



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 36/62 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년01월22일 10-0672951 2007년01월16일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자	10-2004-0042190 2004년06월09일 2004년06월09일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2005-0117025 2005년12월14일
----------------------------------	---	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자            푸리메드 주식회사  
                              서울 동대문구 이문동 325-52 민족통일빌딩 4층

(72) 발명자                배현수  
                              서울특별시 서초구 반포동 미도2차아파트 503동 202호

                              강문규  
                              경기도 남양주시 도농동 2-1 부영아파트 301동 2202호

                              김중훈  
                              서울특별시 마포구 노고산동 12-53

                              오정완  
                              경기도 성남시 수정구 수진동 삼부아파트 108-1202

                              조중운  
                              충청남도 계룡시 두마면 입암리 205

                              김창숙  
                              서울특별시 성북구 길음3동 21-221

                              이화진  
                              서울특별시 동대문구 이문2동 385-7

                              정환석  
                              서울특별시 동대문구 이문2동 264-273번지 203호

                              홍무창  
                              서울특별시 강남구 압구정동 408 미성아파트 22-1601

                              신민규  
                              서울특별시 동대문구 휘경동 312-99

                              김홍렬  
                              서울특별시 마포구 동교동 182-7

                              최현  
                              서울특별시 서대문구 북아현1동 123-33

고은정  
서울특별시 동대문구 이문3동 255-142

안창준  
서울특별시 서초구 방배4동 833-35

(74) 대리인                      특허법인맥

심사관 : 여호섭

전체 청구항 수 : 총 3 항

**(54) 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 연자육 추출물 및 이를함유하는 약학적 조성물과 건강 식품**

**(57) 요약**

본 발명은 허혈성 심질환 예방 또는 치료 효능을 갖는 연자육(Nelumbinis Semen) 추출물 및 이를 함유하는 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물과 건강 식품에 관한 것으로, 본 발명의 연자육 추출물 및 이를 함유하는 약학적 조성물과 건강 식품은 허혈성 심질환에 의해 제기능을 하지 못하는 심장을 회복시켜 주는 효능을 가지므로 협심증, 심근경색증 등의 허혈성 심질환 관련 질병의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

**대표도**

도 1

**특허청구의 범위**

**청구항 1.**

연자육을 물 또는 에탄올 수용액으로 추출하여 제조되는 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 연자육(Nelumbinis Semen) 추출물.

**청구항 2.**

삭제

**청구항 3.**

삭제

**청구항 4.**

제1항의 연자육 추출물을 유효성분으로 함유하는 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

**청구항 5.**

제1항의 연자육 추출물을 유효성분으로 함유하는 허혈성 심질환 예방 또는 개선용 건강 식품.

**명세서**

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 연자육(蓮子肉; Nelumbinis Semen) 추출물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 허혈성 심장질환에 의해 제기능을 하지 못하는 심장을 회복시켜 주는 연자육 추출물 및 이를 함유하는 약학적 조성물과 건강 식품에 관한 것이다.

심장질환은 선천성 심질환과 후천성 심질환으로 분류될 수 있는데, 후천성 심질환에는 울혈성 심질환(심부전), 허혈성 심질환(협심증, 심근경색증), 판막질환, 심근질환 및 심내막질환, 부정맥, 심장신경증 등이 있다.

이들 심질환 중 특히 허혈성 심질환(Ischemic heart disease)은 통상 '관상동맥질환'이라고 불리우는 것으로, 심장에 혈류를 공급하는 관상동맥의 혈관 내막에 지방, 콜레스테롤 등이 축적됨에 따라 플라크(plaque)가 생겨 동맥이 비후되고 경화되는 동맥경화증에 의해 일어나는 질환으로, 관상동맥의 내경이 좁아짐으로써 충분한 양의 산소를 공급해 주지 못함에 따라 발생하는 질환이다. 혈류 공급이 악화되고 호전되는 것을 반복하는 정도의 심근 혈류장애가 초래되는 경우 협심증을 일으키게 되며, 플라크가 파열되는 경우에는 혈전 생성으로 인한 불안정형 협심증과, 관상동맥의 일부분이 완전히 막혀 심장의 일부분에 혈액을 전혀 공급하지 못하는 심근경색증과 같은 급성 허혈성 증후군을 유발하게 된다.

