

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2024/253387 A2

2024 년 12 월 12 일 (12.12.2024) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A23L 33/105 (2016.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 36/758 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2024/007429

(22) 국제출원일:

2024 년 5 월 31 일 (31.05.2024)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2023-0072810 2023 년 6 월 7 일 (07.06.2023) KR

(71) 출원인: 한국 한의학 연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 34054 대전광역시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 고영훈 (GO, Younghoon); 41062 대구광역시 동구 첨단로 70, Daegu (KR). 박맑은 (PAK, Malk Eun);

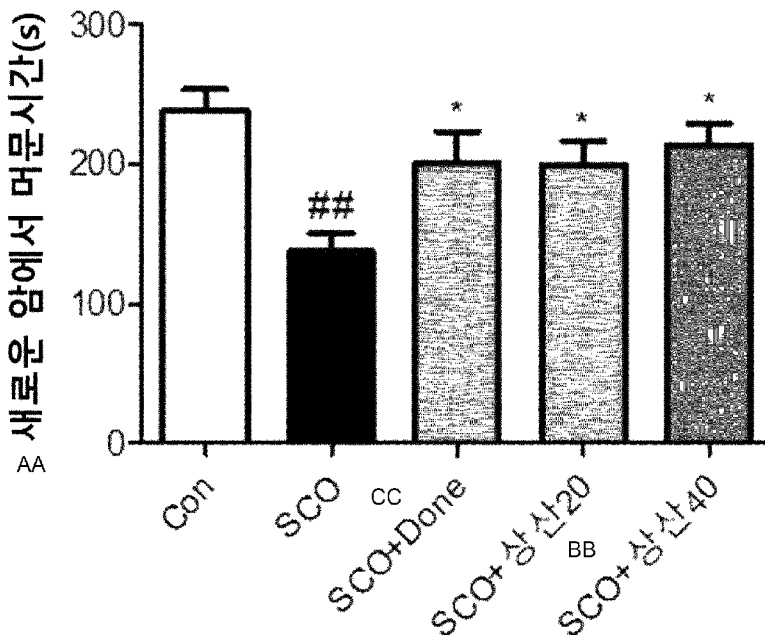
41062 대구광역시 동구 첨단로 70, Daegu (KR). 양혜진 (YANG, Hye Jin); 41062 대구광역시 동구 첨단로 70, Daegu (KR). 이위 (LI, Wei); 41062 대구광역시 동구 첨단로 70, Daegu (KR). 최장기 (CHOI, Jang-Gi); 41062 대구광역시 동구 첨단로 70, Daegu (KR).

(74) 대리인: 최규환 (CHOI, Kyu Whan); 35209 대전광역시 서구 한밭대로 745, 12층 그린국제특허법률사무소, Daejeon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,

(54) Title: COMPOSITION FOR IMPROVING MEMORY AND PREVENTING, ALLEVIATING OR TREATING COGNITIVE IMPAIRMENT, CONTAINING ORIXA JAPONICA EXTRACT AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물



AA ... Time spent in novel cancer
BB ... SCO+Orixa japonica
CC ... SCO+Done

(57) Abstract: The present invention relates to a composition for improving memory and preventing, alleviating or treating cognitive impairment, containing an Orixa japonica extract as an active ingredient. The Orixa japonica extract of the present invention has an excellent neuroprotective effect and, in particular, the neuroprotective effect of an Orixa japonica leaf extract is remarkably better than that of an Orixa japonica stem extract, and memory and cognitive function are improved by administering the Orixa japonica leaf extract to an animal model in scopolamine-induced cognitive decline, and thus the present invention can be effectively used as a health functional food for improving memory and cognitive function disorders and as a medicine and a feed additive for preventing, alleviating

[다음 쪽 계속]

WO 2024/253387 A2

SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

or treating degenerative brain diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용
조성물에 관한 것으로, 본 발명의 상산 추출물은 뇌신경세포 보호 효과가 우수하고, 특히, 상산 줄기 추출물 대비 상산 잎
추출물의 뇌신경세포 보호효과가 현저하며, 스코폴라민으로 유도된 인지저하 동물모델에서 상산 잎 추출물을 투여하여
기억력 및 인지기능이 개선되므로, 기억력 증진 및 인지기능 장애용 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있을 뿐만
아니라, 퇴행성 뇌질환의 예방, 개선 또는 치료용 의약품 및 사료첨가제로 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물 기술분야

[1] 본 발명은 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[2]

[3] 본 결과물은 과학기술정보통신부의 주요사업의 지원을 받아 수행되었습니다 (과제번호: 1711195903, KSN2411012).

