

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 36/232 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0066177
(43) 공개일자 2006년06월16일

(21) 출원번호 10-2004-0093819
(22) 출원일자 2004년11월17일

(71) 출원인 한상필
서울 송파구 마천2동 35번지 1호
(주)한샘건강
경기 부천시 원미구 소사동 22-44
최백희
서울 금천구 시흥본동 882-31 희명병원
유의재
경기 부천시 소사구 송내1동 368 뉴서울APT 104동 1001호

(72) 발명자 최순옥
서울특별시 영등포구 신길7동 699-4 한빛클리닉
김용찬
서울특별시 성북구 정릉동 16-290 소원의원
이희전
서울특별시 영등포구 양평동2가 리통증 치료센터
최영득
서울특별시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실
김익환
서울특별시 광진구 광장동 484 현대아파트 301동 1205호
유의재
경기 부천시 소사구 송내1동 368 뉴서울APT 104동 1001호
한상필
서울 송파구 마천2동 35번지 1호
최백희
서울 금천구 시흥본동 882-31 희명병원

(74) 대리인 특허법인 원전

심사청구 : 없음

(54) 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물

요약

본 발명은 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 조성물을 사용하면, 간기능 장애에도 우수한 효과를 가지면서, 항암제 등의 약제에 의한 간기능 저하의 예방 및 치료효과가 있고, 장기 사용시에도 부작용이 없이 안전한 간기능 치료제, 보조치료제 및 건강보조식품의 제공이 가능하다.

색인어

당귀 추출물, 데커신, 데커시놀 안젤레이트, 간기능 보호

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물에 관한 것이다.

간은 신체대사의 중심으로서, 체외에서 유입되거나 체내에서 생성된 각종 물질들을 가공 처리하고 중요한 물질들을 합성 공급하는 기능을 하므로 어떤 원인에 의하여 간기능이 저하되면 여러 가지 문제가 발생하게 된다.

간기능이 저하되면 경미하게는 피로, 전신 쇠약감, 구역, 구토, 식욕 감퇴, 체중 감소, 부종 등이 유발될 수 있고, 만성화되는 경우 우상복부의 불쾌감이 올 수 있으며, 소화가 잘 안되고, 가스가 차서 통증이나 팽만감을 느낄 수도 있다. 간이 담도에 질환이 있으면 인체 대사산물인 빌리루빈이 제대로 배출되지 못하고 눈의 공막(鞏膜)이나 피부에 침착하여 노란 색을 띠게 되는 황달증상을 보이기도 하며, 몸에 축적된 빌리루빈이 일부 뇨로 배출되어 뇨가 진한 색을 띠기도 하고, 간기능이 저하하여 간세포에서 혈액응고인자들을 충분히 만들지 못하므로 잇몸 출혈이나 코피가 자주 나기도 한다. 또한 간경변증으로 이행되는 경우에는 복부 팽만, 부종 등의 증상을 일반적으로 관찰할 수 있고, 심한 경우 식도나 위에 정맥류(靜脈瘤)가 형성되고 여기서 피가 분출하여 생기는 토혈(吐血), 혈변(血便), 흑색변(黑色便) 등을 일으키기도 한다.

이러한 간기능 저하증상, 나아가서 간질환은 그 원인이 바이러스, 약제, 알코올, 대사성 질환, 만성담즙울체, 간-정맥혈류 폐색 등인 것으로 볼 수 있고, 그 원인 및 증상의 정도, 간기능의 잔여정도 등에 따라 약물치료, 간이식을 비롯한 수술요법 등을 선택하기도 한다.

그러나, 수술의 위험성이나, 약물의 부작용 등으로 인하여 현재 도입되고 있는 치료방법에는 한계가 있는 경우가 있고, 특히 뚜렷한 원인을 알 수 없거나, 다른 약물, 특히 항암치료 등 만성질환치료를 위한 약제의 장기투여 등으로 인하여 간기능에 손상이 왔거나 또는 손상을 입을 염려가 있는 환자들에게 안심하고 널리 사용할 수 있는 제제에 대한 요망은 계속되고 있다.

한국산 참당귀(Angelica gigas Nakai)의 주요 성분인 데커신(decursin), 데커시놀 안젤레이트(decursin angelate), 데커시놀(decurcinol), 및/또는 이들을 2종 이상 포함하는 당귀추출물의 약리작용에 대하여는 많은 연구가 있어 왔는데, 백혈병 암세포에 유효한 것(특히 공개공보 제2001-0080265호), 진통작용이 있는 것(특히 등록공고 제10-0397950호), 폐암, 간암 등에 유효한 것(특히 등록공고 제10-0187881호) 및 신경보호작용에 관한 것(특히 공개공보 제2002-0078850호) 등이 그것이다.

