



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0012650
(43) 공개일자 2019년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/232 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/232 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2017-0095952
(22) 출원일자 2017년07월28일
심사청구일자 2017년07월28일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
설근희
서울특별시 동대문구 고산자로 534, 108동 1003호 (제기동, 한신아파트)
신유경
서울특별시 성북구 개운사2길 17, 208호 (안암동5가)
(74) 대리인
이처영, 장제환

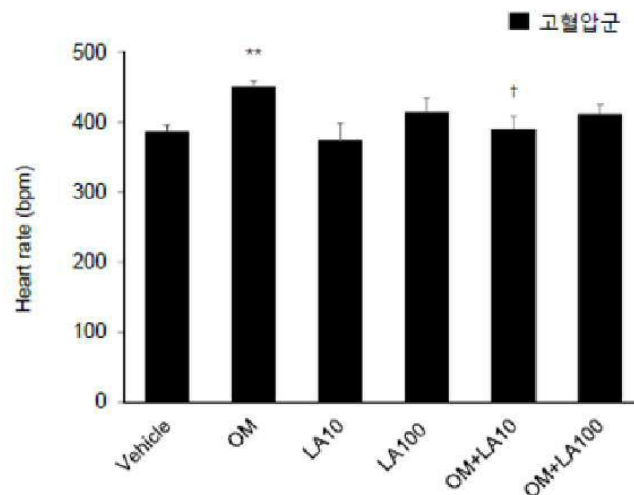
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 리나릴 아세테이트를 포함하는 올메사탄으로 유발된 빈맥의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 리나릴 아세테이트(linalyl acetate)를 포함하는 올메사탄(olmesartan)에 의해 유발된 빈맥(tachycardia)의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 올메사탄 부작용인 심박수 증가의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있는 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트를 포함하는 조성물은 올메사탄에 의해 유발된 빈맥을 예방 또는 정상화시키는 효과가 우수하므로, 항고혈압제인 올메사탄 부작용인 심박수 증가의 예방, 경감, 또는 치료를 위한 의약품 또는 건강기능성 식품의 개발에 유용하다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/326 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016931081

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공학개인지초연구지원-기본연구

연구과제명 방향성 천연물의 저산소성 뇌혈관 손상 제어 기전 규명

기 여 율 1/1

주관기관 고려대학교 산학협력단

연구기간 2016.11.01 ~ 2017.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan, OM)에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 올메사탄에 의해 유발되는 부작용은 심박수 증가 또는 빈맥인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan, OM)에 의해 유발된 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan, OM)에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 건강기능성 식품.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 올메사탄에 의해 유발되는 부작용은 심박수 증가 또는 빈맥인 것을 특징으로 하는 건강기능성 식품.

청구항 6

리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan, OM)에 의해 유발된 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 리나릴 아세테이트(linalyl acetate)를 포함하는 올메사탄(olmesartan)에 의해 유발된 빈맥(tachycardia)의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 올메사탄 부작용인 심박수 증가의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있는 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 고혈압(hypertension)이란 일반적으로 수축기 혈압이 140mmHg, 이완기 혈압이 90mmHg 이상일 때를 말한다. 고혈

압의 장기화는 뇌졸중, 관상동맥 질환, 말초혈관 질환, 울혈성 심부전 등으로 대표되는 심혈관계 질환과, 만성 신장질환, 고혈압성 망막병증 등의 합병증과 관련된다. 전 세계적으로 심혈관계 질환에 의한 사망자가 2013년 연간 1,730만명 이상에 달하였고(Roth *et al.*, *N Engl J Med.* 372:1333-1341, 2015), 심혈관계 질환으로 인한 사망을 원인별로 나누어 살펴보면 고혈압이 9.0%로 3순위로 보고되고 있으므로(Mozaffarian *et al.*, *Circulation.* 133(4):e38-360, 2016) 철저한 혈압 조절이 중요하다고 여겨진다. 고혈압의 비약물적 치료로는 식이요법, 운동, 체중조절 등이 있는데, 비약물적 치료로 개선되지 않을 경우 약물치료를 시작하게 된다. 현재 혈압을 조절하는 다양한 경구 치료제가 개발되어 있으며 대표적으로 이노제, 베타차단제, 칼슘채널길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 알파차단제 등이 있다.

