



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0004631
(43) 공개일자 2015년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/704 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0077882

(22) 출원일자 2013년07월03일

심사청구일자 2014년03월18일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)

(72) 발명자

류중훈

서울 강남구 남부순환로 3032, 101동 609호 (대치동, 미도아파트)

정재훈

경기 남양주시 퇴계원면 퇴계원로50번길 17, 201동 511호 (강남2차아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

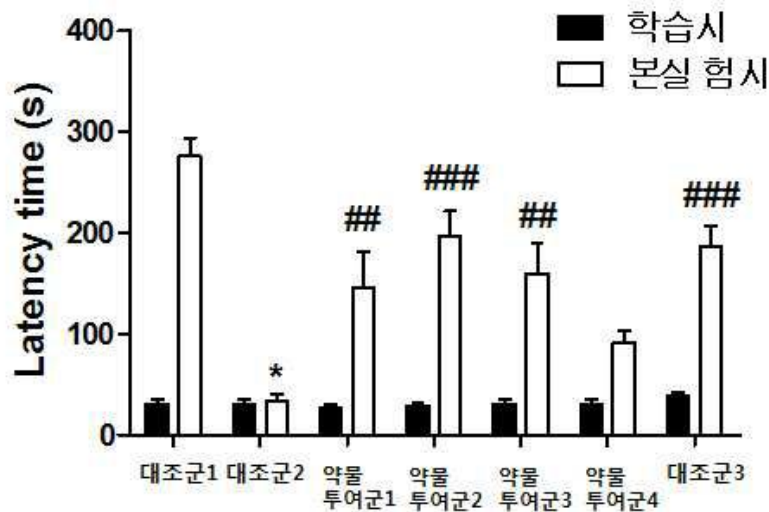
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체, 또는 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin)을 함유하는 생약 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물 또는 식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 스코폴라민에 의해 유도된 기억력 감퇴 동물군의 기억 및 학습 능력을 효과적으로 향상시켜 섬망, 치매 또는 건망증과 같은 인지기능 장애 또는 집중력 장애를 효과적으로 치료 또는 예방하는 작용효과를 나타낸다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

신찬영

서울 양천구 목동동로 430, 613동 2007호 (목동,
목동6단지아파트)

장대식

서울 성북구 월계로36길 27, 102동 201호 (장위동,
꿈의숲대명루첸아파트)

안영제

경북 경주시 황성로27번길 24, 202동 1105호 (황성
동, 현대아파트2차)

김하영

경북 군위군 군위읍 정1길 19-6,

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2011-0010884

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반연구자지원사업

연구과제명 뇌졸중 동물 모델에서 dentate gyrus에서의 neurogenesis 특성 규명

기 여 율 1/1

주관기관 경희대학교 산학협력단

연구기간 2011.05.01 ~ 2014.04.30

특허청구의 범위

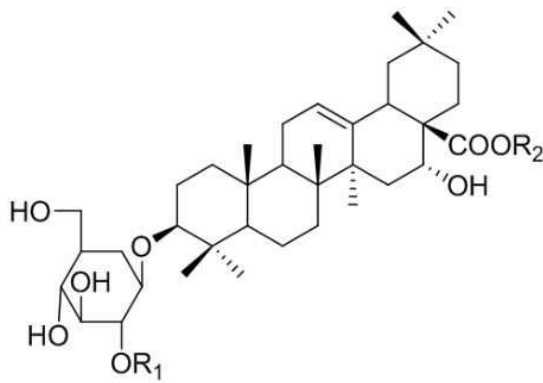
청구항 1

에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체는 하기 화학식 1로 표시되는 약학 조성물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 H, SO₃H 또는 글루코오스(Glc)이고,

R₂는 H 또는 글루코오스(Glc)이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체는 하기 표 1의 화합물인 약학 조성물.

[표 1]

화합물명	R ₁	R ₂
에클랄바사포닌 I	H	Glc
에클랄바사포닌 II	H	H
에클랄바사포닌 III	Glc	Glc
에클랄바사포닌 IV	Glc	H
에클랄바사포닌 V	SO ₃ H	H
에클랄바사포닌 VI	SO ₃ H	Glc

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체는 에클랄바사포닌 II인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물로부터 수득되는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 섬망(delirium), 치매(dementia) 또는 건망증(amanesia)인 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 치매는 알츠하이머성 치매 또는 혈관성 치매인 약학 조성물.

청구항 8

에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 함유하는 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 섬망(delirium), 치매(dementia) 또는 건망증(amanesia)인 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서 상기 치매는 알츠하이머성 치매 또는 혈관성 치매인 약학 조성물.

청구항 11

에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 12

에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 함유하는 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0002] 또한, 본 발명은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 의학 기술의 발달과 생활수준의 향상으로 인간의 평균수명은 지난 반세기 동안 두 배 가까이 연장되었으며, 이로 인하여 전체 인구에 대한 노인 인구의 비율이 급속하게 증가하였다. 이처럼 사회가 점차 고령화되면서 노인성 치매는 21세기 인류가 해결해야 할 최대의 보건문제로 등장하고 있다. 이에 따라, 치매를 비롯한 인지기능 장애의 예방 및 치료가 가능한 기능성 물질 및 식품 등의 개발에 대한 요구가 커지고 있는 실정이다.

[0004] 인지기능 장애의 대표적인 질환인 치매는 정상적인 노화와는 구분해야 할 병적인 현상이며 그 원인에 따라 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease), 혈관성 치매 (vascular dementia), 기타 알콜 중독에 의한 치매, 외상에 의한 치매, 파킨슨병의 후유증으로 오는 치매로 구분된다. 치매를 유발하는 질환은 알츠하이머병이 50~70%를 차지하며, 혈관성 치매가 두 번째로 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.

