

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2019/216664 A1

2019 년 11 월 14 일 (14.11.2019) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61K 36/77 (2006.01) A61K 36/896 (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 36/8988 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/005558

(22) 국제출원일: 2019 년 5 월 9 일 (09.05.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0053954 2018 년 5 월 10 일 (10.05.2018) KR

(71) 출원인: 주식회사 헬릭스미스 (HELIXMITH CO., LTD.) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, 203동, Seoul (KR).

(72) 발명자: 손미원 (SON, Mi Won); 16822 경기도 용인시 수지구 동천로 113번길 10, 1201-1402, Gyeonggi-do

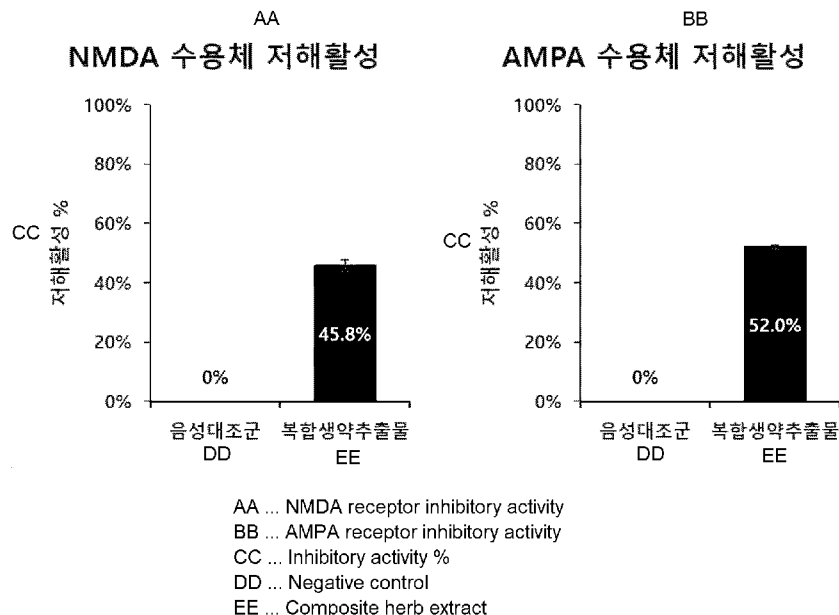
(KR). 이두석 (LEE, Doo Suk); 14069 경기도 안양시 동안구 부림로 52, 509-1501, Gyeonggi-do (KR). 김선영 (KIM, Sun Young); 06065 서울시 강남구 학동로59길 39, Seoul (KR). 남인정 (NAM, In Jeong); 07267 서울시 영등포구 영신로43길 8-14, 501, Seoul (KR).

(74) 대리인: 윤대웅 (YOON, Dae Woong); 08793 서울시 관악구 남부순환로 1922, 301호, Seoul (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: HERBAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

(54) 발명의 명칭: 주의력결핍과잉행동장애 치료용 생약조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for treatment of attention deficit hyperactivity disorder and a food composition for alleviation of attention deficit hyperactivity disorder, each of the compositions comprising an extract from a mixture of a Dimocarpus longan fruit, Salvia miltiorrhiza Bunge, Gastrodia elata, and Liriope platyphylla as an effective ingredient. The composition comprising a mixed extract from a Dimocarpus longan fruit, Salvia miltiorrhiza Bunge, Gastrodia elata, and Liriope platyphylla as an effective ingredient according to the present invention inhibits glutamate receptor hyperactivation, which is known as a cause of attention deficit and hyperactivity, ameliorates clinical symptoms (attention deficit and hyperactivity) of patients, and brings about a better fMRI result, and thus can be advantageously used as a therapeutic agent for attention deficit hyperactivity disorder or a food for alleviating attention deficit hyperactivity disorder.

[다음 쪽 계속]

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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 주의력결핍과잉행동장애 치료용 약제학적 조성물 및 주의력결핍과잉행동장애 개선용 식품 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 주의력결핍과잉행동장애를 일으키는 원인으로 알려진 글루타메이트 수용체의 과활성화를 저해하고, 환자의 임상증상(주의력저하 및 과잉활동)을 개선시키며, fMRI 검사 결과가 호전되는 효과가 있으므로, 주의력결핍과잉행동장애의 치료제 또는 개선용 식품으로서 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 주의력결핍과잉행동장애 치료용 생약조성물

기술분야

- [1] 본 특허출원은 2018년 5월 10일에 대한민국에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2018-0053954호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.
- [2] 본 발명은 주의력결핍과잉행동장애의 치료를 위한 생약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)는 소아청소년기에 가장 자주 나타나는 정신과적 질환의 하나로 스스로 행동을 조절하는데 어려움을 겪는 만성질환이다. 주의력결핍과잉행동장애의 대표적인 증상은 지속적인 주의력 부족(Distracton), 과잉행동(Hyperactivity) 및 충동적 행동(Impulsivity)인데, 대부분의 환자들은 이 세 가지 증상을 복합적으로 나타낸다. 일반적으로 체력 저하나 피로 등에 의해 일시적으로 나타나는 주의력 감소와 다르게, 주의력결핍과잉행동장애는 지속적으로 관련 증상을 나타낸다. 주의력결핍과잉행동장애는 신경발달장애(neurodevelopmental disorder) 중의 하나로, 주된 원인으로는 뇌에서 주의력을 조절하는 신경전달물질인 도파민, 노르에피네프린과 글루타메이트 수용체의 기능이상 지목된다. 그 외 해부학적 요인, 유전적 요인 및 환경적 요인 등도 원인으로 지목된다.
- [4] 현재 가장 많이 사용되는 주의력결핍과잉행동장애의 치료제는 주로 중추신경흥분제(CNS stimulants)로서, 도파민이나 노르에피네프린 등의 신경전달물질들을 조절하는 것으로 알려진 메틸페니데이트(Methylphenidate)가 대표적이다. 그러나 이러한 향정신성 약물들은 의존증 및 오남용의 우려가 있고, 신경과민, 불면증, 식욕 감퇴, 두통, 어지러움 등의 부작용이 있는 것으로 알려져 있다. 비자극(nonstimulant) 치료제로는 아토목세틴(Atomoxetine)이 있으나, 심장질환 소아에게 부작용의 위험성이 제기되며 자극제에 비해 약물의 효능이 우수하지 못하다. 따라서 부작용의 위험성이 적으면서 효과가 뛰어난 치료제 개발이 절실하다.
- [5] 한편, 주의력결핍과잉행동장애 환자에서 비정상적인 글루타메이트 신호전달이 확인됨에 따라 글루타메이트 수용체인 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 수용체와 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체를 조절할 수 있는 치료제의 개발이 진행되고 있다. 실제로 주의력결핍과잉행동장애를 갖는 소아 환자의 전전두엽피질과 선조체에서 증가된 글루타메이트가 ADHD 치료제에 의해 정상 수준으로 감소됨이 보고되었고, 치매 치료 약물인 메만틴(Memantine)과 같은 NMDA 길항제를 주의력결핍과잉행동장애 환자에 적용하는 시도가 이루어지고

있다(Carrey et al., Biol Psychiatry. 15;53(2):184-7, 2003, Robert L et al., J Child Adolesc Psychopharmacol. 17(1):19-33, 2007). 또한 AMPA 수용체의 활성이 ADHD 랫트 모델에서 증가되어 주의력결핍과잉행동장애에 AMPA 수용체의 활성 여부가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

- [6] 본 발명자들이 기 개발한 생약조성물 HX106은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동으로 구성된 생약조성물로, 기억력 개선 혹은 항치매 효과가 있다고 알려져 있다(KR10-1601860; Kwon et al., Korean J Biol Psychiatry 22(2):63-77, 2015). 그러나 상기와 같은 다양한 원인과 증상을 가진 주의력결핍과잉행동장애의 치료 효과에 대해서는 전혀 알려진 바가 없었다.

- [7] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

[8]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [9] 본 발명자들은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동 추출물을 포함하는 생약조성물을 이용하여 다양한 연구를 진행하던 중, 이들 조성물이 기존에 공지된 기억력 개선 및 항치매 효과 뿐만 아니라, 주의력결핍과잉행동장애에 효과가 있음을 발견함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [10] 따라서 본 발명의 목적은 주의력결핍과잉행동장애 치료용 약제학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [11] 본 발명의 다른 목적은 주의력결핍과잉행동장애 개선용 식품 조성물을 제공하는데 있다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 주의력결핍과잉행동장애의 치료방법을 제공하는데 있다.
- [13] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제 해결 수단

- [14] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 유효성분으로서 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)의 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [15] 본 발명에서 제시하는 유효성분인 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동은 각각 다음과 같은 특성과 구체적인 작용을 가지고 있다:
- [16] 용안육(Longan Arillus)은 무환자나무과(Sapindaceae)에 속한 상록교목인 용안(Euphoria longan (Lour.) STEUD.)의 가종피(假種皮)를 건조한 것이다.