[0004] 안지오텐신 II 수용체 차단제는 안지오텐신 II 의 수용체에 길항하여 안지오텐신 II의 혈압 상승효과를 차단하여 혈압, 수분, 전해질 조절에 중요한 역할을 하는 약물이다. 그 중 올메사탄(olmesartan, OM)은 수축기 혈압 또는 이완기 혈압을 낮추는데 있어서 캡토프릴(captopril), 로자탄(losartan), 발살탄(valsartan), 이베살탄(irbesartan) 보다 효과적이라는 것이 여러 연구에서 증명되어 그 효과가 확인되었지만(Norwood *et al.*, *Drug forecast.* 27(12):611-618, 2002). 올메사탄(olmesartan, OM) 약품 정보에 따르면 발생률 1~10%의 부작용으로 어지러움, 두통, 설사, 고혈당 등이 보고되어 있다. 심박수 증가 현상, 빈맥(tachycardia)은 발생률 0.1~1%로 흔하지는 않은 부작용이지만 심계항진으로 인한 불편감 및 불안감을 일으킬뿐만 아니라, 지나친 심박수 증가는 혈압을 감소시키며 현기증을 동반할 우려가 있어 이러한 부작용을 줄일 수 있는 천연물체제를 포함한 항고혈압제의 개발이 절실한 실정이다.

[0005] 리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)는 많은 에센셜 오일, 특히 버가못(Bergamot, Citrus bergamia Risso), 클라리세이지(Clary sage, Salvia sclarea), 네롤리(Neroli, Citrus aurantium L. var. amara), 라벤더(Lavender, Lavandula angustifolia) 오일에 다량 포함되어 있는 무색의 방향성 향료로서 세포, 동물, 인체를 대상으로 한 연구에서 다양한 효과가 입증되었다. 리나릴 아세테이트는 흑색종 세포에서 티로시나아제(tyrosinase)의 활성을 억제하여 멜라닌 세포 자극 호르몬에 의한 멜라닌 생성을 감소시켰고(Peng *et al.*, *PLoS ONE.* 9(4):e95186, 2014), 흰쥐에게 리나릴 아세테이트를 주사한 후, 카라기닌(carrageenin)으로 뒷발에 부종을 유발했을 때 부종의 부피가 감소함으로써 항염증 효과를 보였으며(Peana *et al.*, *Phytomedicine.* 9(8):721-726, 2002), 대장직장암 수술 후 유치 도뇨를 제거한 환자에서 리나릴 아세테이트의 흡입은 통증 정도와 잔뇨감을 유의미하게 감소시켰다(So Hyun Yu and Geun Hee Seol., *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* vol. 2017, Article ID 3954181, 2017). 또한 급성으로 니코틴에 노출 시킨 흰쥐 실험에서 리나릴 아세테이트는 니코틴 노출로 인한 심박수 감소를 정상 수준으로 회복시킴으로써 리나릴 아세테이트가 자율신경계 균형에 긍정적인 영향을 미칠 수 있음을 암시하였으나(Kim *et al.*, *Environmental Health and Preventive Medicine.* 22(1):42-48, 2017), 항고혈압제의 부작용으로 인하여 비정상적으로 증가된 심박수의 예방 또는 치료와의 연관성은 아직까지 알려진 바가 없다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 기존 항고혈압 약물들의 한계점을 극복하고, 부작용을 줄일 수 있는 새로운 제제를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과, 리나릴 아세테이트가 올메사탄의 부작용인 심박수 증가 현상 및 빈맥을 억제하는 효능이 뛰어나다는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan, OM)에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 약학 조성물 및 건강기능성 식품을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 리나릴 아세테이트(linalyl acetate)를 유효성분으로 포함하는 올메사탄(olmesartan)에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [0012] 본 발명은 또한, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 올메사탄에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 건강기능성 식품을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 또한, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.