WHO 통계에 의하면 매년 1,700만명이 심장순환계 질환으로 사망하고 있으며, 이는 전체 사망인구의 1/3로서 사망원인 1위에 해당되는 수치이다. 미국의 경우 1998년에 약 100만명이 심장순환계 질환으로 사망하여 사망원인 1위에 해당하였으며, 심장순환계 질환 중 특히 허혈성 심질환이 51%를 차지하였다(Topal, 1998). 허혈성 심질환은 미국에서 65세 이상 인구에서는 사망원인 1위이며, 45~64세 인구에서는 암에 이어 사망원인 2위로서 노령인구의 증가와 함께 허혈성 심질환에 의한 사망은 계속 증가 추세에 있다. 이러한 허혈성 심질환은 현재 선진국에서 사망 원인 중 가장 다수를 차지하는 주요한 발병으로, 미국에서만 1,200만명의 환자가 존재하고 5명의 사망 중 2명은 허혈성 심질환으로 사망하며, 구미에서는 돌연사의 80%가 허혈성 심질환에 의한 것으로 보고되고 있다. 한국의 경우도 허혈성 심질환은 사망의 가장 큰 원인이 되고 있으며, 식생활의 서구화, 높은 흡연율, 스트레스의 증가 등으로 인해 그에 따른 사망률이 급속히 증가하는 추세에 있다.

이러한 허혈성 심질환의 치료제로는 일반적으로 교감신경차단제, 나이트레이트 제제 및 칼슘길항제 등이 사용되고 있다.

이들 중 교감신경 차단제('베타차단제'라고도 함)는 혈중 카테콜아민에 대한 교감신경 수용체에 대한 억제작용을 통해 심박수 및 심근수축력을 저하시켜, 심근 산소요구량을 감소시키는 것으로, 급성 관동맥증후군과 심근경색증에서 가장 우선적으로 사용된다. 이러한 작용은 운동시 일어나는 혈압과 심근수축력 상승을 막기 때문에 운동 중 협심증 발작, 교감신경계 항진 시 나타나는 협심증 발작에 특히 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나, 교감신경 차단제를 비DPH(Dihydropyridine)계 칼슘길항제와 병합하는 경우에는 서맥이 생기고 방실차단의 위험이 있다.

한편, 나이트레이트 제제는 실제로 사망률이나 심근경색으로 진행률을 감소시켰다는 증거는 없으나, 교감신경 차단제와 더불어 가장 널리 사용되는 1차 약제(first-line drug)이다. 항허혈 기전은 전부하 및 후부하를 감소시키고, 동맥혈관을 확장시키며, 부행 혈관을 확장시키는 한편, 관동맥 혈관경련(coronary vasospasm)을 감소시키는 효과를 통해 작용한다. 또한, 혈소판 응집작용을 억제시킨다는 보고도 있다. 대개 나이트레이트 제제를 정맥주사하고, 증상에 따라 용량을 증감하여 사용한다. 그러나, 두통이 발생하고, 맥박이 증가하거나, 계속적으로 주사할 경우 내성이 발생할 수 있다.

또한, 칼슘길항제('칼슘차단제'라고도 함)는 관동맥 혈관확장 및 혈압강하 효과를 갖는 것으로, DPH(Dihydropyridine)계와 비DPH(non-dihydropyridine)계로 크게 분류할 수 있다. 그러나, 니페디핀(Nifedipine) 등의 DPH계의 제제들은 혈관 확장 효과가 강한 반면 맥박저하 효과나 심근수축력 저하 효과는 약하므로, 심근 산소요구량을 증가시킨다. 실제 니페디핀을 이용한 연구에서 심근경색으로 진행하고 재발성 협심증이 약 16% 증가를 보이는 것으로 나타나므로, 니페디핀 단독으로 사용하는 것은 위험하며, 반드시 교감신경 차단제와 함께 사용하여야 한다. 비DPH계 제제는 맥박수를 감소시키고, 심근의 수축력을 감소시켜 심장의 산소 소모량을 감소시킨다. 이러한 칼슘길항제는 2차 약제(second-line drug)로서 사용되며, 교감신경차단제에 대한 금기증이 있는 환자의 경우 또는 심근기능이 정상인 급성 관동맥증후군 환자, 관동맥 혈관경련에 의한 협심증 환자에서 사용된다.

상기한 허혈성 심질환 치료를 위해 사용되는 약물들은 갑작스런 혈압 저하 혹은 심기능 저하에 의한 쇼크사, 전신마비 및 경련 등의 부작용을 발생시킬 수 있어 사용에 따른 위험이 있어 왔다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

따라서, 본 발명자들은 이러한 종래의 문제점을 해결하기 위하여 연구를 거듭한 결과, 주로 한약재로 사용되어 온 연자육 추출물이 허혈성 심질환에 의해 제기능을 하지 못하는 심장을 회복시켜 준다는 점을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명의 목적은 인체에 안전하며 허혈성 심질환 예방 또는 치료 효능을 갖고 상기한 부작용 발생 위험이 없는 연자육 (Nelumbinis Semen) 추출물 및 이를 함유하는 약학적 조성물과 건강 식품을 제공하는 것이다.

