(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0109733
(43) 공개일자 2021년09월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7048 (2006.01) *A23L 33/125* (2016.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7048 (2013.01)
A23L 33/125 (2020.05)
(21) 출원번호 10-2020-0024697
(22) 출원일자 2020년02월28일
심사청구일자 2020년02월28일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김영호
대전광역시 유성구 봉명로 48, 801동 302호(원신흥동, 인스빌리베라)
강종성
대전광역시 유성구 어은로 57, 118동 801호(어은동, 한빛아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 초석잠으로부터 분리된 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 뇌세포보호 효과가 우수하여 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/28 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
(72) 발명자
조정원
세종특별자치시 시청대로 236, 316동 1101호(소담동, 새샘마을3단지)
양서영
대전광역시 유성구 대학로 45, 705호(봉명동, 스카이뷰로드)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2019BG038010115
부처명	한국연구재단
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	[LINC+] 산학공동기술개발사업
연구과제명	[산학공동] 인지기능개선 건강기능식품개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	충남대학교 산학협력단
연구기간	2019.06.17 ~ 2019.12.20

명 세 서

청구범위

청구항 1

로가닉산을 유효성분으로 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 인지장애 관련 질환은 학습장애, 기억력 장애, 건망증, 경도인지장애 및 신경퇴행성 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 근위축성 축삭경화증 및 크로이츠펠트-야콥병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

로가닉산을 유효성분으로 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 인지장애 관련 질환은 학습장애, 기억력 장애, 건망증, 경도인지장애 및 신경퇴행성 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 근위축성 축삭경화증 및 크로이츠펠트-야콥병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 뇌는 신경세포가 하나의 큰 덩어리를 이루고 있는 모든 동물의 신경계 최고 중추 기관으로서, 운동기능, 감각정보 처리 기능, 언어 기능, 학습과 기억 기능, 항상성 유지 및 호르몬 분비에 관련한다. 뇌 기능에 이상이 생겨 뇌에서 발생하는 질환으로는 인지장애(cognitive impairment)가 있으며, 주의력 감소, 학습능력의 감소, 기억력 감퇴, 감각인지기능(perception)의 장애 등을 나타낸다.

[0003] 신경퇴행성 질환(neurodegenerative disease)은 나이가 들어감에 따라 발생하는 뇌질환으로 환경적, 유전적 요인의 누적으로 인하여 발병하는 것으로 알려져 있다. 중추 신경계의 신경세포에 점진적이고 꾸준한 사멸로 인한 퇴행성 변화가 나타나면서 여러 가지 증상을 유발하는 질환을 통칭하며, 세포손상과 기억장애를 포함하는 신경구조와 기능의 손실이 특징적이다. 대표적인 예로는, 알츠하이머병(alzheimer's disease), 파킨슨병(parkinson's disease), 헌팅턴병(huntington's disease), 근위축성 축삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis) 등을 들 수 있다.

[0004] 글루타메이트(glutamate)는 중추 신경계에서 신경성 세포 손실을 야기하는 것으로 알려져 있으며, 발작, 알츠하

이머병, 파킨슨병, 허혈 및 척수 외상(ischemia and spinal cord trauma) 등의 신경계 질환에 관여될 수 있다. 이와 관련하여, 알츠하이머병 치료제 중 메만틴(memantine)은 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트를 차단하는 것으로, 글루타메이트는 뇌의 신경을 과도하게 자극하여 뇌신경세포 내의 지나친 칼슘 유입을 초래해 뇌신경의 손상, 사멸을 일으키는데, 메만틴은 이를 방지하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이러한 화학약제 및 천연 조성물이 시중에 나와 있음에도 불구하고, 아직은 효능이 확실한 우수한 제제가 개발되지 못하고 있는 실정이며, 또한, 시판중인 약제들은 간독성, 불면증, 고혈압, 구토 등의 많은 부작용을 유발하고 있다. 따라서, 다양한 원인에 의해 나타나는 인지장애 관련 질환 및 신경퇴행성 질환에 있어서, 뇌세포 파괴와 노화를 지연시켜 뇌세포를 보호하고 인지기능을 회복시키며 부작용이 적고 질환의 진행 과정을 막아 줄 수 있는 치료제의 개발이 시급한 과제가 되고 있다.

[0005] 한편, 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물과 관련된 종래 선행문헌으로서, 한국등록특허 제10-2064610호에는 초석잠 소재 및 흑삼 소재를 유효성분으로 함유하는 인지능 개선용 조성물이 개시되었으며, 한국등록특허 제10-0890179호에는 현삼 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 장애 관련질환의 예방 및 치료용 조성물이 개시되었고, 한국공개특허 제10-2020-0000048호에는 체불라닌을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물이 개시된 바 있다. 그러나 본 발명과 같이 로가닉산의 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료 효과를 확인한 이전 보고는 없다.