[0005] 이중 상기 알츠하이머성 치매는 기억의 손실, 불분명한 의식, 시공간 인식의 혼란, 사고력, 계산력, 판단력, 상식 등의 고위 대뇌기능의 장애를 나타내는 일종의 만성 신경퇴행질환으로 보고되어 있다. 알츠하이머성 치매는 비교적 젊은 층에서도 발병하는 사례가 보고된 바 있으며, 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때

마다 발병률이 2배씩 높아지는 등 노인 인구의 치매 유형 중 가장 흔한 형태로 알려져 있다. 알츠하이머성 치매의 발병기전은 명확히 알려져 있지 않으나, 중추신경계의 아세틸콜린 기능의 감소가 가장 공통적으로 나타나므로, 그 치료를 위해서는 아세틸콜린 전구체를 투여하거나 아세틸콜린의 분해를 저해하는 약물을 투여하여 뇌의 아세틸콜린 농도를 높여주는 치료방법이 사용되어 왔다. 따라서, 아세틸콜린에스테라제(이하 'AChE'라 한다) 억제제 단독으로 또는 기존의 콜린 에스테라제 억제제와 병용한 약물들이 그 치료제로 사용되고 있으며, 그 대표적인 약물로는 타크린(tacrine), 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine) 등이 있다. 이들은 모두 아세틸콜린에스테라아제 저해제이나 병의 진행을 늦출 뿐 직접적인 치료에는 별 효과가 없고 또한 발병 초기에 제한된 치료 범위를 가지고 있기 때문에 알츠하이머형 치매의 근본적인 원인을 치료하는 약을 개발하고자 하는 노력이 이루어져 왔다(Terry and Buccafusco, 2003; Kar et al., 2004; Akhondzadeh et al., 2008; Cummings et al., 2008; Voss et al., 2008).

[0006] 한편, 혈관성 치매는 대부분 뇌혈관 동맥경화에 의해 뇌의 여러 곳에 혈액공급이 부족하게 되어 뇌세포에 손상을 받음으로써 발생한다. 혈관성 치매와 상기 알츠하이머성 치매는 발생 원인은 다르지만, 결과적으로 기억력에 손상이 발생한다는 점에 있어서는 공통점이 있다.

[0007] 이처럼 사람은 나이가 들어갈수록 뇌기능이 저하될 뿐만 아니라 집중력이 약화되며, 스트레스 등의 외적 요인에 의하여도 기억 기능이 감퇴되거나 집중력이 저하된다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 치매와 같은 인지기능 장애 질환을 예방 또는 치료하고 집중력을 향상시키기 위한 효과적인 치료제를 개발하기 위하여 연구하던 중, 기억력 및 학습능력을 효과적으로 증진시키고 집중력을 향상시킬 수 있는 생약 추출물 및 그 유효 성분을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2011-0115330호(2011. 10. 21. 공개)

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*(2009). 5(3): p. 234-70.

(비특허문헌 0002) Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zentralbl. Nervenheik* 30, 177-179.

(비특허문헌 0003) Whitehouse, P. J., Price, D. L., Struble, R. G., Clark, A. W., Coyle, J. T., and Delong, M. R. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia : loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237-12392.

(비특허문헌 0004) Shoji Yahara, Ning Ding, Toshihiro Nohara, Oleanane Glycosides from *Eclipta alba*, (1994), *Chem. Pharm. Bull.*, 42(6) 1336-1338.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 다른 목적은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 함유하는 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 에클랄바사포닌(Eclalbasaponin) 또는 그 유도체를 함유하는 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

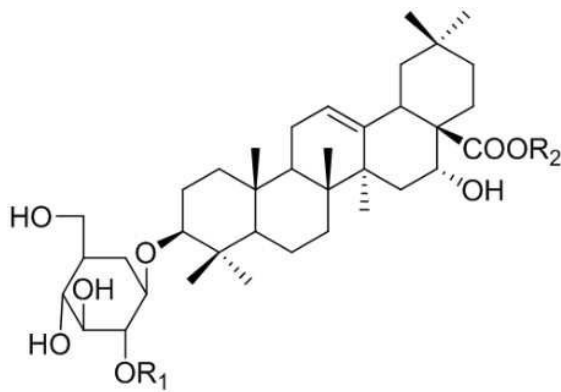
[0015] 약학 조성물

[0016] 에클랄바사포닌을 포함하는 조성물

[0017] 본 발명은 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0018] 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 트리테르페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)계 화합물로서 하기 화학식 1로 표시된다.

[0019] [화학식 1]



[0020]

[0021] 상기 화학식 1에서,

[0022] R₁은 H, SO₃H 또는 글루코오스(Glc)이고,

[0023] R₂는 H 또는 글루코오스(Glc)이다.

[0024] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 하기 표 1의 에클랄바사포닌 I 내지 VI에서 선택될 수 있다. 이중 에클랄바사포닌 I 또는 II가 바람직하며, 에클랄바사포닌 II가 가장 바람직하다.

[0025] [표 1]

화합물명	R ₁	R ₂
에클랄바사포닌 I	H	Glc
에클랄바사포닌 II	H	H
에클랄바사포닌 III	Glc	Glc
에클랄바사포닌 IV	Glc	H
에클랄바사포닌 V	SO ₃ H	H
에클랄바사포닌 VI	SO ₃ H	Glc

[0026]

[0027] 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 한련초(*Eclipta prostrata*)로부터 수득될 수 있으며, 바람직하게는 한련

초의 전초로부터 수득될 수 있다.

