



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0054501
(43) 공개일자 2017년05월17일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/53 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 36/534 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 36/53 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7010105</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년09월15일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년04월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/050230</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/044299
국제공개일자 2016년03월24일</p> <p>(30) 우선권주장
62/050,563 2014년09월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
케민 인더스트리즈, 인코포레이티드
미국 아이오와주 50301-0070 테스모인즈 박스 70
머리 스트리트 2100</p> <p>(72) 발명자
체디아, 미첼
미국 50023 아이오와 양키니 사우스웨스트 4 스트리트 4009
헤어링거, 켈리
미국 50131 아이오와 존슨 롱 메도우 드라이브 9008
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 남앤드남</p> |
|--|---|

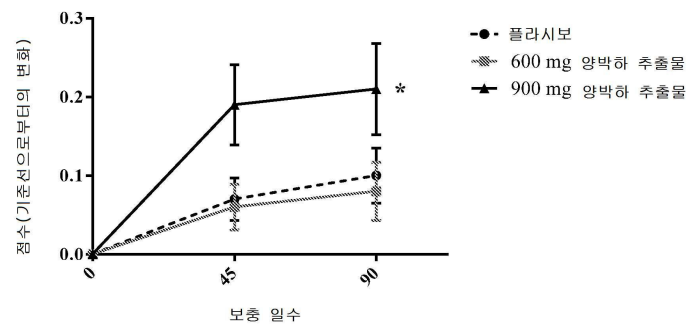
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 인지 기능을 개선시키기 위한 식물 추출물

(57) 요약

멘샤(Mentha) 속을 포함하는, 꿀풀과의 식물 추출물은 기억, 추론, 주의력/집중력, 계획, 기분, 수면 및 관련 행동에서의 개선을 포함하는, 전반적인 인지 건강에 긍정적인 영향을 갖는 것으로 나타났다. 현재의 인지 건강 제품은 급성 교차 연구에서만 이점을 나타내었고, 일관성 없는 결과를 갖는다. 따라서, 만성 보충 이후에 입증된 효능을 갖는 천연 식물 추출물에 대한 요구가 존재한다.

대표도 - 도1



도 1. 양박하 보충 90일 후 작업 기억의 품질 점수.
900 mg/일의 양박하 추출물로 보충은 플라시보($P=0.0469$) 또는 600 mg/일($P=0.0212$)을 소비한 대상체에 비해 작업 기억의 품질을 개선시켰다 (전체 치료 효과, $*P=0.0435$). 데이터는 일일 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차에 대한 기준선(0일)으로부터의 평균 차이로서 표시된다 ($n=28-30$ /그룹).

(52) CPC특허분류

A61K 36/534 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

루이스, 브랜던

미국 50131 아이오와 존슨 코우덴 드라이브 9123

니만, 크리스틴

미국 50169 아이오와 미첼빌 드라이브 노스이스트

데보티 10496

펑, 슈린

미국 50266 아이오와 웨스트 테스 모인스 코치라이
트 코트 5844

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 꿀풀과(*Lamiaceae* family)의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 인지 건강 및/또는 기능을 향상, 개선 또는 유지시키는 방법으로서, 여기서 주요 활성 성분이 로즈마린산 및 식물 폴리페놀인, 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 포유동물이 인간 또는 반려 동물인 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 식물이 바질, 박하, 세이지, 세이버리(savory), 마요라나, 오레가노, 타임(thyme), 라벤더, 양박하, 및 로즈마리로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 식물이 멘샤(*Mentha*) 속으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 추출물이 적어도 8 중량%의 로즈마린산을 포함하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 유효량이 0.01 내지 50 mg/kg/일인 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 유효량이 600 내지 900 mg/일 범위의 경구 용량인 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 추출물이 규칙적인 간격으로 투여되는 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서, 추출물이 매일 적어도 1회 투여되는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 추출물의 투여가 학습, 실행 능력, 기억, 기분, 또는 수면을 개선시키는 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서, 추출물의 투여가 삶의 질을 개선시키는 방법.

청구항 12

유효량의 꿀풀과의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 인지 건강 및/또는 기능 저하를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 여기서 주요 활성 성분이 로즈마린산 및 식물 폴리페놀인, 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 포유동물이 인간 또는 반려 동물인 방법.

청구항 14

제 12항에 있어서, 식물이 바질, 박하, 세이지, 세이버리, 마요라나, 오레가노, 타임, 라벤더, 양박하, 및 로즈마리로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

제 12항에 있어서, 식물이 멘사 속으로부터 선택되는 방법.

청구항 16

제 12항에 있어서, 추출물이 적어도 8 중량%의 로즈마린산을 포함하는 방법.

청구항 17

제 12항에 있어서, 추출물의 유효량이 0.01 내지 50 mg/kg/일인 방법.

청구항 18

제 12항에 있어서, 유효량이 600 내지 900 mg/일 범위의 경구 용량인 방법.

청구항 19

제 12항에 있어서, 추출물이 규칙적인 간격으로 투여되는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 추출물이 매일 적어도 1회 투여되는 방법.

청구항 21

제 19항에 있어서, 추출물이 적어도 45일 동안 매일 투여되는 방법.

청구항 22

제 12항에 있어서, 추출물의 투여가 학습, 실행 능력, 기억, 기분, 또는 수면을 보존시키는 방법.

청구항 23

제 12항에 있어서, 추출물의 투여가 삶의 질을 개선시키는 방법.

청구항 24

제 12항에 있어서, 식물 추출물의 투여가 스트레스로 인한 인지 기능의 장애에 대해 보호하는 방법.

청구항 25

유효량의 꿀꿀과의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 기분을 개선시키는 방법으로서, 여기서 주요 활성 성분이 로즈마린산 및 식물 폴리페놀인, 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서, 포유동물이 인간 또는 반려 동물인 방법.

청구항 27

제 25항에 있어서, 식물이 바질, 박하, 세이지, 세이버리, 마요라나, 오레가노, 타임, 라벤더, 양박하, 및 로즈마리로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 28

제 25항에 있어서, 식물이 멘사 속으로부터 선택되는 방법.

청구항 29

제 25항에 있어서, 추출물이 적어도 8 중량%의 로즈마린산을 포함하는 방법.

청구항 30

제 25항에 있어서, 추출물의 유효량이 0.01 내지 50 mg/kg/일인 방법.