**발명의 구성**

이러한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 연자육을 용매로 추출하여 제조한 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 연자육 (Nelumbinis Semen) 추출물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 연자육 추출물을 유효성분으로 함유하는 허혈성 심질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물과 건강 식품을 제공한다.

연자육(蓮子肉)은 수련과(睡蓮科; Nymphaeaceae)식물인 연꽃(蓮; Nelumbo nucifera Gaertn.)의 건조한 과실 또는 종자로서, 다년생의 수생 초본이다. 근상경(根狀莖)이 옆으로 뻗으며 비대하고 마디가 많으며, 잎은 마디에서 나는데 크며 원형이고 분록색(粉綠色)을 띤다. 주로 늪, 연못, 얇은 호수에서 자라며, 9~10월사이 과실이 성숙되었을 때 연방을 잘라내고 과실을 갈라내어 햇볕에 말린 것을 사용하거나 신선할 때 각피를 벗기고 햇볕에 말린 것을 사용한다. 연자육은 이미, 부인병, 강장약, 조루증, 피부미용, 머리를 맑게 하는 천연약재로 사용되고 있으며, 기력을 길러주고 백병을 없애주며 오장을 보하고 갈증을 치료하며 설사를 멈추게 하고 십이경의 기혈을 보해 주는 효능이 있음이 밝혀져 이러한 질병 치료에 사용되어 왔다.

전술한 연자육의 약리 작용에 기초하여 다양한 용도가 연구되어 왔는데, 한국특허공개 제2003-31729호에는 연자육 추출물의 간세포 보호 및 간손상 예방 또는 치료 활성에 관하여 기재되어 있으며, 한국특허공개 제2004-26175호에는 연자육의 진통효과와 관련한 검증방법 및 연자육 진통 제제에 관하여 기재되어 있다. 본 출원인 또한 연자육 추출물이 우울증 치료 효과를 가짐을 발견하고 한국특허공개 제2003-79104호에서 이를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물에 관하여 출원한 바 있다. 그러나, 연자육 추출물을 허혈성 심질환 예방 또는 치료 용도로 사용하는 것과 관련하여서는 전혀 응용한 예가 없다.

이하, 본 발명을 좀 더 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

본 발명에 따른 연자육 추출물은 물, 저급 알코올, 핵산, 에틸아세테이트 또는 이들의 혼합 용매로 추출할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 유기용매를 이용하여 휘발성 혹은 비휘발성 물질을 분리하는 유기용매 추출법에 의해 제조될 수 있다. 이는 저급 알코올, 핵산, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합 용매로 추출하는 단계 및 추출여액을 여과하여 농축하는 단계 및 동결 건조하는 단계로 구성된다. 상기 저급 알코올은 메탄올, 에탄올 및 부탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추출 과정으로는 냉침 추출법, 초음파 추출법, 여과법, 환류 추출법, 감압 농축법 등의 방법이 사용될 수 있으며, 이밖에도 통상적으로 사용되는 추출법이 사용될 수 있다. 또한, 연자육 추출물은 고온의 열수를 이용하여 가용성 물질들을 분리하는 열수추출법에 의해서도 제조될 수 있다. 열수추출은 80 내지 100℃의 온도에서 1 내지 3시간 동안 이루어지는 것이 바람직하며, 연자육에 물을 가한 후 여과하여 농축하는 단계 및 동결 건조하는 단계로 구성된다. 농축 및 동결과정 또한 통상적으로 알려진 방법이 다양하게 사용될 수 있다.

〈실시예 1〉 열수추출에 의한 연자육 추출물의 준비

3차 증류수 1ℓ가 담긴 플라스크에 연자육(Nelumbinis Semen) 건조물 분말 500g을 투입한 후, 100℃에서 1시간 동안 열수추출하고 거즈로 여과한 여액을 감압여과기(Eyela, Japan)로 농축한 후, 동결 건조하여 본 발명의 연자육 추출물을 제조하였다. 그 결과, 106g의 건조추출물을 얻었다.