- [0028] 구체적으로, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 한련초 추출물로부터 수득될 수 있다. 상기 한련초 추출물의 추출용매로는 물, 알코올, 헥산 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 알코올은 C1~C4의 저급 알코올을 사용하는 것이 바람직하며, 메탄올 또는 에탄올을 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 추출 방법은 추출은 진탕 추출, Soxhlet 추출 또는 환류 추출 방법을 이용할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 추출온도는 40 내지 100 ℃인 것이 바람직하며, 60 내지 80 ℃인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 추출시간은 2 내지 24시간인 것이 바람직하며, 추출회수는 1 내지 5회인 것이 바람직하다.
- [0029] 또한, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 한련초의 물 또는 알코올 추출물의 분획물로부터 수득될 수 있다. 예를 들면, 상기 분획물은 한련초의 물 또는 알코올 추출물의 헥산, 에틸아세테이트, 부탄올, 물 분획물일 수 있으며, 바람직하게는 한련초의 에탄올 추출물의 에틸아세테이트 분획물일 수 있다.
- [0030] 또한, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 시중에 판매되는 것을 구입하여 사용할 수 있으며, 또는 유기합성으로도 수득할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 인지기능 장애 또는 집중력 장애의 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 있어서, 상기 인지기능 장애 질환은 기억력, 공간지각능력, 판단력, 집행기능, 언어능력 등의 기능 저하로부터 발생하는 모든 질환을 의미하며, 섬망, 치매 또는 건망증일 수 있다. 또한, 상기 치매는 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease), 혈관성 치매(vascular dementia), 기타 알콜 중독, 외상, 파킨슨병의 후유증으로 오는 치매와 같은 다양한 원인에 기인한 치매일 수 있으며, 바람직하게는 알츠하이머성 치매 또는 혈관성 치매일 수 있다.
- [0033] 구체적으로, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 스코폴라민(scopolamine)으로 유도된 기억력 손상 동물 모델에서 학습능력, 공간지각능력 및 기억력을 높은 수준으로 향상시키는 현저한 효과를 나타내는 바, 인지기능 장애 질환 또는 집중력 장애의 예방 또는 치료에 뛰어난 활성을 나타냄이 확인되었다.
- [0034] 또한, 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 포함하는 약학 조성물은 스코폴라민을 투여한 마우스의 기억력 감퇴 증상을 적은 양으로도 효과적으로 억제할 수 있고 집중력을 향상시킬 수 있다.
- [0035] 더 나아가, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 위 기재된 생약에 포함된 성분으로서 부작용 없이 인지기능 장애 질환을 효과적으로 치료하고 집중력을 향상시킬 수 있다.
- [0036] 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 인지기능 장애 질환, 특히 섬망, 치매 또는 건망증 예방 또는 치료 용도로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 본 발명의 약학 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 50 중량%로 포함하는 것이 바람직하다. 그러나 상기 함유량은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어서, 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체는 성인 기준 1일 약 1 mg 내지 1 g의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하며, 바람직하게는 30 mg 내지 120 mg의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하다. 그러나 상기 에클랄바사포닌 또는 그 유도체의 투여량은 환자의 중증, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.
- [0039] 한련초 추출물을 포함하는 조성물
- [0040] 또한, 본 발명은 한련초(*Eclipta prostrata*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0041] 상기 한련초 추출물은 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 함유하고 있으며, 상기 한련초 추출물을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물은 마찬가지로 스코폴라민(scopolamine)으로 유도된 기억력 손상 동물 모델에서 학습증진, 공간지각능력, 기억력 및 집중력을 높은 수준으로 향상시키는 현저한 효과를 나타내는 바, 인지기능장애 질환의

예방 또는 치료에 뛰어난 활성을 나타내고 집중력을 향상시킬 수 있다. 또한, 생약 추출물이므로 부작용 없이 인지기능 장애 또는 집중력 장애를 예방 또는 치료할 수 있다.

[0042] 따라서, 한련초 추출물을 유효성분으로 함유하는 약학 조성물은 인지기능 장애 질환, 특히 섬망, 치매 또는 건망증 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.

[0043] 본 발명의 약학 조성물은 상기 한련초 추출물을 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 50중량%로 포함할 수 있다. 그러나 상기 함유량은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0044] 본 발명의 한련초 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물에 있어 상기 생약 추출물은 성인 기준 1일 약 10 mg 내지 2 g의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하며, 바람직하게는 300 mg 내지 1200 mg의 용량으로 단회 내지 수회 투여가 가능하다. 그러나, 상기 한련초 추출물의 투여량은 환자의 증상, 나이, 성별, 체중 등의 환자의 상태와 약물의 제형, 투여경로 및 투여 기간에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0045] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 독성 및 부작용이 없으므로 인지기능 장애 질환의 예방 또는 치료 목적으로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0046] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 포함하는 집중력 향상 또는 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물은, 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해 보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0047] 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0048] 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0049] 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0050] 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0051] pH 조절제는 초산, 아세트산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

[0052] 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 선방출성 구획에서, 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[0053] 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 포함하는 약학 조성물은 경구 투여를 위하여 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제제로 제제화될 수 있으며, 이러한 고형제제는 상기 Eclalbasaponin 함유 생약 추출물과 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 제조될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 함께 사용될 수 있다. 또한 상기 약학 조성물이 경구를 위한 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등의 액상제제로 제제화될 수 있으며, 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가

지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 사용하여 액상제제로 제제화될 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명의 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 비경구 투여를 위한 제제화를 위하여 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다.

[0055] 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0056] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 집중력 향상 또는 인지기능 장애 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강 내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물은 일회 투여될 수도 있고, 또는 일정한 시간 간격을 두고 수회 나누어 투여될 수 있다.

[0058] 또한, 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 인지기능 장애 또는 집중력 장애 치료 효과를 가진 다른 활성성분을 추가적으로 더 포함할 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 포함하는 약학 조성물은 인지기능 장애 또는 집중력 장애를 예방 또는 치료하기 위하여 단독 또는 호르몬 치료, 약물 치료 등의 다양한 방법들과 병용하여 사용될 수 있다.

[0060] 식품 조성물

[0061] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0062] 또한, 본 발명은 에클랄바사포닌 또는 그 유도체를 함유하는 한련초 추출물을 포함하는 인지기능 장애 또는 집중력 장애 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0063] 본 발명에 따른 상기 식품 조성물은 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 그대로 첨가하거나, 다른 식품 조성물, 건강기능식품 또는 음료에 통상적으로 첨가제 등을 더 포함할 수 있다.

