



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0036613
(43) 공개일자 2022년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 33/00 (2006.01) A23L 33/16 (2016.01)

A61P 25/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 33/00 (2013.01)

A23L 33/16 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2020-0119033

(22) 출원일자 2020년09월16일

심사청구일자 2020년09월16일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

김동운

세종특별자치시 보람동로 14, 810동 301호(보람동, 호려울마을8단지)

강준원

대전광역시 중구 태평로 35, 217동 701호(태평동, 버드내마을아파트2단지)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김순웅

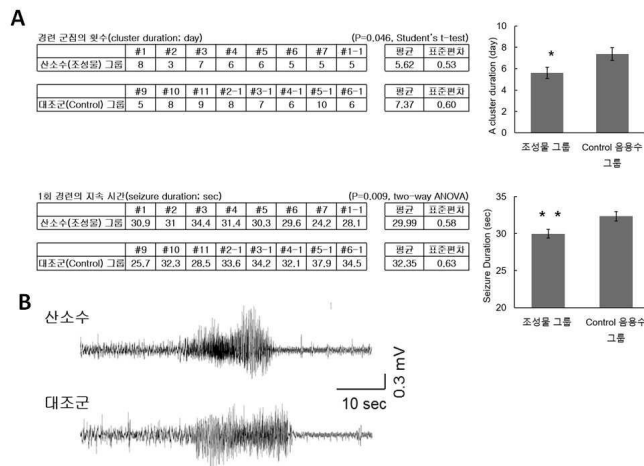
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 산소수의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 산소수는 다양한 뇌전증 동물 모델에서 경련의 발생을 지연시키고, 발생 횟수를 현저히 감소시키는 것을 확인하였다. 이는 산소수가 우수한 항경련 활성을 가진다는 것을 의미하는바, 본 발명의 산소수는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 및 치료 분야에서 다양하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/08 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2250/126 (2013.01)

권혁희

대전광역시 대덕구 홍도로129번길 60, 가동 102호
 (중리동, 거성빌라)

(72) 발명자

송희정

대전광역시 서구 둔산로 201, 502동 1403호(
 둔산동, 국화아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711090936
과제번호	2019R1A2C2004884
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	CRISPR/Cas9시스템과 나노융합기술을 이용한 미세아교세포 특이적 신경병증성통증
제어 기술 개발	
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2019.03.01 ~ 2020.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711095498
과제번호	2019R1F1A1041058
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	영아연축 동물모델에서 p66shc 억제에 의한 항경련효과 기전 규명
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교(의대)
연구기간	2019.06.01 ~ 2020.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345297695
과제번호	2018R1D1A1B07045664
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(교육부)(R&D)
연구과제명	광혈전손상동물모델에서 p66shc억제에 의한 허혈손상보호효과 기전규명
기 여 율	1/3
과제수행기관명	충남대학교(의대)
연구기간	2019.03.01 ~ 2020.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

산소수를 포함하는, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 산소수는 다원자성 사산소(polyatomic tetraoxygen) 형태인 생물학적 이용 가능한 산소를 포함하는 것인, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 생물학적 이용 가능한 산소는 농도가 200,000 내지 500,000 ppm인, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 뇌전증성 발작은 측두엽 뇌전증, 뇌전증 중첩증, 영아연축, 열성경련, 양성 신생아 가족성 경련, 조기 근간대성 뇌병증, 양성 영아기 근간대성 뇌전증, 심한 영아기 근간대성 뇌전증, 근간대성 무정위성 뇌전증, 레녹스-가스토 증후군, 소아기 결신발작뇌전증, 근간대성 결신발작 뇌전증, 양성 부분성 뇌전증, 랜도-크레프트 증후군, 드라베 증후군 및 라스무센 증후군으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

산소수를 포함하는, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 6

산소수를 포함하는, 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 산소수의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의료기술 등의 급속한 발달로, 인간의 수명이 연장됨은 물론 삶의 질은 더욱 높아졌다. 그러나 대기 등의 오염으로 인해 인간은 새로운 질병에 시달리고 있다. 그 중 하나로 산소 결핍으로 인한 질병이 대두되고 있다.

