



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0016269

(43) 공개일자 2016년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/704 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0099999

(22) 출원일자 2014년08월04일

심사청구일자 2014년08월04일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김호철

서울특별시 동대문구 천장산로11길 17, 204동 1103호 (이문동, 이문삼성래미안아파트)

박주연

경기도 남양주시 진건읍 진건오남로 100, 6동 1005호 (한신아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 위염 및 위궤양 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양의 예방, 개선 또는 치료를 위한 조성물을 제공한다.

본 발명의 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 점액 합성 및 분비 촉진, 궤양병소 보호, 조직재생 촉진, 위점막 혈류 증가, 내인성 프로스타글란딘 증가, 조직재생 촉진, 위점막 손상 억제, 산화 스트레스 억제, 염증 억제 등을 통해 위염 및 위궤양 예방 및 치료에 효과적이다.

대표도 - 도1



Control



Cimetidine



호장근 300 mg/kg

(72) 발명자

박상욱

서울특별시 동대문구 경희대로 26-10, A동 3층 11
호 (회기동)

송미경

서울특별시 도봉구 도봉로127길 43-30, A동 401호
(쌍문동, 서원아트빌)

특허청구의 범위

청구항 1

호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 위염 및 위궤양은 급성 위염 및 급성 위궤양인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 위염 및 위궤양은 알코올성 위염 및 알코올성 위궤양인 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위염 및 위궤양의 예방 및 치료는 위 점막 보호에 의한 것인 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추출물은 물, 탄소수 1~4의 알코올, 탄소수 1~4의 알코올 수용액 중에서 선택된 하나 이상의 용매로 추출한 것인 약학 조성물.

청구항 6

호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양의 예방 및 개선용 건강기능식품.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 위염 및 위궤양을 예방 또는 치료하는 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 위염은 대한민국 국민 9명 중 1명이 앓고 있는 가장 흔한 소화기계 질환으로 지난 5년간 평균 4%씩 빠르게 성장하고 있다. 또한, 위염 또는 위궤양은 국내 다빈도 질환으로써 2011년을 기준으로 각각 국내 다빈도 질환 6위, 45위에 이를 정도로 흔하게 발생하는 질환이다. 이들 위염 및 위궤양에 소비되는 의료비는 10,100 억원에 달하며, 이 중 항위염 및 항궤양 치료제 시장은 2011년을 기준으로 약 7,600 억원으로 알려져 있다.

[0003] 최근에는 직장 근무자에 대한 스트레스성 위장 장애, 즉 위염 및 위궤장도 증가에 따라 소화기 장애가 증가하고 있다. 특히 술, 담배, 기름진 음식, 매운 음식의 지속적인 소비로 인하여 위염 환자 수는 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

[0004] 기존에 알려진 위염 치료제들은 대부분 공격인자들을 저해하는 치료제로 위조직 위축과 위암 유발 등의 부작용이 심각하고, 일시적인 효과만을 발생시킬 뿐이며, 질환의 재발률 또한 높다.

[0005] 예를 들어, 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor (PPI))는 위궤양, 위식도 역류 질환에 일반적으로 사용되는 약물이지만, 위산 분비세포 증식, 분비선 낭종, 고가스트린혈증, 위저선 용종 등의 부작용을 일으킨다고 보고되고 있다. 또한 장기 복용 시 위축성 위염과 위암의 발병에도 영향을 줄 수 있으며, 5년간 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor (PPI))를 복용한 환자 중 3분의 1이상이 위축성 위염 소견을 보인다고 알려져 있다. 또한, 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor (PPI))를 투여하면 pH 변화, 장내 미생물 변화, 항염 작용 변화가 발생하여 구강으로 침투하는 세균들에 대한 저항력이 떨어진다. 예를 들어, 살모넬라균(Salmonella), 캄필로박터 제주니(Campylobacter jejuni), 대장균(Escherichia coli), 클로스트리듐 디피실리균(Clostridium difficile), 콜레라균(Vibrio cholerae), 리스테리아(Listeria) 등에 대한 감염 저항력이 떨어지며, 특히 캄필

로박터 (Campylobacter)에 대한 위협도를 크게 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0006] 이러한, 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor (PPI))의 위험성 때문에, 유럽 가이드라인에서는 양성자 펌프 억제제 장기사용이 필요할 때는 먼저 헬리코박터 파일로리의 감염 여부를 확인하고 필요시 제균요법을 시행할 것을 권고하고 있다.