[0064] 예를 들면, 본 발명의 식품 조성물은 백당, 결정과당, 포도당, D-솔비톨, 만니톨, 이소말토올리고당, 스테비오사이드, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 수크랄로오스 등의 감미제, 무수구연산, DL-사과산, 호박산 및 그의 염 등의 산미제, 안식향산 및 그의 유도체 등의 보존제, 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, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 식품 조성물들은 천연 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 약 20 중량부 이하의 범위에서 사용될 수 있다.

[0065] 본 발명의 식품 조성물이 음료인 경우, 음료에 통상적으로 포함되는 향미제 또는 천연 탄수화물을 더 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 텍스트린, 시크로덱스크린과 같은 폴리사카라이드 또는 자일리톨, 소르비톨, 에리스리톨과 같은 당 알콜일 수 있다. 또한, 상기 향미제로는 타우마틴, 스테비아 추출물(레바우디오시드 A, 글리시리히진 등)의 천연 향미제 또는 사카린, 아스파탐 등의 합성 향미제일 수 있다. 상기 식품 조성물이 음료인 경우 천연 탄수화물은 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g 포함될 수 있다.

[0066] 본 발명의 상기 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 비

타민 복합제, 건강보조 식품류로 이용될 수 있다.

[0067] 또한, 본 발명의 상기 식품 조성물은 집중력 향상 또는 인지기능 장애를 예방 또는 개선하기 위한 약제, 식품 및 음료 등에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 식품 조성물은 식품, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강 보조 식품류 등에 첨가될 수 있다.

[0068] 본 발명의 상기 식품 조성물은 집중력 향상 또는 인지기능 장애 질환의 예방 또는 개선을 위해 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 본 발명의 조성물은 식품 전체 중량의 1 내지 5 중량%로 첨가될 수 있으며, 음료 100 mL에 0.02 g 내지 10 g, 바람직하게는 0.3 g 내지 1 g의 비율로 첨가될 수 있다.

발명의 효과

[0069] 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 인지기능 장애 또는 집중력 장애를 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

[0070] 또한, 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 식품 조성물은 인지기능 장애 또는 집중력 장애를 효과적으로 예방 또는 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 II의 기억 및 학습 능력 향상 효과를 보여주는 그래프이다.
 도 2는 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 I의 기억 및 학습 능력 향상 효과를 보여주는 그래프이다.
 도 3은 본 발명에 따른 한련초의 70% 에탄올 추출물의 기억 및 학습 능력 향상 효과를 보여주는 그래프이다.
 도 4는 본 발명에 따른 한련초의 30% 에탄올 추출물의 기억 및 학습 능력 향상 효과를 보여주는 그래프이다.
 도 5는 본 발명에 따른 에클랄바사포닌 II의 집중력 향상 효과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예는 제시한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0073] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma사부터 구입한 것이며 선광도는 JASCO P-1020 polarimeter를 사용하여 측정하였다. UV는 Hitachi JP/U3010, IR은 JASCO FT/IR-5300 장치로부터 측정하였으며, NMR은 Bruker사의 Avance 400(400 MHz)으로 측정하였으며, FAB Mass spectrum은 JEOL JMS-700 mass spectrometer를 사용하여 측정하였다.

[0074] 실시예 1 : 에클랄바사포닌 함유 한련초 70% 에탄올 추출물의 제조

[0075] 건조된 한련초(*Eclipta prostrata*) 전초(경동시장, 서울, 대한민국) 5 kg을 구입하고, 가정용 분쇄기(mixer)를 이용하여 분말화하였다. 상기 분말에 70% (v/v) 에탄올을 10배량(v/v)을 가하여 60℃ 수욕 상에서 초음파 추출 장치(POWERSONIC 420, 화신테크)로 2시간 동안 2회 추출하여 추출물을 수득하였다. 상기 추출액을 탈지면으로 여과 후, 감압농축기(N-1000, EYELA)로 감압 농축하여 70% (v/v) 연조 엑스를 수득한 후 상기 연조 엑스를 동결 건조기(FDU-2000, EYELA)로 동결건조한 후 분말을 얻었다. (수득률 17.8 %)

[0076] 실시예 2 : 에클랄바사포닌 함유 한련초 30% 에탄올 추출물의 제조

[0077] 추출용매로 30% (v/v)에탄올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 한련초 추출물을 수득하였다. (수득률 6.48%)

[0078] 실시예 3 : 에클랄바사포닌의 분리 및 정제

[0079] 실시예 1에서 제조한 한련초 70% 에탄올 추출물(44 g)을 증류수 500 mL에 현탁시킨 후, 헥산(500 mL×3), 에틸아세테이트(500 mL×3), 부탄올(500 mL×3)로 순차적으로 분획하여 각각 헥산(2.86 g), 에틸아세테이트(4.14 g), 부탄올(6.07 g), 물(30.9 g) 분획물을 획득하였다. 에틸아세테이트 분획물을 CH₂Cl₂-MeOH 혼합용매[1:0, 19:1, 9:1, 4:1, 1:1, 0:1 각각 2000 mL 씩]를 이동상으로 하여 column chromatography(실리카겔, 4.6×40 cm, 70-230 mesh)를 실시하여 13개의 소분획물로 나누었다(소분획물 1 - 소분획물 13). 이 중 소분획물 12(570 mg)

을 MeOH을 이동상으로 Sephadex LH-20 column chromatography($\phi 3.3 \times 41$ cm)하여 eclalbasaponin I (150 mg)과 eclalbasaponin II (121 mg)를 분리하였다. 이와 같은 방법을 통하여 eclalbasaponin III, IV, V, VI 을 얻을 수 있었다. 분리된 화합물들의 구조는 NMR data 분석과 참고문헌과의 비교분석을 통하여 결정하였다.

[0080] eclalbasaponin I: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz pyridine- d_5) δ : 0.74, 0.85, 0.85, 0.89, 0.98, 1.14, 1.70 (each 3H, s, H₃-23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30), 3.28 (1H, dd, J = 4.4, 12 Hz, H-3), 3.91 (1H, m, Glc H-2), 4.80 (1H, d, J = 7.6 Hz, Glc H-1), 5.16 (1H, br s, H-16), 5.47 (1H, s, H-12), 6.19 (1H, d, J = 8.4 Hz, 28-*O*-Glc H-1).

