

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2015-0001109 (43) 공개일자 2015년01월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/351 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)	(71) 출원인 계명대학교 산학협력단 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (신당동)	
(21) 출원번호 10-2013-0073819	(72) 발명자 장정희 대구 달성군 다사읍 대실역북로 55, 106동 303호 (대실역동화아이위시)	
(22) 출원일자 2013년06월26일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 특허법인태백	

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **다표적 제어를 통한 치매 질환의 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

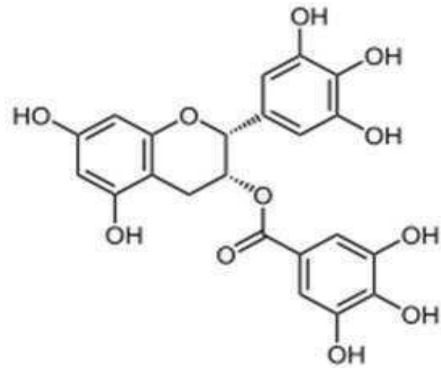
본 발명은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 구체적으로 본 발명의 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁은 베타아밀로이드 생성(베타-세크리타제, β -secretase), 신경독성(항산화, 항염증), 타우인산화, 신경재생(신경영양인자, brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 등과 같이 다양한 알츠하이머병 치료 표적에 작용하므로, 치매 치료 효율을 향상시킬 뿐 아니라 부작용도 감소시킬 수 있기 때문에, 건망증 및 치매를 포함한 기억력 장애 관련 질환의 예방 및 치료에 유용한 약학조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

특허청구의 범위

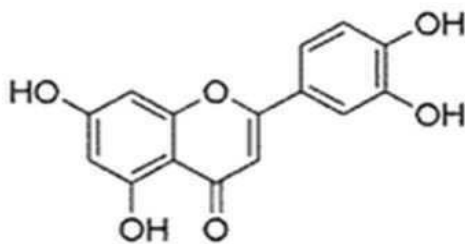
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate; EGCG), 하기 화학식 2로 표시되는 루테올린(luteolin; LUT) 및 하기 화학식 3으로 표시되는 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

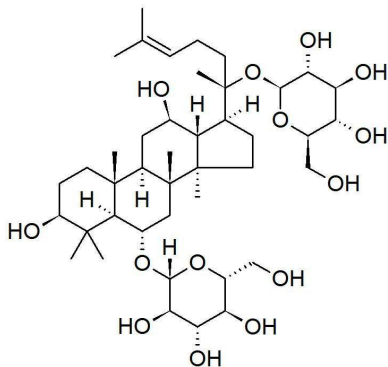
< 화학식 1 >



< 화학식 2 >



< 화학식 3 >



청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 인지기능 장애 관련 질환은 건망증, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 뇌혈관성 치매증, 두부손상에 의한 치매증 및 파킨슨씨병(Parkinson's disease)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 기억력 증진 및 인지기

능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

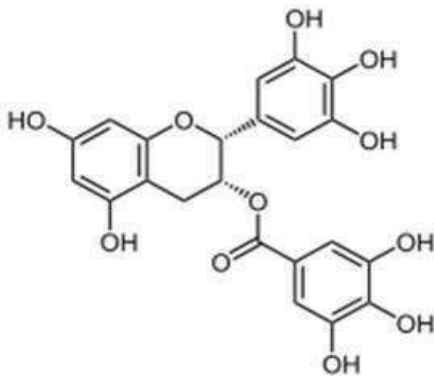
청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 약학조성물은 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine) 및 리바스티그민(rivastigmine)으로 이루어진 군에서 선택된 아세틸콜린분해효소(AChE, acetylcholinesterase) 억제제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

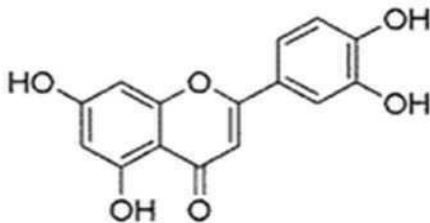
청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 하기 화학식 2로 표시되는 루테올린(luteolin) 및 하기 화학식 3으로 표시되는 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