발명의 효과

- [0015] 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트(linalyl acetate)를 포함하는 조성물은 올메사탄(olmesartan)에 의해 유발된 빈맥을 예방 또는 정상화시키는 효과가 우수하므로, 항고혈압제인 올메사탄 부작용인 심박수 증가의 예방, 경감, 또는 치료를 위한 의약품 또는 건강기능성 식품의 개발에 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 흰쥐 고혈압 모델 완성 후 정상혈압군과 고혈압군간의 심박수를 비교한 그래프이다. (Normotension: 정상혈압군, Hypertension: 고혈압군)

도 2는 고혈압군에서 올메사탄(olmesartan, OM) 복용 또는 리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA) 주사에 따른 심박수를 비교한 그래프이다. (Vehicle: 고혈압 대조군, OM: 올메사탄 10mg/kg 복용군, LA10: 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군, LA100: 리나릴 아세테이트 100mg/kg 주사군, OM+LA10: 올메사탄 10mg/kg 복용 및 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군, OM+LA100: 올메사탄 10mg/kg 복용 및 리나릴 아세테이트 100mg/kg 주사군)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [0020] 본 발명에서는 고혈압 흰쥐 모델을 완성한 후, 항고혈압제인 올메사탄(olmesartan)에 의해 유발되는 심박수 증가를 확인하고, 리나릴 아세테이트(linalyl acetate)가 이러한 올메사탄 부작용인 심박수 증가 또는 빈맥을 경감시키는데 효과가 우수하다는 사실을 확인하였다.
- [0021] 따라서, 본 발명은 일 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 올메사탄에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명에 있어서, 상기 올메사탄에 의해 유발되는 부작용은 심박수 증가 또는 빈맥인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0023] 본 발명은 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 본 명세서에서, “부작용”이란 약물의 주용도 작용 이외에 나타나는 약효 전체 또는 좁은 뜻으로는 약물 유해 반응을 의미한다.
- [0025] 본 명세서에서 용어, “예방”이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 올메사탄 부작용인 심박수 증가를 억제하거나 지연을 포함하는 의미이다.
- [0026] 본 명세서에서 용어, “치료”란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 올메사탄 부작용인 심박수 증가가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 포함하는 의미이다.
- [0027] 본 명세서에서, “심박수”란 심장이 1분 동안 박동하는 횟수를 의미하며, 보통은 맥박수와 같다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에서는, 리나릴 아세테이트가 항고혈압제인 올메사탄의 부작용으로 나타나는 심박수 증가에 미치는 효과를 평가하기 위하여 고혈압 대조군에 1주간 매일 올메사탄 10mg/kg 경구 복용 또는 리나릴 아세테이트 10mg/kg, 100mg/kg 농도로 복강 주사 처치 후 심박수를 측정하였다. 그 결과, 리나릴 아세테이트를 처치한

경우 심박수가 유의적으로 감소된 것을 확인하였다.