용안육은 타르타르산, 비타민 B1, B2, C 등을 풍부하게 함유하며, 항산화 작용, 면역기능 활성화 작용이 있는 것으로 알려져 있다.

- [17] 단삼(丹蔘, *Salviae Miltiorrhizae Radix*)은 꿀풀과(Labiatae)에 속한 다년생 본초로서, 바람직하게는 단삼(*Salvia miltiorrhiza* BGE.)의 뿌리와 근경(根莖)을 건조한 것으로, 각종 통증 질환과 종기를 치료하는 것으로 알려져 있다(김호철, 한약약리학, 332-333, 2004).
- [18] 천마(天麻, *Gastrodiae Rhizoma*)는 난초과(Orchidaceae)에 속한 다년생 기생본초로서 한국, 중국, 일본, 대만 등에 서식하는 여러해살이 풀이다. 본 명세서에서 생약재로서의 천마는 천마(*Gastrodia elata* BL.)의 괴경을 건조한 것으로, 다양한 경련성 질환을 치료하며, 각종 두통과 어지러움 및 수족마비 등의 신경계 질환에 두루 사용되어 왔다(김창민 등, 중약대사전, 4105-4110, 2004; 강병수 등, 본초학, 504-505, 2000).
- [19] 맥문동(麥門冬, *Liriopeis seu Ophiopogonis Tuber*)은 백합과(Liliaceae)에 속한 다년생 본초인 맥문동(*Liriope platyphylla*) 또는 소엽맥문동(*Ophiopogon japonicas*)의 뿌리의 팽대부이다. 맥문동은 해열(解熱), 소염(消炎), 진해(鎮咳), 거담(祛痰), 이뇨(利尿), 강심(強心), 강장, 항균(抗菌) 등의 효과가 있는 것으로 알려져 있다.
- [20] 본 명세서에서, 용어 "용안육 추출물"은 용안(*Euphoria longan* (Lour.) STEUD.)의 가종피(假種皮)를 이용하여 얻은 추출물을 의미한다. 용어 "단삼 추출물"은 단삼의 다양한 기관(예컨대, 뿌리, 근경, 열매, 줄기, 잎 및 꽃)을 이용하여 얻은 추출물을 의미한다. 바람직하게는, 단삼 추출물은 단삼의 뿌리 또는 근경을 이용하여 얻은 추출물을 의미한다. 용어 "천마 추출물"은 천마의 다양한 기관(예컨대, 뿌리, 괴경, 열매, 줄기, 잎 및 꽃)을 이용하여 얻은 추출물을 의미한다. 바람직하게는, 천마 추출물은 천마의 괴경을 이용하여 얻은 추출물을 의미한다. 용어, "맥문동 추출물"은 맥문동의 뿌리의 팽대부를 이용하여 얻은 추출물을 의미한다.
- [21] 본 발명에서 이용되는 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물은 구입하거나 또는 생약으로부터 직접 추출하여 얻을 수 있다. 상기 추출은 각각의 생약을 적절한 크기로 절단 또는 분쇄한 후 수행될 수 있다.
- [22] 본 발명의 조성물에서 이용되는 상기 추출물을 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 생약으로부터 직접 추출하여 얻는 경우에는, 극성 용매 또는 비극성 용매와 같은 다양한 추출용매가 이용될 수 있다.
- [23] 극성 용매로서 적합한 것은, (i) 물, (ii) C1 내지 C6의 저급 알코올(구체적으로는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 노말-프로판올, 이소-프로판올, 노말-부탄올, 1-펜탄올, 2-부톡시에탄올 또는 에틸렌글리콜), (iii) 아세트산, (iv) DMFO(dimethyl-formamide) 및 (v) DMSO(dimethylsulfoxide)를 포함한다. 비극성 용매로서 적합한 것은, 아세톤, 아세토나이트릴, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 플루오로알칸, 펜탄, 헥산, 2,2,4-트리메틸펜탄, 데칸, 사이클로헥산,

사이클로펜탄, 디이소부틸렌, 1-펜텐, 1-클로로부탄, 1-클로로펜탄, o-자일렌, 디이소프로필 에테르, 2-클로로프로판, 톨루엔, 1-클로로프로판, 클로로벤젠, 벤젠, 디에틸 에테르, 디에틸 설파이드, 클로로포름, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 어닐린, 디에틸아민, 에테르, 사염화탄소 및 THF(Tetrahydrofuran)를 포함한다.

- [24] 상기 추출용매의 양은 추출하고자 하는 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 양에 따라 달라질 수 있으며, 구체적으로는 용안육, 단삼, 천마, 맥문동 또는 이들의 혼합물의 중량의 1배 내지 20배의 부피, 구체적으로는 5배 내지 15배의 부피, 보다 구체적으로는 5배 내지 12배의 부피 또는 7배 내지 12배의 부피일 수 있다. 가장 구체적으로는 용안육, 단삼, 천마, 맥문동 또는 이들의 혼합물 중량의 10배 부피이다.
- [25] 본 발명의 추출물의 추출온도는 특별히 제한되지 아니하고, 예를 들어 0°C 내지 120°C일 수 있으며, 구체적으로는 20°C 내지 95°C, 30°C 내지 95°C, 40°C 내지 95°C, 50°C 내지 95°C, 60°C 내지 95°C, 70°C 내지 95°C, 80°C 내지 95°C, 또는 85°C 내지 95°C일 수 있다.
- [26] 본 발명의 추출물의 추출시간은 특별히 제한되지 아니하며, 예를 들어 1시간 내지 10일 일 수 있으며, 구체적으로는 1시간 내지 72시간, 1시간 내지 48시간, 1시간 내지 36시간, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 12시간, 1시간 내지 10시간, 1시간 내지 6시간일 수 있다. 상기 추출시간은 보다 구체적으로는 2시간 내지 72시간, 2시간 내지 48시간, 2시간 내지 36시간, 2시간 내지 24시간, 2시간 내지 12시간, 2시간 내지 10시간, 2시간 내지 6시간, 3시간 내지 72시간, 3시간 내지 48시간, 3시간 내지 36시간, 3시간 내지 24시간, 3시간 내지 12시간, 3시간 내지 10시간, 3시간 내지 8시간, 3시간 내지 6시간일 수 있으며, 가장 구체적으로는 3시간이다.
- [27] 본 발명의 추출물은 공지의 천연물 추출법으로 추출될 수 있다. 예를 들어 냉침추출, 열수추출, 초음파 추출, 환류냉각 추출, 가열 추출법으로 추출할 수 있고, 구체적으로는 열수추출법으로 추출할 수 있으며, 1회 내지 10회, 보다 구체적으로는 2회 내지 7회 반복 추출할 수 있다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물은 유기용매, 물, 또는 이들의 혼합용매로 추출이 가능하다. 상기 유기용매에는 C1 내지 C6의 저급 알코올, 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 및 아세톤 등이 있다.
- [29] 상기 C1 내지 C6의 저급 알코올, 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 및 아세톤 등 유기용매의 농도는 1 내지 100%(v/v), 구체적으로는 10 내지 100%(w/w), 20 내지 100%(w/w), 30 내지 100%(w/w), 40 내지 100%(w/w), 50 내지 100%(w/w), 60 내지 100%(w/w), 70 내지 100%(w/w), 80 내지 100%(w/w)일 수 있고, 보다 구체적으로는 10 내지 90%(w/w), 10 내지 80%(w/w), 10 내지 70%(w/w), 10 내지 60%(w/w), 10 내지 50%(w/w), 10

내지 40%(w/w), 10 내지 30%(w/w), 보다 더 구체적으로는 20 내지 80%(w/w), 20 내지 70%(w/w), 20 내지 60%(w/w), 20 내지 50%(w/w), 20 내지 40%(w/w), 20 내지 30%(w/w)일 수 있으며, 가장 구체적으로는 25%(w/w) 일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

