

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 35/78

(45) 공고일자 2005년03월08일
(11) 등록번호 10-0472408
(24) 등록일자 2005년02월05일

(21) 출원번호 10-2001-0072832
(22) 출원일자 2001년11월22일

(65) 공개번호 10-2003-0042183
(43) 공개일자 2003년05월28일

(73) 특허권자 주식회사 싸이클로젠
서울시 마포구 서교동 377-2

(72) 발명자 김현영
경기 고양시 덕양구 행신1동 958 햇빛마을동신아파트 2404동 602호

(74) 대리인 박영우

심사관 : 여호섭

(54) 골다공증 치료용 생약조성물의 제조방법

요약

골대사에 근본적으로 작용하여 안정적인 골대사와 성장 및 골강도를 유지시켜 줄 수 있는 골다공증 치료용 생약조성물의 제조방법이 개시되어 있다. 먼저, 두충 3.75~15 중량부, 속단 3~15 중량부 및 녹용 3~20 중량부를 혼합하도록 한다. 얻어지는 혼합물을 10~40배의 용매와 혼합하고 상기 용매의 끓는점±10℃의 온도 범위에서 약 1~4 시간 동안 가열하여 추출하도록 한다. 얻어지는 추출물을 여과하여 얻어지는 여액을 수득하여 골다공증 예방 및 치료용 생약 조성물을 제조하도록 한다. 종래 호르몬제의 사용으로 발생되던 부작용 및 피해를 최소화하고 그 이외 요법으로 인한 치료 효능의 문제점을 보완하여 보다 안정적인 치료 효과를 극대화 할 수 있도록 조골 세포와 골대사 기능의 근본적 기전을 회복할 수 있게 된다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 골다공증 치료용 생약조성물의 제조방법에 관한 것으로서, 상세하게는 골대사에 근본적으로 작용하여 안정적인 골대사와 성장 및 골강도를 유지시켜 줄 수 있는 골다공증 예방 및 치료용 생약조성물의 제조방법에 관한 것이다.

뼈는 우리몸의 약 10~17%를 차지하는데 특히 여성의 경우 일생동안 30~50%의 감소를 보인다. 뼈의 감소로 골절이 쉽게 일어나며 손상된 뼈의 해면 구조는 한 번 소실되면 다시 본래의 형태를 되찾기가 힘들므로 골다공증 치료에 못지 않게 예방 또한 중요한 문제이다.

최근 경제 수준 및 삶의 질 향상으로 인해 노령 인구가 급속도로 증가하여 전체 인구중 많은 비중을 차지하게 되었으며 그 비율이 점차 확대되고 있는 실정이다. 의료 기술이 향상되었음에도 노년기에 초래되는 대표적 질환인 골다공증 환자의 수는 점차 증가하고 있다. 또한 후진국 및 개발 도상국이 선진화 되어 가면서 점차 그 환자수가 증가하고 현대 의학의 수준으로서는 효과적으로 치료에 대응하지 못하고 있으며 치료에 대한 부작용 또한 크다는 문제점이 있다.

일반적으로 골다공증은 뇌골수액이 모자라면서 발생하며, 골다공증으로부터 관절통 나아가서는 관절염으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 뇌골수액이 모자라면서 우울증과 불안 증세가 나타나므로, 이러한 심리적 요인으로 인하여

관절의 통증은 더욱 심해지게 되고, 그 결과 관절염 유발이 촉진된다는 보고도 있다. 그리고, 의학계의 연구 보고에 따르면, 골다공증, 관절통 및 관절염을 치료하기 위해서는 인 등의 각종 미네랄을 보충해주며 장기를 튼튼히 해주고 정신적으로 안정을 찾게 해 주는 것이 가장 필요하다고 한다.

종래 골다공증 치료를 목적으로 하는 치료제들은 파골세포의 진행 억제 및 골대사의 보조기능 및 호르몬 조절이 주류를 이루고 있으며 예방 및 건강 식품은 대부분 칼슘 함유 식품, 비타민 제제가 주류를 이루고 있다. 이러한 특성들로 인해 치료 과정에 부작용이 발생하여 암을 유발하거나 각종 호르몬 조절 이상을 초래하기도 하며 이외에도 치료 효능이 떨어지는 등 많은 문제점을 나타내고 있으며 근본적인 치료 개념에 미치지 못하고 있는 실정이다.