청구항 31

제 25항에 있어서, 유효량이 600 내지 900 mg/일 범위의 경구 용량인 방법.

청구항 32

제 25항에 있어서, 추출물이 규칙적인 간격으로 투여되는 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 추출물이 매일 적어도 1회 투여되는 방법.

청구항 34

제 32항에 있어서, 추출물이 적어도 45일 동안 매일 투여되는 방법.

청구항 35

제 25항에 있어서, 추출물의 투여가 활기, 활동, 에너지, 또는 각성을 개선시키는 방법.

청구항 36

제 35항에 있어서, 활기, 활동, 에너지 또는 각성에서의 개선이 증가된 우울증, 낙담, 피로, 또는 기면의 부재 하에 발생하는 방법.

청구항 37

제 25항에 있어서, 기분의 개선이 POMS에 의해 측정되는 방법.

청구항 38

유효량의 꿀꿀과의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 수면을 개선시키는 방법으로서, 여기서 주요 활성 성분이 로즈마린산 및 식물 폴리페놀인, 방법.

청구항 39

제 38항에 있어서, 포유동물이 인간 또는 반려 동물인 방법.

청구항 40

제 38항에 있어서, 식물이 바질, 박하, 세이지, 세이버리, 마요라나, 오레가노, 타임, 라벤더, 양박하, 및 로즈마리로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 41

제 38항에 있어서, 식물이 멘샤 속으로부터 선택되는 방법.

청구항 42

제 38항에 있어서, 추출물이 적어도 8 중량%의 로즈마린산을 포함하는 방법.

청구항 43

제 38항에 있어서, 추출물의 유효량이 0.01 내지 50 mg/kg/일인 방법.

청구항 44

제 38항에 있어서, 유효량이 600 내지 900 mg/일 범위의 경구 용량인 방법.

청구항 45

제 38항에 있어서, 추출물이 규칙적인 간격으로 투여되는 방법.

청구항 46

제 45항에 있어서, 추출물이 매일 적어도 1회 투여되는 방법.

청구항 47

제 45항에 있어서, 추출물이 적어도 45일 동안 매일 투여되는 방법.

청구항 48

제 38항에 있어서, 추출물의 투여가 수면 잠복기를 감소시키는 방법.

청구항 49

제 38항에 있어서, 추출물의 투여가 수면 능력 또는 깨어난 후의 행동을 개선시키는 방법.

청구항 50

제 38항에 있어서, 수면의 개선이 LSEQ에 의해 측정되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 9월 15일에 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 62/050,563호를 우선권으로 주장하며, 상기 특허 출원은 전체내용이 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0002] 발명의 배경

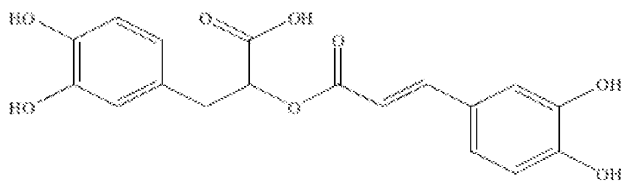
[0003] 인지 건강 또는 기능을 개선시킬 수 있는 제품에 대한 강한 요구가 있으며, 불리한 경제적 압박에도 불구하고 이들 제품에 대한 시장이 최근 지속적으로 성장해 왔다. 이러한 성장 중 일부는 노인 인구의 증가에 기인할 수 있으며, 이는 특히 아시아 및 미국에서 그러하다. 세계적으로 인지 건강 성분 판매는 대략 4억 5천 5백만 달러에 이른다. 프로스트(Frost) 및 설리반(Sullivan)은 2016년에서 2019년까지 상기 지역에서의 연간 성장률이 12%에 이를 것으로 예상하였다.

[0004] 인지 건강을 위한 주요 성분으로는 현재 포스파티딜세린(PS), CoQ10, 오메가-3(수산 유지/조류 오일(algae oil)), 시티콜린(citicoline), 은행나무 및 인삼을 포함한다. 가장 큰 인지 건강 성분들 중, 포스파티딜세린이 FDA 승인 자격 권리(FDA approved qualified claim)를 갖는 유일한 성분이다. 상기 권리를 뒷받침하기 위한 과학적 증거가 증가함에 따라, 상기 성분은 판매에 있어서 두 자릿 수 성장을 누리고 있다. 2010년에, 뇌 기능, 심장 건강 및 시력에 대한 DHA 및 EPA 건강 효능 표시(health claim)는 유럽의 EFSA로부터 긍정적인 견해를 얻었다. 시티콜린은 신경세포 퇴행을 예방하고, 기억을 개선시키는 성분으로서 장려된다.

[0005] 수면의 질 감소는 노인의 인지 저하와 관련이 있다(Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, et al. Associations of objectively and subjectively measured sleep quality with subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. Sleep 2014;37:655-663). 또한, 증가된 산화 스트레스 및 염증이 수면 부족에서 문서화되어 있다(Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Med Rev 2015;20:27-45). 벨라돈나, 레몬밤 및 바레리안이 수면에 도움이 됨을 보여주는 제한된 연구가 있다(C Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). Fitoterapia 1999;70:221-

228. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract* 2013;19:193-196).

[0006] 로즈마린산(RA)은 양박하에서 발견되는 주요 성분 중 하나이고, 항산화 능력에 대해 중요한 기여물질이다 (Fletcher et al. Heat stress reduces the accumulation of rosmarinic acid and the total antioxidant capacity in spearmint (*Mentha spicata* L). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 85: 2429-2436, 2005). 천연 발생 페놀성 화합물인 RA는 카페인산 및 3,4-디하이드록시페닐락트산의 에스테르이다. 이의 구조는 카르보닐기, 불포화 이중 결합, 및 2개의 페놀성 고리 사이의 카르복실산으로 구성된다. RA는 여러 생물학적 활성, 예를 들어, 항-염증, 항-돌연변이유발, 항균, 항우울, HIV-1 억제, 항산화, 및 항바이러스 특성을 나타낸다. 이들 특성은 RA를 약학 및 화장품 산업에서 매력적인 성분으로 만든다. RA는 유럽에서는 비-스테로이드성 항-염증 약물로서 국소적으로 사용되어 왔다(Ritschel et al. Percutaneous absorption of rosmarinic acid in the rat. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 11: 345-352, 1989). 식품 산업에서 착향제 및 보존제로서의 광범위한 용도로 인해, RA는 매일-소비되는 안전한 성분으로 간주된다 (Alkam et al. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Aβ25-35. *Behavioural Brain Research* 180: 139-145, 2007).



