

(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 10-2006-0066174  
(43) 공개일자 2006년06월16일

(21) 출원번호 10-2004-0093816  
(22) 출원일자 2004년11월17일

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

(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 조혈증강제 조성물

요약

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

본 발명의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 조성물은 헤모글로빈 수치를 증가시키는 등 조혈기능을 증강하는 효과를 가지며, 항암제 등의 약제에 의한 조혈기능 저하의 예방 및 치료 효과가 있으므로, 장기 사용시에도 부작용 없이 안전한 조혈 증강제, 빈혈보조치료제 및 건강보조식품의 제공이 가능하다.

## 색인어

당귀 추출물, 데커신, 데커시놀 안젤레이트, 조혈 증강제

## 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 조혈 증강제 조성물에 관한 것이다.

골수에서 생성되는 적혈구의 수명은 약 120일간이며, 이 기간을 지나면 간장이나 비장에서 파괴된다. 산소와 결합하는 적혈구 속의 혈색소(헤모글로빈)가 만들어지기 위해서는 철분이 필요하므로, 체내의 비타민 B12, 엽산, 철분이 부족하거나(철결핍성 빈혈, 거대적아구성 빈혈 등), 골수의 기능에 문제가 있거나(재생불량성 빈혈, 속발성 빈혈 등), 또는 간장과 비장에서의 적혈구 파괴가 지나치게 활발해지면(용혈성 빈혈 등) 빈혈이 발생하게 된다.

빈혈 상태가 되면, 운반되어 오는 산소의 양이 감소하기 때문에 전신의 조직이나 장기는 산소부족에 빠져 충분한 에너지를 얻지 못하여 활동이 저하되어 각종의 기능장애를 일으키기 쉬운 상태가 되고, 혈액이 산소부족 상태가 되면 이를 보충하기 위하여 심장이나 폐가 과잉의 부담을 지게되어 이와 관련한 증세가 나타나는 수도 있다.

적혈구 생성에 필요한 구성 요소의 결핍에 의한 철결핍성 빈혈이나 거대적아구성 빈혈 등에 대하여는, 부족한 성분을 적절한 방법으로 보충하는 등의 치료방법이 제시되어 있으나, 철분 등의 흡수와 관련하여 치료효과가 불분명한 경우가 많고, 또한 구성성분의 부족에 의한 빈혈로 오진하는 경우가 많아서 때로는 적절한 치료방법을 놓치는 경우도 있고, 소화기와 관련한 부작용도 일부 환자에게는 매우 중대한 것으로 나타나 있다.

골수의 기능과 관련하는 재생불량성 빈혈은 골수의 기능을 억제하고 있는 요인(약제, 중금속, 기타 질환 등)을 제거하는 것이 일차적일 것이지만, 골수가 억제될 가능성을 가지는 약제류 등의 투여가 불가피하거나 또는 골수가 억제되는 증상을 수반하는 다른 질환을 가진 환자에게는 골수억제를 최소화하거나 더 나아가서는 골수기능을 향진시키는 약물의 투여가 장려된다. 또한 악성종양에 수반한 빈혈에 대해서는 항종양 화학요법 및/또는 방사선 치료요법 등의 종양 치료가 시행되어야 하는데, 이 경우 화학요법 및/또는 방사선 요법에 의하여 오히려 골수가 억제되는 현상이 빈번하므로, 환자의 상태를 더욱 악화시킬 염려가 있다. 따라서 골수의 기능에 긍정적으로 작용하면서도, 부작용이 없는 조혈증강제가 요구된다.

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.

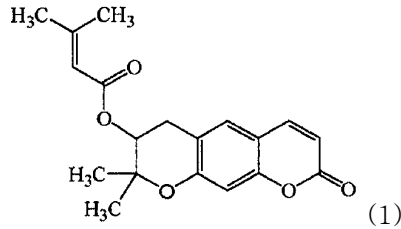
그러나, 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 사용한 조성물으로써 조혈기능 증강에 관련한 효과를 약리학적으로 또는 임상적으로 밝혀낸 바가 없었다.

##### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

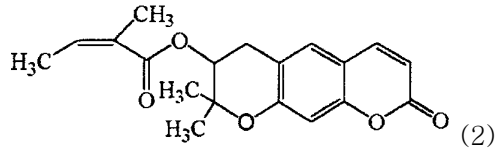
따라서 본 발명의 발명자들은 한약재로서 오랜 기간에 걸쳐 안전하게 널리 사용되어온 당귀의 약효성분인 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 이를 유효성분으로 하는 당귀추출물에 조혈기능 증강작용이 확인된다면, 보다 안전하고 널리 사용할 수 있는 조혈 증강제의 제공이 가능할 것으로 판단하고 본 발명에 이르게 되었다.

**발명의 구성 및 작용**

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

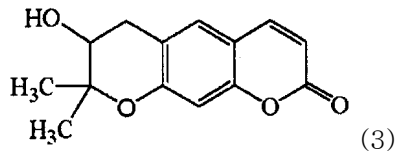


또한, 본 발명에서는 유효성분으로서 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물을 포함하는 조혈 증강제 조성물을 제공한다.



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

또한 본 발명의 조성물에는, 유효성분으로서 상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물에 하기 화학식 3으로 표시되는 데커시놀 또는 이 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, 약제투여에 의한 골수기능장애로 인한 빈혈에 특히 바람직한 효과를 나타낸다.

상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물은, 재생불량성 빈혈에 특히 바람직한 효과를 나타낸다.