따라서 새로운 작용을 가지면서 독성 및 부작용이 적어 골다공증 예방 및 치료에 효과적인 신물질의 개발이 절실하게 요구되고 있다. 이러한 신물질은 민간 요법으로 옛부터 적용되어온 천연물에서 발견될 가능성과 확률이 매우 높기 때문에 천연물, 특히 생약으로부터 신약을 창출하려는 시도가 활발하게 진행되고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 이와 같은 기존 방식의 문제점과 부작용을 방지할 수 있으며 골다공증 예방 및 치료와 골 생성 촉진 효과를 나타내는 한방 생약 조성 신물질의 제조 방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 다른 목적은 상기한 방법에 따라 제조된 생약 조성물을 유효 성분으로 포함하며 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합되어 골다공증 예방 및 치료 효과가 우수한 제제를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

상술한 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 본 발명에서는

두충 3.75~15 중량부, 속단 3~15 중량부 및 녹용 3~20 중량부를 혼합하는 단계;

얻어지는 혼합물을 10~40배의 용매와 혼합하고 상기 용매의 끓는점 $\pm 10^{\circ}\text{C}$ 의 온도 범위에서 약 1~4시간 동안 가열하여 추출하는 단계; 및

추출물을 여과하여 얻어지는 여액을 수득하는 단계를 포함하는 골다공증 치료 및 골성장 촉진용 생약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

상기 혼합물은 홍화인 3~20 중량부를 더 포함할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 토사자 3.75~9 중량부, 숙지황 3~15 중량부, 별갑 3~15 중량부, 산수유 3.75~15 중량부, 구기자 3~10 중량부, 흑임자 3~15 중량부, 감초 0.75~2 중량부, 당귀 1~3 중량부, 백복령 3~15 중량부 및 백작약 3~15 중량부를 더 포함할 수 있다.

상기 본 발명의 다른 목적은 상기 방법에 따라 얻어지는 추출물을 유효 성분으로 하며, 통상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하고 통상의 약제학적으로 허용되는 방법으로 제제화하여 얻어지는 골다공증 치료 및 골성장 촉진용 제제에 의해 달성된다.

본 발명에 의하면 종래, 호르몬제 사용으로 인한 부작용 및 피해를 최소화하고 그 외의 요법으로 인한 치료 효능의 문제점을 보완하여 보다 안정적인 치료 효과를 극대화 할 수 있으며, 조골 세포와 골대사 기능의 근본적 기전을 회복할 수 있도록 생약 조성 추출물을 중심으로 구성된 새로운 약제가 제공된다.

이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다.

한의학에서는 신주골(腎主骨; 신장이 뼈를 주관한다)이라 하여 신장 기능의 원만한 대사 작용이 이루어질 때 조골 세포의 안정적 성장과 골대사의 순환이 조화가 이루어져 근본적인 골수 생성 및 골강도의 유무가 결정지어 지는 것으로 본다. 치료 역시 직접적인 신장 기능의 강화를 유도하여 골성장을 촉진시키고 퇴행성인 노인성 골다공증의 경우에도 그 기능을 회복할 수 있도록 하는 것을 해결 방안으로 보고 있다.

본 발명자 등은 특히, 두충, 속단 녹용 등이 노인성 및 퇴행성 질환에 대한 보약으로서의 기능을 하는점에 주목하여 반복적인 실험 결과, 이들의 생약 조성 추출물이 안정적이고 효과적인 조골 세포의 회복을 통한 골수 생성과 골강도의 회복이 매우 뚜렷하게 나타남을 발견하였다. 더욱 바람직하게는, 두충, 토사자, 숙지황, 별갑, 당귀, 녹용, 속단, 산수유, 구기자, 흑임자, 홍화인 등의 주 구성분과 백복령, 감초, 백작약 등의 보조 성분등으로 구성된 생약 조성 추출물이 우수한 효과를 제공함을 알 수 있었다.

두충은 두충과의 낙엽 교목으로서 나무 껍질을 약재로 사용한다. 이 나무 껍질을 말려서 보약 강장제로 쓰는데 성질은 더우며 맛이 단 특징이 있으며 골원을 생성해주는 효능이 있다. 이의 함량은 3.75~15 중량부 범위가 되도록 한다. 만약 이의 함량이 3.75 중량부 보다 적으면 골원 생성의 효능을 제대로 발휘되지 않으며 이의 함량이 15 중량부 보다 많으면 소화 장애를 유발할 수 있기 때문에 이의 첨가량은 상기한 범위가 되도록 한다.