로즈마린산

[0007]

[0008] RA의 비특이적 보호 특성의 증거가 뇌 내에서 밝혀졌다. 뇌의 개선된 항-산화 활성은 노화 마우스에 RA의 투여 후, 말론디알데하이드(MDA)를 감소시키면서 뇌에서 수퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD) 및 카탈라제(CAT)의 활성을 증가시킨 것으로 나타났다(Shou et al. Rosmarinic acid attenuates D-galactose induced behavior impairment in mice and its mechanism. 2010, p. 1723-1726). 이들 데이터는 항산화제로서의 RA의 비특이적 보호 특성을 입증하나, 특정 영역에서 또는 특정 임상 결과에 대해 뇌에 영향을 미치는 RA의 능력은 이전 데이터에서 입증되지 않았다.

[0009] 생체 내에서, 3개의 연구가 이전에 RA의 투여를 평가하였다. 이들 연구는 특이적 인지 질병 상태를 나타내는 데 사용된 두개내 손상 모델 또는 스트레스 모델에 RA를 경구적으로 또는 IP로 투여하였다(Alkam et al. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Aβ25-35. *Behavioural Brain Research* 180: 139-145, 2007; Park et al. Subchronic administration of rosmarinic acid, a natural prolyl oligopeptidase inhibitor, enhances cognitive performances. *Fitoterapia* 81:644-648, 2010; Zhou et al. Rosmarinic acid attenuates D-galactose induced behavior impairment in mice and its mechanism. *Intl Conf BMEI* 4:1723-1726, 2010). RA가 이들 모델에서 이점을 나타냈지만, 이들은 정상적인 노화 인지 변화를 평가하기 위한 검증된 모델이 아니었다. 또한, 항산화 효과로 인해 작용 메커니즘이 특이적인지 비특이적인지 알 수 없었다. 단독으로 또는 양박하 추출물의 사용을 통해 RA 보충을 평가하는 공개된 인간 연구는 현재 없다.

[0010] 학습 및 기억은 서술적 및 절차적의 2개의 주요 부류로 나눌 수 있다. 서술적이라 함은 시간, 공간, 및 연상 기억 요소를 갖는다. 이는 주의 및 각성을 요하는 의식 요소를 갖는 학습 및 기억에 관한 것이다. 인간에게서, 이는 별개의 사건, 장소, 사람, 및 사실의 습득, 인지, 및 기억에 관한 것이다. 절차적 학습 및 기억은 서술적 기억 임무가 일상적이 되거나 습관적이게 되는 경우에 형성될 수 있으며, 레버 프레스를 통한 현재의 동물 연구에서 측정되었다. 이는 인간에게서 습관이나 기술, 예를 들어, 자전거 타기인 의식적 요소를 갖지 않은 학습 및 기억에 관한 것이다. 서술적 임무는 해마 개시로서 여겨지는 반면, 절차적 임무는 주로 뇌의 미상 영역과 연관된다.

[0011] 작업 기억은 단기 기억 내에 저장된 정보를 사용하고 조작하는 능력에 관한 것이다. 현재의 증거에 의하면 건강한 개인이라 할지라도, 초기 성인기부터 시작하여, 노화에 따라 작업 기억이 감소하는데(Park et al. 2002; Salthouse 1991; Salthouse 1994), 이는 저장된 정보를 처리하고 검색하는데 더 긴 기간이 필요할 것임을 나타낸다. Wesnes 등은 건강한 개인(n = 2282; 18-87세)에서 40세 이후에 10년마다 대략 10%의 작업 기억의 감소가

발생하였다고 보고하였다(Wesnes 2003). 작업 기억의 이러한 감소는 70-80세의 대상체에서 약 22%에 달했다.

[0012] 기억 장애는 건강한 노인 개인에서 발생할 수 있으며, 노화의 일반적인 결과로 간주된다. 노인 대상체(>50세)에서, 갈로 등(Gallo et al.)은 자가-보고 기억 장애가 약 20%의 비율로 발생하는 것으로 보고하였다(Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, Raue PG, Zee J, Bruce ML, Reynolds CF. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013;346:f2570). 흥미롭게도, 65세 이상의 연령의 2,934명의 환자를 돌보는 17개의 일반 진료소의 교차 연구에서, 이들 개인의 23%가 요구시에 기억 장애를 자가-보고하였으나, 이들(23%) 중 18%만이 이들의 기억 문제에 대해 의사와 상담하였다(Waldorff FB, Rishoi S, Waldemar G. If you don't ask (about memory), they probably won't tell. *J Fam Pract* 2008; 57(1):41-4.). 인지 저하는 일반적으로 노화의 자연적 결과로 받아들여지나, 이는 삶의 질을 유의하게 떨어뜨린다(Grossi D, Postiglione A, Schettini B, Trojano L, Barbarulo AM, Guigliano V, Ambron E, Aiello A. Autobiographical recall training in elderly adults with subjective memory complaint: a pilot study. *Percept Mot Skills* 2007;104(2):621-8). 540만명의 미국 노인이 치매 없이 인지 장애를 갖고, 이들 개인 중 대략 12%에서 매년 치매가 발생할 것으로 추정된다(Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Mcardle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148(6):427-34). 치매에 대해 다수의 치료가 이용 가능하나, 이러한 현저한 건강 우려는 노화와 관련된 인지 기능을 증가시키거나, 유지시키거나, 저하를 감소시키는 방법을 조사할 필요를 강조한다.

