

명세서

청구범위

청구항 1

α -글루코시다아제(α -glucosidase) 저해 활성을 가지는 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및 더덕 추출물의 혼합물을 유효성분으로 하되,

상기 항당뇨는 인슐린 비의존성 제2형 당뇨병의 예방 또는 치료 활성이고,

상기 쇠비름 추출물은 쇠비름 전초의 열수 추출물이고,

상기 도라지 추출물은 도라지 뿌리의 열수 추출물이고,

상기 더덕 추출물은 더덕 뿌리의 열수 추출물이고,

상기 혼합물은 1:1:1 중량비의 혼합물인 것을 특징으로 하는

항당뇨 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

α -글루코시다아제(α -glucosidase) 저해 활성을 가지는 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및 더덕 추출물의 혼합물을 유효성분으로 하는 항당뇨 식품 조성물로서,

상기 쇠비름 추출물은 쇠비름 전초의 열수 추출물이고,

상기 도라지 추출물은 도라지 뿌리의 열수 추출물이고,

상기 더덕 추출물은 더덕 뿌리의 열수 추출물이고,

상기 혼합물은 1:1:1 중량비의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 쇠비름 추출물 등을 이용한 항당뇨 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 당뇨병이란 췌장의 베타세포에서 분비되는 글루코스 조절 호르몬인 인슐린이 부족하거나 제대로 작용하지 못하여 혈액 속의 혈당이 에너지로 이용되지 않고 혈액 속에 쌓여 고혈당을 유발하고 요중에 당이 검출되는 질병을 말한다.

[0004] 당뇨병은 자가면역 반응에 의해 췌장의 베타세포가 파괴되면서 충분한 양의 인슐린을 분비하지 못하여 발생하는

인슐린 의존형 제1형 당뇨병과 인슐린 저항성을 보상하기 위해 초기에는 췌장의 베타세포가 증가하지만 결국에는 베타세포가 감소하고 기능이 저하되면서 발생하는 인슐린 비의존형 제2형 당뇨병으로 분류된다(A balanced overview. Diabetes Care 1992, 15: 318-368; Diabetes Res Clin Pract 2010, 87(1): 4-14).

[0005] 현재 당뇨병의 90%가 제2형 당뇨병이며, 제2형 당뇨병은 인슐린 내성, 인슐린 작용 저하 및 췌장에서 비효율적인 인슐린 생산 등으로 인하여 지속적인 고혈당 증상을 야기하므로(Int J Appl Res Nat Prod, 2016, 9:33-38), 만성화될 경우, 당뇨병 망막증, 신부전증, 고혈압, 동맥 경화증 등 매우 심각한 합병증을 동반한다. 따라서 제2형 당뇨병은 의학적으로나 사회경제적으로 해결해야 할 시급한 과제로 대두되고 있다.

[0006] α-글루코시다아제(α-glucosidase) 저해제는 맥아당 등의 이당류와 올리고당 등을 가수분해하는 효소를 저해하여 혈당상승을 억제시켜주는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며(Korean J Microbiol Biotechnol 2014;42:219-24; Mycobiology 2013;41:149-54), 아카보스(acarbose), 1-디옥시노지리마이신(1-deoxynojirimycin), 보글리보스(voglibose) 등이 현재 α-글루코시다아제 저해 기전을 이용하여 경구용 혈당강하제로 개발되어 시판 중인 제2형 당뇨병 치료제이다.

[0007] 이들 약물을 이용한 당뇨병 치료는 많은 부작용이 따르고 있어(Diabetes, 2008, 57:737-745), 세계보건기구(WHO)는 당뇨병에 부작용이 적은 천연물의 이용을 적극 추천하고 있다(Journal of Ethnopharmacology, 2000, 73:461-470).

[0008] 본 발명은 α-글루코시다아제 저해 활성에 기초한 쇠비름 추출물, 도라지 추출물, 더덕 추출물의 항당뇨 활성을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및/또는 더덕 추출물을 이용한 항당뇨 조성물을 제공하는 데 있다.

[0011] 본 발명의 다른 목적이나 구체적인 목적은 이하에서 제시될 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 아래의 실시예 및 실험예에서 확인되는 바와 같이, 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및/또는 더덕 추출물이 α-글루코시다아제 저해 활성을 가짐을 확인함으로써 완성된 것이다.

[0014] 전술한 바를 고려할 때, 본 발명은 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및/또는 더덕 추출물을 유효성분으로 포함하는 항당뇨 조성물로 파악할 수 있다.