- [30] 또한, 본 발명의 또 다른 일 구현예에 따르면, 본 발명의 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물은 상술한 물, C1 내지 C6의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출하거나, 추출 및 (감압)농축한 후 상술한 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 아세톤으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매로 추가 추출 또는 분획되어 제조될 수 있다.
- [31] 한편, 본 발명에서 이용되는 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물의 혼합추출물은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 개별 추출물을 서로 혼합하여 제조할 수 있고, 또는 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동 생약의 혼합물에 추출용매를 처리하여 제조할 수도 있다.
- [32] 본 발명에서 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물은 용매에 의해 추출된 조(crude)추출물 형태를 이용할 수 있으며, 고순도로 정제하여 사용할 수도 있다.
- [33] 본 명세서에서 사용되는 용어 '추출물'은 상술한 바와 같이 당업계에서 조추출물(crude extract)로 통용되는 의미를 갖지만, 광의적으로는 추출물을 추가적으로 분획(fractionation)한 분획물도 포함한다. 즉, 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물은 상술한 추출용매를 이용하여 얻은 것뿐만 아니라, 여기에 정제과정을 추가적으로 적용하여 얻은 것도 포함한다. 예컨대, 상기 추출물을 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 통과시켜 얻은 분획, 다양한 크로마토그래피 (크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리 등, 추가적으로 실시된 다양한 정제 방법을 통해 얻어진 분획도 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 추출물에 포함되는 것이다. 본 발명에서 이용되는 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동 추출물은 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 분말 상태로 제조될 수 있다.
- [34] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 본 발명의 복합생약추출물은 다음 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조된다.
- [35] (a) 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 세척 및 건조하는 단계;
- [36] (b) 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 분쇄하는 단계;
- [37] (c) 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 혼합하는 단계;
- [38] (d) 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합물을 혼합물 중량(g)의 1-20 배수 부피(ml)의 추출용매에 투입하는 단계;
- [39] (e) 20-95°C에서 1-48시간 동안 교반하며 추출하는 단계;
- [40] (f) 추출액을 여과하고, 농축하는 단계;
- [41] (g) 농축된 추출액을 건조하는 단계.

- [42] 상기 각 단계의 순서는 당업자의 필요에 따라 변경되거나 생략될 수 있으며, 각 단계의 결과물은 실시자가 직접 제조하거나, 또는 구입하여 사용할 수 있다.
- [43] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동은 세척 및 건조된 후 각각 일정 중량비로 혼합한 뒤 혼합물 중량(g)의 1-20 배수 부피(ml)의 추출용매에 투입한 후 20-95°C에서 1-48시간 동안 잘 교반시키며 추출한다. 다음으로 추출액을 여과하고 50-65°C에서 감압농축한 뒤, 동결건조하여 분말 상태의 복합생약추출물(혼합추출물)을 수득한다.
- [44] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 각각 각 중량(g)의 1-20 배수 부피(ml)의 추출용매에 투입한 후 20-95°C에서 1-48시간 동안 잘 교반시키며 추출한다. 다음으로 각각의 추출액을 여과하고 50-65°C에서 감압농축한 뒤, 동결건조하여 분말 상태의 생약추출물을 수득한 뒤, 각 생약추출물을 일정 중량비로 혼합하여 분말 상태의 복합생약추출물(혼합추출물)을 수득한다.
- [45] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 3:3:1:5의 중량비로 혼합한 후 총 중량의 10 배수의 물을 투입한 후 90±5°C에서 3시간 동안 환류 추출한다. 추출액을 여과하고 50-65°C에서 감압농축한 후, 농축액을 동결 건조하여 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 복합생약추출물을 얻는다.
- [46] 본 발명에서 이용되는 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물은 각각 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 생약추출물을 1-10:1-10:1-10:1-10, 1:1-10:1-10:1-10, 1-10:1:1-10:1-10, 1-10:1-10:1:1-10, 1-10:1-10:1-10:1, 1:1-10:1-10:1-10, 1:1-10:1:1-10, 1:1-10:1-10:1, 1-10:1:1:1-10, 1-10:1:1-10:1, 1-10:1-10:1:1, 1:1:1-1-10, 1:1:1-10:1, 1:1-10:1:1, 또는 1-10:1:1:1의 중량비로 포함할 수 있다.
- [47] 또는 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 생약추출물을 1-5:1-5:1-5:1-5, 1:1-5:1-5:1-5, 1-5:1:1-5:1-5, 1-5:1-5:1:1-5, 1-5:1-5:1-5:1, 1:1:1-5:1-5, 1:1-5:1:1-5, 1:1-5:1-5:1, 1-5:1:1:1-5, 1-5:1:1-5:1, 1-5:1-5:1:1, 1:1:1:1-5, 1:1:1-5:1, 1:1-5:1:1, 또는 1-5:1:1:1의 중량비로 포함하거나, 1-3:1-3:1-3:1-3, 1:1-3:1-3:1-3, 1-3:1:1-3:1-3, 1-3:1-3:1:1-3, 1-3:1-3:1-3:1, 1:1:1-3:1-3, 1:1-3:1:1-3, 1:1-3:1-3:1, 1-3:1:1:1-3, 1-3:1:1-3:1, 1-3:1-3:1:1, 1:1:1-3:1, 1:1:1-3:1, 1-1-3:1:1, 1-3:1-3:1-3:1-5 또는 1-3:1-3:1-3:1-5의 중량비로 포함할 수 있으며, 가장 구체적으로는 3:3:1:5의 중량비로 포함할 수 있다.
- [48] 본 명세서에 기재된 상기 생약 성분 간의 혼합 비율은 용매가 제거된 고형분 중량(생약추출물의 혼합물의 경우) 또는 생약 자체의 중량(혼합 생약의 추출물의 경우)을 기준으로 산정된 것이다.
- [49] 본 명세서에 사용된 바로서, 두 수치 사이에 기재된 용어 '내지' 또는 '-'는 앞뒤에 기재된 수치를 포함하는 상기 수치 사이 구간을 의미한다.
- [50] 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물로 제조될 수 있다.
- [51]

- [52] *본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 (a) 유효성분으로 상술한 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [53] 본 명세서에서 용어 "약제학적 유효량"은 상술한 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 치료 효능을 달성하는 데 충분한 양을 의미한다. 본 발명은 천연식물재료인 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동으로부터 추출한 추출물을 포함하는 조성물로서 과량 투여하여도 인체에 부작용이 없으므로 본 발명의 조성물에 포함된 상기 추출물들의 양적 상한은 당업자가 적절한 범위 내에서 선택하여 실시할 수 있다.
- [54] 하기의 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 복합생약추출물(혼합추출물)은 글루타메이트 수용체와 리간드의 결합을 저해함으로써 ADHD의 발병 원인의 하나로 지목되는 글루타메이트 수용체(AMPA 수용체 및 NMDA 수용체)의 과활성을 저해하는 효과를 나타낸다.
- [55] 또한, 본 발명의 다른 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 복합생약추출물(혼합추출물)을 ADHD 환아에게 투여하면 환아의 주의력 저하 및 과잉행동에 대한 충동성이 감소되는 효과를 나타낸다.
- [56] 또한, 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 복합생약추출물(혼합추출물)을 ADHD 환아에게 투여하고 fMRI 검사를 수행한 결과, 환아의 집중력과 관련된 뇌 부위의 활성화가 유도되었고, 뇌의 기능적 연결성을 높이는 효과를 나타낸다.
- [57] 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [58] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 점막내 투여, 경막 내 투여, 복강내 투여, 안구내 투여 등으로 투여할 수 있으며, 구체적으로는 경구 투여할 수 있다.
- [59] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료