[0081] eclalbasaponin II: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz pyridine- d_5) δ : 0.85, 0.98, 1.01, 1.05, 1.17, 1.29, 1.85 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.42 (1H, br d, J = 11.6 Hz, H-3), 4.04 (1H, m, Glc H-2), 4.94 (1H, d, J = 7.6 Hz, Glc H-1), 5.24 (1H, br s, H-16), 5.63 (1H, br s, H-12).

[0082] eclalbasaponin III: $^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5) δ : 0.88, 1.00, 1.04, 1.09, 1.12, 1.25, 1.82 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.29 (1H, dd, J = 4.0, 11.7 Hz, H-3), 4.89 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc H-1), 5.30 (1H, br s, H-16), 5.36 (1H, d, J = 7.4 Hz, Glc' H-1), 5.61 (1H, br s, H-12), 6.30 (1H, d, J = 8.0 Hz, 28-*O*-Glc H-1) (Shoji et al, 1994)

[0083] eclalbasaponin IV: $^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5) δ : 0.86, 1.03, 1.07, 1.10, 1.19, 1.27, 1.85 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.31 (1H, dd, J = 4.4, 11.7 Hz, H-3), 4.92 (1H, d, J = 7.3 Hz, Glc H-1), 5.25 (1H, br s, H-16), 5.37 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc' H-1), 5.65 (1H, br s, H-12) (Shoji et al, 1994)

[0084] eclalbasaponin V: $^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5) δ : 0.80, 0.99, 1.06, 1.17, 1.18, 1.43, 1.84 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.34 (1H, dd, J = 4.0, 11.3 Hz, H-3), 4.99 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc H-1), 5.24 (1H, br s, H-16), 5.63 (1H, br s, H-12) (Shoji et al, 1994)

[0085] eclalbasaponin VI: $^1\text{H-NMR}$ (pyridine- d_5) δ : 0.83, 1.01, 1.04, 1.10, 1.17, 1.43, 1.83 (H₃-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.35 (1H, br d, J = 11.0 Hz, H-3), 4.99 (1H, d, J = 7.7 Hz, Glc H-1), 5.31 (1H, br s, H-16), 5.60 (1H, br s, H-12), 6.32 (1H, d, J = 8.1 Hz, 28-*O*-Glc H-1) (Shoji et al, 1994)

[0086] ^{13}C NMR spectral data (100 MHz pyridine- d_5)

C	eclalbasaponin I	eclalbasaponin II
1	38.9	39.3
2	26.7	27.1
3	88.9	89.3
4	39.6	40.0
5	56.0	56.4
6	18.6	19.0
7	33.5	34.0
8	40.2	40.4
9	47.2	47.6
10	37.1	37.5
11	23.9	24.3
12	122.8	122.8
13	144.5	145.6
14	42.1	41.9
15	36.2	36.7
16	74.5	75.2
17	49.2	49.4
18	41.4	42.6
19	47.2	47.8
20	30.9	31.5
21	36.0	36.6
22	32.3	33.3
23	28.3	28.7
24	17.1	17.5
25	16.7	16.1
26	17.6	18.0
27	27.3	27.7
28	176.0	180.5
29	33.3	33.8
30	24.6	25.2
3-O-Glc		
1	106.9	107.3
2	75.8	76.3
3	79.4	79.2
4	71.9	72.3
5	78.8	78.8
6	63.1	63.5
28-O-Glc		
1	95.9	
2	74.2	
3	78.9	
4	71.1	
5	78.3	
6	62.2	

[0087]

[0088] **실험예: 인지기능 장애(치매) 치료 효능 확인**

[0089] 에클랄바사포닌 또는 그 유도체, 이를 함유하는 한련초 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 인지기능 장애, 특히 치매의 치료 효능을 확인하기 위하여 스코폴라민에 의해 유도된 기억력 감퇴 모델을 이용한 실험을 수행하였으며 구체적인 실험방법을 다음과 같이 수행하였다.

[0090] 1) 실험동물의 준비

[0091] 약 26 g 내지 28 g의 6주령 ICR계 생쥐((주) 오리엔트, 한국)를 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하면서 온도 약 $23\pm 2^\circ\text{C}$, 습도 약 $60\pm 10\%$ 및 명암주기가 12시간인 환경 하에서 5일간 적응시켜 사육(경희대학교 약학대학의 동물 실험실)한 후 실험에 사용하였다.

[0092] 2) 통계처리

[0093] 모든 실험 결과는 ANOVA (one-way analysis of variance)를 이용하여 통계 처리하였고, 유의성이 인정될 경우 Student-Newman-Keuls Test를 사용하여 $p < 0.05$ 수준 이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0094] 3) 실험예 1: 수동회피실험(passive avoidance test) 1

[0095] 실험을 위하여 수동회피반응 측정장치를 준비하였다. 상기 수동회피반응 측정장치는 제1공간 및 제2공간의 두 개 공간으로 분리되며, 두 공간 사이에 길로틴 형태의 출입구가 형성되어 있고 상기 출입구를 통해 상기 제1공간 및 제2공간이 연결된다. 상기 제1공간은 조명을 사용하여 밝게 유지하고 상기 제2공간은 어둡게 유지하였다. 어둡게 유지되는 제2공간의 바닥은 격자가 설치되어 있으며 실험동물이 어두운 공간으로 이동할 경우 바닥의 격자를 통해 0.5 mA의 전기 충격이 3초 동안 흐르도록 하였다.

[0096] 상기 1)에서 준비된 마우스들을 약물투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3의 7개의 군(한 군당 10마리)으로 분류

하였다. 상기 약물투여군 1 내지 4에 대해서는 실시예 3에서 제조된 Eclalbasaponin II를 10% 트윈 80(Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.)에 용해시킨 후 2.5, 5, 10 및 20 mg/Kg의 용량으로 각각 약물투여군 1 내지 4에 투여하였다. 한편, 대조군 3에는 도네페질을 5 mg/Kg의 용량으로 투여하였으며, 대조군 1 및 2에는 10% 트윈 80을 각각 0.15 mL 투여하였다.