배경기술

[4] 의학 기술의 발달과 생활수준의 향상으로 인간의 평균수명은 지난 반세기 동안 두 배 가까이 연장되었으며, 이로 인하여 전체인구에 대한 노인 인구의 비율이 급속하게 증가되었다. 통계청이 발표한 2005년 자료에 의하면, 현재 우리나라 사람의 평균수명은 78.5세이고 2000년도에 이미 65세 이상의 인구 비율이 약 7%에 달하는 등 급속하게 노령화 사회로 진입하고 있음을 알 수 있다. 또한, 우리나라는 2018년에는 고령사회, 2026년에는 노인인구의 비율이 20% 이상인 초고령화 사회로 진입할 것으로 예측되고 있다. 그리고 2020년에 21.3%이었던 노년 부양비(65세 이상 인구수/15~64세 인구수)는 2030년에는 35.7%로 높아질 전망이며, 2004년에 생산 가능인구 8.2명당 노인 1명을 부양했다면, 2010년에는 6.8명당 노인 1명, 2020년에는 4.7명당 노인 1명, 2030년에는 2.8명당 노인 1명을 부양하는 셈이 된다. 이는 국가적으로 경제 성장 저하, 국가경쟁력 감소 및 세대간 갈등 심화로 인한 사회적 부담의 가능성이 커지는 것을 의미한다.

[5] 이러한 사회적 전망과 현실을 반영하듯 최근에는 노인들에게 많이 이환되는 질환에 관심이 집중되고 있다. 특히, 치매(dementia)는 고령일수록 발병률이 두드러지게 높아 75~84세의 노인의 경우 발병률이 약 20%, 85세 이상의 노인에게는 약 50% 정도에 육박하는 것으로 알려져 있고 질병의 특성상 타인의 보살핌에 절대적으로 의존하여야 하므로 중대한 사회적 관심사로 떠오르고 있다. 또한, 치매로 인한 경제적 손실액이 매우 커지고 있으며, 근로 손실 등의 제반 사항을 모두 고려할 때 우리나라의 경우 치매 치료로 인한 사회적 비용은 3조 4000억~4조 4000억 원으로 추산되고 있다. 그리고, 미국의 경우 치매 치료로 인한 손실 비용이 매년 약 1000~1200억 달러에 달하는 것으로 추정된다. 즉, 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.

[6] 노인성 치매의 일종인 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)으로부터 유발되는 기억력 및 학습능력의 상실 등 인지 기능 장애는 대뇌 기저부의 아세틸콜린

(Acetylcholine)성 신경세포의 손상에서 비롯된다는 연구결과에 의해 무스카린성 아세틸콜린 수용체(muscarine acetylcholine receptor)에 대한 효능제(agonist), 아세틸콜린 생성촉진제, 아세틸콜린 분해효소(Acetylcholinesterase, AChE) 저해제 등 여러 가지 작용기전에 따라 아세틸콜린성 신경세포의 기능을 강화시켜줄 수 있는 약물들이 개발되어 왔다. 실제로 현재 각국에서 사용되고 있는 알츠하이머병 치료제는 이러한 아세틸콜린 분해효소 억제제가 대부분이며, 타크린(tacrine)과 도네페질(donepezil) 등이 이에 속한다. 이 밖에도 리바스티그민(rivastigmin), 갈라타민(galatamine) 등이 사용되고 있다.