속단은 꿀풀과(Labiatae)에 속하는 다년생 초본으로 약용 부위는 뿌리 및 뿌리줄기이며 학명은 플로미스 움브로사 투르크자니노(Phlomis umbrosa Turczaninow)이다. 속단은 뼈의 경도를 높여 주는 역할을 하는데, 이의 함량은 3~15 중량부 범위가 되도록 한다. 만약 이의 함량이 3 중량부 보다 적으면 이러한 효과를 얻기가 어렵고, 이의 함량이 15 중량부 보다 많으면 소화 장애가 유발될 수 있기 때문에 이의 첨가량은 상기한 범위가 되도록 한다.

녹용은 보정 강장약으로 쓴다. 따뜻하고 혈관이 많이 들어 있으며 칼슘이 풍부하다. 약효가 심장, 신장, 간, 삼포, 삼초에 들어가 사람의 정을 더해주고 골수를 보하여 신장을 따뜻하게 하고 양기를 북돋우는 효능이 있다. 이의 첨가량은 3~20 중량부 범위가 되도록 하는데, 만약 3 중량부 보다 적으면 신장 기능 활성화 효과를 얻기가 어려우며 이의 함량이 20 중량부 보다 많으면 이의 첨가에 따른 효과 상승 정도가 미미하므로 이의 첨가량은 상기한 범위가 되도록 한다.

감초(Glycyrrhiza glabra)는 식품 등으로 사용되고 있으며, 그 성분은 다양하나 주성분은 플라보노이드계 화합물이며, 이들 성분이 멜라닌 생성 억제, 면역기능 항진, 항염증제 등 다양한 생리 활성 및 약리 작용을 하고 있음이 알려져 있고, 민간 요법에서는 감미제로, 한방 약재에서는 대표적인 해독제로 여러 처방에 등재되어 있는 전통 약재이다.

산수유는 산수유 나무의 열매 또는 그 씨를 말린것으로서 해열, 강장제로 쓰인다.

토사자는 성분이 고르고 맛이 맵고 달며 독이 없고 입안이 쓰며 목이 마르는 것을 치료하고 허리가 아프고 무릎이 찬 것을 없애 준다.

본 발명에서 사용되는 각 한약재 성분들은 서로 조화되어 약효를 상승, 보완시키는 작용이 있으므로 각 한약재 성분을 독립적으로 사용하는 경우보다 골다공증, 관절통, 관절염 등에 현저하게 우수한 효과를 얻을 수 있게 된다.

사용된 생약 추출물은 다음과 같은 방법에 의해 제조한다. 상기 각 한약재 성분들을 필요에 따라 적절한 크기로 절단하고 물, 알콜등과 같은 용매에 넣은후 이를 끓는점 부근에서 장시간 동안 가열하여 약액을 추출하도록 한다. 특히, 열수를 이용하는 경우 90~100℃의 온도에서 3시간 정도 가열하여 추출하도록 한다. 추출액을 여과하여 고체를 걸러내고 얻어지는 여액을 이용하여 섭취가능한 다양한 제제로 제조하게 된다. 즉, 추출물을 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제(diluent) 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 산제, 액스제, 주사제 등의 제형으로 제조하는데, 바람직하게는 여액을 동결 건조시키고, 건조물을 이용하여 제제화한다.

다음에 실시예 및 실험예로서 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다.

<실시예 1>

두충 7.5g, 토사자 3.75g, 숙지황 3.75g, 별갑 3.75g, 백작약 3.75g, 산수유 3.75g, 구기자 3.75g, 흑임자 3.75g, 백복령 3.75g, 홍화인 3.5g, 숙단 5g, 녹용 7.5g, 감초 1g, 당귀 2g을 준비하여 혼합하였다. 열수 1.5에 넣고 3시간 동안 90~100℃의 온도에서 추출하였다. 추출액을 여과하여 고체를 걸러내고 여액을 모아서 동결 건조하였다.

<제제실시예 1>

두충 3.75~15g, 토사자 5.75~9g, 산수유 3.75~15g, 숙단 3~15g, 녹용 3~20g, 홍화인 3~20g을 준비하였다. 상기의 성분을 통상의 방법으로 혼합하고 통상의 방법으로 열수, 알콜 등으로 추출하여 정제 및 액상의 주사제, 액상 경구 투여용과 산제 및 액스제로 제조하였다.

<제제실시예 2>

두충 3.75~15g, 숙단 3~15g, 녹용 3~20g을 준비하였다. 상기의 성분을 통상의 방법으로 혼합하고 통상의 방법으로 열수, 알콜 등으로 추출하여 정제 및 액상의 주사제, 액상 경구 투여용과 산제 및 액스제로 제조하였다.