〈실시예 2〉 유기용매추출에 의한 연자육 추출물의 준비

연자육 건조물 분말 1kg에 에탄올 수용액 2ℓ를 가한 후, 한약재의 추출시 통상적으로 사용되는 초음파처리기를 사용하여 초음파로 15분간 2회 추출하여 3ℓ의 추출액을 얻었다. 수집된 추출액을 여과지로 여과한 여액을 45℃, 1기압에서 감압여과기(Eyela, Japan)로 농축한 후, 동결 건조하여 본 발명의 연자육 추출물을 제조하였다. 그 결과, 78g의 건조추출물을 얻었다.

먼저, 연자육 추출물의 인체 안정성을 검사하기 위하여 급성 독성실험을 하였다.

〈시험예 1〉 랫트에 대한 급성 독성실험

6주령의 특정병원체부재(specific pathogen-free, SPF) SD계 랫트를 사용하여 급성독성실험을 실시하였다. 군당 5 마리씩의 동물에 본 발명의 연자육 추출물을 각각 0.5% 메틸셀룰로오즈 용액에 현탁하여 각각 5g/kg, 10g/kg 및 20g/kg의 용량으로 1회 단회 경구투여 하였다. 시험물질 투여 후 통상의 방법에 따라 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액 생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

그 결과, 시험물질을 투여한 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액 생화학 검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다. 이상의 결과, 본 발명의 연자육 추출물은 모두 랫트에서 20g/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며 따라서, 경구 투여 중간치사량(LD<sub>50</sub>)은 연자육 추출물 20g/kg 이상인 안전한 물질로 판단되었다.

본 발명의 연자육 추출물을 통상의 방법에 따라 흰쥐에 경구 투여, 복강 내 투여 및 피하 주사시의 독성 실험을 수행한 결과, 복강 내 투여 독성시험에 의한 50% 치사량(LD<sub>50</sub>)은 적어도 연자육 추출물 20g/kg 이상인 안전한 물질로 판명되었다.

이후, 연자육 추출물의 허혈성 심질환 치료능을 확인하기 위하여 시간경과에 따른 혈압, 대동맥 박출량, 관상동맥 관류량 및 심장 박출량 변화를 측정하였다.

〈시험예 2〉 심근경색 유도 랫트에 대한 허혈성 심질환 치료능 시험

(1) 실험군 준비

① 심장의 분리

미리 준비된 체중 약 250~300gm인 스프래그-다워리(Sprague-Dawley strain)를 온도 24~26℃이며, 상대습도 50~60%인 환경에서 자동전원장치에 의해 12시간 간격으로 사육실의 전등을 조절하도록 하고, 케이지(cage) 내에서 물과 사료를 자유롭게 섭취할 수 있도록 제공하였다. 모든 실험과정은 동물실험윤리규정에 따라 시행하였다. 실험 전 2시간 정도 절식시킨 후 펜토바르비탈(pentobarbital)을 체중 100gm당 5mg씩 복강 내로 주사하여 마취를 유도하였다. 마취된 쥐는 사지를 묶어서 실험대에 고정시켰으며, 서혜부에 절개를 가하여 대퇴정맥을 노출시킨 후 체중 100gm당 100유닛의 헤파린을 대퇴정맥에 주사하였다. 헤파린 주사 후 60초 경과 시 쥐의 흉골을 정중 절개하여 심장을 적출하고 4℃의 생리식염수에 담귀 심장의 정지를 유도하였다. 심장이 정지되면 심장주위의 기도와 식도를 박리한 후에 대동맥과 좌심방에 도관을 삽관하고 3번 실크 봉합사로 고정시켰다. 양측 폐문부를 결찰한 뒤 폐조직을 분리한 다음 주 폐동맥에 절개흔을 남겨 관류액이 우심실 내에 충전하는 것을 방지하였다.

② 심장의 체외순환

[체외순환장치의 준비 및 원리]

본 실험에 이용한 흰쥐 심장의 체외순환회로는 뵙겔도르프에 의해 고안된 비작업성 체외순환장치(non-working Langendorff persusion system)와 닐리(Neeley), 체인(Chain) 등에 의해 고안된 작업성 체외순환장치(working heart perfusion system)를 동시에 부착 설계한 것을 사용한다.