[0013] 뇌의 노화와 관련된 인지 결핍은 고혈압 및 혈관 기능장애, 식이 섭취, 대사 기능장애, 산화 스트레스 및 염증 증가, 신경세포 전달의 변화, 및 수면 파괴를 포함하는 많은 요인들로 인해 발생할 수 있다(Harman 2006; Uranga, Bruce-Keller et al. 2010; Gorelick, Scuteri et al. 2011; Levine and Stadtman 2001; Morris 2012). 단백질, 지질 및 DNA/RNA 산화의 조직 수준은 증가된 활성 산소 종 생산 및 감소된 항산화제 복구 둘 모두의 결과로서 연령에 따라 증가한다(Levine and Stadtman 2001). 뇌의 노화는 또한 콜린성 신경세포 전달의 변화와 관련이 있었다. 구체적으로, 아세틸콜린(ACh) 및 도파민 수송체의 감소된 수준은 노화된 뇌 및 보다 진행된 단계의 인지 기능장애(즉, 알츠하이머병)에서 잘 문서화되어 있다 (Bartus, Dean et al. 1982; Terry and Buccafusco 2003). 염증 신호전달은 또한 노화에 따라 증가하는 것으로 보고되었고 TNF- α , 인터루킨(IL)-1, 및 IL-6의 증가된 수준을 포함하는 신경세포 기능장애와 관련이 있다(Tha, Okuma et al. 2000; Michaud, Balardy et al. 2013). 추가로, 수면 장애 및 수면의 질 감소는 노인에서의 인지 저하와 관련이 있었다(Yaffe et al. 2014; Blackwell et al. 2011; Blackwell et al. 2014; Jelcic et al. 2002; Song et al. 2014).

[0014] 인지 저하 및 뇌 노화는 대부분의 포유동물에서 발생하며 일반적으로 반려 동물, 특히 고양이 및 개에서 보고된다. 반려 동물에서 노화에 따라 발생하는 인지 저하, 소위 인지 기능장애 증후군은 종종 방향감장애, 수면주기 장애(sleep-wake cycle disruption), 불안, 활동 수준 변동, 및 다른 임상 결과에 기인할 수 없는 학습 및 기억 결핍을 포함하지만 이로 제한되지 않는 행동 변화를 특징으로 한다(Landsberg et al. 2012). 구체적으로, 인지 저하는 노령견에서 공간 기억, 공간 주의력, 및 실행 능력의 시험에서 중년기만큼 일찍 보고되었다(Studzinski et al. 2006; Milgram et al. 1994; Milgram et al. 1994; Tapp et al. 2003). 이러한 이유로, 반려 동물의 인지 저하를 방지하기 위한 조기 발견 및 영양적 개입은 삶의 질을 지지할 수 있다.

[0015] 다수의 병을 치료하기 위해 식물-기반 치료제가 전통적인 약물로서 오랫동안 사용되어 왔으며, 더욱 최근에 식물-기반 치료제, 예를 들어, 징코 빌로바(Wesnes KA, Ward T, McGinty A, Petrini O. The memory enhancing effects of a *Ginkgo biloba*/Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. *Psychopharmacology* (Berl) 2000;152(4):353-61; Snitz BE, O'meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, Saxton J, Lopez OL, Dunn LO, Sink KM, Dekosky ST. *Ginkgo biloba* for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302(24):2663-70), 인삼(Wesnes 2008; Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. *J Psychopharmacol* 2005;19(4):357-65; Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B, Reay J, Brewster-Maund C, Luedemann J, Maggini S, Ruf M, Zangara A, Scholey AB. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guarana (*Paullinia cupana*). *Appetite* 2008;50(2-3):506-13), 및 과라나(Kennedy 2004; Haskell 2007)가 건강한 지원자에서 인지 기능 향상에서의 이들의 잠재성에 대한 임상 시험에서 연구되었다. 최근의 13개의 무작위화 대조 시험의 메타-분석은 본초 약물이 플라시보에 비해 작지만 일정한 이점을 제공

하며, 치매를 갖는 대상체에서 인지 기능을 개선시키는데 있어서 약학적 개입만큼 효과적인 것을 암시한다(May BH, Lit M, Xue CC, Yang AW, Zhang AL, Owens MD, Head R, Cobiac L, Li CG, Hugel H, Story DF. Herbal medicine for dementia: a systematic review. *Phytother Res* 2009;23(4):447-59). 또한, 여러 시험이 수행되었으며 이는 레몬밤(Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72(4):953-64), 라벤더(Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. *Int J Neurosci* 2003;113(1):15-38), 세이지(Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Savelev S, Wesnes KA, Scholey AB. *Salvia lavandulaefolia* (Spanish sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75(3):669-74; Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, Ballard CG, Wesnes KA, Scholey AB. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. *Physiol Behav* 2005;83(5):699-709; Scholey AB, Tildesley NT, Ballard CG, Wesnes KA, Tasker A, Perry EK, Kennedy DO. An extract of *Salvia* (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;198(1):127-39), 및 로즈마리(Pengelly A, Snow J, Mills SY, Scholey A, Wesnes K, Butler LR. Short-term study on the effects of rosemary on cognitive function in an elderly population. *J Med Food* 2012;15(1):10-7)를 포함하는 꿀풀과(Lamiaceae family)(박하) 내의 식물의 소비가 건강한 지원자에서 인지 기능을 촉진시킬 수 있음을 암시한다. 꿀풀과 내의 식물의 정유 내의 화합물, 예를 들어, 멘톤, 피페리톤 옥사이드, 캠퍼, 리날로올, 및 폴리페놀은 이들 식물 추출물의 보고된 광범위한 생물학적 활성을 책임진다(Mimica-Dukic N, Bozin B, Sokovic M, Mihajlovic B, Matavulj M. Antimicrobial and antioxidant activities of three *Mentha* species essential oils. *Planta Med* 2003;69(5):413-9; Hussain AI, Anwar F, Nigam PS, Ashraf M, Gilani AH. Seasonal variation in content, chemical composition and antimicrobial and cytotoxic activities of essential oils from four *Mentha* species. *J Sci Food Agric* 2010;90(11):1827-36). 그러나, 인지 기능에 대한 양박하의 효과를 특히 연구하는 무작위화 대조 시험은 소수의 연구로 제한되며, 이는 양박하-착향된 츄잉 껌이 건강한 지원자에서 기억을 개선시키는 것을 암시하나, 이러한 증거는 상충적이다(Baker JR, Bezance JB, Zellaby E, Aggleton JP. Chewing gum can produce context-dependent effects upon memory. *Appetite* 2004;43(2):207-10; Tucha O, Mecklinger L, Maier K, Hammerl M, Lange KW. Chewing gum differentially affects aspects of attention in healthy subjects. *Appetite* 2004;42(3):327-9; Miles C, Johnson AJ. Chewing gum and context-dependent memory effects: a reexamination. *Appetite* 2007;48(2):154-8; Johnson AJ, Miles C. Chewing gum and context-dependent memory: the independent roles of chewing gum and mint flavour. *Br J Psychol* 2008;99(Pt 2):293-306).