- [0029] 따라서, 상기 결과들로 비추어 볼 때, 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 조성물은 올메사탄 부작용인 심박수 증가의 예방 또는 치료에 유용한 의약품과, 예방 또는 개선용 건강기능 식품 조성물로 사용될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다. "제약상(약학적으로) 허용되는 담체"는 제제를 제제화하거나 또는 안정화시키는 것을 돕기 위해서 활성 성분에 추가될 수 있는 물질이고, 환자에게 유의한 해로운 독성 효과를 야기하지 않는다.
- [0031] 상기 담체는 환자를 자극하지 않고 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 말한다. 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용되는 약학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 다른 담체는 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (E. W. Martin)]에 기재되어 있다.
- [0032] 제약상 허용되는 담체는 멸균 주사가 가능한 용액제 또는 분산액제를 즉각 투여용(extemporaneous)으로 제조하기 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 공지되어 있다. 조성물은 바람직하게는 비경구 주사용으로 제제화된다. 조성물은 용액제, 마이크로에멀전제, 리포솜제, 또는 높은 약물 농도에 적합한 기타 주문된 구조물로서 제제화될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이것들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 일부 경우에, 조성물 중에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 에컨대 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨을 포함시킬 수 있다. 멸균 주사가 가능한 용액제는 필요한 양의 리나릴 아세테이트를 필요에 따라 상기 기재된 성분들 중 1 종 또는 이것들의 조합물과 함께 적절한 용매 중에 혼합시킨 후에 멸균 마이크로여과를 수행하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액제는 활성 화합물을 기본적인 분산 매질 및 상기 기재된 것들로부터의 기타 필요한 성분을 함유하는 멸균 비히클로 혼합시켜 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액제를 제조하기 위한 멸균 분말의 경우, 일부 제조 방법은 활성 성분 및 임의의 첨가의 원하는 성분의 분말을 이것의 미리 멸균-여과시킨 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 냉동-건조(동결건조)이다.
- [0033] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propyleneglycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0035] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 올메사탄에 의해 유발된 부작용의 완화 또는 억제용 건강기능성 식품에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명에 있어서, 상기 올메사탄에 의해 유발되는 부작용은 심박수 증가 또는 빈맥인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0037] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 개선용 약학 건강기능성 식품에 관한 것이다.
- [0038] 본 명세서에서 용어, "개선"이란 증상의 예방, 개선, 치료 또는 이러한 증상의 발현 지연을 포함하는 의미이

다.

- [0039] 본 명세서에서 용어, “기능성 식품”은 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.
- [0040] 본 발명의 건강식품을 상기 리나릴 아세테이트를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0041] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0042] 본 발명에 따른 리나릴 아세테이트는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로 건강식품 중의 상기 리나릴 아세테이트의 양은 전체 식품중량의 0.01 내지 15중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100ml를 기준으로 0.02 내지 5g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 리나릴 아세테이트를 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연향미제(타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0044] 상기 외에 본 발명의 식품은 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증정제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0045] 그 밖에 본 발명의 리나릴 아세테이트는 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 리나릴 아세테이트 100중량부에 대하여 0~약 20중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0047] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 올메사탄에 의해 유발된 부작용의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0048] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 올메사탄에 의해 유발된 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0049] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 올메사탄에 의해 유발된 부작용의 예방 또는 치료에 사용하는 용도를 제공한다.
- [0050] 본 발명은 또 다른 관점에서, 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 올메사탄에 의해 유발된 심박수 증가 또는 빈맥의 예방 또는 치료에 사용하는 용도를 제공한다.
- [0051] 본 명세서에서 용어, “투여”는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명 조성물의 제공을 포함하는 의미이다.
- [0052] 본 발명에 있어서, 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다.
- [0053] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여 시 피부 외용 또는 복강내 주사, 직장내

주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입 방식을 선택하는 것이 바람직하며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 상기 조성물은 1일 0.0001~100mg/kg으로, 바람직하게는 0.001~10mg/kg으로 투여하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0055] 본 발명에 따른 조성물은 천연물인 리나릴 아세테이트를 유효성분으로 포함함으로써, 생체 친화적이며 우수한 안정성을 보인다는 장점이 있어, 올메사탄 부작용인 심박수 증가 및 빈맥의 안전한 치료제 개발에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[실시예]

[0058] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실시예 1: 고혈압 흰쥐 모델 완성 후 심박수 측정

[0061] 흰쥐에서 고혈압을 유도하기 위하여 기존에 알려져 있는 만성 스트레스와 니코틴에 의한 고혈압 흰쥐 모델을 사용하였다(강푸름, 고혈압 흰쥐에서 *Citrus aurantium* L. var. *amara*가 혈압 및 혈관긴장도에 미치는 효과, 고려대학교 간호대학 박사학위논문, 2017).