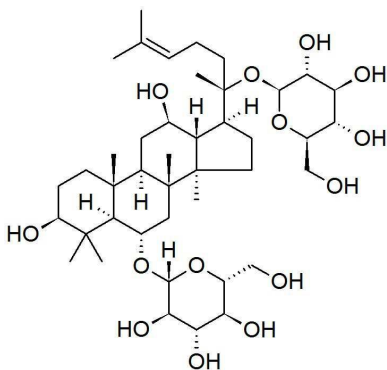
< 화학식 1 >



< 화학식 2 >



< 화학식 3 >



청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 인지기능 장애 관련 질환은 건망증, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 뇌혈관성 치매증, 두부손상에 의한 치매증 및 파킨슨씨병(Parkinson's disease)으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 건강기능식품은 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine) 및 리바스티그민(rivastigmine)으로 이루어진 군에서 선택된 아세틸콜린분해효소(AChE, acetylcholinesterase) 억제제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 다표적 제어 치매 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 치매는 일반적으로 인간의 인지기능, 지적능력, 감정 및 행동 등에서 뚜렷한 손상을 나타내는 복합 임상 증후군으로서, 기억력, 주의력, 언어기능, 시공간 능력 등의 대뇌피질 기능장애가 발생하여 일상, 사회생활을 영위하는데 큰 어려움을 겪게 되는 상태이다. 치매라고 정의할 때는 기억력을 포함하여 다른 인지기능 중 한 가지 이상의 장애가 있는 경우를 말하며, 단순히 기억력만 떨어진 경우는 치매라고 하지 않는다.

[0003] 치매의 원인으로는 퇴행성 뇌질환인 알츠하이머병(Alzheimer's Disease)이나 파킨슨병(Parkinson's Disease)에서부터 뇌출혈, 대사성질환인 간성뇌병증, 윌슨병(Wilson's Disease), 감염성 질환인 신경매독, 후천성면역결핍증, 알코올과 같은 약물중독, 뇌외상 등 다양한 병인이 있으며, 어떤 형태로는 중추신경계에 구조적, 기능적 이상을 초래할 수 있는 질환은 치매를 유발할 수가 있다. 그 중에서도 알츠하이머병에 의한 치매가 50 ~ 60 %로 가장 많으며, 뇌혈관 질환에 의한 치매가 그 다음이다.

[0004] 특히, 알츠하이머병의 분자 병리 기전으로 베타아밀로이드(β -amyloid) 펩타이드 축적으로 인한 노인반 형성, 타우(tau) 단백질 과인산화 및 응집체 축적으로 인한 신경섬유농축체 형성, 산화적 손상, 세포 내 칼슘 증가, 염증반응, 에너지 대사 이상, 신경전달물질 이상, 신경세포 사멸이 대표적으로 제시되어 이를 기반으로 새로운 치매 치료 약물들이 개발되고 있다.

[0005] 즉, 근본적인 치매 치료를 위한 질환 조절/경과 변형 치료제로 베타아밀로이드 생성 억제제, 베타아밀로이드 분해 촉진제, 베타아밀로이드 응집 억제제, 베타아밀로이드 독성 억제제, 베타아미로이드 백신, 타우 단백질 과인산화 억제제, 타우 단백질 응집 억제제, 줄기세포 치료법 등의 유효성과 안전성에 대한 비임상/임상시험이 활발히 진행되고 있다.

[0006] 따라서, 치매의 치료 효율을 높이고 부작용을 감소시키기 위하여, 알츠하이머병과 관련된 다양한 치료 표적을 제어할 수 있는 물질들을 찾아 다표적 제어를 통해 치매 질환을 치료하는 것이 매우 중요한 실정이다.