[0003] 체내 산소 결핍의 주요 원인은 대기오염 및 녹지 감소에 따른 산소농도 감소; 정신적 스트레스 가중; 알콜 남용 및 유해 가공식품 섭취 만연; 및 운동부족 또는 운동 과다; 등이 있다. 체내에서 산소 결핍이 발생하면, 뇌기능에 심각한 장애를 일으키게 되어 두통, 기억력 감퇴, 노망증, 뇌연화증의 직접적인 원인이 된다. 뿐만 아니라 간기능은 물론 심장의 혈액순환이 둔화되면서 심폐기능을 약화시켜 동맥경화, 협심증, 심근경색 등 허혈성 심장병이 발생하기도 한다.

[0004] 이에, 산소 섭취율을 높이기 위한 다양한 연구가 진행되고 있다. 그 노력 중 하나는 식수에 용존 산소

(dissolved oxygen)를 높이는 방법이다. 당업계에서 일반적인 물인 생수(5 ppm), 수돗물(8 ppm) 및 계곡물(15 ppm) 등에 포함된 용존 산소는 적어, 산소 섭취에 한계가 있다. 그러나 지속적인 연구개발의 결과로, 산소가 80 내지 140 ppm 가량 포함된 산소수가 개발되었고, 이의 신진대사 증진, 체력회복 촉진, 신체저항력 강화, 숙취해소 등의 효과가 확인되었다. 현재 밝혀진 산소수의 효능은 지극히 제한적이므로, 산소수의 다양한 효능에 대한 연구·개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 미국 공개특허 US4507285

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) 권순미. "비만 여성에 있어서 유산소운동과 농축산소 섭취 후 유산소운동이 신체구성, 호흡교환율 및 산소포화도에 미치는 영향." 국내석사학위논문 忠南大學校 大學院, 2006.

(비특허문헌 0002) 박준영. "아마추어마라토너의 산소음료섭취가 최대산소섭취량과 호흡기변인에 미치는 영향." 국내석사학위논문 忠南大學校 教育大學院, 2004.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 이에 본 발명자들은 산소수의 신규한 효능을 탐색하기 위한 연구를 지속적으로 수행하였고, 그 연구의 성과로 산소수의 항경련 효능을 발굴하였다.

[0008] 따라서 본 발명의 목적은, 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 또한 본 발명은 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0011] 또한 본 발명은 산소수를 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 산소수는 다양한 뇌전증 동물 모델에서 경련의 발생을 지연시키고, 발생 횟수를 현저히 감소시키는 것을 확인하였다. 이는 산소수가 우수한 항경련 활성을 가진다는 것을 의미하는바, 본 발명의 산소수는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 및 치료 분야에서 다양하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1A는 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델에서 산소수 투여 여부에 따른 마우스의 경련 횟수를 측정한 결과를 나타낸 도이다.

도 1B는 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델에서 산소수 투여 여부에 따른 마우스의 뇌파를 분석한 결과를 나타낸 도이다.

도 2는 카인산에 의해 유도된 뇌전증 중첩증 모델에서 경련이 발생할 때까지 카인산 투여 횟수를 계수한 결과를 나타낸 도이다.

도 3A는 베타메타손에 의해 유도된 영아연축 모델의 제조방법을 간략히 나타낸 도이다.

도 3B는 베타메타손에 의해 유도된 영아연축 모델에서 NMDA 투여 후 첫 경련 발생까지의 시간을 측정한 결과를 나타낸 도이다.