[0007] 한편, 양성자 펌프 억제제(Proton pump inhibitor (PPI))는 알코올성 위염과 NSAIDs의 위장관 부작용에는 효과가 미미한 것으로 알려져 있다. 또한, 상기에서 살펴본 바와 같이 양성자 펌프 억제제의 효과는 일시적으로 나타나기 때문에, 투약을 끊으면 다시 위액분비가 증가하여 궤양이 재발한다. 이러한 문제점들로 인하여, 소화성 궤양은 단기적으로 치료하기는 쉬우나 완치하기는 어려운 난치성 질환으로 인정받고 있다.

[0008] 따라서 공격인자 저해제인 양성자 펌프 억제제, H2 수용체 길항제 등과 같은 약물들과는 달리, 점액 합성 및 분비 촉진, 궤양병소 보호, 조직재생 촉진, 위점막 혈류 증가, 내인성 프로스타글란딘 증가, 조직재생 촉진 등의 방어인자를 증강시켜 주는 치료제에 대한 개발의 필요성이 대두되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) KR 10-2009-0087782, 2009. 8.18

(특허문헌 0002) KR 10-2012-0132064, 2012.12. 5

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 위염 및 위궤양의 예방 또는 치료를 위한 조성물을 제공하고자 한다. 또한, 본 발명은 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 위염 및 위궤양의 예방 또는 개선을 위한 건강 기능 식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은 위염 및 위궤양에 대한 치료 및 예방 효과를 갖는 천연 약재 조성물을 개발하기 위하여 연구를 진행하던 중 호장근이 위염 및 위궤양 치료 또는 예방에 현저한 효과를 갖는다는 사실을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명의 추출물은 부작용이 없으며 안전한 천연 제재인 호장근을 이용한 위염 및 위궤양 예방 및 치료제이다.

[0013] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명의 호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양 예방 또는 치료용 약학 조성물은 위염 및 위궤양에 대한 방어인자들을 증강시킴으로써 위염 및 위궤양의 예방 및 치료 효과를 가진다. 예컨대, 본 발명의 호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양 예방 또는 치료용 약학 조성물은 점액 합성 및 분비 촉진, 궤양병소 보호, 조직재생 촉진, 위점막 혈류 증가, 내인성 프로스타글란딘 증가, 조직재생 촉진, 위점막 손상 억제, 산화 스트레스 억제, 염증 억제 등을 통해 위염 및 위궤양의 예방 및 치료 효과를 가진다.

[0015] 본 발명에 있어서, 호장근(*Fallopia japonica* (Houtt.) RonseDecr., *Polygonum cuspidatum*, *Reynoutria japonica*를 포함함)은 호장근의 뿌리 줄기, 뿌리를 사용하여 제조한 것으로, 구입하거나 직접 채취한 것일 수 있다. 또한, 호장근은 한국, 일본, 중국 등에 널리 분포하고 있어 저비용으로 원료확보가 용이하다.

[0016] 본 발명에 있어서, 위염 및 위궤양은 급성 위염 및 위궤양과 만성 위염 및 위궤양을 모두 포함한다. 특히, 본 발명은 과도한 음주, NSAID 복용 등에 의해 발병하는 급성 위염 내지 위궤양에 대하여 강한 항산화 효과 및 항염 효과를 통해 위의 점막을 직접적으로 보호하여 출혈, 염증 세포 침투, 부종, 상피 세포 소실 등을 예방하고 치료함으로써 급성 위염 내지 위궤양에 대해 현저한 예방 및 치료 효과를 가진다. 즉, 일반적으로 위내 산도를 떨어뜨려 급성 위염 내지 위궤양 치료에 사용하는 H2 수용체 안타고니스트, 양성자 펌프 억제제는 알코올로 인

한 위점막 손상에 치료 반응성이 낮은 것과 달리 본원 발명의 조성물은 만성 위염 및 위궤양뿐만 아니라 급성 위염 및 위궤양, 특히 알코올성 급성 위염 및 위궤양에도 현저한 예방 및 치료 효과를 보인다. 또한, 본 발명은 알코올에 의해 유발되는 알코올성 위염 및 위궤양에 대하여 현저한 예방 및 치료 효과를 보인다.