- [0016] 현재, 양박하는 음료 및 과자류에서 첨가물로서 널리 사용되며, 미국에서 천연 조미료/착향제, 정유, 또는 천연 추출물로서 일반적으로 안전하다고 인정되는(GRAS) 물질 자격을 갖는다(FDA 2012a. Substances Generally recognized as safe: Essential oils, oleoresins (solvent-free), and natural extractives (including distillates). *12CFR182.20*; FDA 2012b. Substances generally recognized as safe: Spices and other natural seasonings and flavorings. *12CFR182.10*). 그러나, 착향제 또는 조미료로서 통상적으로 소비되는 것보다 높은 용량으로 소비되는 경우 인간에서의 양박하의 안전성 및 용인성은 이전에 평가된 적이 없다.

발명의 내용

- [0017] 발명의 개요

- [0018] 현재의 인지 건강 제품은 급성 교차 연구에서만 이점을 나타내었고, 일관성 없는 결과를 갖는다. 따라서, 만성 보충 이후에 입증된 효능을 갖는 천연 식물 추출물에 대한 요구가 존재한다. 본원에 기재된 발명은 로즈마리산을 함유하는 꿀풀과의 식물 추출물의 투여에 관한 것이고, 기억, 추론, 주의력/집중력, 계획, 기분, 수면 및 관련 행동의 개선을 포함하는 전반적인 인지 건강에 긍정적인 영향을 미친다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도면의 간단한 설명

도 1은 양박하 추출물로 90일 보충 동안 작업 기억 품질 점수의 차트를 제공한다.

도 2는 양박하 추출물로 90일 보충 동안 올바르게 확인된 공간 작업 기억 방해자극 항목의 차트를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 발명의 설명

[0021] 본원에 기재된 발명은 일반적으로 인지 건강 및 기능을 향상, 개선 또는 유지시키는 식물 추출물에 관한 것이고, 보다 특히, 로즈마린산을 포함하는 양박하(*Mentha spicata* L)와 같이, 멘사(*Mentha*) 속을 포함하는 꿀풀과의 식물 추출물의 투여에 관한 것이며, 이는 놀랍게도 기억, 추론, 주의력/집중력, 계획, 기분, 수면 및 관련 행동의 개선을 나타내었다.

[0022] 정의

[0023] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다음 정의가 제공된다:

[0024] 본원에서 사용되는 용어 "투여하는", "투여된" 및 "투여"는 포유동물에 조성물 또는 추출물을 제공하는 임의의 방법을 나타낸다. 그러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고 경구 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비내 투여, 및 국소 투여를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 다양한 양태에서, 제조물은 치료적으로 투여될 수 있고; 즉, 기존 질병 또는 병태를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 다양한 추가 양태에서, 제조물은 예방적으로 투여될 수 있고; 즉, 질병 또는 병태의 예방을 위해 투여될 수 있다.

[0025] 심혈관 건강 또는 혈관 건강은 전신 상완 혈압, 대동맥 혈압, 심박수, 파 반사, 수축기 혈압, 증가 지수, 이완기 혈압 또는 대동맥/동맥 경직 평가를 나타낸다. 심혈관 평가는 또한 혈중 산소화 수준, 산소의 뇌대사율, 뇌 혈류, 뇌세포 에너지를 나타낸다.

[0026] 인지 건강은 전체 뇌, 조직, 및 혈액 공급의 건강 뿐만 아니라 다양한 조건하에서 적절히 기능하는 뇌의 능력을 나타낸다. 양호한 인지 건강은 학습, 직관력, 판단력, 언어, 주의력(단순, 복합, 지속적), 각성, 집중력 및 기억(장기 및 단기 둘 모두)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 인지로서 집합적으로 공지된 모든 정신적 과정을 뇌가 최상의 성능으로 수행하는데 중요하다. 노화, 질병 및/또는 다른 인지 손상으로 인한 불충분한 인지 건강은 적절하게 기능하는 뇌의 능력을 감소시켜 인지 기능 및 성능을 유의하게 저하시킨다.

[0027] 인지 기능은 소통, 인지, 이해, 추론, 기억, 사고, 의식, 사고의 속도, 집중력(focus), 집중력(concentration), 주의력, 각성, 동기부여, 결론 도출(drawing conclusion), 실행 능력, 주의력, 삽화 기억, 실행 능력, 작업 기억, 글자-숫자 배열 및 취소(letter-number sequencing and cancellation), 처리 속도(COMPASS & Weschler), 운동/정신운동 속도, 이미지 구축, 창의력, 판단 능력, 펄스 태핑, 부호 자리수 코딩, 스트룹 Stroop 시험, 주의력 전환 시험(shifting attention test), 연속 수행 평가, 비-언어 추론 시험, 및 4-파트 연속 수행 평가, 언어, 시각구성실행 기술(visuconstructional skills), 개념적 사고, 계산, 방향감, 단어 제시, 즉각적 단어 회상, 그림 제시, 반응 시간(단순 및 선택), 자리수 각성, 자리수 범위, 수치적 작업 기억, 공간 작업 기억, 지연된 단어 회상, 단어 인지, 그림 인지, 추적, 및 실행 능력을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 신경적 또는 상징적 작업과 관련된 어떠한 정신적 또는 지적 과정을 나타낸다. 동물 모델 시스템에서, 인지 기능은 모리스 수중 미로(Morris Water Maze)(MWM), 반즈 원형 미로(Barnes circular maze), 상승된 방사형 미로(elevated radial arm maze), T형 미로, 또는 동물이 공간 정보를 이용하는 임의의 다른 미로를 이용하는 것을 포함하는 당 분야에 공지된 다양한 통상적인 방식으로 측정될 수 있다. 당 분야에 공지되어 있는 다른 시험이 또한 인지 기능, 예를 들어, 새로운 대상 인지, 발 레버 프레스(foot lever press) 및 냄새 인지 임무를 평가하는데 이용될 수 있다.

[0028] 실행 기능은 계획, 작업 기억, 주의력, 문제 해결, 언어 및 비-언어적 추론, 수학 능력, 억제력, 정신적/인지적 융통성, 임무 전환, 개시, 융통성, 시각 주의력, 수학적 계산 기술, 새롭고 변화하는 환경에 대한 적응력 및 행동 모니터링과 같은 다른 인지 과정을 조절하고, 제어하고, 관리하는 인지 과정을 나타낸다.