도 3C는 메타메타손에 의해 유도된 영아연축 모델에서 첫 경련 후 1시간 동안 발생한 경련 횟수를 계수한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0015] 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명은 산소수를 포함하는 간질성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

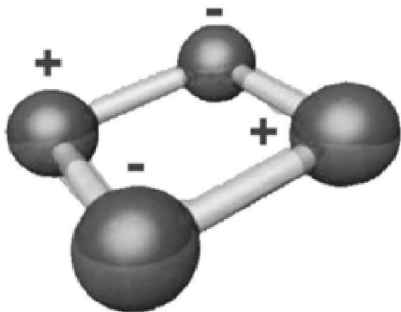
[0016] 본 발명에 있어서, 산소수(water of activated stabilized oxygen)은 생물학적 이용가능한 산소(bioavailable oxygen)가 함유된 물을 의미한다. 상기 산소수는 천연 소금(NaCl) 용액을 전기분해한 후 산소 분자(O_2)를 이중으로 결합되도록 안정화시켜 제조된 것이다.

[0017] 본 발명의 구체예에서, 상기 산소수는 다원자성 사산소(polyatomic tetraoxygen) 형태인 생물학적 이용 가능한 산소를 포함하는 것이 바람직하다.

[0018] 본 발명에 있어서, 사산소(tetraoxygen, O_4)는 oxozone이라고도 불리우며, 1924년 Gilbert N. Lewis이 액체 산소가 쿨리의 법칙을 따르지 않는 것에 대한 설명으로 제안한 구조이다. 액체 산소에 안정화된 사산소 분자(O_4)는 존재하지 않으나, 산소 분자(O_2)는 역평행 스핀 쌍(pairs with antiparallel spin)으로 결합하여 일시적인 사산소 단위를 형성한다.

[0019] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 다원자성 사산소는 구조식 1과 같이 표시될 수 있다.

[0020] [구조식 1]



[0021]

[0022] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 산소수에 포함된 생물학적 이용 가능한 산소의 농도는 200,000 내지 500,000 ppm인 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 250,000 내지 450,000 ppm일 수 있고, 가장 바람직하게는 350,000 ppm이다.

[0023] 앞서 언급한 바와 같이, 본 발명의 유효성분인 산소수의 산소 농도는 200,000 내지 500,000 ppm으로, 기개발되어 시판중인 산소수(약 80 내지 140 ppm); 및 일반 물(예를 들어, 생수, 수돗물, 계곡물 등);에 비해 현저히 높다.

[0024] 한편, 본 발명에서 제안하는 바와 같이, 산소수를 음용 섭취하는 것은 호흡을 통해 섭취하는 것에 비해 간의 산소량을 높일 수 있고, 빠른 시간 내에 혈액 내 산소분압을 높일 수 있으며, 혈액 내 헤모글로빈의 산소포화도 및 백혈구 수를 현저히 증가시킬 수 있다.

[0025] 본 발명에 있어서, 뇌전증성 발작(epileptic seizure)은 대뇌에 존재하는 신경세포의 이상 흥분 상태로 야기되는 의식 및 신체 장애 증상을 의미하며, 뇌전증성 발작이 만성적으로 반복되는 질환을 뇌전증(epilepsy)이라고 정의한다.

[0026] 본 발명의 구체예에서, 상기 뇌전증성 발작은 측두엽 뇌전증, 뇌전증 중첩증, 영아연축, 열성경련, 양성 신생아

가족성 경련, 조기 근간대성 뇌병증, 양성 영아기 근간대성 뇌전증, 심한 영아기 근간대성 뇌전증, 근간대성 무정위성 뇌전증, 레녹스-가스토 증후군, 소아기 결신발작뇌전증, 근간대성 결신발작 뇌전증, 양성 부분성 뇌전증, 랜도-크레프터 증후군, 드라베 증후군 및 라스무센 증후군으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0027] 본 발명에 있어서, 경련(convulsion)은 전신 또는 국소의 근육이 자신의 의사와 관계없이 급격히 수축 또는 이완하는 현상을 의미한다. 경련의 패턴은 매우 다양하며, 크게 전신성 경련 또는 국소성 경련으로 나눌 수 있다. 상기 경련은 다양한 원인에 의해 발생하며, 주된 원인은 과도한 신경세포의 활성화와 관련된 발작성 뇌 기능 장애이다.