[0097]

약 1시간 경과 후 증류수에 용해시킨 스코폴라민을 1 mg/Kg의 용량으로 상기 약물투여군 1 내지 4, 대조군 2 및 대조군 3에 복강 투여(Ebert, U. et al., Eur. J. Clin. Invest., 28, pp944-949, 1998)하고 대조군 1에는 0.9%의 생리 식염수(saline 용액)를 복강 투여하였으며, 30분 경과 후 상기 약물투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3에 대하여 수동회피반응 측정장치에 대한 학습을 수행하였다. 구체적으로 상기 마우스들을 밝게 유지되는 제1공간에 위치시킨 후, 약 10초의 탐색시간이 경과한 후에, 길로틴 형태의 출입구를 개방하여 상기 쥐가 어렵게 유지되는 제2공간으로 이동하는 시간(latency time, 지연시간)을 측정하였다. 길로틴 형태의 출입구 개방 후 60초가 경과할 때까지 어렵게 유지되는 제2공간으로 이동하지 않은 생쥐는 실험에서 제외하였다.

[0098]

학습이 끝나고 24시간 후에 상기 약물투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3 각각에 대하여 본 실험을 시행하였다. 상기 각 군의 마우스들이 10초의 탐색시간 후 길로틴문이 열리고 어두운 쪽으로 4발이 다 들어가는 데 걸리는 시간(latency time: 지연시간)을 300초까지 측정하였다. 걸리는 시간이 길수록 수동회피의 학습과 기억이 좋음을 나타낸다.

[0099]

학습 시 및 본 실험에서 각 군의 마우스들의 평균 지연시간을 하기 표 2 및 도 1에 나타내었다.

[0100]

[표 2]

실험군	학습(초)	본 실험(초)
약물투여군 1(2.5 mg/Kg)	26.44±4.217	146.00±34.950
약물투여군 2(5 mg/Kg)	29.11±2.881	196.90±24.750
약물투여군 3(10 mg/Kg)	30.67±4.460	159.90±30.410
약물투여군 4(20 mg/Kg)	30.56±4.154	91.00±11.970
대조군 1(Control)	30.83±4.806	276.70±17.300
대조군 2(Scopolamine)	30.44±4.580	33.00±7.464
대조군 3(Donepezil)	37.67±4.726	185.80±21.420

[0101]

[0102]

상기 표 2 및 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 3에서 제조된 Eclalbasaponin II를 투여한 약물투여군 1 내지 3는 스코폴라민을 투여한 대조군 2에 비하여 제2공간으로 이동하는 시간인 지연시간이 현저하게 증가하였다. 구체적으로 Eclalbasaponin II를 2.5 mg/Kg의 용량으로 투여한 약물투여군 1은 대조군 2에 비하여 약 4.4 배 정도 지연시간이 증가하였으며, Eclalbasaponin II를 5 mg/Kg의 용량으로 투여한 약물투여군 2는 대조군 2에 비하여 약 5.9 배, 10 mg/kg의 용량으로 투여한 약물투여군 3은 대조군 2에 비해 약 4.8 배 정도 지연시간이 증가하였다. 특히 상기 약물대조군 2 및 3은 도네페질을 투여한 대조군 3과 거의 유사한 정도로 스코폴라민 투여에 의한 기억력 감퇴된 마우스의 기억력 및 학습능력을 향상시켰음을 알 수 있었다. 이로부터 Eclalbasaponin II가 치매와 같은 인지기능 장애 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0103]

4) 실험예 2 : 수동회피실험(passive avoidance test) 2

[0104]

실시예 3의 방법으로 제조된 Eclalbasaponin I을 10% 트윈 80에 용해시켜 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg의 용량으로 약물 투여군 1 내지 4에 투여하고, 실험예 1과 동일한 방법으로 약물 투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3에 대하여 수동회피실험을 수행하였다.

[0105]

상기 실험의 결과는 하기 표 3 및 도 2에 도시하였다.

[0106]

[표 3]

실험군	학습	본 실험
약물투여군 1(2.5 mg/Kg)	30.11±6.775	74.88±14.950
약물투여군 2(5 mg/Kg)	35.44±7.211	99.00±13.910
약물투여군 3(10 mg/Kg)	31.22±5.351	144.30±25.680
약물투여군 4(20 mg/Kg)	21.22±2.808	127.40±26.200
대조군 1(Control)	23.00±6.608	286.00±8.324
대조군 2(Scopolamine)	28.11±4.979	56.67±11.360
대조군 3(Donepezil)	32.67±7.022	197.40±28.500

[0107]

[0108] 상기 표 3 및 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 제조예 3에서 제조된 Eclalbasaponin I 을 투여한 약물투여군 1 내지 4는 스코폴라민을 투여한 대조군 2에 비하여 제2공간으로 이동하는 시간인 지연시간이 현저하게 증가하였다. 구체적으로 Eclalbasaponin I 을 10 mg/kg 용량으로 투여한 약물투여군 3 은 대조군 2에 비하여 약 2.54 배 정도 지연시간이 증가하였다.

[0109] 이로부터 실시예 3에서 제조된 Eclalbasaponin I 은 치매와 같은 인지기능장애 질환을 효과적으로 예방 또는 치료 할 수 있음을 알 수 있었다.

[0110] 5) 실험예 3: 수동회피실험(passive avoidance test) 3

[0111] 실시예 1의 방법으로, 70%의 에탄올로부터 추출된 한련초 추출물을 10%의 트윈 80에 용해시켜 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg 및 200 mg/kg의 용량으로 약물 투여군 1 내지 4에 투여하고, 실험예 1과 동일한 방법으로 약물 투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3에 대하여 수동회피실험을 수행하였다.

[0112] 상기 실험의 결과는 하기 표 4 및 도 3에 도시하였다.