[0015] 본 명세서에서, "추출물"은 추출 대상인 식물의 줄기, 가지, 잎, 뿌리, 전초 또는 이들의 혼합물 등을 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알콜(메탄올, 에탄올, 부탄올 등), 메틸렌클로라이드, 에틸렌, 아세톤, 헥산, 에테르, 클로로포름, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 또는 이들의 혼합 용매를 사용하여 침출하여 얻어진 추출물(즉 상기 추출 용매에 가용성인 추출물), 이산화탄소, 펜탄 등 초임계 추출 용매를 사용하여 얻어진 추출물 또는 그 추출물을 분획하여 얻어진 분획물을 의미하며, 추출 방법은 활성물질의 극성, 추출 정도, 보존 정도를 고려하여 냉침, 환류, 가온, 초음파 방사, 초임계 추출 등 임의의 방법을 적용할 수 있다. 분획된 추출물의 경우 추출물을 특정 용매에 현탁시킨 후 극성이 다른 용매와 혼합·정제시켜 얻은 분획물, 상기 조추출물을 실리카겔 등 극성 또는 비극성 고정상을 충전된 칼럼에 흡착시킨 후 소수성 용매, 친수성 용매 또는 이들의 혼합 용매를 이동상으로 하여 얻은 분획물을 포함하는 의미이다. 또한 상기 추출물의 의미에는 동결건조, 진공건조, 열풍건조, 분무건조 등의 방식으로 추출 용매가 제거된 농축된 액상의 추출물 또는 고형상의 추출물이 포함된다. 바람직하게는 추출용매로서 물, 에탄올 또는 이들의 혼합 용매를 사용하여 얻어진 추출물, 더 바람직하게는 추출용매로서 물과 에탄올의 혼합 용매를 사용하여 얻어진 추출물을 의미한다.

[0016] 또 본 명세서에서 "항당뇨"는 혈당 강하와, 당뇨병의 예방, 치료, 개선 또는 발병 지연을 의미하는 것으로, 구체적으로 인슐린이 생성되지 않거나 인슐린이 부족함으로써 발생하는 고혈당, 요중에 당이 검출되는 등 병리적 증상의 예방, 치료, 개선 또는 이러한 병리적 증상의 발병 지연을 의미한다.

[0017] 또 본 명세서에서 "당뇨병"이란 전술한 바의 인슐린 의존형 제1형 당뇨병과 인슐린 비의존형 제2형 당뇨병을 포

함하는 의미이며, 나아가 다른 질병 등으로 인하여 체장이 손상됨에 따라 발생하는 당뇨병 예컨대, 갑상선 기능 항진증, 부신피질 기능 항진증, 성장호르몬 과다증 또는 카테콜라민 과다증에 의한 당뇨병, 임신성 당뇨병을 포함하는 의미이다.