[0028] 본 발명에 있어서, 예방은 본 발명에 따른 산소수를 투여 또는 처리하여 뇌전증성 발작 또는 경련의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다. 또한, 치료는 본 발명에 따른 산소수를 투여 또는 처리하여 뇌전증성 발작 또는 경련의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미하며, 개선은 본 발명에 따른 산소수를 투여 또는 처리하여 뇌전증성 발작 또는 경련의 나쁜 상태를 좋게 하는 모든 행위를 의미한다.

[0029] 본 발명에 따른 산소수는 다양한 뇌전증 동물 모델(예컨대, 측두엽 뇌전증 모델, 뇌전증 중첩증 모델, 영아연축 모델)에서 경련을 지연 및 억제하는 활성이 우수하다는 것을 실험을 통해 확인하였다. 이는 본 발명에 따른 산소수가 우수한 항경련 활성을 가진다는 것을 의미하는바, 본 발명의 산소수는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 및 치료 분야에서 다양하게 활용될 수 있다.

[0031] 본 발명에 따른 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 약학적 조성물, 식품 조성물 또는 건강기능식품 조성물일 수 있다.

[0032] 본 발명의 조성물이 약학적 조성물로 이용되는 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0033] 본 발명의 조성물은 산소수와 함께 뇌전증성 발작 또는 경련에 대하여 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명의 조성물은 실제 임상투여 시에 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제할 수 있으며, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 이용하는 것이 바람직하다.

[0036] 상기 경구 투여를 위한 액상제제로는 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.

[0037] 상기 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 상기 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 상기 약학적 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 이시에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과

적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

- [0039] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 예를 들어, 0.05 내지 5 mg/kg의 농도로 투여되는 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 0.1 내지 0.4 mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 0.35 mg/kg, 더더욱 바람직하게는 0.25 mg/kg일 수 있으나, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0040] 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로 및 투여 방식은 각각 독립적일 수 있으며, 그 방식에 있어 특별히 제한되지 아니하며, 목적하는 바를 달성할 수 있는 한 임의의 투여 경로 및 투여 방식에 따를 수 있다.
- [0041] 상기 약학적 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다. 상기 비경구 투여 방식으로는 예를 들어 정맥 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 경피 투여 또는 피하 투여 등이 포함된다.
- [0042] 본 발명의 약학적 조성물은 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 이용되는 경우, 산소수를 유효성분으로 포함하는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 또는 개선을 위한 식품 또는 건강기능식품 조성물일 수 있다.
- [0045] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 이용되는 경우, 본 발명의 식품 조성물은 뇌전증성 발작 또는 경련으로 인해 발병하는 질병의 예방 또는 개선 효과를 가지는 식품을 의미하는 것으로, 장기적으로 복용하였을 때 인체에 무해해야 한다.
- [0046] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0047] 본 발명의 실시예에서, 본 발명의 식품 조성물은 식품 첨가물일 수 있다. 상기 식품 첨가물은 상기 산소수를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 실시예에서, 본 발명의 식품 조성물은 건강음료 조성물일 수 있다. 상기 건강음료 조성물은 산소수 외에 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 포함할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 내지 10 g, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.1 g 이다.
- [0049] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0051] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [0053] **실시예 1. 산소수의 제조**
- [0054] 본 실시예에서는 고농도의 산소를 포함하는 산소수를 제조하였다.
- [0055] 구체적으로, 증류수에 천연 소금(NaCl)을 용해시켜 NaCl 용액을 제조하였다. 상기 NaCl 용액을 전기분해하였다. 전기분해 과정을 통해 물 분자(H₂O)의 수소(H) 및 산소(O)가 각각 분해된다. 그 후, 산소 분자(O₂)를 이중으로 결합되도록 안정화시켜 산소수(O₄)를 완성하였다.