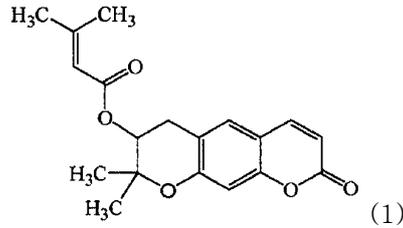
그러나, 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 사용한 조성물으로써 간기능 보호작용에 관련한 효과를 약리학적으로 또는 임상적으로 밝혀낸 바가 없었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

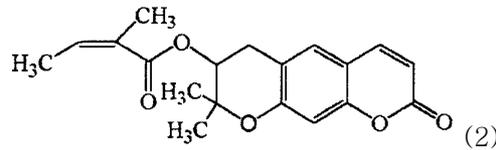
따라서 본 발명의 발명자들은 한약재로서 오랜 기간에 걸쳐 안전하게 널리 사용되어온 당귀의 약효성분인 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 이를 유효성분으로 하는 당귀추출물에 간기능 보호작용이 확인된다면 보다 안전하고 널리 사용할 수 있는 대체약물의 제공이 가능할 것으로 판단하여 본 발명에 이르게 되었다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라, 본 발명에서는 유효성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 데커신 또는 하기 화학식 1로 표시되는 데커신을 함유하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물을 제공한다.

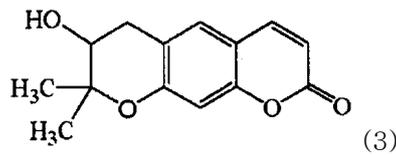


또한, 본 발명에서는 유효성분으로서 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물을 제공한다.



또한, 본 발명에서는 상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물을 제공한다.

또한 본 발명의 조성물에는, 상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물에 하기 화학식 3으로 표시되는 데커시놀 또는 데커시놀을 함유하는 당귀추출물을 더 포함할 수 있다.



상기한 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀은 당귀(*Angelica gigas*)로부터 추출, 분리 및 정제하여 얻을 수 있는데, 구체적인 추출 및 정제 방법은 문헌(지형준 등, 생화학회지, 1, 25-32(1970); 및 *Korean J. Pharmacogn.*, 21, 64-68 (1990)) 및 특허 등록번호 10-2385092호에 기재되어 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 용매, 추출조건 등을 달리하더라도 상기의 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀을 얻을 수 있는 추출방법이면 어느 것이나 가능하다.

상기의 당귀추출물은 상기한 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀 이외에 추출과정에서 부수되는 것으로 알려진 모든 염류, 유기 염류, 복합체 등을 더 포함할 수 있다.

상기한 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀은 합성하여 사용할 수 있는데, 구체적인 방법으로는 문헌(Tetsuhiro Nemoto 등., *Tetrahedron Letters*, 41, 9569-9574(2000); Lan Xie 등 *J. Med. Chem.*, 42, 2662-2672(1999); 특허출원 제2000-25749호; 및 특허 등록 제10-0417624호)에 기재되어 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 합성조건 등을 달리하더라도 상기의 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀을 얻을 수 있는 합성방법이면 어느 것이나 가능하다.

상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물은, 간기능 부전, 지방간, 간염 또는 간경변에 특히 바람직한 효과를 나타낸다.

상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물은, 바이러스, 약제, 알코올, 대사성 질환, 만성담즙울체, 또는 간-정맥혈류폐색에 의한 간기능 저하에 특히 바람직한 효과를 나타낸다.

상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물은, 항암치료제의 투여 전 또는 후에 투여하여 암환자의 간기능 저하에 바람직한 예방 및 치료효과를 나타낸다.

상기의 간기능 치료제 조성물로서 합성된 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀을 사용하는 경우에는, 상기 원료의 합성시에 부수되는 것으로 알려진 모든 무기염류, 유기염류, 복합체 등을 더 포함할 수 있다.

상기의 화합물들은 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염을 포함하는 군 중에서 선택되는 무기염 또는 라이신, 에탄올아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함하는 군 중에서 선택되는 유기염 등, 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 할 수 있다.

또한 본 발명에서는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 의약품첨가제를 더 포함하는 간기능 치료제가 제공된다.

또한 본 발명에서는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 제제학적으로 허용가능한 담체를 더 포함하는 간기능 보호작용이 있는 보조치료제가 제공된다.

또한 본 발명에서는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 제제학적으로 허용가능한 식품첨가물을 더 포함하는 간기능 보호작용이 있는 보조식품이 제공된다.

본 발명에서 사용하는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 조성물은 그 대상질환, 목적 및 환자의 상태에 따라 투여량을 변경하여 사용할 수 있으며, 통상 체중 1kg당, 데커신으로서 1~100mg, 더욱 바람직하게는 3~30mg을 1회량으로 하여 1일 1~3회 투여하는 것이 바람직하다. 또한 상기의 용량은 경구용 또는 비경구용으로 제형화하여 투여할 수 있다.