[0062] 먼저 4주령의 수컷 흰쥐를 무작위로 정상혈압군과 고혈압군으로 나누었다. 고혈압군에는 매일 두 시간씩 3주간 만성 부동 스트레스를 주며, 니코틴 0.8mg/kg를 복강 주사하였고, 22일째에는 니코틴 3mg/kg를 복강 주사하였다. 정상혈압군은 스트레스 대신 휴식을 취하게 하였고, 니코틴과 같은 부피의 생리식염수를 복강 주사하였다. 주사 30분 후 심박수는 귀꼬리를 이용하여 비침습적으로 측정하였다(CODA HT-4, Kent Scientific Corporation, Torrington, Connecticut, USA).

[0063] 그 결과, 실험 22일째 생리식염수 또는 고농도 니코틴을 주사한 후 정상혈압군과 고혈압군 사이의 심박수에는 차이가 없음을 확인하였다 (도 1).

실시예 2: 리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)에 의한 올메사탄(olmesartan, OM) 부작용의 예방 또는 치료 효과

[0066] 리나릴 아세테이트(linalyl acetate, LA)가 올메사탄(olmesartan, OM) 부작용인 심박수 증가에 미치는 효과를 평가하기 위하여, 고혈압 흰쥐 모델 완성 후 1주간 매일 올메사탄 10mg/kg 경구 복용 또는 리나릴 아세테이트 10mg/kg, 100mg/kg 농도로 복강 주사를 시행하였다. 심박수 측정은 실시예 1과 마찬가지로 주사 30분 후 시행하였다. 실시예 1에서의 고혈압군 36마리는 무작위로 고혈압 대조군, 올메사탄 10mg/kg 복용군, 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군, 리나릴 아세테이트 100mg/kg 주사군, 올메사탄 10mg/kg 복용 및 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군, 올메사탄 10mg/kg 복용 및 리나릴 아세테이트 100mg/kg 주사군으로 각 군당 5~8마리씩 배정하였다.

[0067] 그 결과, 올메사탄 10mg/kg 복용군에서 고혈압 대조군에 비하여 통계적으로 유의미한 심박수 증가가 확인되었다($p=0.005$). 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군, 리나릴 아세테이트 100mg/kg 주사군에서는 이러한 심박수 증가가 확인되지 않았다. 특히, 올메사탄 10mg/kg 복용 및 리나릴 아세테이트 10mg/kg 주사군에서는 올메사탄 10mg/kg 단독 복용군에 비하여 통계적으로 유의미한 심박수 감소가 확인되었다($p=0.013$)(도 2).

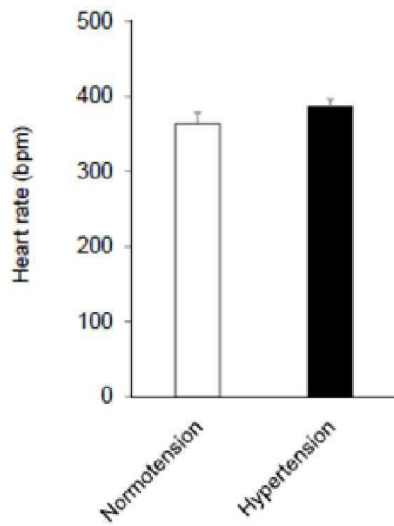
[0068] 상기 실험 결과로부터 리나릴 아세테이트는 올메사탄의 부작용인 심박수 증가를 예방 및 치료하는 데에 탁월한 효과를 가지고 있음을 확인하였다.

[0070] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이

러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2