[0113] [표 4]

실험군	학습	본 실험
약물투여군 1(25 mg/Kg)	30.89±4.550	91.67±17.320
약물투여군 2(50 mg/Kg)	32.33±4.983	118.70±23.240
약물투여군 3(100 mg/Kg)	40.33±6.791	151.10±32.460
약물투여군 4(200 mg/Kg)	23.22±4.858	101.30±24.750
대조군 1(Control)	27.83±5.974	277.30±19.290
대조군 2(Scopolamine)	29.67±4.265	30.63±6.803
대조군 3(Donepezil)	32.67±5.593	187.80±23.850

[0114]

[0115] 상기 표 4 및 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1에서 제조된 Eclalbasaponin 함유 한련초 70% 에탄올 추출물을 투여한 약물투여군 1 내지 4는 스코폴라민을 투여한 대조군 2에 비하여 제2공간으로 이동하는 시간인 지연시간이 현저하게 증가하였다. 구체적으로 한련초 70% 에탄올 추출물을 50 mg/kg 용량으로 투여한 약물투여군 2는 대조군 2에 비하여 약 3.8 배 정도 지연시간이 증가하였다. 또한, 한련초 70% 에탄올 추출물을 100 mg/Kg 용량으로 투여한 약물투여군 3은 대조군 2에 비하여 약 4.9 배 정도 지연시간이 증가하였다.

[0116] 이로부터 실시예 1에서 제조된 Eclalbasaponin 함유 한련초 70 % 에탄올 추출물은 치매와 같은 인지기능 장애 질환을 효과적으로 예방 또는 치료 할 수 있음을 알 수 있었다.

[0117] 6) 실험예 4: 수동회피실험(passive avoidance test) 4

[0118] 실시예 2의 방법으로, 30%의 에탄올로부터 추출된 한련초 추출물을 10%의 트윈 80에 용해시켜 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg 및 200 mg/kg의 용량으로 약물 투여군 1 내지 4에 투여하고, 실험예 1과 동일한 방법으로 약물 투여군 1 내지 4 및 대조군 1 내지 3에 대하여 수동회피실험을 수행하였다.

[0119] 상기 실험의 결과는 하기 표 5 및 도 4에 도시하였다.

[0120] [표 5]

실험군	학습	본 실험
약물투여군 1(25 mg/Kg)	36.00±5.382	82.25±20.00
약물투여군 2(50 mg/Kg)	36.67±6.249	140.60±20.10
약물투여군 3(100 mg/Kg)	35.89±4.823	112.10±17.14
약물투여군 4(200 mg/Kg)	34.00±5.323	97.50±12.96
대조군 1(Control)	21.33±2.333	265.80±21.08
대조군 2(Scopolamine)	38.78±6.300	55.14±13.94
대조군 3(Donepezil)	36.00±6.640	194.80±30.01

[0121]

[0122] 상기 표 5 및 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 제조예 2에서 제조된 Eclalbasaponin 함유 한련초 30% 에탄올 추출물을 투여한 약물투여군 2는 스코폴라민을 투여한 대조군 2에 비하여 제2공간으로 이동하는 시간인 지연시간이 현저하게 증가하였다. 구체적으로 한련초 30% 에탄올 추출물을 50 mg/kg 용량으로 투여한 약물투여군 2 는 대조군 2에 비하여 약 2.5 배 정도 지연시간이 증가하였다.

[0123] 이로부터 제조예 2에서 제조된 Eclalbasaponin 함유 한련초 30% 에탄올 추출물은 치매와 같은 인지기능 장애 질환을 효과적으로 예방 또는 치료 할 수 있음을 알 수 있었다.

환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 알 수 있었다.

[0124] 7) 실험예 5 : Y자 미로 실험

[0125] 실험을 위하여 Y-미로를 준비하였다. Y-미로는 3개의 가지를 가지고 있으며, 각 가지는 길이는 42 cm, 폭이 3 cm, 높이는 12 cm이고 세 팔이 이루는 각도는 120도이며, 검정색의 폴리비닐수지로 제조되었다.

[0126] 상기 1)에서 준비된 마우스들을 약물 투여군 1 내지 4와 대조군 1 내지 3의 7개의 군 (한 군당 8~10마리)으로 분류하였다.

[0127] 실시예 3의 Eclalbasaponin II 20 mg을 10% 트윈 80(Polyoxyethylene sorbitan monooleate: Sigma, U.S.A.) 5 mL에 용해시킨 후 상기 약물투여군 1 내지 4에 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/Kg의 용량으로 각각 투여하였다. 한편, 대조군 2 및 3에는 10% 트윈 80을 각각 0.15 mL씩 투여하였으며, 대조군 3에는 도네페질을 5 mg/Kg의 용량으로 투여하였다.

[0128] 약 30 분 경과 후 증류수에 용해시킨 스코폴라민을 1 mg/Kg의 용량으로 상기 약물투여군 1 내지 4, 대조군 2 및 3에 복강 투여(Ebert, U. et al., Eur. J. Clin. Invest., 28, pp944-949, 1998)하였고 대조군 1에는 0.9%의 생리 식염수(saline 용액)을 복강 투여하였다.

[0129] 30 분 경과 후 상기 약물투여군 1 내지 4, 대조군 1, 2 또는 3의 마우스에 대하여 각각 A, B, C로 구분된 Y-미로 3개 중 한쪽 가지에 마우스를 조심스럽게 놓고 8 분 동안 자유롭게 움직이게 한 다음, 마우스가 들어간 가지를 기록하였다. 이 때 꼬리까지 완전히 들어갔을 경우에 한하여 실험동물이 들어간 가지로 기록하였으며, 갓던 가지에 다시 들어간 경우에도 기록하였다.

[0130] 세 개의 다른 가지에 차례로 들어간 경우 1점(실제 변경, actual alternation)씩 부여하였다. 변경 행동력(alternation behavior)은 3가지 모두에 차례로 들어가는 것으로 정의되며, 하기 수학적 1에 의해 %로 환산하였다(Sarter, M. et al., Psychopharmacology., 94, pp491-495, 1998).