상기 '비작업성 체외순환장치'는 심장 상방 100cm 높이의 대동맥 저류조에서 100cm H<sub>2</sub>O의 수압으로 대동맥내로 역류 순환되는 회로로서, 역류순환에 의한 관상동맥 관류로 심장기능을 유지하지만 좌심실을 통한 심적출이 없으므로 '비작업성

심장'이라 한다. 이러한 비작업성 심장은 실험초기 15분 및 심근경색 유도 후 회복기의 첫 15분 동안 이용하며, 심장 적출 시 및 심근경색시의 효소결핍에 대한 심장의 회복을 유도하게 한다. 상기 '작업성 체외순환장치'는 심장 상방 20cm 높이의 좌심방 저류조(Atrial bubble trap)를 통해 20cm H<sub>2</sub>O의 수압으로 좌심방내 순환되는 좌심방 장치(left heart preparation)를 말하며, 좌심방 내로 유입된 관류액은 좌심실을 통해 심장박동시마다 100cm H<sub>2</sub>O의 수압에 해당되는 높이의 좌심방 저류조로 분당 20~30ml씩 유출(이 양이 '대동맥 박출량'임)된다. 이때 심박동에는 전기적 심실자극장치(electrical pacin)는 이용하지 않는다. 이러한 작업성 심장은 심근경색 유도전 20분 및 심근경색 유도 후 링겔도르프 체외순환장치를 15분간 실시한 다음에 60분간 이용되며 심근경색 유도 전후의 심장 회복상태를 비교하는데 유의하다. 본 실험에서 대동맥 박출액과 관상동맥의 관류액은 재순환에 이용하지 않는다.

상기 ①에서 준비된 심장을 상기와 같이 준비된 체외순환장치의 링겔도르프 순환장치(modified Langendorff perfusion system)에 연결한 후, 링겔도르프 체외순환을 15분 실시하여 심장내 혈액성분을 제거하고 세포간질내 용액질과 관류액의 기질 농도가 평행되게 하였다. 좌심방 투관도 이 시기에 실시하였다. 또한, 이때에 심박동수, 최대 대동맥 수축기압, 관상동맥 관류량의 표준치(control)를 구하였다.

그후 링겔도르프 체외순환을 계속시킴과 동시에 좌심방을 관류시켜 작업성 심장으로 전환시켰다. 심근경색 유도전의 작업성 심장 15분 후 좌심방관 및 대동맥관을 폐쇄시켰다.

③ 연자육 추출물 주입 및 심근경색 유도

상기 ②에 의한 좌심방관 및 대동맥관 폐쇄 후 실시예 1에서 제조된 연자육 추출물을 1mg/1ml의 농도로 50ml를 65cm H<sub>2</sub>O의 수압으로 약 3분간 인젝션 캡(injection cap)을 통해 관상동맥으로 주입하여 약물이 심장전체로 다 들어가도록 하고, 심장표면의 건조함을 방지하기 위해 37℃ 생리식염수를 심장표면에 점적한 후, 심장국소 보온법을 병용하여 하트 챔버(heart chamber)의 물재킷(water jacket)을 워엄-재킷(warm jacket)으로 유지하고, 전 실험과정동안 심근의 온도가 37±1℃를 벗어나지 않도록 유지하였고, 좌심방관 및 대동맥관을 폐쇄시켜 5분 동안 심근경색을 유도하였다.

심근경색 유도 후 심허혈 상태를 중지하고 37℃ 관류액으로 링겔도르프 순환을 15분간 실시하였다. 이때의 관상동맥 관류액은 재순환시키지 않았다.

상기 비작업성 순환 15분 후 링겔도르프 순환을 계속하면서 좌심방 관류를 실시하여 작업성 심장으로 바꾸어 60분간 심장기능의 회복상태를 측정하였다. 이때 심근손상으로 인해 기능이 회복불량상태인 경우에는 비작업성 순환으로 유도하지 않음으로써 동일한 조건하에서 측정 및 관찰될 수 있도록 하였다.

(2) 대조군 준비

연자육 추출물을 첨가하지 않은 관류액을 사용하여 심근경색을 유도하였다는 점만을 달리하고는 상기 실험군 준비시의 일련의 과정을 수행하였다.

실험군 및 대조군 각각 10개를 대상으로 하여 각각의 혈압, 대동맥 박출량, 관상동맥 관류량, 심장 박출량을 측정하였다. 도 1은 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 혈압의 회복 상태 변화를 측정한 것으로, 하기 표 1에 수치로서 나타낸 결과값은 평균혈압과 표준오차를 나타낸다. 도 1 중 \*\*는 대조군과 비교하여 우연에 의하여 일어날 확률이 1% 이하(P < 0.01)임을 나타낸다. 도 2는 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 대동맥 박출량의 회복 상태 변화를 측정한 것으로, 표 1에 수치로서 나타낸 결과값은 분당 평균 박출량과 표준오차를 나타낸다. 도 3은 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 관상동맥 관류량의 회복 상태 변화를 측정한 것으로, 표 1에 수치로서 나타낸 결과값은 분당 평균 관류량과 표준오차를 나타낸다. 도 4는 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 심장 박출량의 회복 상태 변화를 측정한 것으로, 표 1에 수치로서 나타낸 결과값은 분당 평균 박출량과 표준오차를 나타낸다. 도 2 내지 도 4 중 \*는 대조군과 비교하여 우연에 의하여 일어날 확률이 5% 이하(P < 0.05)이고 \*\*는 대조군과 비교하여 우연에 의하여 일어날 확률이 1% 이하(P < 0.01)임을 나타낸다.