- [0056] 제조된 산소수는 증류수, 천연 소금 및 생물학적으로 이용가능한 산소(bioavailable oxygen)를 포함한다. 상기 생물학적 이용 가능한 산소는 polyatomic tetraoxygen 형태로 존재하며, 농도는 350,000 ppm이다.
- [0057] 후술되는 실시예에서는 본 실시예에서 제조된 산소수의 항경련 활성을 평가하였다.
- [0059] **실시예 2. 뇌전증 동물 모델을 이용한 산소수의 항경련 활성 평가**
- [0060] 상기 실시예 1에서 제조된 산소수의 항경련 활성을 평가하기 위하여, 3종의 뇌전증 모델을 활용하였다.
- [0062] **2-1. 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증(Pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy) 모델**
- [0063] 필로카르핀은 신경세포에 있는 muscarinic cholinergic receptor에 결합하여 세포의 활성을 증가시키는 작용제(agonist)로, 측두엽 뇌전증 모델의 제조에 사용된다. 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델은 필로카르핀을 주입한 후 2 내지 4주경부터 자발적으로 경련이 나타나며, 흥분성 뇌파가 나타나는 가장 대표적인 뇌전증 중첩증 동물모델이다.
- [0064] 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델은 다음과 같이 제조하였다.
- [0065] 먼저, 수컷 C57BL/6J 마우스(20-22 g)를 준비하였고, 이들은 일정 환경(24-25℃, 50-60% humidity, 12hr light/dark cycle)에서 사육하였다. 전처치로써 필로카르핀의 부작용을 억제하기 위하여 메틸스코폴라민-브롬화물(methylscopolamine-bromide)(1 mg/kg)을 필로카르핀 투여 30분 전에 복강 내 투여하였다. 그 후 마우스에 필로카르핀(Sigma, Deisenhofen, Germany)을 회당 360 mg/kg씩 복강 내 투여하며 경련을 관찰하였다. 관찰 중 마우스가 뇌전증 중첩(status epilepticus, SE) 상태가 되고, 정상으로의 회복 없이 경련이 반복되는 경우 SE 시작 40분 후 디아제팜(diazepam) 2 mg/kg를 복강 내 투여하여 경련을 조절하였다.
- [0067] 실험군인 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델에 상기 실시예 1에서 제조된 산소수를 SE 시작 10분 후부터 경구 투여하였다. 상기 경구 투여는 0.5 cc/kg의 용량으로 1일 2회, 2주 동안 실시하였다. 본 실험의 대조군은 산소수 대신 일반적으로 실험 동물의 사육 시 제공하는 식수를 제공하였다. 실험군 및 대조군의 경련 횟수 측정하였고, 그 결과는 도 1A에 나타내었다.
- [0068] 도 1A에 나타난 바와 같이, 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델은 필로카르핀 투여 2개월 후부터 자발성 경련이 관찰되었다. 산소수 투여군은 경련 군집이 하루 평균 5.62회 관찰되었으며, 이는 평균 7.37회 관찰된 대조군에 비해 현저히 낮은 수준이다.
- [0070] 상기 실험군 및 대조군의 뇌파 분석을 실시하였고, 그 결과는 도 1B에 나타내었다. 도 1B에 나타난 표와 뇌파 분석 결과와 같이, 산소수 투여군은 경련 지속 시간이 평균 29.99초 관찰되었으며, 이는 평균 32.35초가 관찰된 대조군에 비해 현저히 낮은 수준이다.
- [0072] 상기 결과는 실시예 1에서 제조된 산소수가 필로카르핀에 의해 유도된 측두엽 뇌전증 모델에서 자발성 경련 횟수와 시간의 감소 효과가 있음을 의미한다.
- [0074] **2-2. 카인산에 의해 유도된 뇌전증 중첩증(Kainic acid-induced status epilepticus) 모델**
- [0075] 카인산에 의해 유도된 뇌전증 중첩증 모델은 카인산을 투여한 후 1 내지 2시간 동안 경련이 일어나며, 신경세포가 사멸하는 것이 특징인 뇌손상 동물 모델이다.
- [0076] 카인산을 단일 농도로 C57BL/6 마우스에 복강 투여할 경우 경련이 일정하게 유발되지 않는다. 이에, 본 실시예에서는 카인산에 의해 유도된 뇌전증 중첩증을 다음과 같이 제작하였다.
- [0077] 구체적으로, 수컷 C57BL/6 마우스(20-22 g)를 준비하였고, 이들은 일정 환경(24-25℃, 50-60% humidity, 12hr light/dark cycle)에서 사육하였다. 카인산 투여 1주일 전부터 상기 실시예 1에서 제조된 산소수를 0.5 cc/kg씩