[0007] 한편, 한국특허등록출원 제10-1148623호 및 제10-1141355호에서는 알파-튜존 또는 알파-피넨을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지 기능 장애 치료 및 예방을 위한 조성물에 대해 개시하고 있으나, 본 발명의 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁에 대한 언급은 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

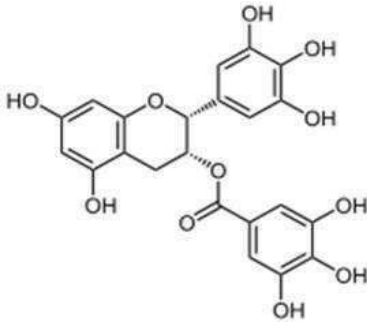
[0008] 이에, 본 발명의 목적은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

[0009] 또한, 본 발명의 다른 목적은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 데에 있다.

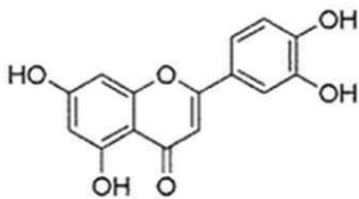
과제의 해결 수단

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate; EGCG), 화학식 2로 표시되는 루테올린(luteolin; LUT) 및 화학식 3으로 표시되는 진세노사이드 R_{g1}을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다.

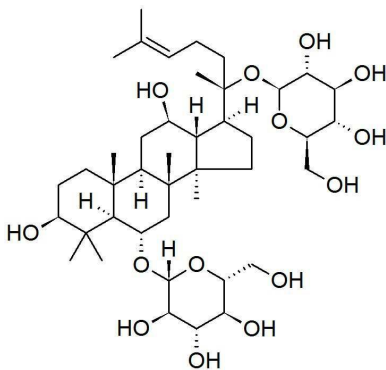
< 화학식 1 >



< 화학식 2 >



< 화학식 3 >



상세하게는, 상기 인지기능 장애 관련 질환은 건망증, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 뇌혈관성 치매증, 두부손상에 의한 치매증 또는 파킨슨씨병(Parkinson's disease) 등이 바람직하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명에서 유효 성분으로 이용되는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate)는 녹차잎에 존재하는 폴리페놀의 일종이며, 루테올린(luteolin)은 루이보스잎, 셀러리, 깻잎, 피망 등 녹색채소에 널리 존재하는 플라보노이드의 일종으로 두 가지 물질 모두 항산화 및 항염증 작용을 갖는 신경보호 물질로 대두되고 있다. 그리고, 진세노사이드 R_{g1}은 인삼 사포닌의 하나로서 진세노사이드 R_{g1}은 R_{b1}와 함께 건강기능식품공전에서 기능성

분, 즉 지표 성분으로 지정되어 진세노사이드 Rg₁ 및 Rb₁을 합하여 0.8 내지 34 mg/g으로 함유되어야 한다고 규정되어 있다.

[0019] 특히, 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁이 베타 아밀로이드 생성(베타-세크리타제, β -secretase), 신경독성(항산화, 항염증), 타우인산화, 신경재생(신경영양인자, brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 등의 다양한 치매 표적에 작용하여 치매 치료 효율을 향상시킬 뿐 아니라 부작용도 감소시킬 수 있다.

[0020] 본 발명에 따른 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태, 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명의 조성물은 약학조성물 또는 건강식품 조성물 중에서 선택된 다양한 형태로 제공될 수 있다.

[0022] 본 발명의 조성물이 약학조성물인 경우, 증상 정도에 따라 투여 방법이 결정되는데, 본 발명의 추출물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물 중 유효성분의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 환자의 나이, 성별, 체중 등에 따라 달라질 수 있으며, 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 1일 0.01 mg/kg 내지 10 g/kg으로, 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0023] 본 발명에 따른 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있는데, 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 제제화할 경우에는 유효성분인 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁ 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 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.

[0024] 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 또한, 경구투여를 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.

[0025] 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사 또는 근육 내 주사에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제화 한다.

[0026] 또한, 본 발명의 조성물이 건강식품 조성물인 경우, 본 발명의 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는 그 종류에

특별한 제한이 있는 것은 아니나, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다.