[0006] 이에 따라 본 발명자들은 초석잠의 성분을 연구하는 과정에서, 특히 로가닉산의 뇌신경세포 보호효과가 우수함을 확인함으로써 본 발명을 완성할 수 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2064610호, 초석잠 소재 및 흑삼 소재를 유효성분으로 함유하는 인지능 개선용 조성물, 2020년 01월 03일, 등록.

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-0890179호, 현삼 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 장애 관련질환의 예방 및 치료용 조성물, 2009년 03월 17일, 등록.

(특허문헌 0003) 한국공개특허 제10-2020-0000048호, 체불라닌을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물, 2020년 01월 02일, 공개.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 초석잠(*Stachys sieboldii*)으로부터 분리된 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0010] 상기 화합물은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 따라 합성하는 것도 가능하며 약학적으로 허용 가능한 염으로 제조될 수도 있으나, 바람직하게는 초석잠(*Stachys sieboldii*) 추출물로부터 크로마토그래피로 분획하여 얻는다.

[0011] 상기 초석잠은 꿀풀과(Labiatae) 석잠풀속(Stachys Linne)의 석잠풀(*Stachys sieboldii* Miq)이 기원식물로, 뿌리 모양이 골뱅이 모양을 닮았다고 하여 골뱅이형 초석잠이라고 불리운다. 꿀풀과 석잠풀속의 식물은 우리나라에서는 우단석잠풀(*S. oblongifolia* Benth.), 석잠풀(*S. sieboldii* Miq), 개석잠풀(*S. japonica* var. hispidula (Hara), 털석잠풀(*S.japonica* var. villosa (Kudo) Ohwi) 등이 포함된다.

[0012] 상기 초석잠 추출물은 초석잠을 물, C1 내지 C4 알코올 또는 이들의 혼합 용매로 추출한 것이며, 상기 C1 내지 C4의 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 및 이소부탄올로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는 초석잠을 알코올 또는 알코올 수용액으로 추출하고 농축 및 물에 현탁한 다음 에틸아

세테이트, n-부탄올, n-헥산으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 용매로 분획한 분획물을 사용한다.

[0013] 추출시 사용되는 물, C1 내지 C4의 알코올 또는 이들의 혼합용액은 사용되는 초석잠 중량 대비 1~100배 부피를 사용할 수 있으며 상기 과정을 1~5회 반복하는 것도 가능하다.

[0014] 상기 추출물의 추출시간은 특별히 제한되는 것은 아니나, 10분 내지 1일 이내에 추출하는 것이 바람직하고, 추출방법은 통상적으로 사용되는 모든 추출방법, 예컨대, 가압 추출, 침지(냉침, 온침), 초음파 추출, 환류 추출법 등을 사용할 수 있으며, 추출용 기기로는 통상의 추출기기, 초음파분쇄추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다.

[0015] 또한, 상기 추출물은 상기 추출 과정으로부터 얻은 추출액, 상기 추출액의 희석액이나 농축액, 상기 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 상기 추출액의 조정제물이나 정제물, 또는 이들의 혼합물 등, 추출액 자체 및 추출액을 이용하여 형성 가능한 모든 제형의 추출물을 포함한다.

[0016] 상기 크로마토그래피는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography), 세파덱스 LH-20 컬럼 크로마토그래피(sephadex LH-20 column chromatography), RP-18 컬럼 크로마토그래피(RP-18 column chromatography), 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography, TLC), 중압 액체 크로마토그래피(medium pressure liquid chromatography) 및 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC) 등을 사용할 수 있고 특별히 이에 제한되지 않는다.

[0017] 상기 인지장애 관련 질환은 기억력, 공간지각력, 판단력, 집행기능, 언어능력 등의 기능 저하로부터 발생되는 질환을 의미하는 것으로, 바람직하게는 학습장애, 기억력 장애, 건망증, 경도인지장애 또는 신경퇴행성 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 질환이고, 상기 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 근위축성 축삭경화증 및 크로이츠펠트-야콥병으로 이루어진 군에서 선택되는 질환이다. 그러나 특별히 이에 제한되지 않고 다양한 원인에 기인한 인지장애 관련 질환이라면 모두 포함될 수 있다.

[0018] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화될 수 있다. "약학적으로 허용 가능"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0019] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로즈, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아라비아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 미결정셀룰로오스, 수크로스 또는 락토오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아르산마그네슘, 탈크 같은 활택제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 유동파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0020] 본 발명에 개시된 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특

정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01㎎/㎏/일 내지 대략 2000㎎/㎏/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1㎎/㎏/일 내지 500㎎/㎏/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0021] 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

[0022] 상기 건강기능식품은 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 또는 가공한 식품을 지칭하는 것으로, 예를 들어 건강보조식품, 기능성 식품, 영양제, 보조제 등을 모두 포함한다.

[0023] 상기 로가닉산은 전체 건강기능식품 총 중량에 대하여 바람직하게는 0.001중량% 내지 50중량%, 더 바람직하게는 0.001중량% 내지 30중량%, 가장 바람직하게는 0.001중량% 내지 10중량%로 하여 첨가될 수 있다.