또한 본 발명에서 사용하는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 조성물은, 본 발명자들의 임상시험 과정 중 요산감소 등 환자의 임상시험치에 대하여 긍정적인 효과가 관찰되었다. 이러한 추가적인 효능에 대하여는 본 발명자들의 심도깊은 연구가 추가적으로 진행중이다.

이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예가 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

투여방법

국산 당귀 추출물을 특허 등록번호 제10-0385092호에 기재된 방법대로 배양, 추출하여 얻어진 데커신 및 데커시놀 안젤레이트 혼합물 300mg을 각1포로 하는 포제를 조제하였다. 이를 매일 오전 9시경 및/또는 오후 8시경 약 50ml의 음용수로 하기와 같은 대상 환자에게 1일 1~2회, 1회 1~3포씩 8주간 복용하게 하여 하기의 임상실험을 시행하였다.

실시예 1

하기 표 1과 같이 임상실험을 실시한 병원별로 3군으로 분류한 간기능 이상 환자 총 19명을 대상으로 하여, 본 발명의 조성물 투여 전후의 SGOT/SGPT의 변화를 확인하고, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

중증도	환자수	SGOT/SGPT감소증례(%)	변화없음(%)	SGOT/SGPT증가증례(%)
I	4	3(75.0%)	1(25.0%)	0(0%)
II	4	2(50.0%)	0(0%)	2(50.0%)
III	11	8(72.7%)	1(9.0%)	2(18.2%)

합계	19	13(68.4%)	2(10.5%)	4(21.0%)
----	----	-----------	----------	----------

()내는 백분율(%)

실시예 2

하기 표 2와 같이 화학요법 및/또는 방사선 요법을 받고 있는 암환자 10명을 대상으로 하여, 본 발명의 조성물 투여 전후의 SGOT/SGPT의 변화를 확인하고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

환자 ID	질환명	성별	SGOT 변화		SGPT 변화		결과
			투여전	투여후	투여전	투여후	
1	방광암	남	17	5	21	15	감소
2	림프종	남	26	18	50	32	감소
3	직장암	여	33	29	51	37	감소
4	직장암	여	30	19	47	28	감소
5	유방암	여	25	14	46	14	감소
6	직장암	남	35	28	70	58	감소
7	유방암	여	38	33	72	64	감소
8	만성간농양	남	45	31	52	41	감소
9	전립선암	남	34	25	66	28	감소
10	전립선암	남	31	24	49	25	감소

실시예 3

암환자 9명에 대하여 본 발명의 조성물을 2주간 미리 복용시킨 다음, 각 1~2회(총16회)의 항암제를 투여하고, 각각의 항암제 투여 전후의 SGOT의 변화를 확인하여 평균한 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

투여횟수	SGOT 감소횟수(%)	SGOT 상승횟수(%)	결과
총 9명에게 각1~2회 (총16회)	13(81.3%)	3(18.7%)	양호

()내는 백분율(%)

실시예 4

임상실험을 실시한 병원별로 2군으로 분류한 간 기능 질환 대상환자 총 38명에 대하여 본 발명의 조성물 투여 전후의 현미경적 혈뇨의 유무를 조사하고, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

환자군	환자수	정상화	감소	무변화	상승
I	12	4(33.3%)	3(25.0%)	4(33.3%)	0(0%)
II	26	3(11.5%)	3(11.5%)	14(53.8%)	6(23.0%)
합계	38	7(18.4%)	6(15.8%)	18(47.4%)	6(15.8%)

()내는 백분율(%)

실시예 5

간 기능 질환 대상환자 총 10명에 대하여 각각 본 발명의 조성물 투여 전후의 단백뇨 및 빌리루빈뇨증의 유무를 조사하고, 그 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

증상	환자수	정상화	감소	변화없음	증가
단백뇨	6	1(16.7%)	1(16.7%)	3(50.0%)	1(16.7%)
빌리루빈뇨	4	3(75.0%)	0(0.0%)	1(25.0%)	1(25.0%)

()내는 백분율(%)

발명의 효과

실시에 1(표 1)에 의하면, 본 발명의 조성물을 투여한 여러 단계의 간질환자의 68.4%에서 SGOT/SGPT의 감소가 확인되었고, 증가된 증례는 21%에 불과하였는데, 이 경우도 투여 초기에 일과성으로 증가한 경우에 해당하여 투여를 계속한 결과 다른 증례와 마찬가지로 감소된 것이 확인되었다.