매일 2회 경구 투여하였다. 산소수를 7일 동안 투여한 후, 마우스에 카인산(10 mg/kg)을 복강 내 투여하였다. 상기 카인산은 20분 간격으로, 경련이 발생할 때까지 투여하였다. 본 실험의 대조군은 산소수 대신 일반적으로 실험 동물의 사육 시 제공하는 식수를 제공하였다. 마우스에서 경련이 발생할 때까지 카인산 투여 횟수를 계수하였으며, 그 결과는 도 2에 나타내었다.

[0078] 도 2에 나타낸 바와 같이, 산소수 처리군은 카인산을 최소 3회, 최대 5회 투여하였을 때 경련이 발생하였으며, 산소수 처리군 중 73%는 카인산을 4 및 5회 처리한 경우 경련이 발생하는 것을 확인하였다. 반면에, 대조군은 카인산을 2회 투여한 경우에도 경련이 발생하였다.

[0080] 상기 결과는 산소수 처리군에서 경련을 유발하기 위해서는 대조군에 비해 많은 횟수의 카인산을 투여하여야 한다는 것, 즉 산소수가 경련 예방 효과가 있음을 시사한다.

[0082] 2-3. 베타메타손에 의해 유도된 영아연축(Betamethasone-induced infantile spasm) 모델

[0083] 베타메타손에 의해 유도된 영아연축 모델은 베타메타손을 임신 15일 경의 모체에 주입한 후 태어난 영아기 마우스이며, 이는 NMDA(N-Methyl-D-aspartic acid)와 같은 흥분성 물질에 대한 민감성이 크게 증가되어 있다. 또한 제조된 모델은 작은 자극에도 큰 흥분성을 보이는 영아연축 또는 소아 경련 현상과 가장 유사한 증상을 보이며, 이는 대표적인 영아기 연축 모델이다.

[0084] 베타메타손에 의해 유도된 영아연축 모델은 도 3A와 같이 PRIMING 및 TRIGGER 단계를 통해 제조하였으며, 구체적인 내용은 다음과 같다.

[0086] PRIMING 단계

[0087] 임신 15일령의 SD 래트(290-300 g)를 준비하였고, 일정 환경(24-25℃, 50-60% humidity, 12hr light/dark cycle)에서 사육하였다. 임신 15일령의 래트에 베타메타손(betamethasone)을 0.4 mg/kg의 용량으로 매일 09:00 및 19:00에 복강 내 투여하였다. 이와 함께 상기 임신 15일령 래트에 상기 실시예 1에서 제조된 산소수를 0.5 cc/kg씩 매일 2회 경구 투여 하였다. 본 실험의 대조군은 산소수 대신 일반적으로 실험 동물의 사육 시 제공하는 식수를 제공하였다.

[0088] 그 후, 베타메타손이 투여된 래트로부터 새끼 래트를 얻었다.

[0090] TRIGGER 단계

[0091] 생후 15일된 래트에 NMDA(N-methyl-D-aspartate)(15 mg/kg)를 복강 내 투여하여, 경련을 유도하였다.

[0093] NMDA 투여 후 첫 경련 발생까지의 시간; 및 첫 경련 후 1시간 동안 경련 횟수;를 측정하였으며, 그 결과는 각각 도 3B 및 C에 나타내었다.

[0094] 도 3B 및 C에 나타낸 바와 같이, 베타메타손 및 NMDA를 처리한 래트(Beta+NMDA)는 NMDA만을 처리한 래트(CTL+NMDA)에 비해 첫 경련이 더 빨리 발생하였고, 첫 경련 후 1시간 동안 경련 횟수가 2배 이상 많은 것을 확인하였다. 이는 태아기에 베타메타손으로 인해 뇌손상을 받은 래트는 외부의 자극에 보다 민감하게 반응한다는 것을 의미한다.