또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 0.001-1000 mg/kg이다. 상기 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 예컨대 0.1-1000 mg/kg, 0.1-900 mg/kg, 0.1-800 mg/kg, 0.1-700 mg/kg, 0.1-600 mg/kg, 0.1-500 mg/kg, 0.1-400 mg/kg, 0.1-300 mg/kg, 0.1-200 mg/kg, 0.1-100 mg/kg, 0.1-50 mg/kg, 0.1-30 mg/kg, 0.1-20 mg/kg, 0.1-10 mg/kg, 0.1-7 mg/kg, 0.1-5 mg/kg 일 수 있고, 1-1000 mg/kg, 1-900 mg/kg, 1-800 mg/kg, 1-700 mg/kg, 1-600 mg/kg, 1-500 mg/kg, 1-400 mg/kg, 1-300 mg/kg, 1-200 mg/kg, 1-100 mg/kg, 1-50 mg/kg, 1-30 mg/kg, 1-20 mg/kg, 1-10 mg/kg, 1-7 mg/kg, 1-5 mg/kg 일 수 있고, 보다 구체적으로는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg/kg 일 수 있다. 또한 다른 일 구현예에 있어서, 상기 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 예컨대 100-900 mg/kg, 100-800 mg/kg, 100-700 mg/kg, 100-600 mg/kg, 100-500 mg/kg, 100-400 mg/kg, 100-300 mg/kg, 100-200 mg/kg 일 수 있고, 200-900 mg/kg, 200-800 mg/kg, 200-700 mg/kg, 200-600 mg/kg, 200-500 mg/kg, 200-400 mg/kg, 200-300 mg/kg 일 수 있고, 300-900 mg/kg, 300-800 mg/kg, 300-700 mg/kg, 300-600 mg/kg, 300-500 mg/kg, 300-400 mg/kg 일 수 있고, 400-900 mg/kg, 400-800 mg/kg, 400-700 mg/kg, 400-600 mg/kg, 400-500 mg/kg 일 수 있고, 보다 구체적으로는 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg, 또는 1000 mg/kg 일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[60] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화 함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[61] 본 발명의 약제학적 조성물은 주의력결핍과잉행동장애의 치료 효과를 가지는 공지의 화합물 또는 약제학적 조성물과 병행하여 투여할 수 있다.

[62]

[63] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 ADHD의 개선용 식품 조성물을 제공한다. 상기 식품 조성물은 건강기능 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가될 수 있다.

[64] 본 발명은 또한 상기 식품 조성물을 포함하는 건강기능 식품을 제공한다. 상기 건강기능 식품은 음료류, 육류, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 또는 건강보조식품류일 수 있다.

- [65] 상기 식품 조성물에 함유된 본 발명의 혼합추출물의 함량은 식품의 형태, 소망하는 용도 등에 따라 적절하게 조절될 수 있고 특별한 제한이 없다. 예컨대, 혼합추출물의 함량은 전체 식품 중량의 0.001 내지 30 중량% 또는 0.01 내지 20 중량%일 수 있고, 건강 음료 조성물의 경우 100 ml을 기준으로 0.001 내지 15 g, 0.02 내지 10 g, 또는 0.3 내지 1 g일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [66] 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 포함하는 조성물이 식품 조성물로 제조되는 경우, 유효성분으로서 상기 추출물 뿐만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함할 수 있다. 상기 첨가 성분은 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제 및 향미제를 포함한다. 상술한 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 사이클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 향미제로서 천연향미제 [타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등)] 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 상기 추출물 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출액 등을 추가로 포함시킬 수 있다.
- [67] 본 발명의 주의력결핍과잉행동장애의 개선용 식품 조성물은 상술한 "주의력결핍과잉행동장애 치료용 약제학적 조성물"과 동일하게 유효성분으로서 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 포함하기 때문에, 양 발명 간에 공통된 사항은 본 명세서의 과도한 중복성을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.
- [68]
- [69] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면 본 발명은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 주의력결핍과잉행동장애를 겪는 객체(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 주의력결핍과잉행동장애의 개선 또는 치료방법을 제공한다.
- [70] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물 또는 식품 조성물이다.
- [71] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물은, 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 각 추출물을 혼합하거나, 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합물을 추출하여 제조된다.
- [72] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 혼합추출물의 추출방법, 혼합비, 농축방법, 건조방법은 상기 혼합추출물의 제조공정과 관련하여 기술된 바와 같다.
- [73] 본 명세서에서 사용된 용어, "투여" 또는 "투여하다"는 본 발명의 조성물의 치료적 유효량을 주의력결핍과잉행동장애를 겪는 대상체(개체)에 직접적으로

투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말한다.

- [74] 상기 조성물의 "치료적 유효량"은 조성물을 투여하고자 하는 대상체에게 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 조성물의 함량을 의미하며, 이에 "예방적 유효량"을 포함하는 의미이다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어, "대상체"는 인간, 마우스, 랫트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 및 붉은털 원숭이 등을 포함하는 포유류이다. 가장 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.

- [75] 본 발명의 상기 주의력결핍과잉행동장애의 개선 또는 치료방법은, 본 발명의 일 양태인 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이므로, 중복되는 내용에 대해서는 본 명세서의 과도한 중복성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

- [76] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

- [77] (a) 본 발명은 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 주의력결핍과잉행동장애 치료용 약제학적 조성물 및 주의력결핍과잉행동장애 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

- [78] (b) 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물은 주의력결핍과잉행동장애를 일으키는 원인으로 알려진 글루타메이트 수용체의 과활성화를 저해하고, 환아의 임상증상(주의력저하 및 과잉활동)을 개선시키며, fMRI 검사 결과가 호전되는 효과가 있으므로, 주의력결핍과잉행동장애의 치료제 또는 개선용 식품으로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [79] 도 1은 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물의 글루타메이트 수용체(NMDA, AMPA 수용체)-리간드 결합에 대한 억제 효과를 나타낸 도이다.

- [80] 도 2는 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물의 섭취 전 후의 ADHD 환자의 부주의성 및 과잉활동 충동성에 대한 임상적 척도의 변화를 나타낸 도이다.

- [81] 도 3a-3b는 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물의 섭취 전 후의 ADHD 환자의 집중력과 관련된 뇌의 부위인 좌측 횡측두회와 좌측 대상회의 활성화 정도를 나타낸 도이다.

- [82] 도 4a-4b는 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물의 섭취 전 후의 ADHD 환자의 뇌의 좌측 대상엽과 중후두회의 후대상피질과의 기능적 연결성의 변화를 나타낸 도이다.

- [83]

발명의 실시를 위한 형태

- [84] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는

오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[85]

[86] 실시예

[87] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 "%"는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 (중량/중량) %, 고체/액체는 (중량/부피) %, 그리고 액체/액체는 (부피/부피) %이다.

[88]

[89] **제조예 1: 본 발명의 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동 복합생약추출물의 제조**

[90] 세척 및 건조된 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동을 구입하여 하기의 실험에 사용하였다(㈜휴먼허브, 대한민국). 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동 생약을 3:3:1:5의 중량비로 혼합한 후, 총 중량의 10배에 해당하는 물을 가해 약 $90 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 3시간 동안 환류 추출하였다. 추출액을 여과하고 60°C 에서 감압농축한 뒤, 동결 건조하여 본 발명의 복합생약추출물 분말을 수득하였고, 수율은 46.48%였다.

[91]

[92] **실험예 1: 글루타메이트 수용체-리간드 결합에 대한 복합생약추출물의 억제 효과**

[93] 제조예 1의 방법으로 생산된 본 발명의 복합생약추출물의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)에 대한 치료 효과를 확인하기 위해, ADHD의 발병원인과 관련되어 있는 것으로 알려진 글루타메이트 수용체의 활성화에 대한 복합생약추출물의 미치는 영향을 알아보았다.

[94]

구체적으로 글루타메이트 수용체-리간드 결합에 대한 영향을 라디오-리간드 바인딩 분석(Radio-ligand binding assay)을 통해 측정하였다. 실험에 사용된 글루타메이트 수용체(NMDA 수용체, AMPA 수용체)를 포함하는 막은 175 ± 25 g의 6주령 웅성 위스타 랫트(BioLASCO, Taiwan)의 대뇌피질로부터 분리해 사용하였다. i) NMDA 수용체-리간드 결합의 경우, 2.5 mg의 막을 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 버퍼에서 방사성 동위원소를 표지한 리간드인 2 nM [^3H]CGP-39653(PerkinElmer, USA) 및 30 $\mu\text{g/ml}$ 의 복합생약추출물을 4°C 에서 20분간 반응시켰다. 그 후 막을 여과 및 세척하고, 섬광계수기를 이용하여 필터에 남아있는 방사성 동위원소의 양을 분당계수값(cpm, count per minute)으로 측정함으로써 NMDA 수용체에 특이적으로 결합한 리간드를 정량하였다. ii) AMPA 수용체-리간드 결합의 경우, 5 mg의 막을 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 200 mM KSCN 버퍼에서 방사성 동위원소를 표지한 리간드인 5 nM [^3H]AMPA(PerkinElmer, USA)와 함께 30 $\mu\text{g/ml}$ 의 복합생약추출물을 37°C 에서 20분간 반응시켰다. 그 후 막을 여과 및 세척하고, 섬광계수기를 이용하여 필터에 남아있는 방사성 동위원소의 양을 분당계수값(cpm, count per minute)으로 측정함으로써 AMPA 수용체에 특이적으로 결합한 리간드를 정량하였다. 각

실험에 대하여 무처리군을 음성대조군으로 하였으며, 비특이적인 결합(비특정 결합)으로 1 mM의 L-글루탐산(Sigma-Aldrich, USA)을 이용하였고, 아래의 계산식을 이용하여 복합생약추출물 처리 시 방사선량의 감소 정도를 수용체 저해 활성(%)으로 나타내었다.