[0131] [수학적 1]

$$\text{변경 행동력(\%)} = \frac{\text{실제변경(actual alternation)}}{\text{최고변경(maximum alternation)}} \times 100$$

[0132] (최고변경 : 총 입장횟수 - 2)

[0133] 상기 수학적 1에 의해 환산된 변경 행동력을 하기 도 5 및 표 6에 나타내었다.

[0134] [표 6]

실험군	변경행동력(%)
약물투여군 1(2.5 mg/Kg)	53.89±2.690
약물투여군 2(5 mg/Kg)	57.38±2.104
약물투여군 3(10 mg/Kg)	62.50±2.283
약물투여군 4(20mg/Kg)	58.00±3.586
대조군 1(Control)	75.89±2.653
대조군 2(Scopolamine)	50.20±1.988
대조군 3(Donepezil)	64.33±1.667

[0135]

[0136] 상기 표 6 및 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 제조예 3에서 제조된 Eclalbasaponin II를 투여한 약물투여군 3은 스코폴라민만을 투여한 대조군 2에 비하여 변경행동력이 증가하였으며, 도네페질을 투여한 대조군 3과 유사한 정도의 변경행동력을 나타내었다.

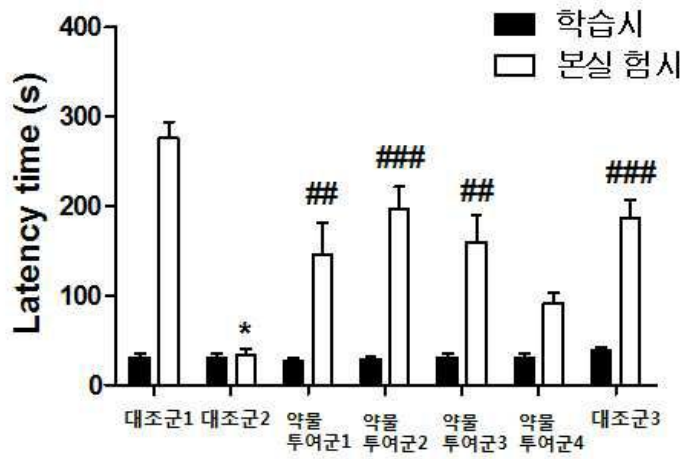
[0137] 이로부터 실시예 3에서 제조된 Eclalbasaponin II는 치매와 같은 인지기능 장애 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있고 집중력을 향상시킬 수 있다.

[0138] 한편, 에클랄바사포닌 또는 이를 함유하는 한련초 추출물을 2 g/kg 의 용량으로 단회 투여 후 2 주일 이내 사망

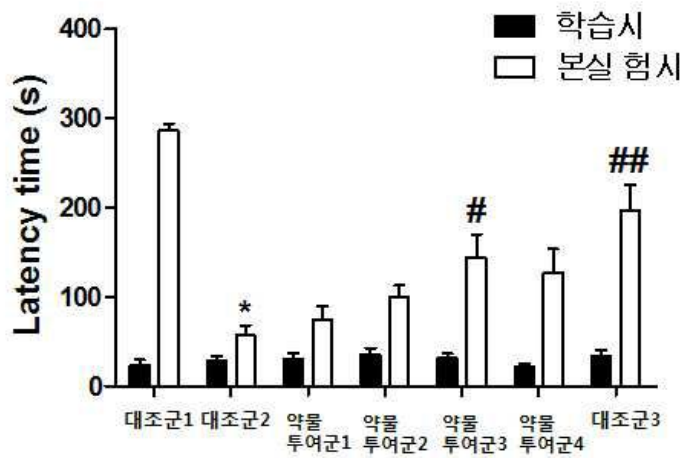
의 예를 관찰할 수 없었다.

도면

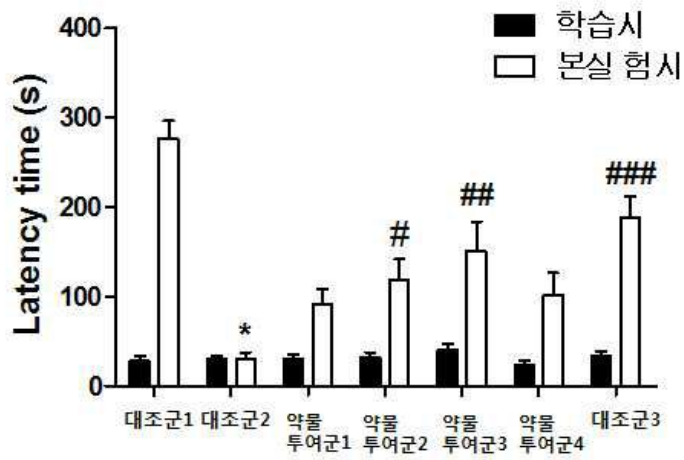
도면1



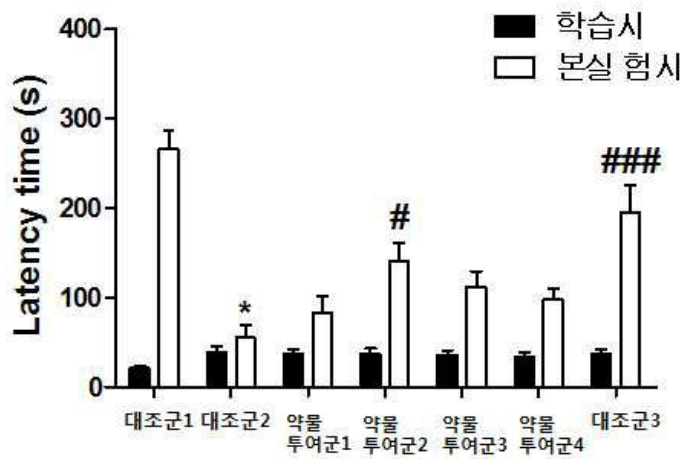
도면2



도면3



도면4



도면5