[0029] 학습은 지식 또는 기술을 얻는 활동, 과정 또는 경험; 특히 경험 또는 검사를 통한 심리 또는 행동 수정을 나타낸다.

[0030] 기억은 사람의 마음 속에 저장되는 과거 학습 또는 경험으로부터 얻은 정보의 집합을 나타낸다. 기억 속에 저장되는 경험의 심상(mental image)과 같은 정보의 단편. 학습, 보존, 회상, 및 인식과 같은 상급 정신 과정을 포함하고, 해마를 포함하는 뇌의 여러 상이한 영역 내의 뉴런 간의 화학적 변화로부터 발생하는 과거 경험 또는

학습된 정보를 기억하는 능력. (1) 사실 및 지식과 같은 의식적으로 회상될 수 있는 것을 나타내는 서술적 학습 또는 기억, (2) 다수의 순간적 정보 단편들이 다뤄질 수 있는 마음 속에 그러한 정보들을 적극적으로 유지시키는 것을 나타내는 작업 기억, (3) 최근이거나 오래 전인 이전의 경험으로부터 얻은 정보를 나타내는 참조 기억, (4) 이전의 접한 사건, 대상, 또는 사람들을 인지하는 능력인 인지 기억, (5) 비관련 사항들 간의 관련성을 학습하고 기억하는 능력인 연상 기억, (6) 분명하게 언급될 수 있는 자서전적 사건들(시간, 장소, 관련 감정, 및 다른 맥락적인 누가, 무엇을, 언제, 어디서, 왜와 관련된 지식)의 기억인 삽화 기억, (7) 최근이든 더 오래 전이든 간에(수 시간, 수 일, 수 개월 또는 수 년), 증가된 시간이 경과한 후 정보를 회상하는 능력인 이차 기억(그러나 어느 경우에도 약간의 주의산만이 정보를 최초로 학습한 시간으로부터 개인마다 발생하였다)이 포함된다. 이들 각각은 즉시, 단기 및 장기 구성 요소를 갖는다. 즉시 기억은 단지 수 초 동안 지속한다. 단기 기억은 최소 처리된 정보를 저장하고, 전화 번호를 단지 그것을 사용하기에 충분한 기간 정도로 기억하는 것과 같이 단지 수 분 동안만 이용가능하다. 단기 기억은 정보의 반복된 사용이 그 정보가 보유되도록 하는 신경화학적 변화를 촉진시키는 경우에만, 수 년 동안 지속할 수 있는 장기 기억으로 넘어간다. 장기 기억은 이차 기억과 상호 교환적으로 사용된다.

[0031] 기분은 긴장, 불안, 평온, 우울, 낙담, 분노, 적의, 활기, 활동, 에너지, 피로, 무기력, 무력, 혼동, 혼란, 기분 장애, 만족감, 안정, 고민, 편안함, 행복, 슬픔, 내성적, 사교적, 친화적, 무능, 능숙, 전체 기분 장애를 나타내지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0032] 폴리페놀은 식물에 광범위하게 분포하며 극심한 온도, 자외선 또는 병원체와 같은 환경적 스트레스에 대한 방어에 있어서 보호적인 역할을 한다. 폴리페놀은 이들이 함유하고 있는 페놀 고리의 수 및 이들 고리의 연결 구조에 따라 상이한 부류의 화합물로 나뉘어진다. 최근의 연구들은 식이 섭취를 통한 질병 예방 및 건강 증진에서 폴리페놀의 역할을 제안하였다.

[0033] 어구 "삶의 질"은 건강, 신체적 및 정서적 기능, 일상 생활의 활동, 심리적 웰빙, 정신적 웰빙, 사회적 웰빙, 경제적 웰빙, 및 가족 만족감을 포함한 삶의 측면에 대한 만족도를 나타낸다.

[0034] 수면은 잠들기 용이함, 수면의 질, 잠에서 깬, 잠에서 깨기 쉬움, 깨어날 때 각성, 깨어난 후의 행동, 균형, 조정, 수면의 지속기간, 수면 장애, 수면 잠복기, 졸림으로 인한 일일 기능장애, 수면 효율, 수면에 약물 사용, 전반적인 피츠버그 수면 품질 지수 점수를 나타낸다.

[0035] 스트레스 상태란 스트레스(즉, 걱정, 불안, 및 정신적 및 신체적 웰빙에 대한 부정적인 영향, 또는 신체적 또는 정신적 평형에 장애를 초래하는 상태)로 이끄는 사건을 의미한다. 수면-관련된 스트레스 상태는 시차증, 시간대 변화, 임신, 약물, 일상 및 교대 근무의 변화와 같은 일주기 리듬의 붕괴를 특징으로 하는 상태를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0036] 본원에서 사용된 치료적 유효량 또는 효과적인 양은 본 발명의 화합물 또는 조성물 또는 이들의 유도체의 양이 대상체에 투여되는 경우, 의도된 치료 효과를 갖게 될 양이다. 한 용량의 투여에 의해 완전한 치료 효과가 반드시 일어나는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 후에 일어날 수 있다. 따라서, 치료적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대상체에 필요한 정확한 유효량은, 예를 들어, 대상체의 크기, 건강 및 연령, 인지 장애의 특성 및 정도, 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합, 및 투여 방식에 좌우될 것이다. 한 구체예에서, 본원에서 기재되는 꿀꿀과 식물의 적어도 하나의 추출물, 예를 들어, RA는 매일 빈도, 또는 하루에 1회 초과, 예를 들어, 하루에 2회, 3회 또는 4회로 투여된다.