[0024] 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 및 액제 등의 형태를 포함하며, 본 발명 로가닉산을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다.

발명의 효과

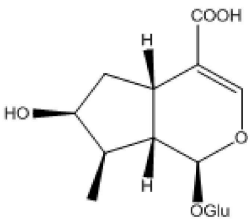
[0025] 본 발명은 초석잠으로부터 분리된 로가닉산을 포함하는 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 뇌세포보호 효과가 우수하여 인지장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0027] **<실시예 1. 초석잠으로부터 로가닉산의 분리>**

[0028] 초석잠(*Stachys sieboldii*)의 건조된 뿌리 2.5㎏을 35±3℃에서 에탄올로 3번 환류 추출한 다음 용매를 감압 조건하에서 제거하여 에탄올 추출물(100g)을 얻었다. 상기 에탄올 추출물을 증류수에 현탁하고 에틸아세테이트와 물로 분획하여 각각의 분획물을 얻었다. 상기 분획물 중 초석잠 에틸아세테이트 분획물(7.0g)을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH:H_2O, 7:1:0.1→5:1:0.1→3:1:0.1→1:1:0.1→1:2:0.1)하여 15개의 소 분획물(FE1-FE15)을 얻었다. 상기 소 분획물 중 FE7을 RP-18 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(MeOH:H_2O, 2:1→1:1)하여 하기 화학 구조의 로가닉산(20.0㎎)을 얻었다.

[0029] 

[0030] ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) : δ 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz, H-1), 7.31 (1H, s, H-3), 3.02 (1H, m, H-5), 2.16 (1H, m, H-6a), 1.59 (1H, m, H-6b), 3.92 (1H, m, H-7), 1.79 (1H, m, H-8), 1.95 (1H, m, H-9), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-10), 4.57 (1H, d, J = 7.9 Hz, H-1´), 3.14 (1H, m, H-2´), 3.56 (1H, m, H-3´), 3.29 (1H, m, H-4´), 3.40 (1H, m, H-5´), 3.83 (1H, m, H-6a´), 3.70 (1H, m, H-6b´);

[0031] ^{13}C-NMR (CD_3OD, 100 MHz) : δ 97.8 (C-1), 152.4 (C-3), 114.4 (C-4), 32.3 (C-5), 42.8 (C-6), 75.3 (C-7), 42.3 (C-8), 46.7 (C-9), 13.6 (C-10), 171.3 (CO), 100.2 (C-1´), 74.9 (C-2´), 78.2 (C-3´), 71.8 (C-4´), 78.5 (C-5´), 62.9 (C-6´).

[0032] **<실시예 2. 뇌신경세포 보호 활성 확인>**

[0033] HT22 세포에서 신경세포 독성을 유도(글루타메이트 처리)하여 세포 생존률을 확인한 실험은 뇌신경보호활성 평가를 위한 *in vitro* 모델로써 널리 사용되어왔다. 따라서 본 발명 로가닉산의 뇌신경세포 보호 활성을 확인하고자 다음과 같이 실시하였다.

[0034] HT22 세포를 4.5×10^{4}cells/㎖로 96-웰 플레이트에 접종하고, 23시간 동안 배양한 다음 로가닉산을 첨가하였다. 1시간 후 3mM 글루타메이트를 처리하고 24시간 추가 배양함에 따라 신경세포 독성을 유도하여 세포가 사멸되도록 한 후, WST assay로 세포 생존율을 측정하였다. 양성대조군으로는 트롤룩스(trolox)를 사용하였으며, 세포 생존율 측정 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0035]

화합물	뇌신경세포보호효과(%)
로가닉산(10㎛M)	102.3±7.1
양성대조군(100㎛M)	78.9±4.4

[0036] 상기 표 1을 살펴보면, 본 발명 화합물은 뇌신경세포 보호 효과가 양성대조군인 트롤룩스에 비해 현저하게 우수하였음을 확인할 수 있었다.

[0037] 신경세포가 손상되면 정상적인 뇌기능을 수행할 수 없게 되고, 특히 뇌세포는 다른 세포와는 달리 일단 손상되면 다시 만들어지지 않는다고 알려져 있으므로, 상기와 같은 결과로부터 본 발명 로가닉산은 뇌신경세포 보호 효과가 우수하여 인지장애 관련 질환의 예방 및 치료제로서 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0038] **<제제예 1. 정제의 제조>**

[0039] 본 발명 로가닉산 20g을 각각 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0040] **<제제예 2. 캡슐제의 제조>**

[0041] 본 발명 로가닉산 100㎎, 옥수수전분 100㎎, 유당 100㎎ 및 스테아린산 마그네슘 2㎎을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0042] **<제제예 3. 주사제의 제조>**

[0043] 본 발명 로가닉산 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100㎖를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.