- [0018] 또 본 명세서에서, "유효성분"이란 단독으로 목적하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체와 함께 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.
- [0019] 본 발명의 조성물에서 그 유효성분은 항당뇨 효과 등을 나타낼 수 있는 한, 용도, 제형 등에 따라 임의의 양(유효량)으로 포함될 수 있는데, 통상적인 유효량은 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 0.001 중량 % 내지 15 중량 % 범위 내에서 결정될 것이다. 여기서 "유효량"이란 그 적용 대상인 포유동물 바람직하게는 사람에게 의료 전문가 등의 제언에 의한 투여 기간 동안 본 발명의 조성물이 투여될 때, 항당뇨 효과 등 의도한 의료적·약리학적 효과를 나타낼 수 있는, 본 발명의 조성물에 포함되는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 조성물은 구체적인 양태에 있어서 식품 조성물로서 파악할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 식품 조성물은 어떠한 형태로도 제조될 수 있으며, 예컨대 차, 주스, 탄산음료, 이온음료 등의 음료류, 우유, 요구르트 등의 가공 유류(乳類), 견류, 떡, 한과, 빵, 과자, 면 등의 식품류, 정제, 캡슐, 환, 과립, 액상, 분말, 편상, 페이스트상, 시럽, 젤, 젤리, 바 등의 건강기능식품 제제류 등으로 제조될 수 있다. 또 본 발명의 식품 조성물은 법률상·기능상의 구분에 있어서 제조·유통 시점의 시행 법규에 부합하는 한 임의의 제품 구분을 떨 수 있다. 예컨대 한국 "건강기능식품에관한법률"에 따른 건강기능식품이거나, 한국 "식품위생법"의 식품공전(식약처 고시 "식품의 기준 및 규격"임)상 각 식품유형에 따른 과자류, 두류, 다류, 음료류, 특수용도식품 등일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 식품 조성물에는 그 유효성분 이외에 식품첨가물이 포함될 수 있다. 식품첨가물은 일반적으로 식품을 제조, 가공 또는 보존함에 있어 식품에 첨가되어 혼합되거나 침윤되는 물질로서 이해될 수 있는데, 식품과 함께 매일 그리고 장기간 섭취되므로 그 안전성이 보장되어야 한다. 식품의 제조·유통을 규율하는 각국 법률(한국에서는 "식품위생법"임)에 따른 식품첨가물공전에는 안전성이 보장된 식품첨가물이 성분 면에서 또는 기능 면에서 한정적으로 규정되어 있다. 한국 식품첨가물공전(식약처 고시 "식품첨가물 기준 및 규격")에서는 식품첨가물이 성분 면에서 화학적 합성품, 천연 첨가물 및 혼합 제제류로 구분되어 규정되어 있는데, 이러한 식품첨가물은 기능 면에 있어서는 감미제, 풍미제, 보존제, 유허제, 산미료, 점증제 등으로 구분된다.
- [0023] 감미제는 식품에 적당한 단맛을 부여하기 위하여 사용되는 것으로, 천연의 것이거나 합성된 것 모두 본 발명의 식품 조성물에 사용할 수 있다. 바람직하게는 천연 감미제를 사용하는 경우인데, 천연 감미제로서는 옥수수 시럽 고형물, 꿀, 수크로오스, 프룩토오스, 락토오스, 말토오스 등의 당 감미제를 들 수 있다.
- [0024] 풍미제는 맛이나 향을 좋게 하기 위한 용도로 사용되는 것으로, 천연의 것과 합성된 것 모두 사용될 수 있다. 바람직하게는 천연의 것을 사용하는 경우이다. 천연의 것을 사용할 경우에 풍미 이외에 영양 강화의 목적도 병행할 수 있다. 천연 풍미제로서는 사과, 레몬, 감귤, 포도, 딸기, 복숭아 등에서 얻어진 것이거나 녹차잎, 둥굴레, 대잎, 계피, 국화 잎, 자스민 등에서 얻어진 것일 수 있다. 또 인삼(홍삼), 죽순, 알로에 베라, 은행 등에서 얻어진 것을 사용할 수 있다. 천연 풍미제는 액상의 농축액이나 고형상의 추출물일 수 있다. 경우에 따라서 합성 풍미제가 사용될 수 있는데, 합성 풍미제로서는 에스테르, 알콜, 알데하이드, 테르펜 등이 이용될 수 있다.
- [0025] 보존제로서는 소르브산칼슘, 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 벤조산칼륨, EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산) 등이 사용될 수 있고, 또 유허제로서는 아카시아검, 카르복시메틸셀룰로스, 잔탄검, 펙틴 등이 사용될 수 있으며, 산미료로서는 연산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 인산, 글루콘산, 타르타르산, 아스코르브산, 아세트산, 인산 등이 사용될 수 있다. 산미료는 맛을 증진시키는 목적 이외에 미생물의 증식을 억제할 목적으로 식품 조성물이 적정 산도로 되도록 첨가될 수 있다. 점증제로서는 현탁화 구현제, 침강제, 겔형성제, 팽화제 등이 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 식품 조성물은 전술한 바의 식품첨가물 이외에, 기능성과 영양성을 보충·보장할 목적으로 당업계에 공지되고 식품첨가물로서 안정성이 보장된 생리활성 물질이나 미네랄류를 포함할 수 있다.
- [0027] 그러한 생리활성 물질로서는 녹차 등에 포함된 카테킨류, 비타민 B1, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 B12 등의 비타민류, 토코페롤, 디벤조일티아민 등을 들 수 있으며, 미네랄류로서는 구연산칼슘 등의 칼슘 제제, 스테아린산 마그네슘 등의 마그네슘 제제, 구연산철 등의 철 제제, 염화크롬, 요오드칼륨, 셀레늄, 게르마늄, 바나듐, 아연

등을 들 수 있다.

