(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0023880
(43) 공개일자 2013년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/896 (2006.01) *A61K 36/342* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0086956
(22) 출원일자 2011년08월30일
심사청구일자 2011년08월30일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)
(72) 발명자
강동호
서울특별시 마포구 신수로 107, 103동 1803호 (신수동, 신촌삼익아파트)
홍빛나
경기도 성남시 분당구 판교원로82번길 30, 1304동 901호 (운중동, 산운마을)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 8 항

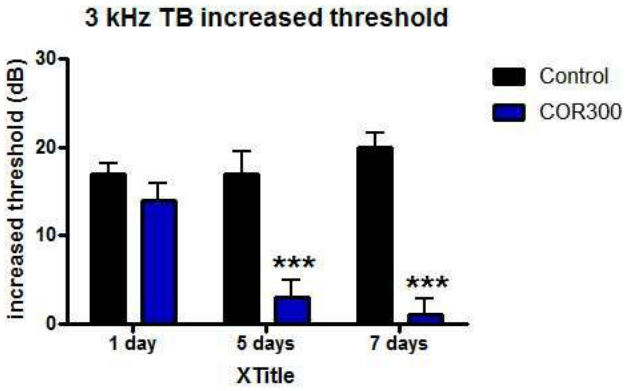
(54) 발명의 명칭 **선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 조성물은 소음 등으로 인한 청력 역치의 상승을 효과적으로 억제시킴으로써, 난청 특히 음향 외상성, 일시적 또는 영구적 소음성 난청을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 난청의 예방 또는 치료에 효과적이다. 또한, 경구투여가 가능하여 환자의 복약 순응도를 높일 수 있다.

대 표 도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

선모 (*Curculigo orchioides*) 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 난청이 소음성 난청(noise-induced hearing loss)인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 선모 추출물은 선모를 물, C_1~C_4 의 알콜, 및 물과 C_1~C_4 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어진 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선모는 파라문삼, 독각선모, 석산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 약학 조성물.

청구항 5

선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 난청이 소음성 난청(noise-induced hearing loss)인 식품 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 선모 추출물은 선모를 물, C_1~C_4 의 알콜, 및 물과 C_1~C_4 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어진 식품 조성물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선모는 파라문삼, 독각선모, 석산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상인 식품 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 난청의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 귀는 귓바퀴와 외이도까지를 외이로 분류하고, 고막과 이소골은 중이, 그리고 달팽이관과 청신경을 내이로 분류한다. 소리는 음향학적 에너지로서 귓바퀴와 외이도를 통해 전달되어 고막을 진동시키게 된다. 고막의 진동은 기계적인 에너지로 고막에 붙어있는 3개의 작은 뼈로 이루어진 이소골로 전달된다. 이소골의 마지막 뼈인 등골은 달팽이관에 연결되어, 달팽이관 내의 림프액으로 에너지를 전달시키게 된다. 전달된 에너지는 림프액에 파동을 일으키고 이러한 파동에 의해 달팽이관 내에 있는 유모세포가 자극받게 된다. 유모세포의 움직임으로 이온변화가 일어나면서 유모세포에 붙어있는 청신경으로 신경전달물질이 전달되고, 소리에너지는 청신경에서 전기적인 에너지 형태로 뇌까지 전달되게 된다. 외이와 중이는 소리를 전달하는 기관으로서 염증 같은 질병에 감염되었을 때 대부분 치료나 수술로써 회복될 수 있고, 그로 인한 청력손실 역시 치료 후에 개선될 수 있다. 이러한 난청을 전음성 난청(conductive hearing loss)이라 한다. 소리를 감지하는 기관인 달팽이관과 전기적 에너지로 소리를 전달하는 청신경, 그리고 소리의 변별, 이해 등 종합적인 역할을 하는 청각을 담당하는 뇌에 문제가 생겨 발생하는 난청을 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)이라 한다.