[표 1]

	대조군		실험군
--	-----	--	-----

시간 (min)	혈압 (mmHg)	대동맥 박출량 (ml/min)	관상동맥 관류량 (ml/min)	심장 박출량 (ml/min)	혈압 (mmHg)	대동맥 박출량 (ml/min)	관상동맥 관류량 (ml/min)	심장 박출량 (ml/min)
20	93.70 ±1.00	70.30 ±1.17	22.90 ±0.82	92.20 ±1.47	93.90 ±1.84	69.67 ±3.18	22.50 ±0.50	92.17 ±3.16
25	93.50 ±0.87	67.00 ±1.32	23.30 ±0.75	90.30 ±1.51	93.40 ±1.74	68.00 ±3.15	23.33 ±0.30	91.33 ±3.10
30	93.80 ±1.14	66.70 ±0.94	22.00 ±0.97	88.70 ±1.28	93.00 ±1.84	70.00 ±2.03	22.50 ±0.61	92.50 ±2.03
35	92.30 ±1.18	66.20 ±1.22	22.80 ±0.39	89.00 ±1.26	92.70 ±1.68	68.00 ±1.15	22.00 ±0.70	90.00 ±1.13
70	64.30 ±1.11	34.70 ±1.01	13.80 ±0.53	48.50 ±1.11	76.70** ±2.01	40.00 ±3.61	18.33** ±1.01	58.33** ±3.59
80	63.70 ±1.16	34.90 ±1.15	13.90 ±0.81	48.80 ±1.31	75.30** ±1.84	44.01** ±2.08	19.00** ±1.53	63.01** ±2.03
90	59.00 ±1.30	32.40 ±1.38	12.70 ±0.72	45.10 ±1.64	74.50** ±2.06	44.56** ±2.33	20.01** ±1.30	64.57** ±2.30
100	58.60 ±1.46	31.70 ±1.12	13.40 ±1.14	45.10 ±1.68	73.90** ±2.24	44.67** ±2.40	21.00** ±0.70	65.67** ±2.38
110	54.10 ±1.12	32.40 ±1.40	12.90 ±0.67	45.30 ±1.61	72.90** ±2.12	43.67** ±2.40	20.10** ±0.73	63.77** ±2.37
120	51.60 ±1.01	31.70 ±1.64	13.80 ±0.88	45.50 ±1.55	73.10** ±2.24	45.00** ±2.52	20.70** ±1.50	65.70** ±2.53

① \* : 대조군과 비교하여 확률(P) < 0.05  
 ② \*\*: 대조군과 비교하여 확률(P) < 0.01  
 ③ 각 수치는 평균±표준오차임

상기 표 1로부터 알 수 있는 바와 같이, 연자육 추출물을 처리한 실험군의 혈압, 관상동맥 관류량과 심장 박출량은 대조군의 값들과 비교하여 볼 때 10분 경과시부터 통계학적으로 유의성 있게 증가하였다. 또한, 실험군의 대동맥 박출량은 대조군의 값들과 비교하여 볼 때 20분 경과시부터 통계학적으로 유의성 있게 증가하였다.

또한, 상기 대조군 및 실험군을 대상으로 하여 허혈성 쇼크인 심근경색을 유도하기 전 및 허혈성 쇼크 후의 혈압, 대동맥 박출량, 관상동맥 관류량 및 심장 박출량 치수를 측정하고, 그 수치를 허혈성쇼크 전의 측정값에 대한 허혈성쇼크 후의 측정값을 백분율로 환산하여 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

	시간 (min)	대조군 (단위: %)				실험군 (단위: %)			
		혈압	대동맥 박출량	관상동맥 관류량	심장 박출량	혈압	대동맥 박출량	관상동맥 관류량	심장 박출량
허혈성쇼크 전	~ 20	100	100	100	100	100	100	100	
허혈성쇼크 후	10	68.4	52.0	61.1	53.8	82.0	58.0	78.7	63.6
	20	68.1	52.3	62.5	54.1	80.5	63.8	81.7	68.7
	30	63.1	48.6	57.1	50.0	79.7	64.6	86.0	74.7
	40	62.7	47.5	60.3	50.0	79.1	64.8	90.3	71.6
	50	58.0	48.6	58.0	50.2	78.0	63.3	86.4	69.5
	60	55.2	47.5	62.1	50.5	78.2	65.2	89.0	71.6