[0027]

본 발명의 건강 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 액체성분에는 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0028]

상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물들은 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 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 효과

[0029]

본 발명은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진 및 인지기능 장애 관련 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁은 베타아밀로이드 생성(베타-세크리타제, β -secretase), 신경독성(항산화, 항염증), 타우인산화, 신경재생(신경영양인자, brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 등과 같이 다양한 알츠하이머병 치료 표적에 작용하므로, 치매 치료 효율을 향상시킬 뿐 아니라 부작용도 감소시킬 수 있기 때문에, 건망증 및 치매를 포함한 기억력 장애 관련 질환의 예방 및 치료에 유용한 약학조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030]

이하, 하기 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[0031]

실시예 1. 베타아밀로이드로 유도된 기억력 손상 억제 효과

[0032]

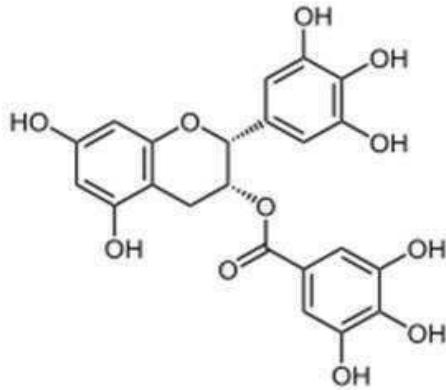
1. 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate; EGCG), 루테올린(luteolin; LUT) 및 진세노사이드 Rg₁

[0033]

하기 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3로 표기되는 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 Rg₁을 Sigma-Aldrich (St. Louis, USA)로부터 제공받아 문헌에 개시된 물성치와 비교하여 동정하였고, 이를 corn oil에 5 mg/kg 및 15 mg/kg의 용량으로 용해시켜 실험의 시료로 사용하였다.

[0034]

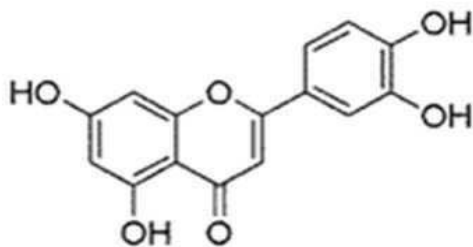
< 화학식 1 >



[0035]

[0036]

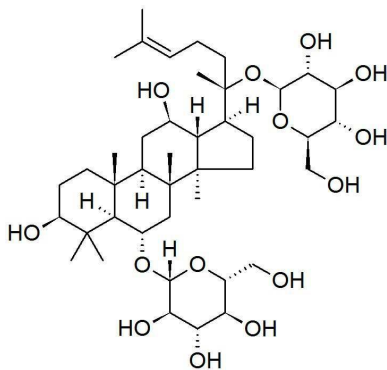
< 화학식 2 >



[0037]

[0038]

< 화학식 3 >



[0039]

[0040]

2. 실험 동물

[0041]

실험동물로는 7주령의 웅성 SD(Sprague-Dawley) 랫트를 일주일간 실험환경에 적응시켜 사용하였다. 시험군과 대조군을 각각 5개의 군으로 나누었다. 실험기간 (수술 후 14일) 동안 5 mg/kg 및 15 mg/kg의 양의 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁을 corn oil에 녹여 복강투여 하였다. 실험동물은 동물사육실 내에서 온도는 21-26℃, 습도는 40-60%로 유지하였고 낮 12시간 밤 12시간 주기로 하였다.

[0042]

3. 물미로 실험(Morris water-maze test)

[0043]

상기에서 수득한 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 루테올린(luteolin) 및 진세노사이드 Rg₁이 베타아밀로이드에 의해 기억력 손상이 유발된 동물모델에서 기억력 증진효과를 나타냄을 확인하기 위하여 물미로 실험(Morris water-maze test)을 실시하였다.