[0017]

본 발명에 있어서, 추출 방법은 열수 추출, 침지 추출, 환류 냉각 추출 및 초음파 추출 등의 추출 방법을 사용할 수 있다. 추출 횟수는 1 내지 5회인 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다. 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 이러한 농축에 의해 액상 또는 분말 형태로 호장근 추출물을 추출하며, 이를 동결건조할 수도 있다. 호장근 추출물은 물, 탄소수 1~4의 알코올, 탄소수 1~4의 알코올 수용액으로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하여 얻어질 수 있다. 바람직하게는 상기 추출용매는 에탄올 수용액을 사용할 수 있으며, 보다 바람직하게 40 ~ 90 % 에탄올 수용액을 사용할 수 있다. 상기 에탄올 수용액을 이용한 추출은 60 ~ 100 ℃에서 1 시간 내지 24 시간 동안, 바람직하게는 2 시간 내지 12 시간 동안 수행될 수 있다. 상기 추출 용매의 양은 호장근 건조 중량의 2 내지 15 배로 한다. 본 발명의 호장근 추출물은 호장근 추출물 총중량에 대하여 0.1 중량% 내지 95 중량%의 함량을 가진다.

[0018]

본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다.

[0019]

본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 호장근 추출물 100 중량부에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0020]

즉, 본 발명의 약학 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 호장근 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calciumcarbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 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, 동결건조제제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0021]

본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0022]

본 발명의 약학 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하며, 일일 투여량은 호장근 추출물의 양을 기준으로 1일 1 mg 내지 3000 mg이고, 바람직하게는 10 내지 2000 mg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다.

[0023]

또한, 본 발명은 호장근 추출물을 유효성분으로 함유하는 위염 및 위궤양 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0024]

본 발명의 호장근 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.

[0025]

상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 호장근 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0026]

상기 외에 본 발명의 호장근 추출물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음

료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 호장근 추출물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

발명의 효과

본 발명의 호장근 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 점액 합성 및 분비 촉진, 궤양병소 보호, 조직재생 촉진, 위점막 혈류 증가, 내인성 프로스타글란딘 증가, 조직재생 촉진, 위점막 손상 억제, 산화 스트레스 억제, 염증 억제 등을 통해 위염 및 위궤양 예방 및 치료에 효과적이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 알코올 유발 위염 동물 모델에서 호장근 처리에 따른 위 내벽의 출혈 면적을 비교한 위 내벽 사진을 나타낸다.

도 2는 알코올 유발 위염 동물 모델에서 호장근 처리에 따른 위 내벽의 출혈 면적을 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

<제조예> 호장근 추출물의 제조

호장근(*polygonum cuspidatum*)을 약수당에서 구입하여 경희대학교 한의학과 본초학 교실에서 검증한 후에 사용하였다. 호장근 추출물을 제조하기 위하여 호장근 52.2 g을 70 % 에탄올 500 ml에 첨가한 후, 80 ℃에서 3시간 동안 환류 추출하고 여과지로 여과하였다. 여과된 추출액을 감압 농축한 후 동결건조하여 10.2 g (수율 19.6 %)의 호장근 추출물을 제조하였다.

<실시예> 알코올 유발 위염 동물 모델에서 호장근 추출물의 항위염 효과 확인

1. 알코올 유발 위염 동물 모델의 제조

실험동물로 180 - 210 g 내외의 6 주령의 스프라그-다워리계 (sprague-dawley, 샘타코, 대한민국) 수컷 랫트를 구입하여 사료와 물을 충분히 공급하면서 실험 환경에 적응하도록 하였다. 1 주일간의 적응 시간을 가진 랫트는 항위염 효과 확인을 위하여 위염이 유발되었다.

모든 실험군에서 실험 24시간 전부터 절식을 시킨 후에, 2 시간 전에 물의 급여를 중지하였다.