[0003] 신체의 감각 기관 중 청각 기관은 의사소통에 있어서 가장 기초적인 감각으로 언어를 습득하고, 지식을 습득하고, 사회생활을 하며 인간적 삶을 사는데 있어서 가장 중요한 감각 중 하나이다. 대부분의 청력손실은 현재까지 예방 외에 치료방법이 없는 감각신경성 난청에 해당하며, 일단 난청이 발병되면 보청기 등의 보조수단을 이용하거나 아니면 기계적 장치를 체내에 이식하는 방법으로 듣는데 도움을 받고 있다. 감각신경성 난청은 발병의 원인과 시기에 따라서 분류할 수 있는데, 시기에 따라서는 선천적인 난청과 후천적인 난청으로 분류된다. 선천적인 난청은 태생 전에 손상을 받은 것으로 유전이나 태내에서의 문제 또는 태생과정에서의 문제로 인해 발생된다. 선천적인 난청은 대부분 그 정도가 매우 심하고 언어를 습득하는 것조차도 별도의 훈련과 교육없이는 불가능하다. 선천적인 난청의 경우 대부분 고출력의 보청기나 인공와우 (cochlear implant, 전기적 자극으로 청신경을 자극하는 장치로 체내에 기기를 이식하고 별도의 외부장치를 착용하면서 듣는 방법)를 이식하여 소리를 듣게 해준다. 그러나 보청기나 인공와우 같은 보조장치는 난청의 정도가 심할수록 그 효과도 떨어지고 정상적인 청취능력과는 차이가 커 일상생활에 여전히 많은 불편이 남게 된다. 후천적인 난청의 경우 태생 후부터 질병이나 소음, 약물 또는 사고에 의해서 발생하는 것으로 원인이 되는 인자로는 소음, 약물, 노화, 외상, 바이러스 등이 있다. 이 중 최근 눈에 띄게 증가하는 인자는 소음과 노화로 인한 난청이다. 과학기술의 발달은 인간의 수명을 연장시켰고 그에 따라 전 세계적으로 노인인구는 급격히 증가하고 있다. 노인성 난청 역시 감각신경성 난청이 대부분이므로 예방과 관리 외에는 치료나 개선을 위한 약물이나 치료방법은 없는 실정이다. 사회가 산업화되면서 최근에는 소음으로 인한 난청인구 역시 급격히 증가하고 있다. 소음환경에서 일하는 근로자나 군인 같은 직업적 소음성 난청뿐만 아니라 문화 및 여가생활에 의한 소음성 난청도 증가하고 있다. 우리나라 산업재해법에 따르면 환경소음 90 dBA 이상에 노출될 경우 청각에 손상을 줄 수 있는 것으로 되어있다. 미국 직업 안전 위생관리국(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)에서는 85 dBA를 기준으로 그 이상의 소음환경에 대해서는 소음관리를 실시하고 있다. 연구에 따르면 인간의 청각기관은 75 dBA 이상의 소음에서는 영향을 받는 것으로 보고되기도 했다. 75 dBA의 소음은 차들이 다니는 도로변의 소음정도이므로 산업사회에서는 모든 사람들이 청각기관에 해로운 정도의 소음속에서 생활하는 것으로 볼 수 있다. 어쩔 수 없이 듣게 되는 환경소음 외에 청소년의 경우 MP3 사용 등을 포함한 여가생활에서도 큰 소리에 노출되는 경우가 많아 최근 소음성 난청은 다양한 연령대에서 나타나고 있다. 젊은 시절의 MP3사용 등에 의한 소음성 난청은 결국 40대부터 보청기를 사용해야만 대화가 가능할 정도로 청력을 손상시키며, 신체적 노화가 병행되었을 때는 점점 더 난청의 정도가 심해지게 된다. 보청기 등의 보조도구도 난청의 정도가 심해질수록 그 효과가 떨어지기 때문에 고심도의 청각손상은 결국 의사소통에 심각한 문제를 발생시키게 된다. 즉, 현재의 소음성 난청을 경험하는 젊은 세대가 노인이 되었을 때는 난청의 정도가 더 심해지게 되고, 난청은 노인부터 젊은이들까지 다양한 세대의 삶의 질을 결정짓는데 중요한 영향을 미친다.

[0004] 최근, 난청의 예방 및 치료에 효과적인 물질을 찾기 위한 연구로서, 항산화제, N-메틸-D-아스파테이트 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 길항제, 세포사멸 억제제, 성장인자 등에 대한 전임상 연구가 보고되고 있으나, 임상실험으로 진행하기에는 한계가 있음이 나타났다 (Prasher D., *Lancet*, 352, pp1240-1242, 1998). 초기 연구 단계에서는 활성산소(reactive oxygen species, ROS)와 반응성질소(reactive nitrogen species, RNS)를 중화하기 위한 항산화제의 사용이 와우의 세포손상을 억제한다는 것이 동물실험에서는 확인이 되었으나 약물로 개발되지는 못했다. N-아세틸시스테인(N-acetylcysteine, NAC)와 메티오닌(methionine, MET)이 난청의 예방에 유용하다고 보고된 바 있으며, NAC는 GSH의 전구약물로 GSH의 생성을 강화시켜준다 (Meister A., *Pharmacol. Ther.*, 51, pp155-194, 1991). 고용량의 NAC는 호흡기 관련 질환을 위한 뮤코 다당류 가수분해성 효소로 소음성 난청 예방 효과를 나타내며, MET는 순수 아미노산으로 시스테인으로 전환된다. 다른 연구자들은 세포사멸(apoptosis)을 억제하는데 관심을 두고 연구하기도 했으며, 항산화제와 관련하여 GPx 모사체(GPx mimic)의 기능이 소음으로 인한 외유모세포 손상에 예방적 역할을 하는 것으로 보고되었다. 이러한 연구 중에서 임상단계에서까지 그 효과를 보인 물질로는 Mg, NAC 그리고 엡셀렌(Ebselen)이 있다. 300명의 젊은 군인을 대상으로 매일 Mg 과립을 4g씩 투여했을 때 소음 노출 일주일 후에 위약효과인 대조군과 비교했을 때 영구적 청력손상이 덜 하였음이 보고된 바 있다(Attias J. et al., *Am. J. Otolaryngol.*, 15, pp26-32, 1994). 낮은 강도의 소음에 노출된 군인들에게 Mg의 투여는 일시적 청력손상을 감소시켰으며 600명의 미 해군을 대상으로 무기 훈련 2주 동안 NAC를 투여한 그룹에서 영구적 청력손상이 감소했음을 나타냈다. 동물 모델에서 고 용량의 NAC는 소음성 난청에 예방 효과가 있는 것으로 나타났으나 영구적 청력손상에는 한계가 있는 것으로 보고되었다(Kopke R.D. et al., *Hear. Res.*, 149, pp138-146, 2000; Kramer S. et al., *American Academy of Audiology Annual Convention and Expo, Washington D.C., USA*, Poster Presentation, pp502, 2005).

[0005] 2주 동안의 무기 훈련 동안 60명의 미군을 대상으로 엡셀렌을 복용시켰을 때 일시적 청력손상과 영구적 청력손상에 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다(Yamasoba T. et al., *Neurosci. Lett.*, 380, pp234-238, 2005).

[0006] 현재까지 소음성 난청의 예방 및 치료와 관련하여 승인된 약물은 없으며, 학계에 보고된 바로는 전임상 단계에서의 연구와 임상 단계에서의 Mg, NAC 그리고 엡셀렌의 약물만이 보고되고 있다.