- [7] 현재 퇴행성 뇌질환으로서의 인지기능 또는 기억능력 저하 현상 개선을 위한 더욱 효과적인 제제(건강기능성 식품 소재 포함)의 개발이 어느 때보다 높은 시점이다. 결국 치매 발병에 대한 뇌신경 세포의 기작을 대상으로 새로운 다중 기능성 효과(multi-functional effect)를 갖는 소재 개발을 위한 연구가 필요한 실정이다.
- [8] 한편, 상산(*Orixa japonica* Thunb.)은 운향과 낙엽활엽관목으로 높이는 2m 정도이며, 잎은 어긋나고 긴 타원형이다. 열대아시아가 원산지이며 일본, 인도, 월남, 네팔과 함께 우리나라 제주도를 비롯한 남쪽지방 해안에 자생하고 있다. 상산은 조팝나무의 뿌리를 한방에서 이르는 말로서, 맛이 쓰고 맵고 독성이 있으며, 학질과 담치료에 주로 쓰인다. 4월에 누런 녹색 꽃이 총상 꽃차례로 피고 열매는 갈색의 골돌과로 11월에 익는다. 뿌리는 약용하고 목재는 세공품에 쓰인다. 산기슭에서 자라며, 한국의 전라도 및 일본 등지에 분포하는 것으로 알려져 있다.
- [9] 기억력 증진 또는 인지기능 장애의 개선 관련 선행기술로는 한국등록특허 제 2224178호에 '붉가시나무 열매 또는 잎 추출물을 포함하는 인지능력 또는 기억력 개선용 조성물'이 개시되어 있으며, 한국공개특허 제 2023-0016574호에 '팔루인 추출물을 유효성분으로 함유하는 기억력 개선, 인지 장애 또는 퇴행성 뇌질환 예방 또는 치료용 조성물'이 개시되어 있다. 하지만, 본 발명의 '상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물'에 대해서는 아직까지 개시된 바가 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 상산 추출물은 뇌신경세포 보호 효과가 우수하고, 특히, 상산 줄기 추출물 대비 상산 잎 추출물의 뇌신경세포 보호효과가 현저하며, 스코폴라민으로 유도된 인지저하 동물모델에서 상산 잎 추출물을 투여하여 기억력 및 인지기능이 개선되는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

- [11] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [12] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [13] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제를 제공한다.
- [14] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 한약 조성물을 제공한다.
- [15] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [16] 본 발명은 상산 추출물을 유효성분으로 포함하는 기억력 증진 및 인지기능 장애의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 상산 추출물은 뇌 신경세포 보호 효과가 우수하고, 특히, 상산 줄기 추출물 대비 상산 잎 추출물의 뇌 신경세포 보호 효과가 현저하며, 스코폴라민으로 유도된 인지저하 동물모델에서 상산 잎 추출물을 투여하여 기억력 및 인지기능이 개선되는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1은 마우스 유래 해마 신경세포에서 상산 잎 추출물의 신경세포 보호 효과를 확인한 결과이다. (A)는 상산 잎 추출물을 단독 처리하여 세포 생존율을 확인한 것이고, (B)는 글루타메이트(Glutamate) 및 상산 잎 추출물을 함께 처리하여 세포 생존율을 확인한 것으로, ####는 정상군(Con) 대비 글루타메이트 단독 처리군(-)의 세포생존율이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p < 0.001$ 이고, * 및 ***는 글루타메이트 단독 처리군(-) 대비 글루타메이트 및 1~50 $\mu\text{g/ml}$ 의 상산 잎 추출물 처리군의 세포 생존율이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, *는 $p < 0.05$ 이고, ***는 $p < 0.001$ 이다.
- [18] 도 2는 마우스 유래 해마 신경세포에서 상산 잎 추출물 및 상산 줄기 추출물의 신경세포 보호 효과를 비교한 결과이다. ####는 정상군(Con) 대비 글루타메이트 단독 처리군(-)의 세포 생존율이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p < 0.001$ 이고, ** 및 ***는 글루타메이트 단독 처리군(-) 대비 글루타메이트 및 상산 잎 추출물 또는 상산 줄기 추출물 처리군의 세포 생존율이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, **는 $p < 0.01$ 이고, ***는 $p < 0.001$ 이며, \$\$은 상산 줄기 추출물 대비 상산 잎 추출물 처리군의 세포 생존율이 통계적으로 유의미하게 더 증가하였다는 것으로, $p < 0.01$ 이다.
- [19] 도 3은 스코폴라민으로 유도된 인지저하 동물모델에서 본 발명의 상산 잎 추출물 투여에 따른 인지기능 개선 효과를 Y-미로 시험(Y-maze test)을 통해 확인한 결과이다. Con은 정상군이고, SCO는 스코폴라민을 투여한 대조군이며, SCO

+Done는 스코폴라민 및 도네페질(1mg/kg)을 투여한 양성대조군이고, SCO+상산 20은 스코폴라민 및 본 발명의 상산 잎 추출물(20mg/kg)을 투여한 군이며, SCO +상산40은 스코폴라민 및 본 발명의 상산 잎 추출물(40mg/kg)을 투여한 군이다. ##는 정상군(Con) 대비 스코폴라민을 투여한 대조군(SCO)의 새로운 암(arm)에서 머문 시간이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p<0.01$ 이고, *는 스코폴라민을 투여한 대조군(SCO) 대비 스코폴라민 및 본 발명의 상산 잎 추출물을 투여한 군(SCO+상산20 및 SCO+상산40)의 새로운 암(arm)에서 머문 시간이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, $p<0.05$ 이다.