[0037] 치료 또는 치료하는이라는 단어의 사용은 치료되는 개인, 동물 또는 세포의 자연 과정을 변경하려는 시도에서의 임상적 개입이며, 예방을 위해 또는 임상 병리 과정 중에 수행될 수 있다. 바람직한 효과는 질병의 발병 또는 재발 예방, 증상의 완화, 및 질병의 임의의 직접적 또는 간접적 병리학적 결과의 감소, 질병 진행 속도의 늦춤, 질병 상태의 개선 또는 완화, 및 경감 또는 개선된 예후를 포함한다. 병태 또는 대상체에 대해 임상 결과를 포함하는 유리한 또는 요망하는 결과를 획득하기 위한 단계가 취해진다. 유리한 임상 결과 또는 요망하는 임상 결과는 인지 건강 및/또는 기능 향상, 개선 또는 유지, 경증 인지 장애 또는 연령 관련 인지 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선, 그러한 장애의 지연 또는 늦춤, 그러한 장애의 개선, 경감 또는 안정화, 및 다른 유리한 결과, 예를 들어, 인지 기능 개선 또는 연령 관련 인지 장애 또는 이의 위험이 있는 대상체에서의 인지 기능 저하의 감소된 속도를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적어도 한 구체예에서, 이들 용어는 인지 장애, 예를 들어, 읽기장애, 실행증, 주의력 결핍 과다행동 장애, 주의력 결핍 장애 자폐증, 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 뇌졸중, 또는 다른 실행 기능 장애의 예방 또는 치료를 포함한다.

- [0038] 본원에서 사용된 단수 형태는 명백하게 달리 언급되지 않는 한 복수 대상물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "하나의 인자"에 대한 언급은 하나의 인자 또는 인자의 혼합을 나타내고, "치료 방법"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 동등한 단계들 및 방법들에 대한 언급을 포함한다(기타 등등).
- [0039] 본 발명의 다양한 구체예를 설명하기 전에, 본 발명은 그 적용에 있어서 이하의 설명에 기재된 구성 요소의 구성 및 배열의 세부사항으로 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 다른 구체예들은 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다. 또한, 본원에 사용된 어법 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이고 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안됨이 이해되어야 한다.
- [0040] 본 명세서를 통틀어, 다양한 간행물, 특허 및 공개된 특허 명세서가 참조된다. 허용가능한 경우, 이들 간행물, 특허 및 공개된 특허 명세서의 설명은 당 분야의 상태를 더욱 충분히 설명하기 위해 본원에서 그 전문이 참조로서 본 명세서에 포함된다.
- [0041] 본원에 기재된 대로, 본 발명의 한 양태는 유효량의 꿀꿀과의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 인지 건강 및/또는 기능을 향상, 개선 또는 지속시키는 방법을 포함하고, 여기서 주요 활성 성분은 로즈마린산 및 식물 폴리페놀이다. 적어도 한 구체예에 따르면, 추출물은 식물 폴리페놀, 예컨대 카르노신산을 추가로 포함한다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 양태는 유효량의 꿀꿀과의 식물 추출물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 인지 건강 및/또는 기능 저하를 치료하거나 예방하는 방법을 포함하고, 여기서 주요 활성 성분은 로즈마린산 및 식물 폴리페놀이다.
- [0043] 본 발명의 적어도 한 구체예에서, 추출물의 투여는 학습, 실행 능력, 기억, 기분, 또는 수면을 개선시킨다. 본 발명의 적어도 한 구체예에서, 추출물의 투여는 삶의 질을 개선시킨다.
- [0044] 본 발명의 추가 양태는 활기, 활동, 에너지, 또는 각성의 개선을 포함하는 포유동물에서의 기분을 개선시키는 방법을 포함한다. 본 발명의 적어도 한 구체예에서, 추출물의 투여는 개선된 활기, 활동, 에너지 또는 각성을 발생시키고, 이는 증가된 우울증, 낙담, 피로, 또는 기면의 부재 하에 발생한다. 기분은 비제한적으로 POMS를 포함하는 당업자가 이해하는 표준에 따라 측정될 수 있다.
- [0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 비제한적으로 수면 품질 개선, 개선된 수면 능력(ability to fall asleep), 수면 장애의 감소, 및 깨어난 후 개선된 행동을 포함하는 포유동물에서 수면을 개선시키는 방법을 포함한다. 예를 들어, 적어도 한 구체예에서, 추출물의 투여는 수면 잠복기를 감소시킨다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 양태에서, 추출물의 투여는 비제한적으로 수면 관련 스트레스 상태를 포함하는 스트레스 상태 하에 스트레스로 인한 인지 기능의 장애에 대해 보호한다. 수면은 비제한적으로 LSEQ를 포함하는 당업자가 이해하는 표준에 따라 측정될 수 있다.
- [0047] 적어도 한 구체예에 따르면, 추출물은 적어도 8 중량%의 로즈마린산을 포함한다. 추가 구체예에서, 추출물은 전문이 본원에 참조로서 포함되는 미국특허 13/367,888호 및 13/367,863호에 기재된 것들을 포함하는, 건조 중량을 기준으로 하여 적어도 8%의 로즈마린산을 제공하는 식물에서 비롯된다.
- [0048] 적어도 한 구체예에 따르면, 추출물은 0.01 내지 50 mg/kg/일 범위의 양으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 추출물은 600 내지 900 mg/일 범위의 경구 용량으로 투여된다. 한 구체예에서, 추출물은 하루에 적어도 1회 용량을 포함하는 규칙적인 간격으로 투여되지만, 대안적인 구체예에서 하루에 다수회 용량, 예컨대 하루에 2회, 3회 또는 4회 용량을 포함한다.
- [0049] 적어도 한 구체예에 따르면, 추출물은 적어도 45일 동안 투여된다. 또 다른 구체예에서, 추출물은 적어도 90일 동안 투여된다. 또한 추가로, 다른 구체예는 추출물의 만성 투여를 포함한다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 양태에서, 추출물은 인간에 투여된다. 또 다른 구체예에서, 추출물은 고양이 및 개와 같은 반려 동물에 투여된다.
- [0051] 실시예 1
- [0052] 가속화된 노화의 SAMP8 마우스 모델에서 학습 및 기억을 개선시키는데 있어서의 잠재성을 평가하기 위해 양박하 추출물에 대한 효능 연구가 수행되었다(전체내용이 참조로서 본원에 포함되는, 2013년 8월 8일에 출원된 미국 특허 출원 번호 13/962,609호). SAMP8 마우스에 양박하 추출물 또는 비히클 대조군을 투여하였다. 또한, 50% SAMP8 역교배 계통이 비히클이 또한 투여된 대조군으로 제공되었다. 처리 90일 후, 마우스를 T-미로 발 충격 회

피, 대상 인지 및 레버 프레스를 포함하는 3개의 행동 시험으로 시험하였다. 양박하 추출물은 T-미로에서 습득 (16 및 32 mg의 활성물질/kg의 체중 둘 모두) 및 정체(모든 용량)를 개선시켰다. 또한, 로즈마린산을 지닌 양박하는 16 및 32 mg/kg 체중에서 대상 인지를 개선시켰다. 16 및 32 mg의 활성 물질/kg의 체중의 마우스 용량은 약 15%의 활성물질을 함유하는 600-1200 mg의 양박하 추출물 또는 91-180 mg의 로즈마린산의 인간 등가 용량과 서로 관련된다. 결과는 양박하로부터의 추출물이 SAMP8 마우스에서 연령에 따라 발생하는 학습 및 기억에서의 결핍에 대해 이로운 효과를 갖는 것을 나타내었다.