<제제실시예 3>

두충 3.75~15g, 숙단 3~15g, 녹용 3~20g, 별갑 3~15g, 홍화인 3~20g을 준비하였다. 상기의 성분을 통상의 방법으로 혼합하고 통상의 방법으로 열수, 알콜 등으로 추출하여 정제 및 액상의 주사제, 액상 경구 투여용과 산제 및 액스제로 제조하였다.

<제제실시예 4>

두충 3.75~15g, 숙단 3~15g, 녹용 3~20g, 홍화인 3~20g을 준비하였다. 상기의 성분을 통상의 방법으로 혼합하고 통상의 방법으로 열수, 알콜 등으로 추출하여 정제 및 액상의 주사제, 액상 경구 투여용과 산제 및 액스제로 제조하였다.

<제제실시예 5>

두충 3.75~15g, 숙단 3~15g, 녹용 3~20g, 홍화인 3~20g, 구기자 3~10g을 준비하였다. 상기의 성분을 통상의 방법으로 혼합하고 통상의 방법으로 열수, 알콜 등으로 추출하여 정제 및 액상의 주사제, 액상 경구 투여용과 산제 및 액스제로 제조하였다.

<실험예 1>

골다공증 흰쥐 모델에서 골밀도 및 골상태를 대변할 수 있는 다양한 생화학적 지표들에 대한 한방 요법 추출물을 적용하여 그 효과를 검증하였다. 실시예 1에 따른 추출물을 적용하였으며, 생후 90일 정도인 체중 250g 내외의

Sprague-Dawley 계 암컷 흰쥐를 사용하였다. 펜토바비탈로 마취하여 배부 중아 절개후에 양측 난소를 제거하였다. 수술 후 1주 경과 후 체중을 측정해 각군에 배정하며 각 군에 각 5마리씩 배정하였다.

각 시험군은 다음과 같이 구성하였다.

1. 대조군: 정상대조군
2. 실험 1군: Sham-수술 + 저칼슘 식이군
3. 실험 2군: Sham-수술 + 저칼슘 식이군 + 한방요법군
4. 실험 3군: 난소절제 + 저칼슘 식이군
5. 실험 4군: 난소절제 + 저칼슘 식이 + 한방요법군

측정항목 및 측정방법은 다음과 같다.

1. 척추골, 대퇴골 강도 및 변형도 측정: 유니버설 테스터(Universal tester)
2. 척추 무기질 밀도(BMD; Bone mineral density): X-선 골밀도계(X-ray bone densitometer)로서 dual energy X-ray absorptiometry 측정
3. 골세포 활성의 표지(marker of osteoblastic activity): Plasma osteocalcin concentration with homologous RIA measurement
4. Marker of bone resorption deoxyridinolone (DPD) in urine with IRAM assay
5. Calcium using atomic absorption spectrophotometer
6. Phosphate using colorimetry

측정 수치는 평균 ± 표준오차로 표시하고 통계학적 검정은 군간 차이점을 one-way ANOVA 검정법으로 하고 군간 평균치의 특이한 차이점은 Student-Newman-Keuls comparison 검정법을 이용하였다. 표준 편차에서 유의한 차이가 있으나 parametric ANOVA 검정이 적절치 않은 경우에는 kruskall-Wallis test, Mann-Whitney Wilcoxon U-검정법을 이용하였다.

상기 과정을 진행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

표 1.
각 시험군에서 대퇴골의 인장 강도 Force(N)와 Stress(N/mm²)의 비교

실험군	F(N)		Stress(N/mm ²)	
	7주	14주	7주	14주
대조군	0.23±0.097*	0.28±0.025	0.02±0.0059*	0.025±0.0033
Sham+ 저칼슘식이	0.24±0.054*	0.32±0.065	0.02±0.01*	0.022±0.0068
Sham+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.25±0.032*	0.28±0.028	0.018±0.002*	0.018±0.0026
난소절제+ 저칼슘식이	0.12±0.038	0.21±0.032	0.008±0.0014	0.012±0.0045
난소절제+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.26±0.011*	0.27±0.058	0.014±0.0012*	0.014±0.0033