상기 표 2로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 연자육 추출물을 처리한 실험군의 경우 허혈성쇼크 후의 혈압, 대동맥 박출량, 관상동맥 박출량 및 심장 박출량이 허혈성쇼크 전의 값을 거의 회복하는 정도의 수치를 나타낸다. 이로부터 연자육 추출물이 허혈성 심질환을 치료하는데 효과적임을 알 수 있다.

인체에 안전하며 허혈성 심질환 예방 또는 치료 효능을 갖는 상기 연자육 추출물을 유효 성분으로 하여 허혈성 심질환 치료용 약학 조성물을 제조할 수 있다. 연자육 추출물은 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.

즉, 본 발명의 연자육 추출물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제 및 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제 및 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 연자육 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose), 락토오스 및 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘(Magnesium stearate), 탈크(talc) 등과 같은 활택제들도 사용된다.

경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀(liquid paraffin) 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등이 포함될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제와 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 올리브 오일(olive oil)과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트(ethyl oleate)와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골(macrogol), 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 및 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 바람직하기로는 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다.

허혈성 심질환 치료용 약학조성물에서, 연자육 추출물의 유효용량은 30 내지 700mg/kg이고, 바람직하기로는 100 내지 500mg/kg이며, 하루 1-6 회 투여될 수 있다. 단, 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

또한, 상기 연자육 추출물을 유효 성분으로 하여 허혈성 심질환 치료용 건강 식품도 제조할 수 있다. 본 발명의 추출물을 식품으로 사용할 경우, 상기 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합양은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 추출물을 식품 또는 음료의 제조시에 원료에 대하여 0.01 내지 1 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 1중량%의 양으로 첨가될 수 있다. 본 발명의 추출물의 유효용량은 상기 약학적 조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다. 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 보혈제, 보양제, 피부미백제 등을 목적으로 하는 민간 요법제 등을 들 수 있다. 또한, 열다한소탕(熱多寒少湯), 청심산약탕(淸心山藥湯), 태음조위탕(太陰調胃湯) 등과 같은 여러 한의학 처방들에도 사용할 수 있다.

이하, 제제에 1 내지 7에서 연자육 추출물을 함유하는 약학 제제 및 건강 식품을 제조하였지만, 본 발명이 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

#### <제제에 1> 연질캡셀제의 제조



실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 100.0mg, 콩기름 175.0mg, 황납 45.0mg, 야자경화유 127.5mg, 대두인지질 21.0mg, 젤라틴 212.0mg, 글리세린(비중 1.24) 50.0mg, 디-소르비톨 76.0mg, 파라옥시안식향산메틸 0.54mg, 파라옥시안식향산프로필 0.90mg, 메틸바닐린 0.56mg, 황색 203호 적량의 성분이 1캡셀 중에 함유되도록 약전 제제총칙 중 연질캡셀의 제법에 따라 제조하였다.

<제제예 2> 정제의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 100.0mg, 옥수수전분 90.0mg, 유당 175.0mg, 엘-하이드록시프로필셀룰로오스 15.0mg, 폴리비닐피롤리돈90 5.0mg 및 에탄올 적량의 원료를 균질하게 혼합하여 습식과립법으로 과립화하고 스테아린산 마그네슘 1.8mg을 가하여 혼합한 후 1정이 400mg이 되도록 타정하였다.

<제제예 3> 캡셀제의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 100.0mg, 옥수수전분 83.2mg, 유당 175.0mg 및 스테아린산 마그네슘 1.8mg의 원료를 균질하게 혼합하여 1캡셀에 360mg이 함유되도록 충전하였다.

<제제예 4> 츄잉검의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 0.24~0.64%, 껌베이스 20%, 후르츠향 1%, 물 2% 및 설탕 잔량의 조성으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 츄잉검을 제조하였다.

<제제예 5> 아이스크림의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 0.24~0.64%, 유지방 10.0%, 무지유고형분 10.8%, 설탕 12.0%, 물엿 3.0%, 유화안정제(스팬,span) 0.5%, 향료(스트로베리) 0.15% 및 물 잔량의 조성으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 아이스크림을 제조하였다.