[0007] 한편, 선모(仙茅)는 수선화과(Amarylidaceae)에 속하는 선모(*Curculigo orchioides Gaertner*)의 뿌리줄기로 온신장양 (溫腎壯陽), 강근골(强筋骨) 등의 효능이 있으며, 그 성분으로 쿠르쿠리고시드, 리코린, 지방족 히드록시케톤류, 뮤코라지 등이 함유되어 있으며, 선모의 메탄올 추출물이 대식세포의 탐식능을 향상시키며, 글루코시드 분획에서 효과가 있음이 알려져 있다 (한방약리학 교재편찬위원회, 한방약리학, 도서출판 신일상사, 2005년 2월, p.680).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 또한, 본 발명은 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기한 과제를 달성하기 위하여, 본 발명자들은 안전성이 우수한 천연물을 대상으로 난청을 예방하거나 치료할 수 있는 다양한 활성물질들을 검색한 결과, 놀랍게도 선모 추출물이 소음으로 인한 청력 역치의 상승을 효과적으로 억제하는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

[0011] 이에, 본 발명은 선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 선모 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 조성물은 다양한 원인에 의한 난청, 특히 소음성 난청(noise-induced hearing loss)의 예방 또는 치료에 적용될 수 있다.

[0014] 상기 선모 추출물은 선모를 물, C_1~C_4 의 알콜, 및 물과 C_1~C_4 의 알콜과의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매로, 바람직하게는 에탄올 수용액으로, 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어질 수 있다.

[0015] 상기 선모는 파라문삼, 독각선모, 석산으로 이루어진 군으로부터 1 종 이상이 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 따른 조성물은 소음 등으로 인한 청력 역치의 상승을 효과적으로 억제시킴으로써, 난청 특히 음향 외상성, 일시적 또는 영구적 소음성 난청을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 난청의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0017] 또한, 경구투여가 가능하여 환자의 복약 순응도를 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 소음노출 후 이음향방사 측정시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 2는 소음노출 후 클릭 자극음에서 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 3은 소음노출 후 3 kHz TB 자극음에서 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 4는 소음노출 후 4 kHz TB 자극음에서 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 5는 소음노출 후 6 kHz TB 자극음에서 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다 (control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 6은 소음노출 후 8 kHz TB 자극음에서 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 7은 소음노출 후 중기반응을 이용한 Pa 잠복기 측정 시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

도 8은 소음노출 후 중기반응을 이용한 Na-Pa 진폭 측정 시 선모 추출물의 효과를 측정한 결과를 나타낸다(control: 미처리 대조군, COR300: 선모 추출물 처리 실험군).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 명세서에서 사용되는 "난청(hearing loss)"이란 용어는 전음성 난청(conductive hearing loss) 및 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)을 포함한다. 바람직하게는, 소음, 약물, 노화, 외상, 바이러스 등의 다양한 원인에 의해 발생하는 전음성 난청을 포함한다. 특히, 감각신경성 난청은 다양한 소음에 의해 달팽이관과 청신경이 손상된 증상을 나타내는 소음성 난청(Noise induced hearing loss, NIHL)을 포함한다. 상기 소음성 난청은 음향외상성 난청(Acoustic Trauma Hearing loss), 단시간의 소음으로 인한 일시적 역치 상승(Temporary threshold shift, TTS) 및 장시간의 소음으로 인한 영구적 역치 상승 (Permanent threshold shift, PTS)을 모두 포함한다.

[0020] 본 발명은 선모 (*Curculigo orchioides*) 추출물을 포함하는 난청의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명에서 선모는 파라문삼, 독각선모, 석산으로 이루어진 군으로부터 1 종 이상이 선택될 수 있다.

[0022] 본 발명에서 선모 추출물은 물, C_1~C_4 의 알콜, 및 물과 C_1~C_4 의 알콜의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 추출용매(1차 추출용매)로 추출하는 단계를 포함하는 추출공정을 수행하여 얻어질 수 있다. 상기 1차 추출용매는 바람직하게는 에탄올 수용액이다.

[0023] 상기 추출공정은 선모의 무게에 대하여 약 1 내지 20 배, 바람직하게는 약 3 내지 10 배의 상기 1차 추출용매, 바람직하게는 물과 에탄올의 혼합용매로 추출함으로써 수행할 수 있다. 상기 혼합용매는 바람직하게는 약 70 % 에탄올 수용액을 사용할 수 있다. 추출은 당 분야에 알려진 추출방법, 예컨대, 냉침, 열수추출, 초음파 추출, 환류 냉각 추출 등의 방법으로 수행될 수 있으나, 이에 국한되지 않는다. 추출 온도는 당업자가 추출 방법에 적절한 다양한 온도 범위를 채택할 수 있으며, 예를 들어, 20 ℃ 내지 100 ℃ 등에서 수행될 수 있으나, 이에 국한되지 않는다. 또한, 추출시간은 추출방법에 따라 상이하며, 당업자가 적절한 추출시간을 채택할 수 있으며, 이에 국한되지 않으나, 약 1 시간 내지 10 일의 범위에서 단회 또는 복수회로 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 추출은 실온에서 약 2 일씩 2~3회 상기한 1차 추출용매로 추출함으로써 수행될 수 있다. 상기 1차 추출용매로 추출을 수행하여 얻어진 추출물은 통상의 방법에 따라 여과하여 불순물을 제거한 액상 형태로 얻거나, 얻어진 액상 형태의 추출물을 통상의 방법에 따라 감압농축 및/또는 건조하여 분말 형태로 얻을 수 있다.

[0024] 또한, 상기 추출공정은 필요에 따라, 유효성분의 함량이 높은 분획을 얻는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 1차 추출용매로 추출하여 얻어진 추출물을 물에 분산시킨 후, 적절한 2차 추출용매, 예컨대, 수포화 C_4 의 알콜로 추출하는 단계를 수행함으로써, 생성되는 추출물 중의 유효성분 함량을 더욱 높일 수 있다.

[0025] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 선모 추출물을 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있다.