통계학적 검정: Newman-Keuls Test

* p<0.01 vs. 난소절제 + 저칼슘 식이군

표 2.
각 군 간의 척추골의 압축강도 Force(N)과 Stress(N/mm²)의 비교

실험군	F(N)		Stress(N/mm ²)	
	7주	14주	7주	14주
대조군	0.16±0.090*	0.14±0.039	0.015±0.009	0.014±0.001
Sham+ 저칼슘식이	0.12±0.008**\$	0.16±0.045	0.010±0.0007	0.013±0.005
Sham+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.15±0.036*\$	0.14±0.027	0.015±0.004	0.013±0.006
난소절제+ 저칼슘식이	0.08±0.014	0.068±0.056	0.006±0.003	0.007±0.007

난소절제+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.11±0.052**#	0.10±0.038	0.009±0.003	0.008±0.003
-------------------	---------------	------------	-------------	-------------

통계학적 검정: Newman-Keuls Test

* p<0.01 vs. 난소절제 + 저칼슘 식이군

** p<0.05 vs. 난소절제 + 저칼슘 식이군

\$ p<0.05 vs. 대조군

p<0.05 vs. 난소절제 + 저칼슘 식이군

표 3.
각 군의 척추골과 대퇴골의 골밀도 측정

실험군	대퇴골 골간부		대퇴골 골단부		척추골	
	7주	14주	7주	14주	7주	14주
대조군	0.14±0.023	0.12±0.0001	0.20±0.024	0.21±0.021	0.27±0.069	0.28±0.039
Sham+ 저칼슘식이	0.14±0.014	0.14±0.021	0.18±0.044	0.16±0.018	0.31±0.023	0.26±0.014
Sham+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.14±0.014	0.14±0.021	0.21±0.044	0.20±0.039	0.32±0.031	0.26±0.043
난소절제+ 저칼슘식이	0.13±0.012	0.12±0.007	0.19±0.017	0.16#±0.005	0.25±0.037	0.21#±0.012
난소절제+ 저칼슘식이+ 한방요법	0.15±0.022	0.13±0.015	0.19±0.042	0.19#±0.019	0.26±0.023	0.25*±0.029

* p<0.05 vs. 난소절제 + 저칼슘 식이

p<0.05 vs. 7주

이상의 한방요법을 적용한 실험을 통해서 확인한 결과 14주간의 비교적 단기간 실험에도 불구하고 난소 절제와 저칼슘 식이를 적용하여 뚜렷한 호르몬 결핍성 골다공증을 유발시킬 수 있었으며, 이같은 골다공증 실험 동물에 한방요법을 적용하여 체중과 골밀도와 골강도 및 골조직 표본에 대한 광학 현미경 관찰 소견에서 살펴보면 한방요법을 적용한 군에서 뚜렷한 골다공증 진행이 유의하게 억제되는 것을 관찰할 수 있었다.

발명의 효과

이상과 같은 본 발명에 따른 골다공증 치료용 생약 조성물에 의하면 종래 호르몬제의 사용으로 발생되던 부작용 및 피해를 최소화하고 그 이외 요법으로 인한 치료 효능의 문제점을 보완하여 보다 안정적인 치료 효과를 극대화 할 수 있도록 조골 세포와 골대사 기능의 근본적 기전을 회복할 수 있게 된다.

따라서 이러한 생약 조성물을 유효 성분으로 하는 제제는 투여자에게 안정적인 조골 세포의 회복을 통한 골수 생성과 골강도의 회복을 부여해 줄 수 있다.

이상, 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만 해당 기술분야의 숙련된 당업자라면 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

두충 3.75~15 중량부, 속단 3~15 중량부, 녹용 3~20 중량부, 홍화인 3~20 중량부, 토사자 3.75~9, 숙지황 3~15 중량부, 별갑 3~15 중량부, 산수유 3.75~15 중량부, 구기자 3~10 중량부, 흑임자 3~15 중량부, 감초 0.75~2 중량부, 당귀 1~3 중량부, 백복령 3~15 중량부 및 백작약 3~15 중량부를 혼합하는 단계;

얻어지는 혼합물을 10~40배의 물과 혼합하고 상기 용매의 끓는점±10℃의 온도 범위에서 약 1~4시간 동안 가열하여 추출하는 단계; 및

추출물을 여과하여 얻어지는 여액을 수득하는 단계를 포함하는 골다공증 예방 및 치료용 생약 조성물의 제조 방법.

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 여액을 동결 건조하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 6.

청구항 제1항의 방법에 따른 추출물을 유효 성분으로 하며, 통상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하고 통상의 약제학적으로 허용되는 방법으로 제제화하여 얻어지는 골다공증 예방 및 치료용 제제.