- [20] 도 4는 스코폴라민으로 유도된 인지저하 동물모델에서 상산 잎 추출물 투여에 따른 기억력 및 인지기능 개선 효과를 신물질 탐색 시험(Novel object recognition test)을 통해 확인한 결과이다. ##는 정상군(Con) 대비 스코폴라민을 투여한 대조군(SCO)의 기억력 지수가 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, $p<0.01$ 이고, *는 스코폴라민을 투여한 대조군(SCO) 대비 스코폴라민 및 본 발명의 상산 잎 추출물을 투여한 군(SCO+상산20 및 SCO+상산40)의 기억력 지수가 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, $p<0.05$ 이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [22] 상기 상산 추출물은 상산의 잎 또는 줄기를 추출한 것이 바람직하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [23] 상기 상산 추출물은 하기의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있으나, 이에 한정하지 않는다:
- [24] (1) 상산에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
- [25] (2) 단계 (1)의 추출물을 여과하는 단계; 및
- [26] (3) 단계 (2)의 여과한 추출물을 건조하여 추출물을 제조하는 단계.
- [27] 상기 단계 (1)에서 추출용매는 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물 중에서 선택하는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 메탄올이지만 이에 한정하지 않는다.
- [28] 상기 제조방법에 있어서, 추출방법은 여과법, 열수 추출, 침지 추출, 환류 냉각 추출 및 초음파 추출 등의 당업계에서 공지된 모든 통상적인 방법을 이용할 수 있다. 상기 방법에 있어서, 단계 (3)의 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결 건조하는 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [29] 상기 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [30] 본 발명의 건강기능식품 조성물을 식품첨가물로 사용하는 경우, 상기 상산 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통

상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합 양은 그의 사용 목적(예방 또는 개선)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취하는 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

- [31] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 추출물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합체 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [32] 본 발명의 조성물을 건강 음료로 사용할 경우, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 텍스트린, 사이클로 텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마린, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린 또는 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100g당 일반적으로 약 0.01~0.04g, 바람직하게는 약 0.02~0.03g이다. 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 중점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물은 100 중량부 당 0.01~0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [33] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [34] 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머병, 경도 인지장애 또는 치매인 것이 바람직하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [35] 본 발명에 따른 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 캡슐제, 산제, 과립제, 정제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [36] 본 발명에 따른 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [37] 본 발명의 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아

카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물 유 등을 포함한 다양한 화합물 혹은 혼합물을 들 수 있다.

- [38] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 약학 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당하는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [39] 본 발명의 약학 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다.
- [40] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구투여의 경우, 피부에 국소적으로 도포, 정맥 내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.
- [41] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제를 제공한다.
- [42] 상기 퇴행성 뇌질환은 전술한 바와 같다.
- [43] 본 발명의 사료 첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당한다. 본 발명에서 용어 '사료'는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미할 수 있다. 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