[0044] 7주령의 웅성 SD 랫트의 측내실(lateral ventricle)에 베타아밀로이드($A\beta_{1-42}$)를 600 pmole/day를 (1 μ l/min 속도, 5 μ l 총 부피) 14일간 infusion하여 알츠하이머형 치매동물 모델을 만든 다음, 동일한 기간 동안 에피갈로카테킨 갈레이트, 루테올린, Rg_1 (5 mg/kg 및 15 mg/kg)을 복강 투여하여 기억력 손상에 대한 보호효과를 물-

[0045] 물미로 실험은 에피갈로카테킨 갈레이트, 루테올린 및 진세노사이드 Rg_1 의 복합물질이 실험동물의 공간지각능력 및 단기, 장기 기억력의 회복(short and long-term memory recovery)에 도움을 주는지 알아보기 위한 실험이다. 실험장비는 원형의 수조(stainless steel, 지름 180 cm, 높이 60 cm)와 도피대(platform, 지름 12 cm, 높이 33 cm)로 이루어진다. 수조의 물(온도 $22\pm 2^\circ\text{C}$) 높이는 플랫폼 위 2 cm까지로 마우스가 도피대에 앉으면 몸이 물 밖으로 나올 수 있도록 하였다. 물미로 실험은 실험동물이 수조 주변의 표지물을 이용하여 도피대를 찾아가기 때문에 주변의 환경 변화가 없도록 표지물을 실험기간 동안 일정하게 유지 하였다. 실험동물이 도피대를 찾아가 20초 이상 머무르면 찾아가는 때까지 걸린 시간을 탈출잠복기(escape latency)로 하였으며, 이를 하루 3회 실시하여 나온 평균값을 평균 탈출잠복기(mean escape latency)로 하였다. 탈출잠복기는 수조 위 천정에 카메라를 설치하여 컴퓨터 프로그램(Ethovision 3.1, Noldus, 네덜란드)을 통해 관찰하여 기록하였다. 실험은 4일 동안 매일 3회 실시하였으며, 이때 실험동물을 수조에 넣는 위치를 매회 순차적으로 달리하여 우연에 의해 도피대를 찾아가는 가능성을 최소화 하였다. 만약, 실험동물이 90초 내에 도피대를 찾지 못하면 탈출 잠복기를 90초로 하였으며, 실험동물이 도피대에 앉으면 20초간 두어 주변의 단서를 다시 기억할 수 있도록 하였다.

[0046] 4. 수동회피실험(passive avoidance test)

[0047] 에피갈로카테킨 갈레이트, 루테올린 및 진세노사이드 Rg_1 의 기억력에 대한 효과를 확인하기 위하여 수동회피실험을 응용하여 하기와 같은 실험을 하였다.

[0048] 실험은 동일한 구조의 밝은 구획과 어두운 구획 (가로 26 cm, 세로 28 cm, 높이 15 cm)이 길로틴 문으로 연결되어 있는 장치에서 수동회피실험을 수행하였다. 밝은 구획은 전구가 설치되어 있으며 어두운 구획은 전기자극을 줄 수 있도록 바닥에 2 mm 두께의 스테인레스 봉이 1 cm 간격으로 설치되어 있다. 조건회피반응은 총 3일 동안 진행되었다. 첫째 날에는 밝은 구획에 랫트를 넣고 20초간 적응 시키고 조명을 켜 다음 칸막이 문을 열어주었다. 일반적으로 랫트는 조명이 없는 어두운 구획으로 들어가게 되는데, 이때 자동적으로 칸막이 문이 닫히도록 하였다. 이러한 훈련은 랫트가 20초 안에 조명이 없는 방으로 들어갈 때 까지 반복하였다. 두 번째 날 밝은 구획에 랫트를 넣고 20초간 적응 시키고 조명을 켜 다음 동일한 방법으로 칸막이 문을 열어주었다. 랫트가 조명이 없는 어두운 구획으로 들어가게 되면 자동적으로 칸막이 문이 닫히고 불이 꺼진 상태에서 바닥의 망을 통해 0.5 mA의 전류를 5초 동안 흘려주어 전기적 충격을 받게 하였다(training trial). 실험 셋째 날(24시간 후), 랫트를 밝은 구획에 다시 넣어주면 랫트는 조명이 들어와도 어두운 구획에 들어가기를 꺼려하게 되며, 이때 랫트가 어두운 구획으로 들어갈 때까지의 소요되는 시간 즉 step-through latency를 측정하였다(retention trial). 한편, 랫트가 어두운 구획으로 들어가지 않는 경우 cut-off 시간을 300초로 하였다.