[95]

[96] [계산식]

[97] 수용체 저해활성(%) = {1 - (샘플 평균 분당계수값(cpm) - 비특정결합물 평균 분당계수값(cpm)) / (음성대조군 평균 분당계수값(cpm) - 비특정결합물 평균 분당계수값(cpm))} X 100

[98]

[99] [표1]

수용체 종류	실험군	처리 물질		분당 계수값(cpm)			평균 저해활성(%)
				1회차시험	2회차시험	평균	
NMDA 수용체	음성대조군	2nM [³ H]CGP-39653	+ 무처리	1431	1420	1431±11	0
	복합생약추출물		+ 30 µg/mL 추출물	836	780	808±28	45.8±2.0
	비특정결합물		+ 1mM L-glutamic acid	80	59	70±11	-
AMPA 수용체	음성대조군	5nM [³ H]AMPA	+ 무처리	3799	3861	3830±8	0
	복합생약추출물		+ 30 µg/mL 추출물	1875	1917	1896±28	52.0±0.6
	비특정결합물		+ 1mM L-glutamic acid	98	122	110±15	-

[100] 상기 표 1 및 도1에 나타낸 바와 같이, 글루타메이트 수용체인 NMDA 수용체와 AMPA 수용체에 대한 본 발명의 복합생약추출물의 억제 효과는 각각 46%, 52%로 나타났다. 상기 결과는 복합생약추출물이 각 수용체에 대한 글루타메이트의 결합을 저해함으로써 길항 효능을 나타낼 수 있음을 의미한다. 따라서 본 발명의 복합생약추출물은 글루타메이트 수용체와 리간드의 결합을 효과적으로 억제하므로, 주의력결핍과잉행동장애에 효능을 나타냄을 알 수 있었다.

[101] 실험예 2: 복합생약추출물의 ADHD 환자에 대한 효과

[102] 상기 실험예1 에서와 같이, NMDA와 AMPA 수용체 억제 활성을 나타내는 본 발명의 복합생약추출물이 실제로 ADHD 환자들에게는 미치는 영향을 알아보았다. 구체적으로는 중앙대병원 정신건강의학과에서 진료를 받는 ADHD 환아들 중 메틸페니데이트(Methylphenidate)를 투약 중인 초, 중, 고등학생을 대상으로 하였으며, 자세한 대상자 선정 기준은 아래와 같았다.

[103]

[104] 선정기준

[105] (1) 만 6세-만 18세의 소아청소년 환자

[106] (2) DSM-IV 진단기준에 의거하여 ADHD로 진단된 환자

[107] (3) 치료제로 메틸페니데이트(Methylphenidate) 약물을 사용 중인 환자

[108] (4) IQ가 80 이상인 경우

[109] (5) 과거 메틸페니데이트(Methylphenidate) 약물치료를 받지 않은 환자

[110] (6) 연구책임자 또는 연구책임자의 위임을 받은 자에게 연구 참여자가 숙지해야 할 사항에 대해 충분한 설명을 듣고 본인과 보호자의 자발적 연구 참여 동의가 확인된 환자

[111]

[112] 위의 선정 기준에 만족하는 14명의 대상자들을 블라인드 상태에서 위약 투여군과 본 발명의 복합생약추출물(600 mg/day) 투여군으로 나누어, 각각의 시험 물질과 메틸페니데이트를 4주간 함께 복용하도록 하였다. 섭취 전후의 임상척도인 K-ARS 와 뇌 rs-fMRI 영상을 측정하여 비교 분석하였다. 각 시험 방법의 구체적인 내용은 아래와 같았다.

[113]

[114] **2-1. K-ARS (ADHD 평가 척도, ADHD Rating Scale)의 평가**

[115] K-ARS는 정신장애의 진단 및 통계 편람(DSM)에 제시된 진단 준거들에 기초한 행동 평가 질문지로, ADHD 환아의 부모 및 보호자가 응답하여 대상자의 ADHD 증상 정도를 평가하기 위해 사용된다.

[116]

[117] *본 발명의 복합생약추출물의 섭취 전후의 K-ARS 결과는 표 2 및 도 2에 나타내었다.

[118] [표2]

K-ARS	섭취 전	섭취 후
위약군	16.88±9.03	14.38±10.68 ^{ns}
복합생약추출물	22.20±11.95	15.00±9.41 ^{**}

[119] 표 2 및 도 2에 나타난 것과 같이, 본 발명의 복합 생약추출물을 4주간 섭취하였을 때, ADHD 환아의 K-ARS 임상척도가 22.20에서 15.00으로 32.43%

감소됨($p=0.0100$)을 확인하였다. 상기 결과로부터, 본 발명의 복합 생약추출물은 ADHD 환아들의 부주의성과 과잉활동 충동성에 감소 효능을 나타냄을 알 수 있었다.

[120] **2.2** rs-fMRI (휴지기 기능성 뇌 자기 공명 영상; resting-state functional magnetic resonance imaging; resting-state fMRI) 평가

[121] fMRI는 뇌 혈류의 변화를 영상화하는 기술로, BOLD (blood oxygen level dependent) 영상을 획득하여 뇌 부위별 활성화 정도를 관찰하는 방법이다. fMRI는 비침습적이고, 방사선을 방출하지 않으며, 방사능과 무관한 검사이다. 이 기술을 통하여 대상자의 휴지기 fMRI(resting-fMRI; rs-fMRI), 즉 아무것도 하고 있지 않은 상태의 참여자의 뇌를 촬영하여 이미지 분석을 진행하였다.

[122]

[123] ADHD 환자의 경우, 정상인에 비하여 뇌의 다양한 부위들의 활성화도가 감소되어 있으며, 특히 전두엽의 억제/통제 기능이 일반인에 비교하여 떨어진다는 다수의 보고가 있다(Liu et al., *Oncotarget* 8(27):44785-44799, 2017). 따라서, 집중력과 관련된 뇌의 부위인 좌측 횡측두회(Left Transverse Temporal Gyrus (BA 42))와 좌측 대상회(Left Cingulate Gyrus (BA 31))의 활성화 정도를 비교하였다. 결과는 표 3 및 4, 도 3a-3b, 및 도 4에 나타내었다.

[124]

[125] [표3]

복합생약추출물 복용 전후의 좌측 횡측두회와 좌측 대상회의 활성화도 변화

좌측 횡측두회 (BA42)			
구분	복용 전	복용 후	변화량
위약군	0.55 ± 0.11	0.18 ± 0.11	-0.36 ± 0.15
복합생약추출물군	-0.15 ± 0.16	0.85 ± 0.13	0.99 ± 0.25
좌측 대상회 (BA31)			
구분	복용 전	복용 후	변화량
위약군	0.36 ± 0.12	-0.03 ± 0.13	-0.40 ± 0.22
복합생약추출물군	-0.42 ± 0.11	0.42 ± 0.13	0.84 ± 0.21

[126] 표 3 및 도 3a-3b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 복합생약추출물을 4주간 섭취하였을 때, 좌측 횡측두회 및 좌측 대상회 부위의 활성화 정도가 각각 0.99와 0.84 증가하였다. 상기 결과로부터, 본 발명의 복합생약추출물이 ADHD 환자의 집중력과 관련된 뇌 부위의 활성화를 유도함을 알 수 있었다.

[127]

[128] 또한, ADHD 환자의 경우 뇌의 연결성이 정상인에 비해 떨어져 있으며, 뇌백질의 연결성과 주의집중력의 상관 관계에 대한 연구가 현재 활발하게

진행되고 있다(Nagel et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(3):283-292, 2011). 따라서, 복합생약추출물의 복용이 좌측 대상엽(Left cingulate cortex)과 중후두회(Left Middle Occipital Gyrus)의 후대상피질(Posterior cingulate cortex)과의 기능적 연결성 변화에 미치는 영향을 확인하였다. 결과는 표 4 및 도 4a-4b에 나타내었다.