- [44] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 한약 조성물을 제공한다.
- [45] 상기 퇴행성 뇌질환은 전술한 바와 같다.
- [46] 본 발명의 한약 조성물은 한의학적 처방에 의해 제조되는 것을 의미하지만 이에 한정하는 것은 아니다.
- [47] 또한, 본 발명은 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물을 제공한다.
- [48] 상기 퇴행성 뇌질환은 전술한 바와 같다.
- [49] 본 발명의 상산 추출물을 포함하는 수의학적 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 상산 추출물을 포함하는 수의학적 조성물에 포함될 수 있는 부형제 및 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 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, 세탄올, 스테아릴알콜, 유동 파라핀, 솔비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 광물유를 들 수 있다.
- [50] 본 발명에 따른 상산 추출물을 포함하는 수의학적 조성물은 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향신료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있는데, 본 발명에 의한 수의학적 조성물은 동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있고, 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡셀, 좌제, 멸균 주사용액, 멸균 외용제 등의 형태일 수 있다.
- [51] 본 발명에 의한 수의학적 조성물은 동물의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 1일 1회 내지 수회 투여할 수 있고, 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [52]
- [53] 이하, 본 발명의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [54]
- [55] **실시예 1. 상산 추출물의 제조**
- [56] 본 발명에 사용된 상산(*Orixa japonica*)의 줄기 및 잎 추출물 각각은 한국생명공학연구원(대전, 한국) 한국식물추출물은행으로부터 구입하였다. 상세하게는 상산의 줄기 및 잎은 2016년 제주특별자치도 제주시 조천읍에서 채집하였으며, 상산의 줄기 및 잎을 그늘에서 건조하여 분말화한 후 메탄올을 첨가하고, 상온에서 초음파 추출기(SDN-900H, SD-ULTRASONIC CO., LTD)를 사용하여 추출

을 진행하였다(30주기, 40KHz, 1500W, 15분 처리, 120분 방치/주기). 이후, 여과 (Qualitative Filter No.100, HYUNDAI MICRO CO., LTD)한 후 감압 건조하여 상산 잎 추출물 및 상산 줄기 추출물을 각각 얻었다.

[57]

[58] 실시예 2. 신경세포 보호 효과

[59] 인지기능과 연관 깊은 해마(hippocampus) 뇌 조직을 분리하여 만든 마우스의 해마신경세포주(HT22 cell line)를 이용하여 실험을 진행하였다. HT22 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 3.0×10^3 cells/ml로 분주하고 24시간 동안 안정화시킨 후, 농도 별 상산 잎 추출물 또는 상산 부위별(잎, 줄기) 추출물을 전처리하여 24시간 동안 배양하였다. 그 다음, 신경세포 손상을 유도하는 글루타메이트(glutamate 5mM) 과 상산 추출물을 함께 처리하여 24시간 동안 반응시킨 후 MTT 실험을 통해 세포 생존율을 확인하였으며, 대조군은 DMSO를 처리하였다.

[60] 모든 데이터는 GraphPad Prism 5를 사용하여 분석하였고, 여러 그룹을 비교하기 위해 ANOVA 및 Tukey 사후 테스트를 사용하여 통계적 유의성을 평가하였다. 0.05 미만의 p값을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[61] 그 결과, 본 발명의 상산 잎 추출물을 처리한 경우 세포독성이 없는 것을 확인하였고(도 1A), 도 1B에 개시한 바와 같이 정상군(Con)에 대비하여 글루타메이트 단독 처리군에서 세포 생존율이 현저하게 감소된 반면, 글루타메이트로 유도된 세포독성은 1~50 μ g/ml의 상산 잎 추출물을 함께 처리하였을 때 세포 생존율이 유의미하게 증가되는 것을 통해 상산 잎 추출물의 신경세포 보호 효과가 우수하다는 것을 확인하였다.

[62] 또한, 뇌신경세포에서의 상산 잎 추출물과 상산 줄기 추출물의 글루타메이트에 의한 세포독성에 대한 효과를 비교한 결과, 상산 잎 추출물이 줄기 추출물보다 세포 생존율이 유의미하게 더 높은 것을 확인하였다(도 2).

[63]

[64] 실시예 3. 인지기능 개선 효과

[65] 1) 동물실험

[66] 상산 잎 추출물의 투여에 따른 인지기능 장애 또는 기억장애 치료 효과를 확인하기 위해, 스코폴라민을 주입하여 구축된 인지저하 동물모델을 사용하였다. 7주령 마우스를 구입하여 일주일간 안정화시킨 후 실험에 사용하였다. 식수에 녹인 상산 잎 추출물(20, 40mg/kg)을 7일간 마우스에 경구투여한 뒤, 스코폴라민과 상산 잎 추출물을 함께 7일간 투여하였다(SCO+상산20 및 SCO+상산40). 정상군(Con)은 식수와 생리식염수를 투여하였고, 대조군(SCO)은 식수와 스코폴라민을 투여하였다. 양성대조군(SCO+Done)으로 도네페질 1mg/kg을 식수에 녹여서 스코폴라민과 함께 투여하였다.