상기 랫드에 양성 대조군은 임상적으로 다용하는 항히스타민성 위염 치료제인 시메티딘(cimetidine)을 100 mg/kg의 농도로 랫드 체중 100 g 당 1.0 ml의 부피로 경구 투여하였다. 실험군은 상기 제조예에서 제조된 호장근 추출물을 300 mg/kg의 농도로 랫드 체중 100 g 당 1.0 ml의 부피로 2차 증류수에 녹여 투여하였다. 음성대조군은 동일 부피의 이차 증류수를 경구 투여하였다.

상기 랫드는 약물 투여 30분 후에 1.5 ml의 60 % 에탄올 및 150 mM HCl이 경구 투여되었다.

2. 항위염 효과의 확인

호장근 추출물의 항위염 효과를 확인하기 위하여 상기 1.에서 제조된 알코올 유발 위염 동물 모델은 60% 에탄올 투여 1시간이 경과한 후에 희생되어 위가 적출되었다.

적출된 위는 15분간 PFA에 고정되고, 위의 대만부를 절개하여 내벽이 보이도록 사진이 촬영되었다. 촬영된 사진은 이미지 분석 프로그램인 ImageJ (NIH, USA)를 이용하여 위 내벽의 출혈 부위의 면적을 측정하였다. 항위염 효과의 관정을 위하여 대조군과 비교하는 Student's t-test와 ANOVA test가 사용되었다.

그 결과를 하기 표 1, 도 1 및 도 2에 나타내었다.

도 1은 위 내벽의 사진을 나타내는 것으로, 호장근 추출물을 처리한 실험군의 위 내벽의 출혈면적이 음성 대조

군 및 양성 대조군의 위 내벽의 출혈 면적과 대비하여 현저히 감소한 것을 육안상으로 확인하였다.

또한, 하기 표 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 에탄올 유발 위염 동물모델에서 위 내벽의 출혈 면적을 측정한 결과 호장근 추출물을 처리한 실험군에서 $6.4 \pm 2.5 \text{ mm}^3$ (n=7)으로 출혈 면적이 나타나 음성대조군의 $78.1 \pm 14.3 \text{ mm}^3$ (n=8)과 대비하여 91.8 % ($p < 0.001$)의 출혈 면적 감소를 보이는 것을 확인하였다. 또한, 호장근 추출물은 양성 대조군으로 사용된 시메티딘과 대비하여서도 더욱 현저한 출혈 면적 감소 효과를 보였다.

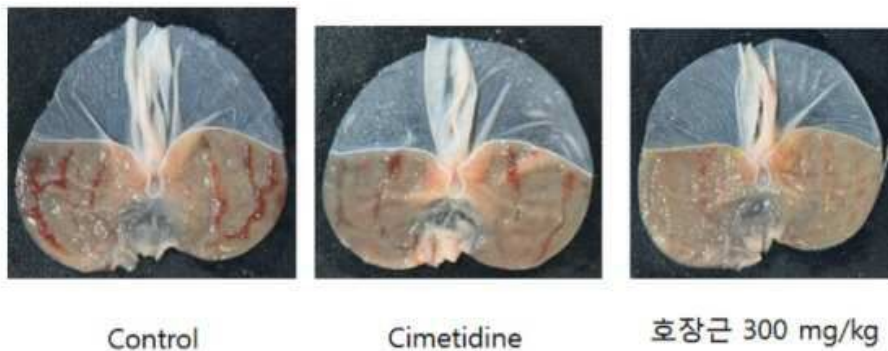
[표 1]

처리	농도 (mg/kg, p.o)	실험군 수	Lesion index(mm^3)M $\pm$ SEM	억제 (%)
이차 증류수	-	8	78.1 ± 14.3	
시메티딘	100	7	27.4 ± 12.9	64.9
호장근	300	7	6.4 ± 2.5	91.8

상기 실험 결과를 검토하여 볼 때, 호장근 추출물이 위염 및 위궤양 예방 및 치료에 현저한 효과가 있으며, 특히 알코올 등에 의해 발병하는 급성 위염 내지 위궤양에 현저한 예방 및 치료 효과를 보였다.

도면

도면1



도면2

