조한 분말 형태의 참취 추출물 중 70%[v/v] 에탄올 추출물을 증류수로 희석하고, 순상 크로마토그래피 중의 하나인 MCI 겔 크로마토그래피(MCI gel chromatography, SUPELCO사, USA)에 가하여 흡착시키고 증류수를 흘려주어 세척한 후, 희석액 부피의 3~5배에 해당하는 20%[v/v] 에탄올, 50%[v/v] 에탄올, 70%[v/v] 에탄올, 100%[v/v] 에탄올을 순차적으로 가하여 참취 20%[v/v] 에탄올 분획물, 50%[v/v] 에탄올 분획물, 70%[v/v] 에탄올 분획물, 100%[v/v] 에탄올 분획물을 확보하였다.

[0050] <실시예 2. 신경병증성 통증 개선 효과 확인>

[0051] 실시예 2-1. 신경병증성 통증 마우스 모델 제조

[0052] 본 발명의 참취 추출물의 신경병증성 통증 개선 효과를 확인하기 위해 퇴행성관절염에 의한 기계적 이질통을 유발시킨 마우스를 제조하였다. 기계적 이질통(mechanical allodynia)은 신경 또는 조직의 손상으로 인해 해롭지 않은 기계적 자극을 통증으로 인식하는 신경병증성 통증의 한 종류이다.

[0053] 생후 5~6주의 체중이 25g 정도인 수컷 ICR 마우스를 이용하여 도 1과 같은 과정을 통해 기계적 이질통을 유발하여 신경병증성 통증 마우스 모델을 제조하였다. 이때, 마우스의 관절강 내에 MIA(monosodium idoacetate)를 500 μg/kg 용량이 되도록 주사하여 신경병증성 통증을 유발시켰다. 또한, 신경병증성 통증을 유발시킨 마우스에 항염증제이면서 진통효과가 있는 인도메타신(Indomethacin)을 10mg/kg 용량으로 MIA 주사 후 1, 3, 5, 7일째에 경구 투여하여 통증 개선 효과를 확인하였다. MIA 주사 후 1, 3, 5, 7일째에 마우스의 발바닥에 해롭지 않은 가벼운 자극(2g)을 주고, 자극에 반응하는 횟수를 통해 통증을 느끼는 정도(PWF, paw withdrawal frequency)를 분

석하였고, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0054] 도 2에서 보여주듯이, 관절강 내에 MIA를 투여한 마우스의 경우에는 기계적 이질통, 즉, 신경병증성 통증이 유발되어 가벼운 자극에 의해서 통증을 느낌으로써 자극에 대한 반응 횟수가 현저히 증가하는 반면에, 인도메타신을 경구 투여한 마우스의 경우에는 가벼운 자극에 대한 반응 횟수가 감소되는 것을 알 수 있다.

[0055] 이를 통해, MIA의 관절강 주사를 통해 신경병증성 통증이 유발된 마우스 모델이 제조된 것을 알 수 있었다.

[0056] **실시예 2-2. 참취 추출물의 신경병증성 통증 개선 효과 확인**

[0057] 상기 실시예 2-1의 방법으로 신경병증성 통증 마우스 모델을 제조하였다. MIA 주사 후, 5일 쯤부터 3일간 상기 실시예 1-1 및 실시예 1-2에서 제조한 참취 추출물 및 에탄올 분획물을 각각 100mg/kg, 200mg/kg, 300mg/kg이 되도록 경구 투여하였다. 또한, 인도메타신(Indomethacin)을 MIA 주사 후 1, 3, 5, 7일 쯤에 10mg/kg 용량으로 경구 투여하여 양성대조군으로 이용하였다. MIA 주사 후 1, 3, 5, 7일 쯤에 마우스의 발바닥에 해롭지 않은 가벼운 자극(2g)을 주고, 자극에 반응하는 횟수를 통해 통증을 느끼는 정도(PWF, paw withdrawal frequency)를 측정하였고, 곡선하 면적(MA area under curve)을 분석하여 통증 개선 정도를 확인하였고, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0058] 도 3에서 보여주듯이, 본 발명의 참취 70%[v/v] 에탄올 추출물(A) 및, 70%[v/v] 에탄올 분획물(B)을 처리한 마우스의 경우, 신경병증성 통증이 유발된 마우스와 대비하여 통증을 느끼는 정도가 감소하는 되는 것을 확인하였으며, 통증 개선 정도가 양성대조군으로 사용한 인도메타신을 처리한 마우스에서의 통증 개선 효과와 비슷한 수준으로 나타나는 것을 확인하였다.

[0059] 또한, 도 3에서 보여주지는 않았지만, 본 발명의 50%[v/v] 에탄올 추출물, 100%[v/v] 에탄올 추출물 및 50%[v/v] 에탄올 분획물, 100%[v/v] 에탄올 분획물도 신경병증성 통증 개선 효과가 있음을 확인하였다.

[0060] 추가적으로, 본 발명의 참취 추출물의 통증 개선 효과가 신경병증성 통증에 선택적인지를 확인하기 위해, 마우스의 뒷발바닥의 절개수술 후 나타나는 통증(유해수용성 통증)에 대한 개선 효과를 확인하였다. 그 결과, 본 발명의 참취 추출물이 유해수용성 통증 대비 신경병증성 통증 개선 효과가 더욱 우수하게 나타나는 것을 확인하였다.

[0061] 또한, 참취와 동속이종에 속하는 섬쑥부쟁이(*Aster glehni*)의 추출물이 항경련 효과가 있다는 것이 보고된 바, 본 발명의 참취와 동속이종인 섬쑥부쟁이의 70%[v/v] 에탄올 추출물을 이용하여 상기 신경병증성 통증 개선 효과 확인 실험과 동일한 방법으로 통증 개선 효과를 비교한 결과, 본 발명의 참취 추출물의 신경병증성 통증 개선 효과가 섬쑥부쟁이 추출물보다 현저하게 높다는 것을 확인하였다.