[0027] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제, 기타 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함한다.

[0028] 본 발명의 약학 조성물이 경구용 고형 제제로 제제화된 경우 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며,

이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토즈, 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0029] 본 발명의 약학 조성물이 경구용 액상 제제화된 경우 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

[0030] 본 발명의 약학 조성물이 비경구용 제제화된 경우 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있으나 이에 국한되지 않는다.

[0031] 본 발명의 약학 조성물에 함유되는 선모 추출물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 연령, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 선모 추출물은 1일 1 내지 2000 ㎎/㎏으로, 바람직하게는 10 내지 2000 ㎎/㎏의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.

[0032] 본 발명의 약학조성물은 랫트, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로, 예를 들면, 경구로, 또는 복강 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내(Intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0033] 본 발명에 따른 약학 조성물은 전음성 난청 및 감각신경성 난청을 포함하는 난청의 예방 또는 치료에 효과적이며, 특히, 음향외상성 난청, 단시간의 소음으로 인한 일시적 역치 상승 및 장시간의 소음으로 인한 영구적 역시 상승을 포함하는 소음성 난청의 예방 또는 치료에 효과적이다.

[0034] 본 발명은 또한 선모 추출물을 유효물질로 포함하는, 난청, 바람직하게는 소음성 난청의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0035] 본 발명의 식품 조성물 내 함유되는 유효성분인 선모 추출물에 관하여는 앞서 언급된 내용이 그대로 적용될 수 있다.

[0036] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0037] 본 발명의 식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 "식품 첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안정청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0038] 상기 "식품 첨가물 공전"에 수재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류들을 들 수 있다.

[0039] 본 발명의 식품 조성물은 난청, 특히 소음성 난청의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 조성물 총 중량에 대하여 선모 추출물을 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 80 중량% 로 포함할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물에 함유되는 선모 추출물은 상기 약학 조성물의 제조에서 언급된 추출방법과 동일한 방법으로 얻어질 수 있다.

[0040] 본 발명의 식품 조성물은 난청의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 정제, 캅셀, 분말, 과립, 액상, 환, 음료 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.

[0041] 예를 들어, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 선모 추출물, 부형제, 결합제, 붕해제, 및 다른 첨가제와의 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축성형할 수 있다. 또한, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수 있으며, 필요에 따라 적당한 제피제로 제피할 수도 있다.

[0042] 캅셀 형태의 건강기능식품 중 경질캅셀제는 통상의 경질캅셀에 선모 추출물, 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충진하여 제조할 수 있으며, 연질캅셀제는 숙지황과 토사자 추출물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물을 젤라틴 등 캅셀기제에 충진하여 제조할 수 있다. 상기 연질캅셀제는 필요에

따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0043] 환 형태의 건강기능식품은 선모 추출물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다.

[0044] 과립형태의 건강기능식품은 선모 추출물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다. 과립형태의 건강기능식품은 12호 (1680 μm), 14호 (1410 μm) 및 45호 (350 μm) 체를 써서 다음 입도시험을 할 때에 12호체를 전량 통과하고 14호체에 남는 것이 전체량의 5.0 %이하이고 또 45호체를 통과하는 것은 전체량의 15.0 %이하일 수 있다.

[0045] 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다 (대한약전 해설편, 문성사, 한국약학대학협의회, 제 5 개정판, p33-48, 1989).

[0046] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.

[0047] **[실시예]**

[0048] 실시예 1. 선모 추출물의 제조

[0049] 선모 500 g을 70% 에탄올 10 ℓ에 넣고, 추출용기에서 80℃에서 추출하였다. 이 과정을 3회 반복하여 상층액을 모은 후, 45℃로 감압농축기(EYELA, N-N)로 농축한 후, ILSHIN 동결건조기로 - 40℃이하의 온도로 12시간이상 동결건조시켜 선모 추출물 30.04 g을 수득하였다.

[0050] **[시험예]**

[0051] **시험예 1. 소음노출 후 선모 추출물의 유모세포 보호 효과 확인-이음향방사(Transient evoked otoacoustic emission, TEOAE) 측정법**

[0052] 소음 노출 후 달팽이관 내의 유모세포(hair cell of cochlea) 손상에 있어서 선모 추출물의 효과를 확인하기 위해 이음향방사 측정 실험을 수행하였다.

[0053] 이음향방사(Transient evoked otoacoustic emission, TEOAE) 측정법은 달팽이관 내의 유모세포에서 발생하는 소리를 외부에서 측정하는 방법으로, 건강한 유모세포의 경우 소리자극에 대한 반응으로써 소리를 발생시킨다. 반면 손상된 유모세포에서는 이러한 반응이 작아지거나 사라지게 된다. 소음성 자극은 달팽이관 내의 유모세포에서 심각한 손상을 미치기 때문에 소음성 난청에 대한 선모 추출물의 효과를 확인하기 위해 이음향방사 측정을 수행하였다.

[0054] 실시예 1에서 제조한 선모 추출물 300 mg/kg을 투여할 마우스와 아무것도 처리하지 않은(미처리) 대조군 마우스를 각각 8마리씩 두 그룹으로 나누어 평가하였다. 소음은 120 dB 광대역 소음으로 2시간 동안 노출시켰으며, 선모 추출물을 소음 노출 30분 전에 먹이고, 매일 같은 시간에 경구투여했다. 이음향방사 측정은 소음 노출 후 1, 5, 7일째 평가하였다. 이음향방사 측정을 위하여 마우스는 케타민(4.57 mg/kg)과 실라진(0.43 mg/kg)을 투여하여 마취시킨 뒤 체온 37±0.5 ℃를 유지시키면서 자극음은 90 dB로 평가하였다.