[67]

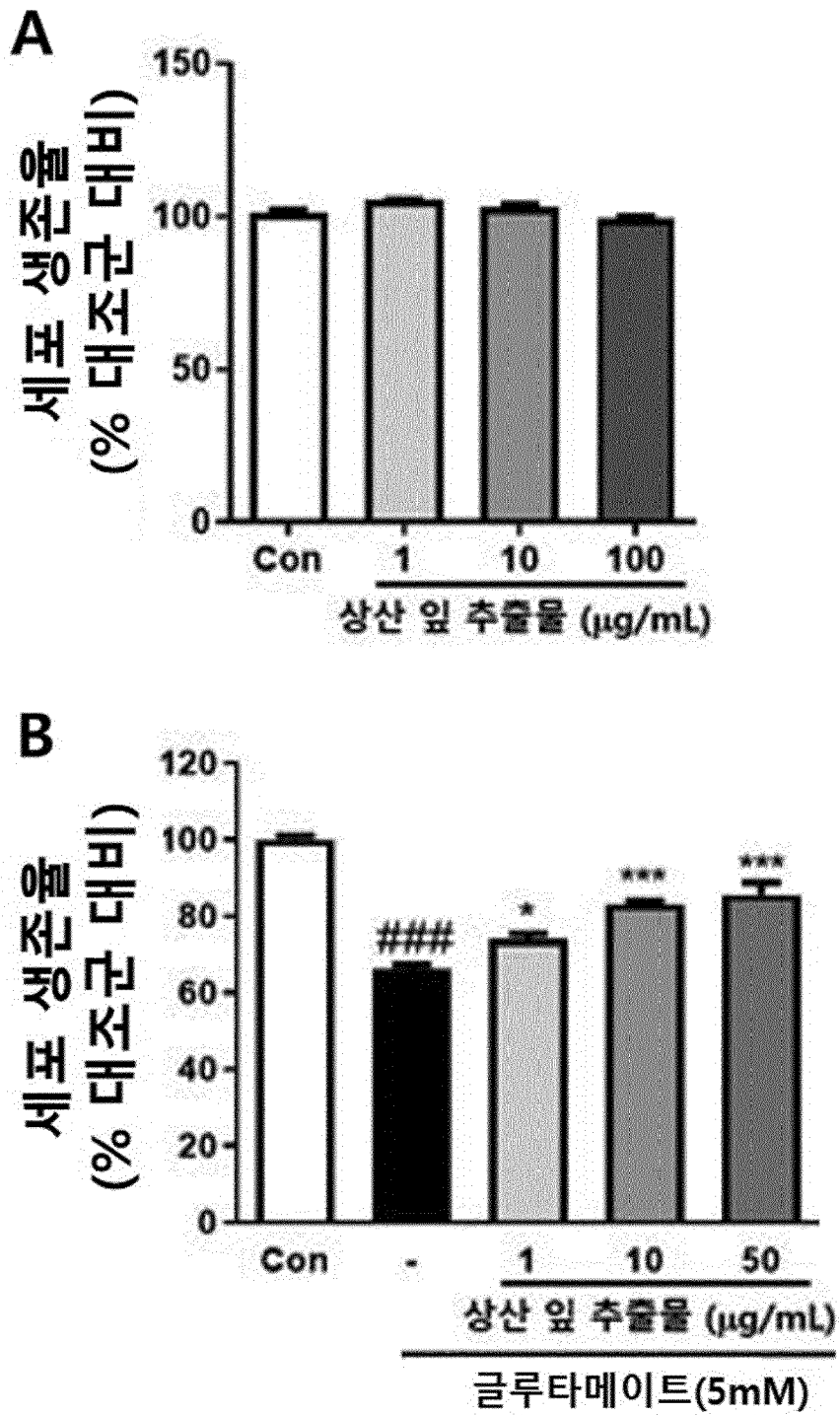
[68] 2) Y자 미로 시험(Y-maze test)