[129] [표4]

복합생약추출물 복용 전후의 좌측 대상엽과 중후두회의 후대상피질과의 기능적 연결성의 변화

좌측 대상엽			
구분	복용 전	복용 후	변화량
위약군	0.0619 ± 0.0235	-0.1373 ± 0.0317	-0.1991 ± 0.0417
복합생약추출물군	-0.1442 ± 0.0428	0.0568 ± 0.0258	0.2010 ± 0.0472
좌측 중후두회			
구분	복용 전	복용 후	변화량
위약군	0.3096 ± 0.0574	0.0538 ± 0.0334	-0.2558 ± 0.0728
복합생약추출물군	-0.0029 ± 0.0532	0.1835 ± 0.0469	0.1864 ± 0.0788

[130] 표 4 및 도 4a-4b에 나타난 바와 같이, 본 발명의 복합생약추출물을 4주간 섭취하였을 때, 좌측 대상엽의 경우, 0.2010, 좌측 중후두회의 경우, 0.1864 연결성이 증가함을 확인하였다. 상기 결과로부터, 본 발명의 복합생약추출물이 ADHD 환자의 뇌 기능적 연결성을 높이는 효과를 나타냄을 알 수 있었다.

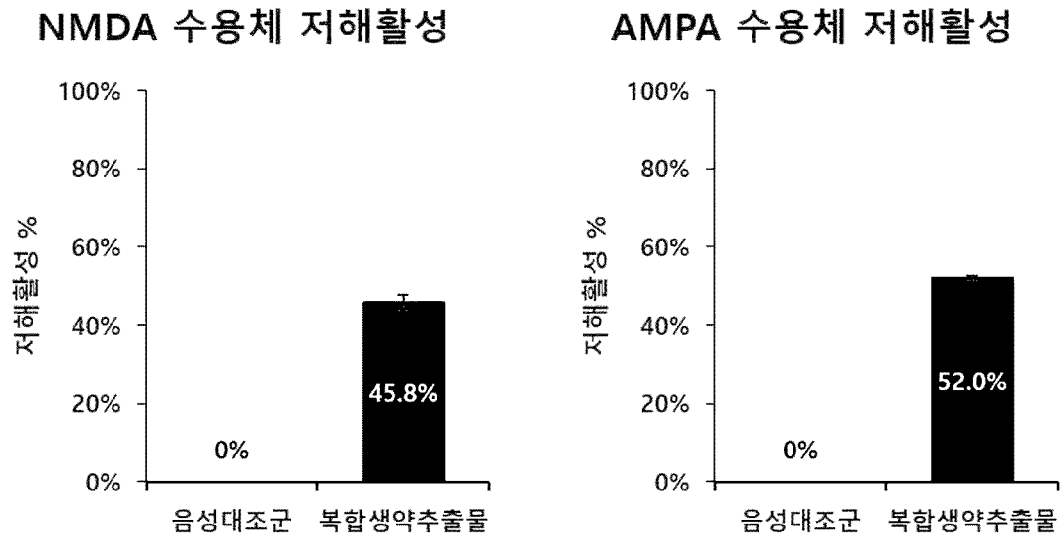
[131]

[132]

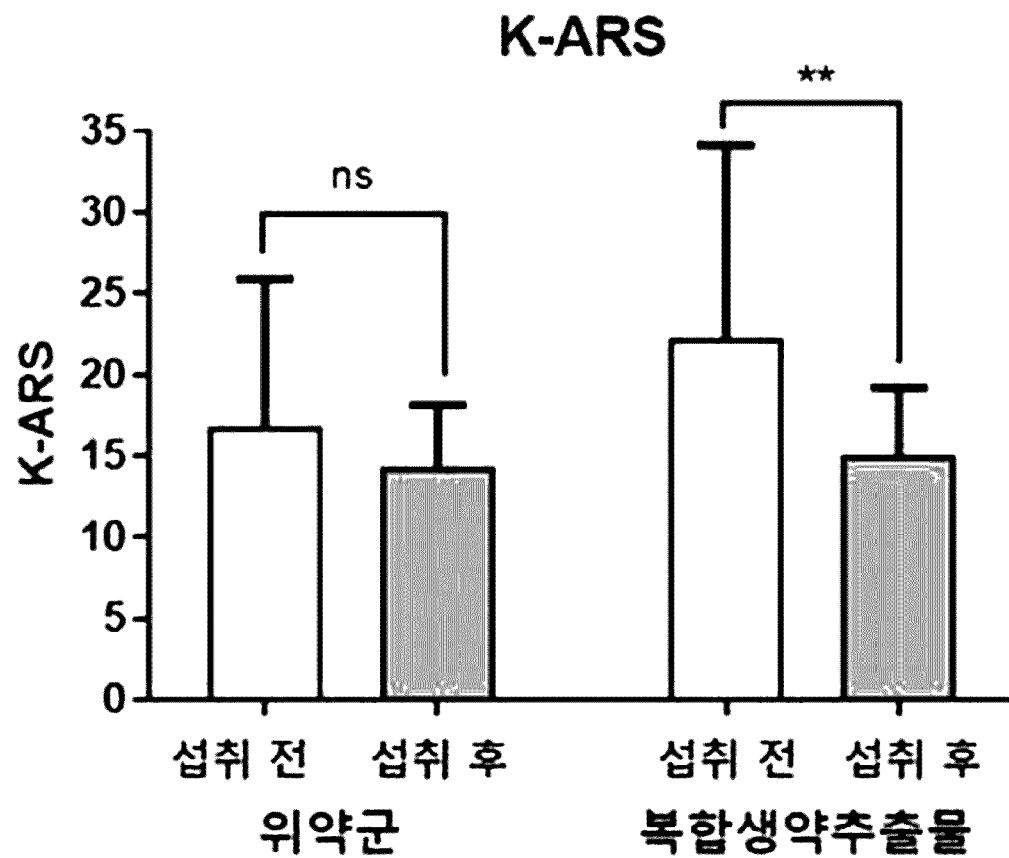
청구범위

- [청구항 1] (a) 유효성분으로서 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)의 치료용 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 추출물은 유기용매, 물 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서, 상기 유기용매는 C1 내지 C6의 저급 알코올, 석유 에테르, 헥산, 벤젠, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 아세톤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 맥문동은 맥문동 또는 소엽맥문동인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합중량비는 1-10:1-10:1-10:1-10 인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 주의력결핍과잉행동장애 개선용 식품조성물.
- [청구항 7] 제 4 항의 식품조성물을 유효성분으로 포함하는 건강기능 식품.
- [청구항 8] 용안육, 단삼, 천마 및 맥문동의 혼합추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물을 주의력결핍과잉행동장애를 겪는 객체(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 주의력결핍과잉행동장애의 개선 또는 치료방법.

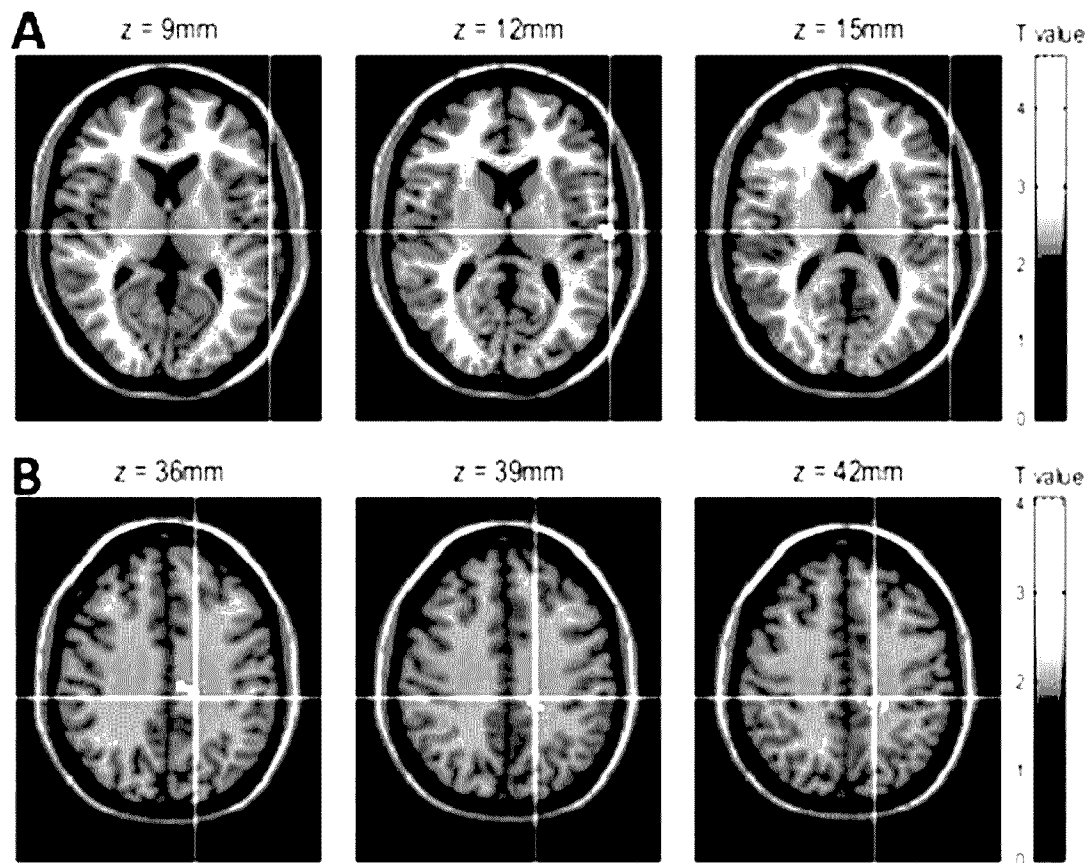
[도1]