[0055] 도 1에서 확인되는 바와 같이, TEOAE에서는 선모 추출물(COR300) 투여 그룹이 대조군보다 TOEAE 반응이 높게 나타났고, 이는 투여 기간이 증가할수록 더 큰 차이를 나타내었다. 대조군의 경우 TEOAE 반응강도가 시간이 지나도 높아지지 않아 소음으로 인한 유모세포의 손상이 분명히 나타난 반면, 선모 추출물(COR300) 투여 그룹은 소음 노출 후 유모세포의 손상이 개선되는 것으로 나타났다.

[0056] **시험예 2. 소음노출 후 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인 - 클릭(click) 자극음 사용**

[0057] 소음 노출 후 청력역치를 측정하여 소리의 유무에 대한 감각에 있어서 선모 추출물의 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다.

[0058] 청성유발전위(auditory brainstem response, ABR) 측정법은 소리자극이 청신경에서 전기적인 신호로 전달될 때, 상기 전기적인 에너지를 측정하여 소리에 대한 반응을 평가하는 방법이다. 소리가 외이와 중이 그리고 달팽이관을 거쳐 청신경에 도달했을 때의 반응은 외이, 중이, 달팽이관의 상태를 모두 반영하는 것으로 이는 뇌까지 소리 에너지가 도달하는 실제적인 소리 에너지를 반영하는 것이다. 청력역치라 함은 겨우 들을 수 있는 소리의 최

소 감각지점을 말하는 것으로 정상 마우스의 경우 평균적으로 20 dB 의 작은 소리에서도 반응이 관찰된다.

[0059] 실시예 1에서 제조한 선모 추출물 300 mg/kg 투여할 마우스와 미처리 대조군 마우스를 각각 8마리씩 두 그룹으로 나누어 평가하였다. 소음은 120 dB 4 KHz 순음으로 2시간 동안 노출시켰으며, 선모 추출물을 소음 노출 30분 전에 먹이고, 매일 같은 시간에 경구투여 했다. 청력역치는 소음 노출 후 1일째, 5일째, 그리고 7일째 평가하였다. 청성유발전위 검사를 위하여 케타민(4.57 mg/kg)과 실라진(0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37±0.5 ℃를 유지시키면서 평가하였다. 청성유발전위 검사시 자극음은 광대역 자극음인 클릭(click)음으로 90 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가했으며 반응이 나오는 가장 작은 소리를 역치로 하였다.

[0060] 도 2에서 확인되는 바와 같이, 소음 노출 후 24시간 후에 측정한 증가된 청력역치는 두 그룹 모두 비슷하였고, 대조군의 경우 7일 동안 비슷한 역치를 나타내어 영구적인 청력 손상이 있음을 나타내었다. 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 투약 5일 째 이후 청력역치가 유의미하게 감소하였다. 이러한 결과는 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 예방 및 치료에 효과가 있음을 보여주는 것으로 확인되었다.

[0061] **시험예 3. 소음노출 후 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인 - 3 kHz TB 자극음 사용**

[0062] 소음 노출 후 청력역치를 3 kHz 자극음으로 측정하여 선모 추출물의 청력 개선 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다.

[0063] 청성유발전위 검사시 자극음은 3 kHz tone burst로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 2와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0064] 도 3에서 확인되는 바와 같이, 대조군은 소음 노출 후 측정한 청력 역치가 약 18 dB 증가하였고, 7일 동안 비슷하거나 오히려 증가한 청력역치 증가를 나타내어 영구적인 청력손실을 나타내었다. 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 대조군과 비교하여 5일째부터 역치가 유의미하게 감소하는 것으로 나타나 7일째에는 소음 노출 전과 비슷한 수준으로 낮아졌다. 클릭 자극음을 사용했을 때의 검사 결과와 마찬가지로 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 청력역치가 개선 효과가 높게 나타나 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 예방 및 치료에 효과가 있음을 보여주는 것으로 확인되었다.

[0065] **시험예 4. 소음노출 후 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인 - 4 kHz TB 자극음 사용**

[0066] 소음 노출 후 청력역치를 4 kHz 자극음으로 측정하여 선모 추출물의 청력 개선 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다.

[0067] 청성유발전위 검사시 자극음은 소음노출 자극음과 동일한 4 kHz TB로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 2와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0068] 도 4에서 확인되는 바와 같이, 대조군은 소음 노출 후 측정한 청력 역치가 21 dB 증가하였고, 7일 동안 비슷하거나 오히려 증가한 청력역치 증가를 나타내어 영구적인 청력손실을 나타내었다. 선모 추출물(COR300) 투여 그룹의 경우 대조군과 비교하여 5일째부터 역치가 유의미하게 감소하는 것으로 나타나 7일째에는 투여 전보다 10 dB 감소하여, 대조군에 비해 유의미한 청력개선 효과를 가지는 것으로 나타났다. 클릭 자극음과 3 kHz TB 자극음을 사용했을 때의 검사 결과와 마찬가지로 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 청력역치가 개선 효과가 높게 나타나 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 예방 및 치료에 효과가 있음을 보여주는 것으로 확인되었다.

[0069] **시험예 5. 소음노출 후 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인 - 6 kHz TB 자극음 사용**

[0070] 소음 노출 후 청력역치를 6 kHz 자극음으로 측정하여 선모 추출물의 청력 개선 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다.

[0071] 청성유발전위 검사시 자극음은 소음노출 자극음과 근접한 주파수인 6 kHz TB로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 2와 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0072] 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 대조군은 소음 노출 후 측정한 청력 역치가 30 dB 증가하였고, 7일 동안 비슷하거나 오히려 증가한 청력역치 증가를 나타내어 영구적인 청력손실을 나타내었다. 선모 추출물(COR300) 투여 그룹의 경우 대조군과 비교하여 5일째부터 역치가 유의미하게 감소하는 것으로 나타나 7일째에는 투여 전보다 21 dB 감소하여, 대조군에 비해 유의미한 청력개선 효과가 나타났다. 클릭 자극음과 3과 4 kHz TB 자극음을 사용했을 때의 검사 결과와 마찬가지로 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 청력역치가 개선 효과가 높게

나타나 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 예방 및 치료에 효과가 있음을 보여주는 것으로 확인되었다.