<제제예 6> 음료의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 0.48~1.28mg, 꿀 522mg, 치옥토산아미드 5mg, 니코틴산아미드 10mg, 염산리보플라빈나트륨 3mg, 염산피리독신 2mg, 이노시톨 30mg, 오르트산 50mg 및 물 200ml의 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 음료를 제조하였다.

<제제예 7> 소세지의 제조

실시에 1에 따라 제조된 연자육 추출물 0.24~0.64%, 계육 27.5%, 전분 3.5%, 대두단백 1.7%, 식염 1.62%, 포도당 0.5%, 기타첨가물(글리세린) 0.94~1.34% 및 돈육 잔량의 조성으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 소세지를 제조하였다.

**발명의 효과**

이상으로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 연자육 추출물은 인체에 무해한 천연약재로서 허혈성 심질환에 의해 제기능을 하지 못하는 심장을 회복시켜 주는 효능을 가지므로 허혈성 심질환 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

도 1은 본 발명의 연자육 추출물을 처리한 실험군 및 이를 처리하지 않은 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 혈압의 회복 상태 변화를 나타낸 그래프이다.

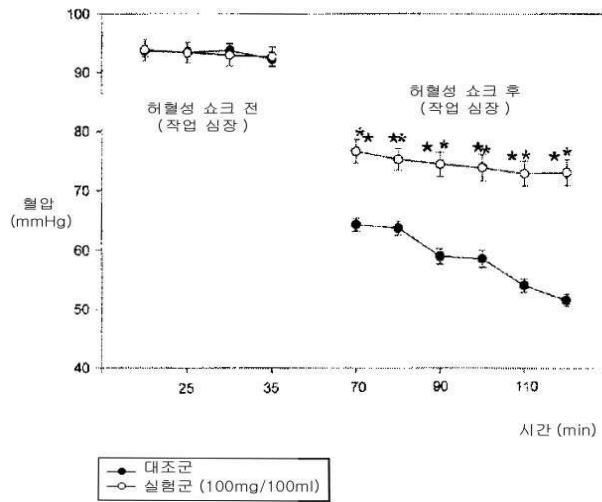
도 2는 본 발명의 연자육 추출물을 처리한 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 대동맥 박출량의 회복 상태 변화를 나타낸 그래프이다.

도 3은 본 발명의 연자육 추출물을 처리한 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 관상 동맥 관류량의 회복 상태 변화를 나타낸 그래프이다.

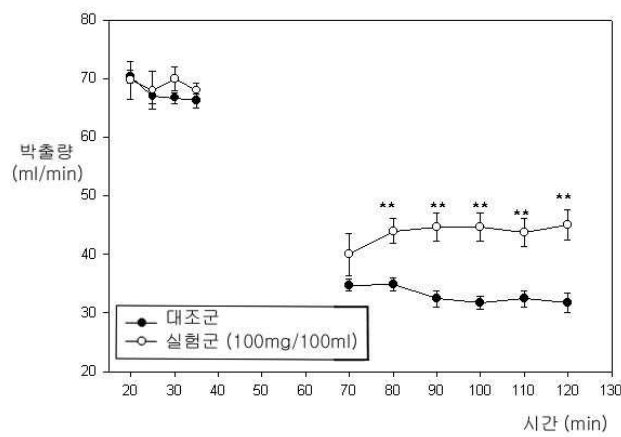
도 4는 본 발명의 연자육 추출물을 처리한 실험군 및 대조군을 대상으로 하여 작업성 심장박동시의 시간 경과에 따른 심장 박출량의 회복 상태 변화를 나타낸 그래프이다.

도면

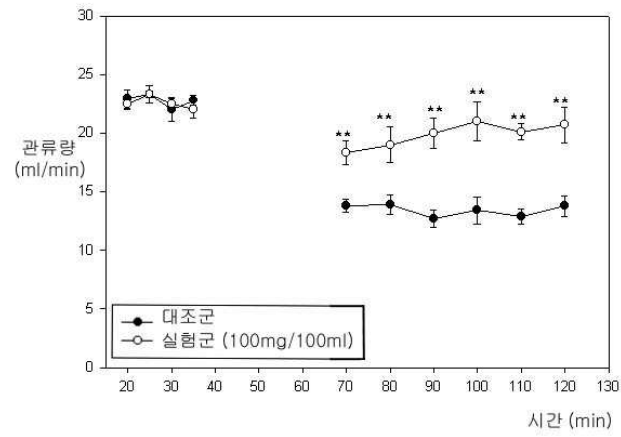
도면1



도면2



도면3



도면4