[도2]

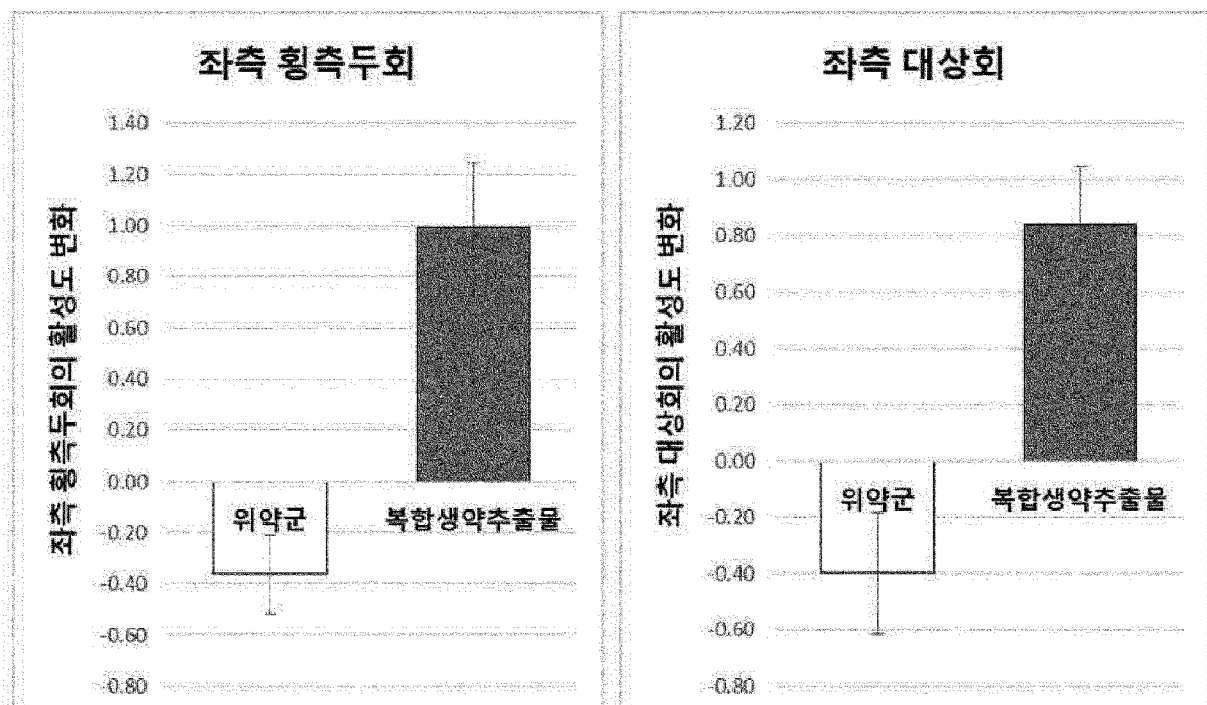


[도3a]

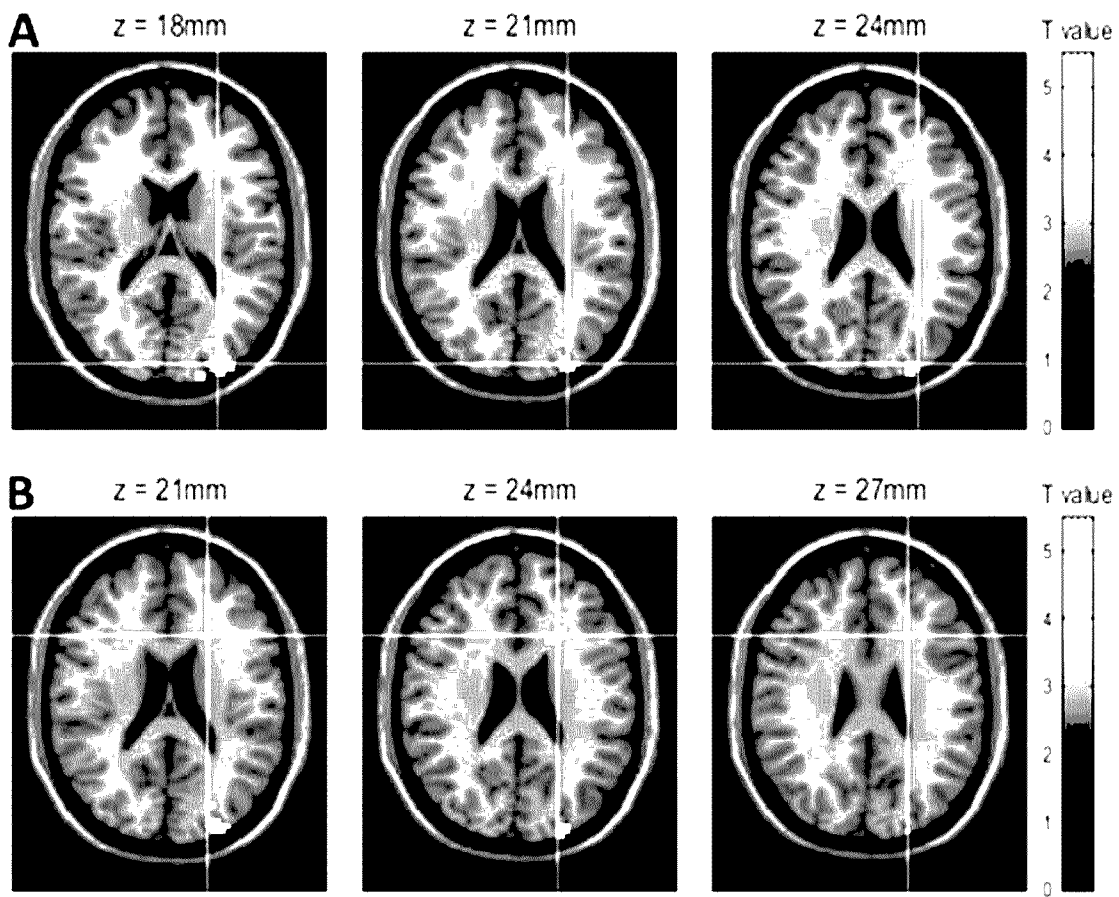


Talairach code			ke	T/p	Regions
X	y	z			
-60	-15	12	21	4.66/ $P_{\text{uncorr}}=0.008$	A. Left Transverse Temporal Gyrus (BA 42)
-15	-30	39	18	4.05/ $P_{\text{uncorr}}=0.013$	B. Left Cingulate Gyrus (BA 31)

[도3b]