[0073] **시험예 6. 소음노출 후 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인 - 8 kHz TB 자극음 사용**

[0074] 소음 노출 후 청력역치를 8 kHz 자극음으로 측정하여 선모 추출물의 청력 개선 효과를 확인하기 위해 청성유발전위를 이용한 청력역치 측정 실험을 수행하였다.

[0075] 청성유발전위 검사시 자극음은 8 kHz TB로 70 dB부터 점차적으로 5 dB씩 소리를 낮춰가며 평가한 것을 제외하고는 시험예 2와 동일하게 실험을 수행하였다.

[0076] 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[0077] 도 6에서 확인되는 바와 같이, 대조군은 소음 노출 후 측정한 청력 역치가 34 dB 증가하였고, 7일 동안 약간 감소하거나 비슷한 청력역치 증가를 나타내어 영구적인 청력손실을 나타내었다. 선모 추출물(COR300) 투여 그룹의 경우 대조군에 비해 5일째부터 역치가 유의미하게 감소하는 것으로 나타나 7일째에는 투여 전보다 25 dB 감소하여 대조군에 비해 청력개선 효과가 나타났다. 클릭 자극음과 3, 4 그리고 6 kHz TB 자극음을 사용했을 때의 검사 결과와 마찬가지로 선모 추출물(COR300)을 투여한 그룹의 경우 청력역치가 개선 효과가 높게 나타나 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 예방 및 치료에 효과가 있음을 보여주는 것으로 확인되었다.

[0078] **시험예 7. 소음노출 후 중기반응 잠복기 분석을 통한 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인**

[0079] 본 시험은 소음 노출 후 전기생리학적 평가 시 중기반응 검사 결과에서 Pa 의 절대 잠복기(absolute latency)를 측정하여 선모 추출물의 소음성 난청 치료 효과를 확인하기 위해 수행하였다.

[0080] 중기반응(Auditory Middle Latency Response, AMLR) 검사는 소리자극 후 20~30 ms 사이에 나타나는 반응으로 positive 반응의 꼭지점을 Pa라 명하고, 반응전 negative 지점은 Na라 명한다. 청력 손상이 있는 경우 Pa 반응이 나타나는 잠복기가 증가하고 Na-Pa 사이의 진폭이 낮아지는 경향을 보인다. 중기반응은 청각영역의 중뇌 근처로써 청각의 중추기능을 평가하는 방법이다.

[0081] 실시예 1에서 제조한 선모 추출물 300 mg/kg 투여할 마우스와 미처리 대조군 마우스를 각각 8마리씩 두 그룹으로 나누어 평가하였다. 소음은 120 dB 4 KHz 순음으로 2시간 동안 노출시켰으며, 선모 추출물을 소음 노출 30분 전에 먹이고, 매일 같은 시간에 경구투여 했다. 중기반응 검사는 소음 노출 후 1일째, 5일째, 그리고 7일째 평가하였다. 중기반응 검사를 위하여 케타민(4.57 mg/kg)과 실라진(0.43 mg/kg)을 마우스에게 근육 주사하여 마취시킨 뒤 체온 37±0.5 ℃를 유지시키면서 평가하였다. 중기반응 검사시 자극음은 클릭(click)으로 90 dB에서 Pa 잠복기와 Na-Pa 진폭을 평가하였다.

[0082] 도 7에서 확인되는 바와 같이, 대조군(control)은 소음 노출 후 잠복기는 소음노출 전보다 늦게 나타나 소음으로 인한 손상이 있음을 확인하였고, 선모 추출물(COR300) 투여 그룹은 대조군보다는 잠복기가 짧게 나타났다. 5일째에는 선모 추출물(COR300) 투여그룹의 잠복기가 정상군과 비슷하게 나타나 청력 손상으로 인한 잠복기 증가에 개선효과가 나타났다. 잠복기는 전기적 에너지가 청신경에 전달되는 시간을 반영하는 것으로 청력이 손실되거나 청신경에 손상이 있는 경우 잠복기는 길어지게 된다. 본 시험 결과는 소음노출 후 7일 동안의 잠복기의 변화를 보았을 때 선모 추출물(COR300)의 소음성 난청 치료 효과가 있음을 보여주는 결과이다.

[0083] **시험예 8. 소음노출 후 중기반응 진폭 분석을 통한 선모 추출물의 청력 개선 효과 확인**

[0084] 본 시험은 소음 노출 후 전기생리학적 평가 시 중기반응 검사 결과에서 Na-Pa의 진폭(amplitude)을 측정하여 선모 추출물의 소음성 난청 치료 효과를 7일간 비교하기 위해 수행하였다.

[0085] 청성중기반응 검사시 Na-Pa의 진폭을 분석한 것을 제외하고는 시험예 7과 동일하게 실험을 수행하였다. 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0086] 도 8에서 확인되는 바와 같이, 대조군(control)은 소음 노출 후 진폭이 낮아져 소음으로 인한 손상이 있음을 확인하였고, 선모 추출물(COR300) 투여 그룹은 대조군보다 낮은 진폭 감소를 나타냈으며 그 후 7일간 유지하였다. 본 시험 결과는 소음노출 후 7일 동안의 진폭의 변화를 보았을 때 선모 추출물(COR300)이 소음성 난청 치료 효과가 있음을 보여주는 결과이다

[0087] 상술한 바와 같이, 선모 추출물은 소음성 난청 등의 난청으로 인한 유모세포의 손상을 보호하고, 청신경에서 측정되는 청력역치를 감소시켜 난청의 예방과 치료에 유용하다. 따라서, 선모 추출물은 감각신경성 난청의 예방 및 치료를 위한 용도로 사용될 수 있다.