- [69] 실험동물의 인지능력을 측정하기 위하여 Y자 미로 실험을 수행하였다. 실험에 사용되는 Y-maze는 검은색 플라스틱 재질로 3개의 암(arm)으로 구성되어 있으며, 각 암(arm)의 길이, 높이, 너비는 33cm, 15cm, 10cm이다. 각 암(arm)을 A, B, C로 정한 후 Y자 모양 미로의 한쪽 암(arm)을 막고 마우스가 다른 두 암(arm)을 5분간 자유롭게 움직이며 탐색하게 하여 1시간 뒤, 마우스가 자유롭게 탐색할 수 있게 막았던 암(arm)을 열고 마우스가 자유롭게 움직이게 하여, 새롭게 연 암(arm)에 들어간 시간을 확인하였다.
- [70] 그 결과, 도 3에 개시한 바와 같이 정상군(Con)에 비해 대조군(SCO)에서 새롭게 연 암(arm)에 들어간 시간이 현저하게 감소하였고, 대조군(SCO) 대비 본 발명의 상산 잎 추출물 투여군(SCO+상산20 및 SCO+상산40)에서는 새로운 암(arm)의 탐색 시간이 통계적으로 유의미하게 증가하였다.
- [71]
- [72] **3) 신물질탐색시험(Novel object recognition test)**
- [73] 실험동물의 기억 및 인지능력을 측정하기 위해 두 개의 동일한 물체를 배치하고 탐색시킨 뒤, 다음 날 물체 중 하나는 새로운 물체로 대체하여 다시 각 물체를 탐색하는 시간을 측정하였다. 최종적으로 [(새로운 물체)-(익숙한 물체)/총 시간]으로 계산하여 기억력 지수(Discrimination index)로 나타내었다.
- [74] 그 결과, 도 4에 개시한 바와 같이 정상군(Con)에 비해 대조군(SCO)에서 기억력 지수(Discrimination index)가 현저하게 감소되었으나, 본 발명의 상산 잎 추출물 투여군(SCO+상산20 및 SCO+상산40)에서는 대조군(SCO)에 비해 기억력 지수가 개선된 것을 확인하였다.