- [0028] 본 발명의 식품 조성물에는 전술한 바의 식품첨가물이 제품 유형에 따라 그 첨가 목적을 달성할 수 있는 적량으로 포함될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 식품 조성물에 포함될 수 있는 기타의 식품첨가물과 관련하여서는 각국 법률에 따른 식품공전이나 식품첨가물공전을 참조할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 조성물은 다른 구체적인 양태에 있어서는 약제학적 조성물로 파악될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 투여 경로에 따라 경구용 제형 또는 비경구용 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "약제학적으로 허용되는" 의미는 유효성분의 활성을 억제하지 않으면서 적용(처방) 대상이 적용 가능한 이상의 독성을 지니지 않는다는 의미이다.
- [0032] 본 발명의 약제학적 조성물이 경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 현탁액, 웨이퍼 등의 제형으로 제조될 수 있다. 이때 약제학적으로 허용되는 적합한 담체의 예로서는 락토스, 글루코오스, 슈크로스, 텍스트로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨 등의 당류, 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분 등의 전분류, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 마그네슘 스테아레이트, 팜유, 맥아, 젤라틴, 탈크, 폴리올, 식물성유 등을 들 수 있다. 제제화할 경우 필요에 따라 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 및/또는 부형제를 포함하여 제제화할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 약제학적 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 점안제, 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제, 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 점안제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 식염수, 5% 텍스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있으며 필요에 따라 염화벤잘코늄, 메필과라벤, 에틸과라벤 등을 방부 목적으로 첨가할 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 에탄올, 글리세롤이나 프로필렌 글리콜 등의 폴리올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline)나 주사용 멸균수, 5% 텍스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 경피 투여제로 제제화할 경우 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제, 에어로졸제 등의 형태로 제제화할 수 있다. 비강 흡입제의 경우 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 등의 적합한 추진제를 사용하여 에어로졸 스프레이 형태로 제제화할 수 있으며, 좌제로 제제화할 경우 그 기제로는 위텡솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 폴리 에틸렌글리콜류, 카카오지, 라우린지, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트류, 소르비탄 지방산 에스테르류 등을 사용할 수 있다.

[0034] 약제학적 조성물의 구체적인 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주 된다.

[0035] 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.001mg/kg ~ 10g/kg 범위, 바람직하게는 0.001mg/kg ~ 1g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

발명의 효과

[0037] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따르면 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및/또는 더덕 추출물을 이용한 항당뇨 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명의 조성물은 건강기능식품 등의 식품이나 천연물 의약품 등의 약품으로 제품화될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및/또는 더덕 추출물의 α-글루코시다아제(α-glucosidase) 저해 활성 평가 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 이하 본 발명을 실시예 및 실험예를 참조하여 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이러한 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] <실시예> 시료의 제조
- [0043] 쇠비름(*Portulaca oleracea* L.) 추출물은 쇠비름 전초 건조 분말에 20배 중량의 물을 가하고 12시간 동안 80~100℃의 온도로 12시간 동안 가열하여 추출한 후 여과하고 여과액을 감압농축 및 동결건조하여 분말상의 열수 추출물로 제조하였다.
- [0044] 도라지(*Platycodon grandiflorum*) 추출물은 도라지 뿌리 건조 분말을 사용하여 상기와 동일한 방법으로 분말상의 열수 추출물로 제조하였다.
- [0045] 더덕(*Codonopsis lanceolata* (Siebold & Zucc.) Trautv.) 추출물은 더덕 뿌리 건조 분말을 사용하여 상기와 동일한 방법으로 분말상의 열수 추출물로 제조하였다.
- [0046] 쇠비름 추출물, 도라지 추출물 및 더덕 추출물의 혼합물은 상기 각 단독 추출물을 동일 중량비(1:1:1의 중량비)로 혼합하여 얻었다.
- [0047] <실험예> 항당뇨 활성 평가 - α-글루코시다아제를 저해 활성 평가
- [0048] α-글루코시다아제(α-glucosidase) 저해 활성은 Ohtaka, H 등의 방법(Chem. Pharm. Bull. 1987, 35:2782)을 변형하여 측정하였으며, 구체적으로 최종 반응액이 100μl가 되도록 반응 완충액 100 mM sodium phosphate buffer에 500 mU α-글루코시다아제를 넣은 후 기질로서 PNP(p-nitro-phenyl-α-glucopyranoside)를 최종 농도 300 μM이 되도록 첨가하고 다음 실시예의 각 시료를 첨가하여 PNP에서 분해되어 나오는 p-nitrophenol을 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하여 α-글루코시다아제 활성의 저해 정도를 시료 무처리군과 비교하여 백분율로 나타내었다. 양성 대조군으로 α-glucosidase 억제제로 알려진 acarbose를 사용하였다.
- [0049] 200 μg/ml 처리 농도에서의 결과를 도 1에 3회 반복실험에 따른 평균±표준편차로 나타내었다. 도 1을 참조하여 보면 쇠비름 추출물, 도라지 추출물, 더덕 추출물 그리고 이들의 혼합물 모두 α-글루코시다아제 저해 활성을 보이고, 특히 혼합물의 α-글루코시다아제 저해 활성이 가장 높았다.

도면

도면1