[0088] **[제제예]**

[0089] 실시예 1에서 제조한 선모 추출물을 사용하여 아래와 같은 제형을 제조하였다. 그러나, 하기 제제예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 내용이 제한되는 것은 아니다.

[0090] **제제예 1. 정제의 제조**

[0091] 선모 추출물.....200 mg

[0092] 유당 .....100 mg

[0093] 전분 .....100 mg

[0094] 스테아린산 마그네슘 .....적량

[0095] 통상의 정제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 타정하여 정제를 제조하였다.

[0096] **제제예 2. 액제의 제조**

[0097] 선모 추출물..... .....1000 mg

[0098] CMC-Na..... .....20 g

[0099] 이성화당.....20 g

[0100] 레몬향..... .....적량

[0101] 정제수를 가하여 전체 1000 ㎖로 맞추었다. 통상의 액제의 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 갈색병에 충전하고 멸균시켜 액제를 제조하였다.

[0102] **제제예 3. 캡슐제의 제조**

[0103] 선모 추출물 .....300 mg

[0104] 결정성 셀룰로오스.....3 mg

[0105] 락토오스.....14.8 mg

[0106] 마그네슘 스테아레이트.....0.2 mg

[0107] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0108] **제제예 4. 주사제의 제조**

[0109] 선모 추출물.....300 mg

[0110] 만니톨.....180 mg

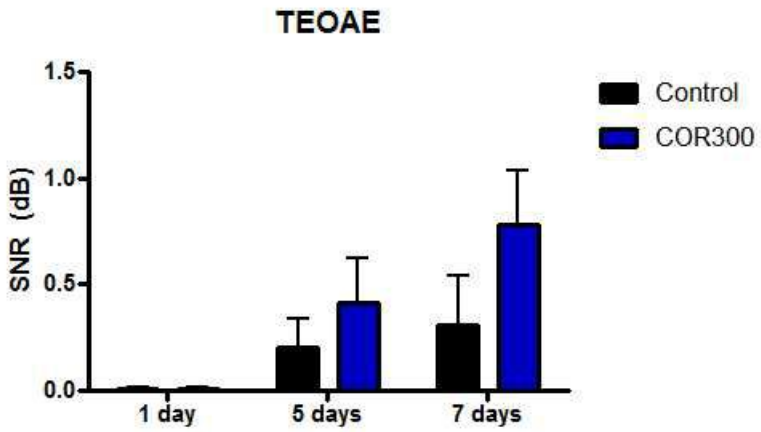
[0111] 주사용 멸균 증류수.....2974 mg

[0112] $Na_2HPO_412H_2O$.....26 mg

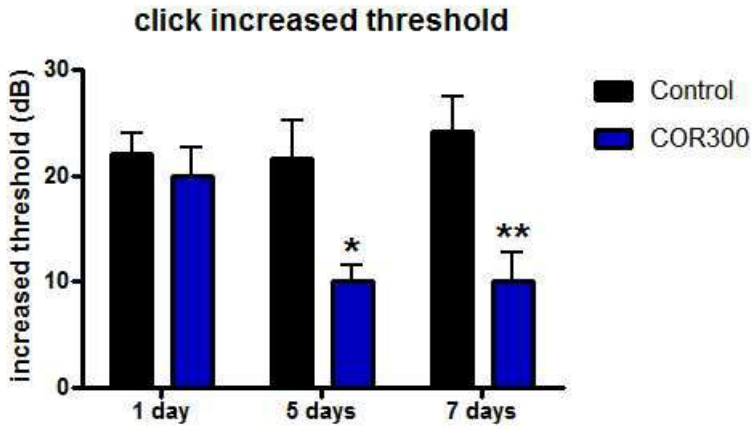
[0113] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