[0062] 이를 통해, 본 발명의 참취 추출물이 신경병증성 통증 개선 효과가 우수하다는 것을 알 수 있었다.

[0063] **<실험예 1. 급성독성실험>**

[0064] 본 발명의 참취 추출물을 단기간에 과량을 섭취하였을 시 급성적(24시간 이내)으로 동물체내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스 계통 20마리를 대조군은 10마리, 실험군은 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 아무것도 투여하지 않았으며, 실험군은 참취 추출물(참취 70% 에탄올 추출물)을 2.0g/kg(일반적인 동물실험에서 사용되는 양의 50배 정도)의 농도로 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 본 발명의 참취 추출물을 투여한 실험군은 모두 생존하였다.

[0065] **<제제예 1. 약학적 제제>**

[0066] **제제예 1-1. 정제의 제조**

[0067] 본 발명의 참취 에탄올 추출물 20g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0068] **제제예 1-2. 주사제의 제조**

[0069] 본 발명의 참취 에탄올 추출물 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

[0070] <제제예 2. 건강기능식품의 제조>

[0071] 제제예 2-1. 건강기능식품의 제조

[0072] 본 발명의 참취 에탄올 추출물을 20g, 비타민 혼합물 적량, 비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0mg, 비타민 B1 0.13mg, 비타민 B2 0.15mg, 비타민 B6 0.5mg, 비타민 B12 0.2 μ g, 비타민 C 10mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5mg, 무기질 혼합물 적량, 황산제1철 1.75mg, 산화아연 0.82mg, 탄산마그네슘 25.3mg, 제1인산칼륨 15mg, 제2인산칼슘 55mg, 구연산칼륨 90mg, 탄산칼슘 100mg, 염화마그네슘 24.8mg을 섞어 과립으로 제조하였으나, 용도에 따라 다양한 제형으로 변형시켜 제조할 수 있다. 또한, 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하여 제조할 수 있다.

[0073] 제제예 2-2. 건강기능성 음료의 제조

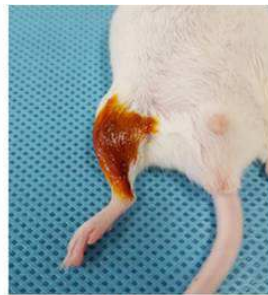
[0074] 본 발명의 참취 에탄올 추출물 1을 1g, 구연산 0.1g, 프락토올리고당 100g, 정제수 900g을 섞어 통상의 음료 제조방법에 따라 교반, 가열, 여과, 살균, 냉장하여 음료를 제조하였다.

도면

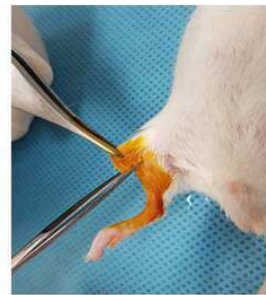
도면1



1. 동물 마취



2. 수술 부위 소독



3. 피부 절개



4. 무릎관절 부위 노출

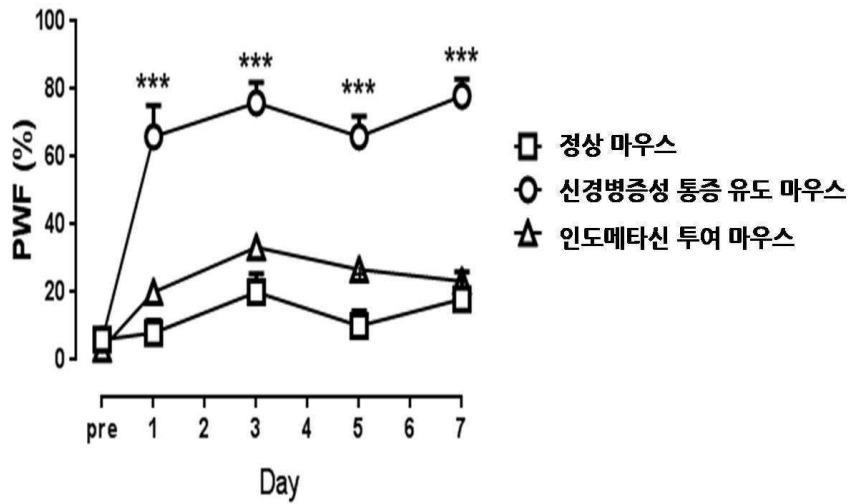


5. 관절강 내로 MIA 주사



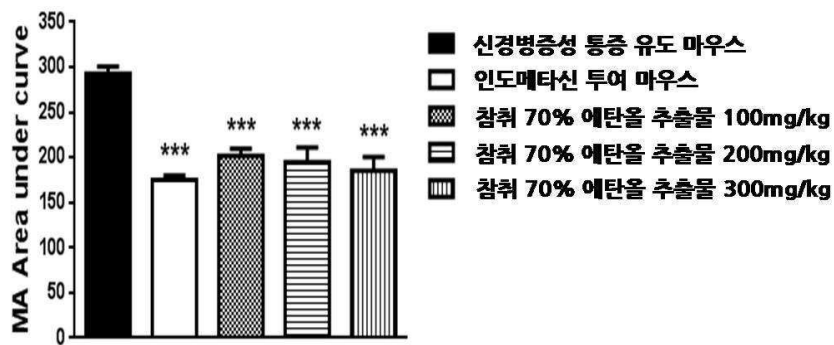
6. 피부 봉합

도면2



도면3

(A)



(B)