또한 각종 암 등 다른 비교적 중증 질환을 가진 환자에 대한 실시예 2(표 2)에서도 전반적인 SGOT/SGPT의 감소가 확인되어, 수술 및 화학요법 등으로 인한 암환자의 간기능 손상 및 기타 질환자의 간기능 손상에 대하여도 괄목할 만한 보호효과를 나타내었음을 알 수 있었다. 더욱 흥미로운 것은 암환자에 대하여 본 발명의 조성물을 2주간 전처치하여 본 실시예 3(표 3)에서, 81.3%의 SGOT 감소를 나타내므로써 암환자의 간기능 손상을 회복시킬 뿐 아니라, 예방적인 효과를 가지는 것으로 확인되어 암환자의 화학요법 실시 전후의 보조치료제로서의 효과도 기대된다.

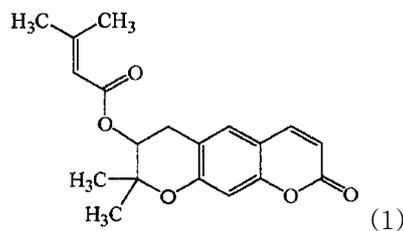
상기 실시예의 간기능수치의 회복으로부터 예측되어온 바와 같이, 본 발명의 조성물을 투여함으로써, 혈뇨, 단백뇨, 빌리루빈뇨증의 회복에도 치료상의 이익을 제공하는 것으로 나타났다(실시예 4 및 5, 표 4 및 5).

본 발명의 조성물을 투여받은 각종 증후군의 환자 총 196명 중 21명에서 총23건(11.7%)의 부작용 발생 보고가 있었는데, 메스꺼움을 비롯한 위장관계 부작용 5건, 경미한 어지럼증을 수반한 심혈관계 부작용 5건 외에, 뇌신경계부작용, 비뇨기계 부작용 등이 보고되었으나, 어느 경우에도 일과성 부작용이었고, 실험 중단이 요구되거나, 임상수치에 부정적인 변화를 지속적으로 나타내는 부작용은 없었다.

(57) 청구의 범위

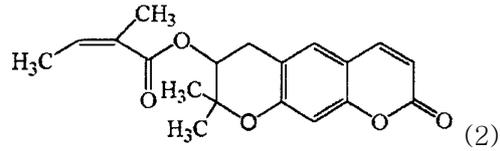
청구항 1.

유효성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 테커신 또는 하기 화학식 1로 표시되는 테커신을 함유하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물.



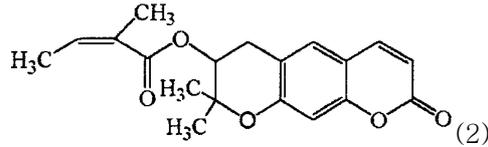
청구항 2.

유효성분으로서 하기 화학식 2로 표시되는 테커시놀 안젤레이트 또는 하기 화학식 2로 표시되는 테커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물을 포함하는 간기능 치료제 조성물.



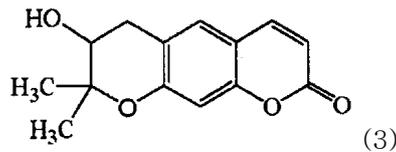
청구항 3.

제1항에 있어서, 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트 또는 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.



청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 3으로 표시되는 데커시놀 또는 하기 화학식 3으로 표시되는 데커시놀을 함유하는 당귀추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.



청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 간기능 치료제 조성물의 대상질환이 간기능부전, 지방간, 간염 또는 간경변인 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 간기능 치료제 조성물의 대상질환이 바이러스, 약제, 알코올, 대사성 질환, 만성담즙울체, 또는 간-정맥혈류폐색에 의한 것인 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 간기능 치료제 조성물은 항암치료제의 투여 전 또는 후에 투여하는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 당귀추출물은 상기한 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀 이외에 추출과정에서 부수되는 것으로 알려진 무기염류, 유기 염류 및 복합체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 데커신, 데커시놀 안젤레이트는 합성된 것이며, 합성시에 부수되는 것으로 알려진 무기염류, 유기염류 및 복합체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 데커신, 데커시놀 안젤레이트는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태인 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기의 염이 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염으로 이루어진 군 중에서 선택되는 무기염인 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 12.

제10항에 있어서, 상기의 염이 라이신, 에탄올아민, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민으로 이루어진 군 중에서 선택되는 유기염인 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 13.

데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 의약품첨가제가 더 포함되는 것을 특징으로 하는 간기능 치료제 조성물.

청구항 14.

데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 제제학적으로 허용가능한 담체를 더 포함하는 간기능 보호작용이 있는 보조치료제.

청구항 15.

데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 제제학적으로 허용가능한 식품첨가물을 더 포함하는 간기능 보호작용이 있는 보조식품.