도면

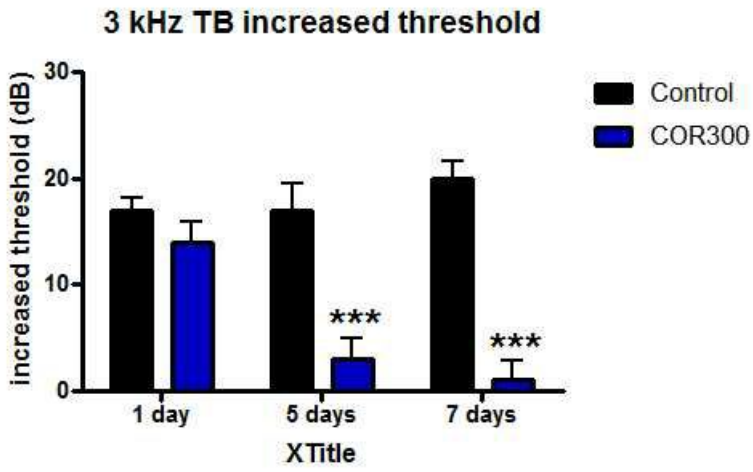
도면1



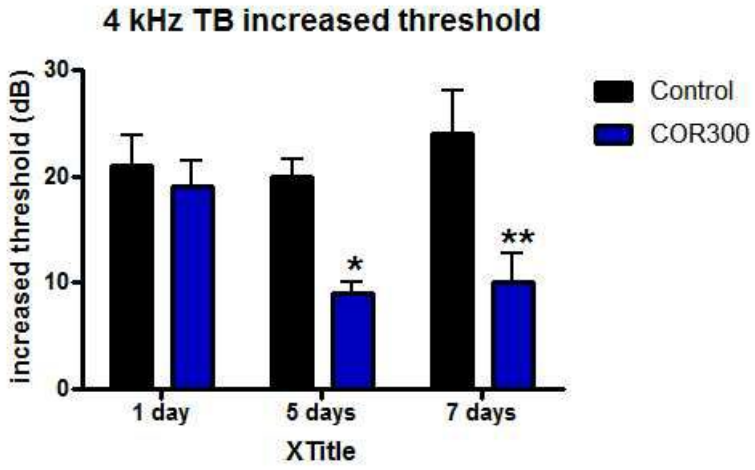
도면2



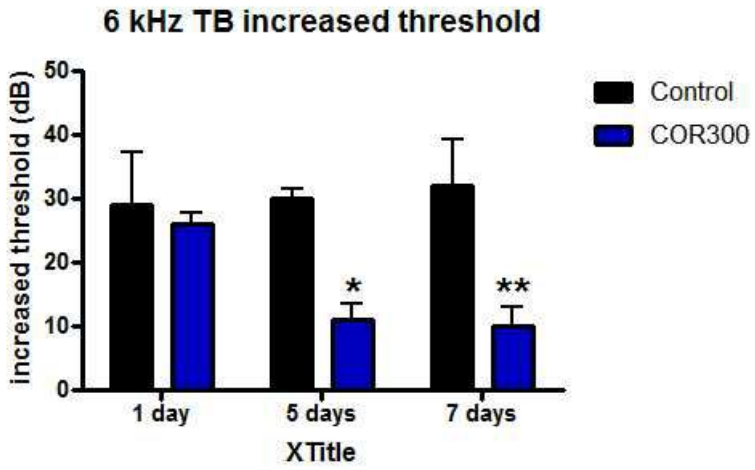
도면3



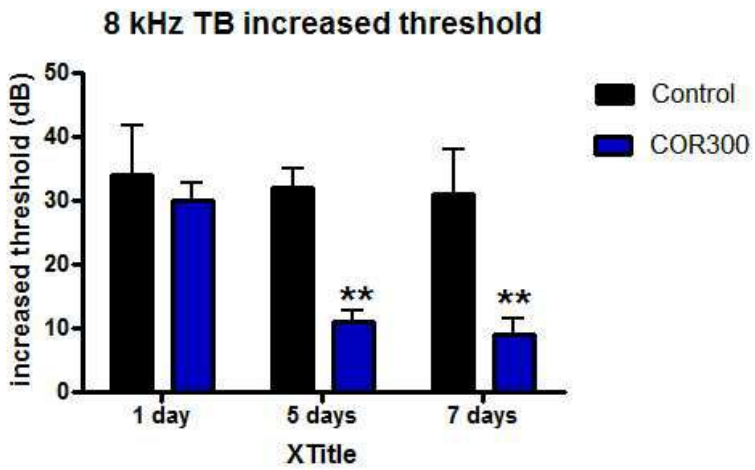
도면4


4 kHz TB increased threshold
increased threshold (dB)
30
20
10
0
*
**
1 day
5 days
7 days
XTitle
Control
COR300

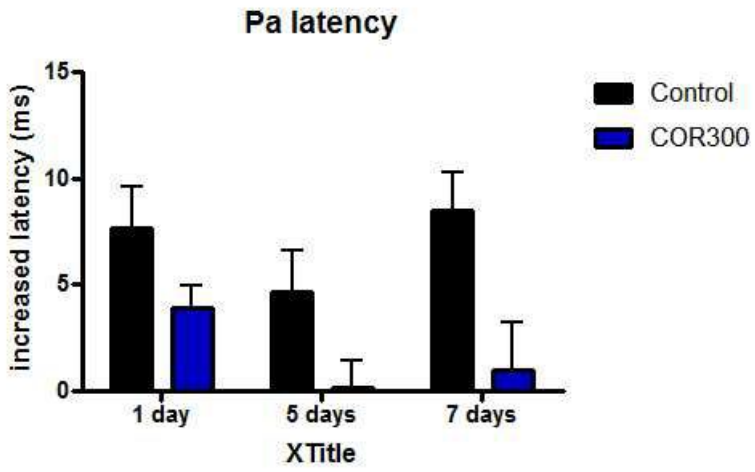
도면5


6 kHz TB increased threshold
increased threshold (dB)
50
40
30
20
10
0
*
**
1 day
5 days
7 days
XTitle
Control
COR300

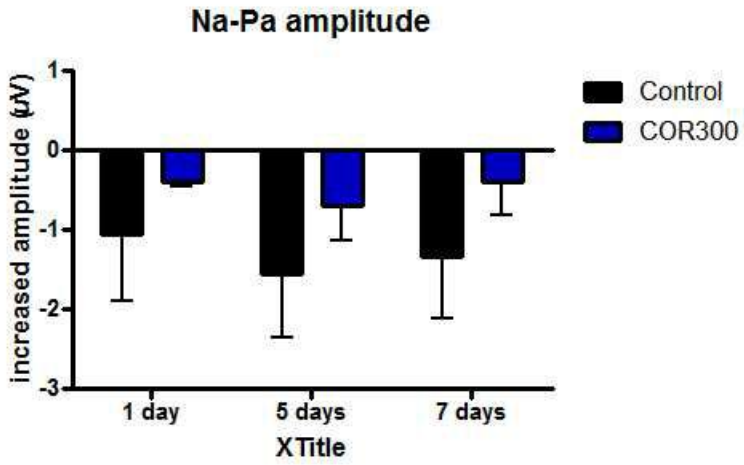
도면6


8 kHz TB increased threshold
increased threshold (dB)
50
40
30
20
10
0
**
**
1 day
5 days
7 days
XTitle
Control
COR300

도면7


Pa latency
increased latency (ms)
15
10
5
0
1 day
5 days
7 days
XTitle
Control
COR300

도면8


Na-Pa amplitude
increased amplitude (μV)
1
0
-1
-2
-3
1 day
5 days
7 days
XTitle
Control
COR300