[0095] 베타메타손, 산소수 및 NMDA 처리군(Beta+ASO+NMDA)은 대조군 CTL+NMDA 및 Beta+ASO+NMDA 군에 비해 첫 경련이 유의적으로 지연되었고, 첫 경련 후 1시간 동안의 경련 횟수도 현저히 적은 것을 확인하였다.

[0097] 위의 실험을 통해 실시예 1에서 제조된 산소수가 영아연축 모델에서 경련을 지연시킬 뿐만 아니라 그 횟수도 현저히 감소시키는 것을 확인한바, 이는 산소수가 영아연축 모델에서 우수한 항경련 효과가 있음을 의미한다.

[0099] 종합적으로 본 발명자들은 산소가 350,000 ppm 포함된 산소수를 제조하였으며, 다양한 뇌전증 동물 모델에서 제조된 산소수가 경련을 지연 및 억제하는 활성이 우수하다는 것을 확인하였다. 이는 산소수가 우수한 항경련 활성을 가진다는 것을 의미하는바, 본 발명의 산소수는 뇌전증성 발작 또는 경련의 예방 및 치료 분야에서 다양하게 활용될 수 있다.

[0101] 이하, 제제예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 제제예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 제제예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는다.

[0103] **제제예 1. 약학적 조성물의 제조**

[0104] **1-1. 주사제의 제조**

[0105] 산소수 10 mg

[0106] 만니톨 180 mg

[0107] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0108] 인산이나트륨 이수화물 26 mg

[0109] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0111] **1-2. 액제의 제조**

[0112] 산소수 20 mg

[0113] 이성화당 10 g

[0114] 만니톨 5 g

[0115] 정제수 적량

[0116] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0118] **제제예 2. 식품 조성물의 제조**

[0119] **2-1. 건강식품의 제조**

[0120] 산소수 100 mg

[0121] 비타민 혼합물 적량

[0122] 비타민 A 아세테이트 70 g

[0123] 비타민 E 1.0 mg

[0124] 비타민 B1 0.13 mg

[0125] 비타민 B2 0.15 mg

[0126] 비타민 B6 0.5 mg

[0127] 비타민 B12 0.2 g

[0128] 비타민 C 10 mg

[0129] 비오틴 10 g

- [0130] 니코틴산아미드 1.7 mg
- [0131] 엽산 50 g
- [0132] 판토텐산 칼슘 0.5 mg
- [0133] 무기질 혼합물 적량
- [0134] 황산제1철 1.75 mg
- [0135] 산화아연 0.82 mg
- [0136] 탄산마그네슘 25.3 mg
- [0137] 제1인산칼륨 15 mg
- [0138] 제2인산칼슘 55 mg
- [0139] 구연산칼륨 90 mg
- [0140] 탄산칼슘 100 mg
- [0141] 염화마그네슘 24.8 mg

[0143] 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.

[0145] 2-2. 건강음료의 제조

- [0146] 산소수 100 mg
- [0147] 비타민 C 15 g
- [0148] 비타민 E(분말) 100 g
- [0149] 젖산철 19.75 g
- [0150] 산화아연 3.5 g
- [0151] 니코틴산아미드 3.5 g
- [0152] 비타민 A 0.2 g
- [0153] 비타민 B1 0.25 g
- [0154] 비타민 B2 0.3 g
- [0155] 물 정량

[0157] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1 시간 동안 85 ℃ 에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0158] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

[0160] 이상, 본 발명내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의해 정의된다고 할 것이

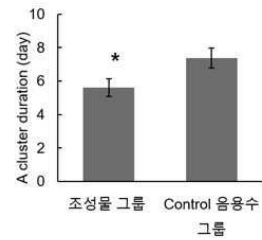
다.