[0049] 이에, 하기에 화합물을 이용한 제제 예를 예시하나 이는 본 발명을 이에 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0050] **제제예 1. 산제의 제조**

[0051]	에피갈로카테킨 갈레이트	200 mg
[0052]	루테올린	200 mg
[0053]	진세노사이드 Rg_1	200 mg
[0054]	유당	100 mg
[0055]	탈크	10 mg

[0056] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0057] **제제예 2. 정제의 제조**

[0058]	에피갈로카테킨 갈레이트	200 mg
[0059]	루테올린	200 mg
[0060]	진세노사이드 Rg ₁	200 mg
[0061]	옥수수전분	100 mg
[0062]	유당	100 mg
[0063]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0064] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0065] **제제예 3. 캡슐제의 제조**

[0066]	에피갈로카테킨 갈레이트	100 mg
[0067]	루테올린	100 mg
[0068]	진세노사이드 Rg ₁	100 mg
[0069]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0070]	락토오스	14.8 mg
[0071]	마그네슘 스테아레이트	0.2 mg

[0072] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0073] **제제예 4. 주사제의 제조**

[0074]	에피갈로카테킨 갈레이트	100 mg
[0075]	루테올린	100 mg
[0076]	진세노사이드 Rg ₁	100 mg
[0077]	만니톨	180 mg
[0078]	주사용 멸균 증류수	2974 mg
[0079]	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	26 mg

[0080] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0081] **제제예 5. 액제의 제조**

[0082]	에피갈로카테킨 갈레이트	100 mg
[0083]	루테올린	100 mg
[0084]	진세노사이드 Rg ₁	100 mg

[0085]	이성화당	10 g
[0086]	만니톨	5 g
[0087]	정제수	적량
[0088]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색 병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0089]	<u>제제예 6. 건강 식품의 제조</u>	
[0090]	에피갈로카테킨 갈레이트	700 mg
[0091]	루테올린	700 mg
[0092]	진세노사이드 Rg ₁	600 mg
[0093]	비타민 혼합물	적량
[0094]	비타민 A 아세테이트	70 μ g
[0095]	비타민 E	1.0 mg
[0096]	비타민 B1	0.13 mg
[0097]	비타민 B2	0.15 mg
[0098]	비타민 B6	0.5 mg
[0099]	비타민 B12	0.2 μ g
[0100]	비타민 C	10 mg
[0101]	비오틴	10 μ g
[0102]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0103]	엽산	50 μ g
[0104]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0105]	무기질 혼합물	적량
[0106]	황산제1철	1.75 mg
[0107]	산화아연	0.82 mg
[0108]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0109]	제1인산칼륨	15 mg
[0110]	제2인산칼슘	55 mg
[0111]	구연산칼륨	90 mg
[0112]	탄산칼슘	100 mg
[0113]	염화마그네슘	24.8 mg
[0114]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	

[0115] **제제예 7. 건강 음료의 제조**

[0116]	에피갈로카테킨 갈레이트	100 mg
[0117]	루테올린	100 mg
[0118]	진세노사이드 Rg ₁	100 mg
[0119]	비타민 C	15 g
[0120]	비타민 E(분말)	100 g
[0121]	젖산철	19.75 g
[0122]	산화아연	3.5 g
[0123]	니코틴산아미드	3.5 g
[0124]	비타민 A	0.2 g
[0125]	비타민 B1	0.25 g
[0126]	비타민 B2	0.3g
[0127]	물	적량

[0128] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간동안 85±5°C에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0129] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.