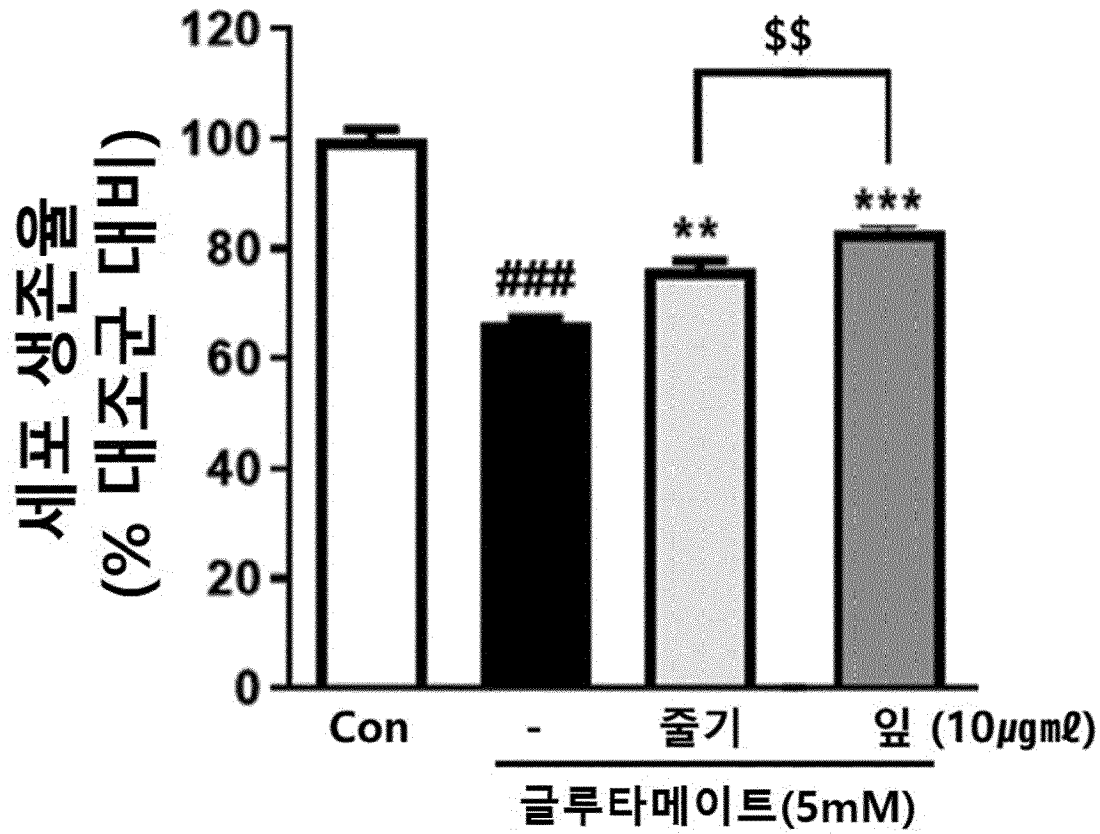
청구범위

- [청구항 1] 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 상산 추출물은 상산의 잎 또는 줄기를 추출한 것을 특징으로 하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 상산 추출물의 추출용매는 물, C₁~C₄의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 분말, 과립, 환, 정제, 캡슐, 캔디, 시럽 및 음료 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것을 특징으로 하는 인지기능 또는 기억력 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 5] 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머병, 경도 인지장애 또는 치매인 것을 특징으로 하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제5항에 있어서, 상기 상산 추출물 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제5항에 있어서, 상기 조성물은 캡슐제, 산제, 과립제, 정제, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 에어로졸 중에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조되는 것을 특징으로 하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 9] 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 개선용 사료첨가제.
- [청구항 10] 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 한약 조성물.
- [청구항 11] 상산(*Orixa japonica*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 수의학적 조성물.

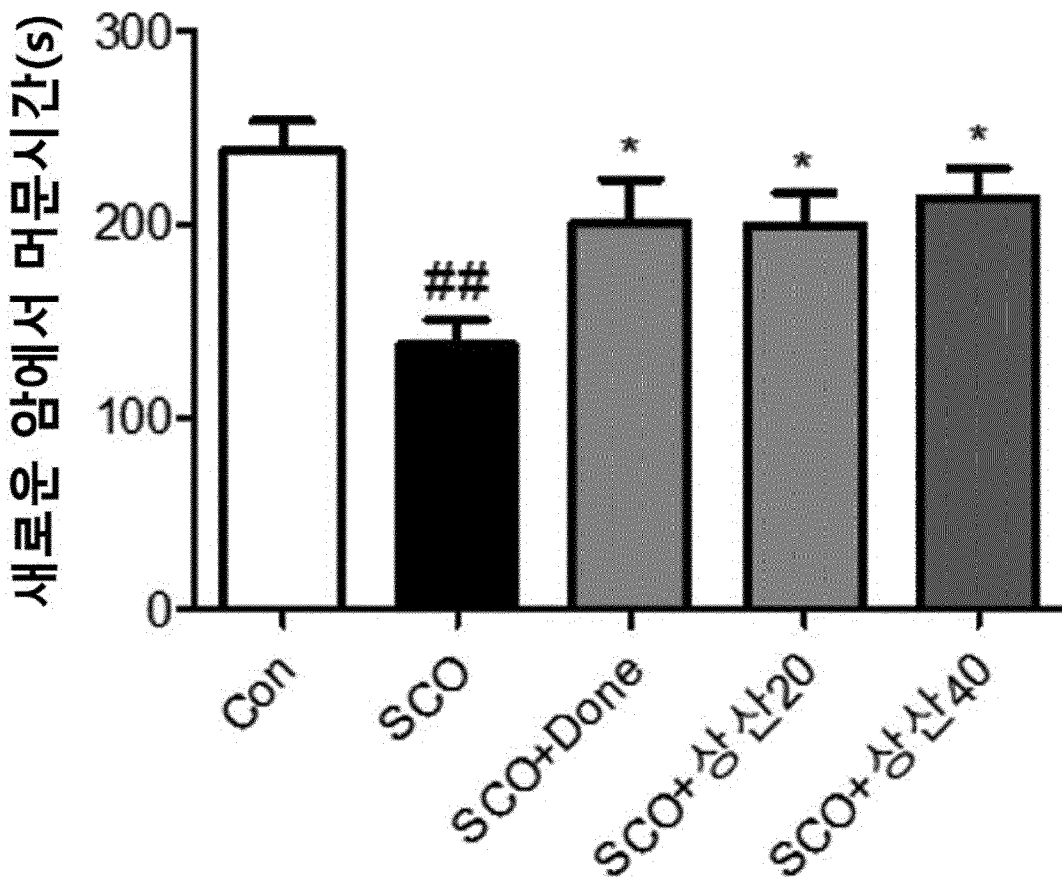
[도1]



[도2]



[도3]



[도4]