도면

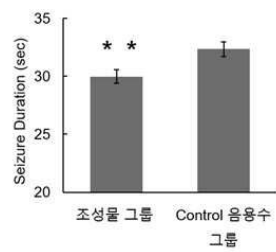
도면1

A

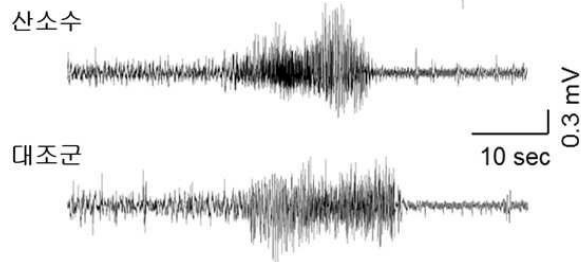
경련 군집의 횟수(cluster duration: day)									(P=0.046, Student's t-test)	
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#1-1	평균	표준편차
산소수(조성물) 그룹	8	3	7	6	6	5	5	5	5.62	0.53
	#9	#10	#11	#2-1	#3-1	#4-1	#5-1	#6-1	평균	표준편차
대조군(Control) 그룹	5	8	9	8	7	6	10	6	7.37	0.60



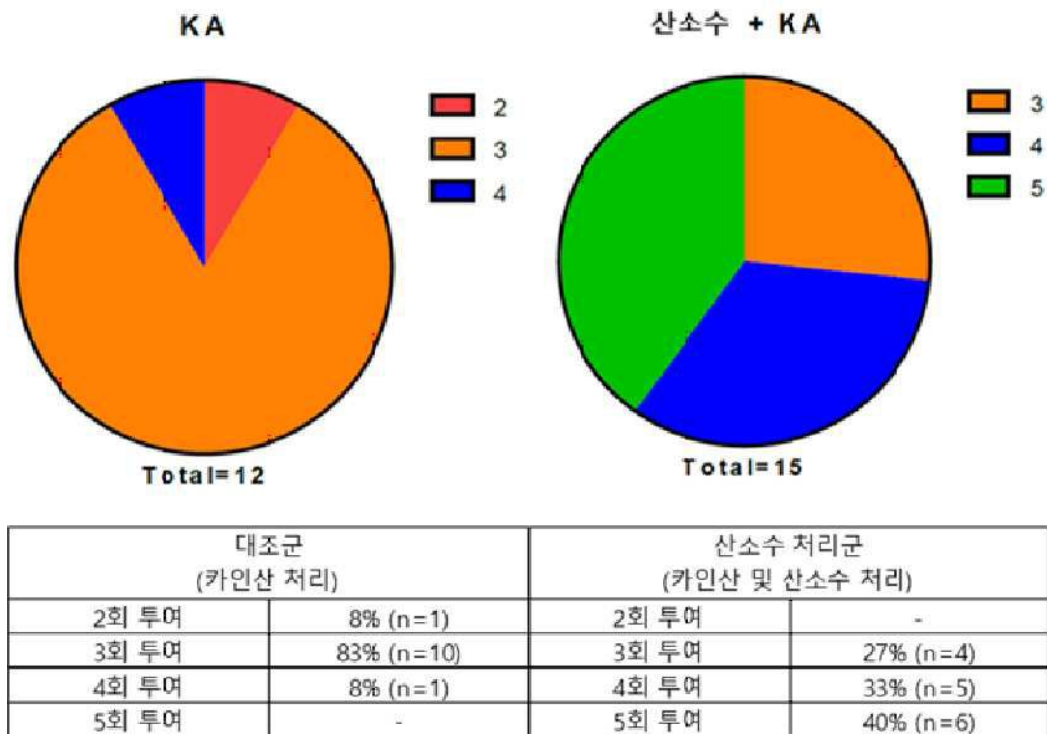
1회 경련의 지속 시간(seizure duration: sec)									(P=0.009, two-way ANOVA)	
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#1-1	평균	표준편차
산소수(조성물) 그룹	30.9	31	34.4	31.4	30.3	29.6	24.2	28.1	29.99	0.58
	#9	#10	#11	#2-1	#3-1	#4-1	#5-1	#6-1	평균	표준편차
대조군(Control) 그룹	25.7	32.3	28.5	33.6	34.2	32.1	37.9	34.5	32.35	0.63



B



도면2



도면3