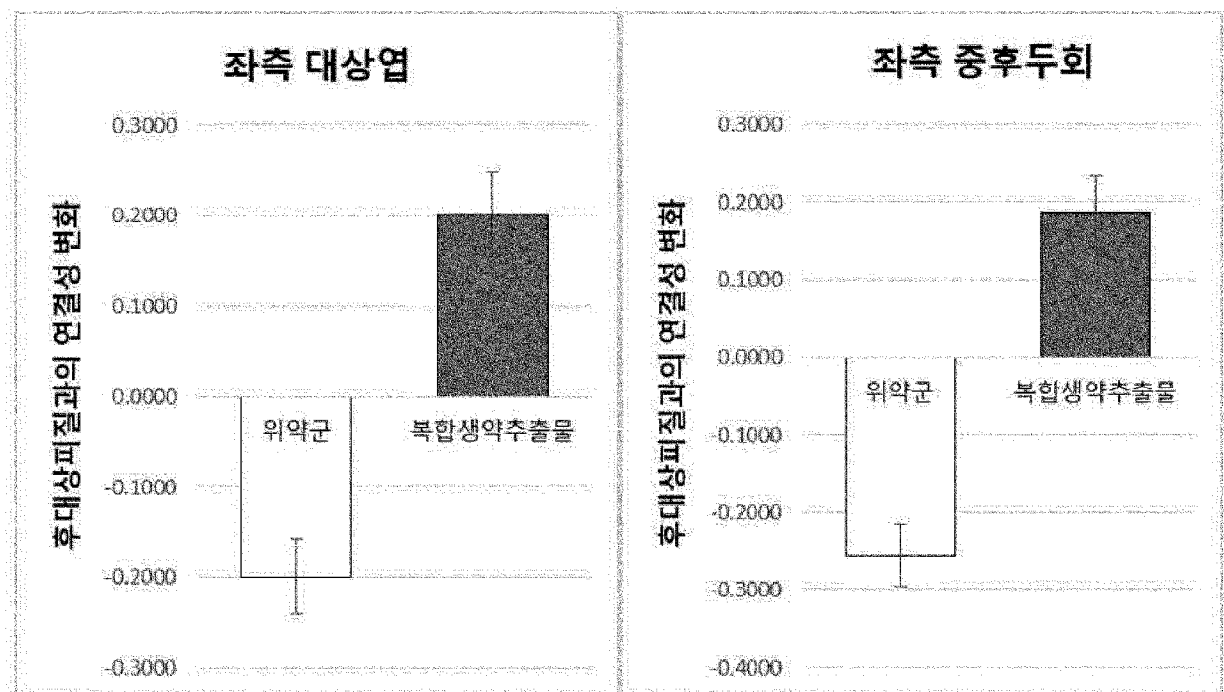


[도4a]



Talairach code			ke	T/p	Regions
X	y	z			
-27	-90	21	97	5.48/ $P_{\text{uncorr}} < 0.001$	A. Left Middle Occipital Gyrus
-21	21	24	11	5.21/ $P_{\text{uncorr}} = 0.014$	B. Left cingulate cortex

[도4b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/005558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/77(2006.01)i, A61K 36/537(2006.01)i, A61K 36/8988(2006.01)i, A61K 36/896(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i, A61P 25/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/77; A61K 36/537; A61K 36/896; A61K 36/9062; A61K 36/9064; A61K 36/9068; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 36/8988; A23L 33/105; A61P 25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), Long an Arillus, Salvia miltiorrhiza, Gastrodia elata, Liriope platyphylla, Ophiopogon japonicas

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 106110150 A (QINGDAO UNIVERSITY) 16 November 2016 See paragraph [0002]; and claims 1, 3, 5.	1-7
Y	CN 104208559 A (WANG, G.) 17 December 2014 See paragraph [0002]; and claim 1.	1-7
A	CN 101658663 A (HUANG, S.) 03 March 2010 See the entire document.	1-7
A	KR 10-2013-0130069 A (VIROMED CO., LTD.) 29 November 2013 See the entire document.	1-7
A	김락형 등, 주의력결핍-과잉행동장애 아동 한방치료 3례, 동의신경정신과학회지, 2004, vol. 15, no. 1, pages 239-246 (KIM, Lak-hyung et al. 3 Case Reports of ADHD Children Treated with Acupuncture and Herbal Medicine. Journal of Oriental Neuropsychiatry.) See the entire document.	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 AUGUST 2019 (26.08.2019)

Date of mailing of the international search report

26 AUGUST 2019 (26.08.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/005558

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/005558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
CN 106110150 A	16/11/2016	None	
CN 104208559 A	17/12/2014	CN 201186380 Y	28/01/2009
CN 101658663 A	03/03/2010	None	
KR 10-2013-0130069 A	29/11/2013	CN 103533948 A	22/01/2014
		CN 109568499 A	05/04/2019
		EP 2691102 A2	05/02/2014
		EP 2691102 A4	05/11/2014
		EP 2691102 B1	19/12/2018
		ES 2715290 T3	03/06/2019
		JP 2014-510752 A	01/05/2014
		JP 5832628 B2	16/12/2015
		KR 10-1601860 B1	09/03/2016
		US 10058583 B2	28/08/2018
		US 2014-0023677 A1	23/01/2014
		WO 2012-134194 A2	04/10/2012
		WO 2012-134194 A3	21/03/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 36/77(2006.01)i, A61K 36/537(2006.01)i, A61K 36/8988(2006.01)i, A61K 36/896(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i, A61P 25/00(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 36/77; A61K 36/537; A61K 36/896; A61K 36/9062; A61K 36/9064; A61K 36/9068; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 36/8988; A23L 33/105; A61P 25/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eCOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 주의력결핍과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), 용안옥(Long an Arillus), 단삼(Salvia miltiorrhiza), 천마(Gastrodia elata), 백문동(Liriope platyphylla), 소엽백문동(Ophiopogon japonicas)																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106110150 A (QINGDAO UNIVERSITY) 2016.11.16 단락 [0002]; 및 청구항 1, 3, 5 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104208559 A (WANG, G.) 2014.12.17 단락 [0002]; 및 청구항 1 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101658663 A (HUANG, S.) 2010.03.03 전체 문헌 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2013-0130069 A (주식회사 바이로메드) 2013.11.29 전체 문헌 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>김락형 등, “주의력결핍-과잉행동장애 아동 한방치료 3례”, 동의신경정신과학회지, 2004, 제15권, 제1호, 페이지 239-246 전체 문헌 참조.</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	Y	CN 106110150 A (QINGDAO UNIVERSITY) 2016.11.16 단락 [0002]; 및 청구항 1, 3, 5 참조.	1-7	Y	CN 104208559 A (WANG, G.) 2014.12.17 단락 [0002]; 및 청구항 1 참조.	1-7	A	CN 101658663 A (HUANG, S.) 2010.03.03 전체 문헌 참조.	1-7	A	KR 10-2013-0130069 A (주식회사 바이로메드) 2013.11.29 전체 문헌 참조.	1-7	A	김락형 등, “주의력결핍-과잉행동장애 아동 한방치료 3례”, 동의신경정신과학회지, 2004, 제15권, 제1호, 페이지 239-246 전체 문헌 참조.	1-7
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
Y	CN 106110150 A (QINGDAO UNIVERSITY) 2016.11.16 단락 [0002]; 및 청구항 1, 3, 5 참조.	1-7																		
Y	CN 104208559 A (WANG, G.) 2014.12.17 단락 [0002]; 및 청구항 1 참조.	1-7																		
A	CN 101658663 A (HUANG, S.) 2010.03.03 전체 문헌 참조.	1-7																		
A	KR 10-2013-0130069 A (주식회사 바이로메드) 2013.11.29 전체 문헌 참조.	1-7																		
A	김락형 등, “주의력결핍-과잉행동장애 아동 한방치료 3례”, 동의신경정신과학회지, 2004, 제15권, 제1호, 페이지 239-246 전체 문헌 참조.	1-7																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2019년 08월 26일 (26.08.2019)		국제조사보고서 발송일 2019년 08월 26일 (26.08.2019)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353 																		

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의
규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니
다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합
니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를
요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상
으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발
명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된
기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2019/005558

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 106110150 A	2016/11/16	없음	
CN 104208559 A	2014/12/17	CN 201186380 Y	2009/01/28
CN 101658663 A	2010/03/03	없음	
KR 10-2013-0130069 A	2013/11/29	CN 103533948 A	2014/01/22
		CN 109568499 A	2019/04/05
		EP 2691102 A2	2014/02/05
		EP 2691102 A4	2014/11/05
		EP 2691102 B1	2018/12/19
		ES 2715290 T3	2019/06/03
		JP 2014-510752 A	2014/05/01
		JP 5832628 B2	2015/12/16
		KR 10-1601860 B1	2016/03/09
		US 10058583 B2	2018/08/28
		US 2014-0023677 A1	2014/01/23
		WO 2012-134194 A2	2012/10/04
		WO 2012-134194 A3	2013/03/21