상기의 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물은 항암치료제의 투여 전 또는 후에 투여하여 조혈기능 부전에 대한 바람직한 예방 및 치료효과를 나타낸다.

상기의 조혈 증강제 조성물로서 합성된 데커신, 데커시놀 안젤레이트 또는 데커시놀을 사용하는 경우에는, 상기 원료의 합성시에 부수되는 것으로 알려진 모든 무기 염류, 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 조혈 증강제 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 조혈 증강작용이 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 조혈 증강작용이 있는 보조식품이 제공된다.

본 발명에서 사용하는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하는 조혈 증강제 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 데커신 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 4군으로 분류한 환자 총 20명을 대상으로 하여, 본 발명의 조성물 투여 전후의 헤모글로빈 수치 변화를 확인하고, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

**표 1**

환자군	환자수	Hb 증가증례	변화없음	Hb 감소증례
I	5	4(80.0%)	1(20.0%)	0(0%)
II	3	2(66.7%)	1(33.3%)	0(0%)
III	12	7(58.3%)	5(41.7%)	0(0%)
합계	20	13(65.0%)	7(35.0%)	0(0%)

( )내는 백분율(%)

실시예 2

하기 표 2와 같이 여러 종류의 암환자를 대상으로 하여, 본 발명의 조성물 투여 전후 혈중 헤모글로빈 수치의 변화를 확인하고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

환자ID	성별	질환명	혈중 Hb 값		판단
			투여전	투여후	
1	남	방광암	8.8	10.3	증가
2	남	방광암	6.8	7.8	증가
3	남	직장암	9.8	10.9	증가
4	남	전립선암	8.6	11.6	증가
5	남	전립선암	8.9	10.8	증가
7	남	요도암	10.6	12.3	증가
8	남	폐암	8.6	10.8	증가
9	여	유방암	10.3	10.9	증가
10	여	유방암	13	13.3	증가
11	여	유방암	12.1	12.6	증가
12	여	유방암	12.0	13.0	증가

실시예 3

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

표 3

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

()내는 백분율(%)

**발명의 효과**

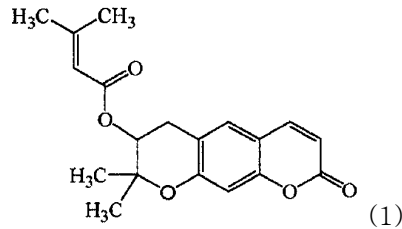
본 발명의 조성물을 투여한 환자 20명에 대한 실시예 1(표 1)에 의하면, 평균 65%에서 헤모글로빈 수치의 증가가 나타났다. 특히, 그 중 9명의 환자는 실험 초기의 헤모글로빈 수치가 비정상적으로 낮은 수준의 범위에 있었으나 본 발명의 조성물의 투여로 정상치의 범주로 회복되었다. 또한 각종 암환자에 대한 실시예 2(표 2)에서 전반적인 헤모글로빈 수치의 증가가 확인되어, 수술 및 화학요법 등으로 인하여 골수에 손상을 입은 경우 또는 발암 자체로 인하여 빈혈증세를 보이는 경우 모두에서 헤모글로빈 수치를 증가시키는 괄목할 만한 보호효과를 나타내었다. 흥미로운 점은 암환자에 대하여 본 발명의 조성물을 2주간 전처치하여 본 실시예 3(표 3)에서, 81.3%의 헤모글로빈 수치의 증가를 나타내므로써 암환자의 빈혈에 대한 치료효과 뿐 아니라, 예방적인 효과도 가지는 것으로 나타나 암환자의 화학요법 실시 전후에 투여하는 보조제로서의 효과도 기대된다.

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

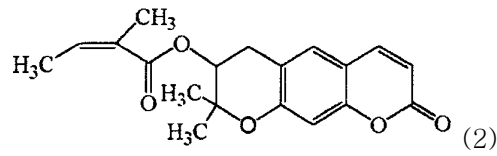
청구항 1.

유효성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 데커신 또는 하기 화학식 1로 표시되는 데커신을 함유하는 당귀추출물을 포함하는 조혈 증강제 조성물.



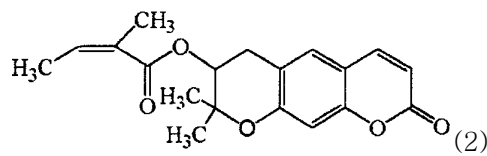
청구항 2.

유효성분으로서 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트 또는 하기 화학식 2로 표시되는 데커시놀 안젤레이트를 함유하는 당귀추출물을 포함하는 조혈 증강제 조성물.



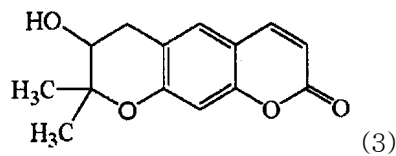
청구항 3.

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



청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 조혈 증강제 조성물의 대상질환이 약제투여에 의한 골수기능장애로 인한 빈혈인 것을 특징으로 하는 조혈 증강제 조성물.

#### 청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기의 조혈 증강제 조성물의 대상질환이 재생불량성 빈혈인 것을 특징으로 하는 조혈 증강제 조성물.

#### 청구항 7.

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

#### 청구항 10.

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

#### 청구항 11.

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

#### 청구항 12.

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

**청구항 14.**

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

**청구항 15.**

데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트, 또는 데커신 및/또는 데커시놀 안젤레이트를 유효성분으로 하는 당귀추출물을 포함하고, 제제학적으로 허용가능한 식품첨가제를 더 포함하는 조혈 증강작용이 있는 보조식품.