[0053] 안전성 연구가 OECD 및 FDA Redbook 2000 가이드라인에 따라 Vanta Biosciences(Chennai, India)에서 양박하 추출물(15.4%w/w)의 로즈마린산을 함유하는 양박하 추출물에 대해 수행되었다. 수행된 연구는 에임스(Ames) 박테리아 역 돌연변이 검정, 염색체 이상 유도 검정, 및 14-d 및 90-d 경구 위관 영양 독성 연구를 포함하였다. 유전독성 시험 결과는 양박하 추출물이 에임스 박테리아 역 돌연변이 검정에 의해 측정시 5000 μ g/플레이트 이하의 농도에서 비-돌연변이유발성인 것을 입증한다. 또한, 양박하 추출물은 5000 μ g/ml 이하의 용량 수준에서 염색체 이상 유도 잠재성을 나타내지 않았다(비-염색체 파손성).

[0054] 14일 동안의 600 mg 로즈마린산/kg 체중/일 이하 용량의 수컷 및 암컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트의 양박하 추출물의 매일의 경구 투여가 잘 용인되었다. 시험 항목-유도 유해 효과가 검출되지 않았다. 시험 조건 하에서의 시험 항목에 대한 "무영향관찰용량(NOAEL)"은 3896.1 mg/kg 체중/d의 양박하 추출물인 것으로 밝혀졌다. 1948 mg 로즈마린산/kg 체중/일 이하 용량의 수컷 및 암컷 스프라그 돌리 래트의 양박하 추출물의 경구 투여를 이용한 90일 추적검사 연구가 잘 용인되었다. 시험 조건 하에서의 시험 항목에 대한 "무영향관찰용량(NOAEL)" 및 이용된 용량은 300 mg 로즈마린산/kg 체중/일(1948.2 mg/kg 체중/d의 양박하 추출물에 해당함)인 것으로 밝혀졌다. 100배 안전 계수를 이용하여, 이는 19.48 mg 양박하 추출물/kg 체중/일의 인간 등가 용량 또는 70 kg의 인간에 대한 1364 mg 양박하 추출물 용량과 서로 관련된다.

[0055] 실시예 2

[0056] 무작위화 이중-맹검 플라시보 대조 연구에서, 양박하 추출물의 효과를 연령-관련 기억 장애(AAMI)가 있는 남성 및 여성에서의 인지 수행, 수면, 기분, 및 용인성의 척도에 대해 평가하였다. 이 시험의 목적은 AAMI가 있는 남성 및 여성에서 인지 기능의 측면에 대한 두 용량(600 mg 또는 900 mg)의 전매 양박하 추출물의 급성 및 만성 효과를 평가하기 위한 것이었다.

[0057] 방법: 900, 600, 또는 0 mg/일의 양박하 추출물을 90일 동안 소비하도록 참가자(N = 90; 67% 여성; 연령 = 59.4 ± 0.6 y)를 무작위 할당하였다(n = 30/그룹). 인지 수행, 주관적 인지, 기분, 및 수면에 대한 컴퓨터화된 평가를 0일, 45일, 및 90일에 완료하였다. 용인성을 평가하기 위해 공복 혈액 샘플, 생체 신호, 및 부작용을 수집하였다.

[0058] 결과: 현재 연구에서, 900 mg/일의 양박하 추출물을 보충한 후 작업 기억의 품질 및 공간 작업 기억 정확도가 플라시보에 비해 각각 11%(P=0.0469) 및 7.4%(P = 0.0456)만큼 개선되었다. 900 mg/일의 양박하 추출물을 소비한 참가자는 플라시보를 소비한 참가자에 비해 (P=0.0046) 이들의 수면 능력의 개선을 보고하였다. 추가로, 전반적인 치료 효과는 활기-활동(P=0.0399), 전체 기분 장애(P=0.0374), 및 깨어난 후의 각성 및 행동(P=0.0415)에서 분명하였다. 보충 90일 후에 주관적 인지의 치료 간에 유의한 차이는 없었다. 어떠한 용인성 파라미터에서도 심각한 부작용 또는 임상적으로 관련이 있는 결과는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 양박하 추출물이 잘 용인되고 AAMI를 지닌 노인 대상체에서 인지 건강 및 웰빙에 도움이 됨을 시사한다.

[0059] 연구 설계 개요: 이중 맹검 플라시보 대조 병행 연구는 1번의 전화 스크린, 2번의 스크리닝 방문(-14일 및 -7일), 기준선 방문(0일), 및 2번의 치료 방문(45일 및 90일)을 포함하였다. 대상체는 3개의 치료제 중 하나에 무작위 할당되었고: 600 mg 양박하 추출물, 900 mg 양박하 추출물, 또는 플라시보, 이들은 90일 치료 기간 동안 아침 식사와 함께 매일 소비되었다. 기준선 및 치료 방문(0일, 45일, 및 90일) 동안, 대상체는 CDR System™ 컴퓨터화된 인지 기능 테스트 배터리, 기분 및 각성의 컴퓨터화된 Bond-Lader 시각 아날로그 척도(VAS), 기분 상태의 컴퓨터화된 프로파일(POMS; 0일 및 90일만; -0.75 h에), 컴퓨터화된 Leeds 수면 평가 설문(LSEQ; 0일 및 90일만; -0.75 h에), 및 컴퓨터화된 주관적인 전반적 인상 척도의 인지 설문(SGI; 90일만; -0.75 h에)을 완료하였다. 이들의 복용 전 평가 후에, 대상체는 표준화된 아침 식사 및 1회 용량의 이들의 할당된 연구 제품을 소비하였다(0 h). 대상체는 또한 복용 후 0.5, 2, 4, 및 6 h에 컴퓨터화된 CDR System™ 테스트 배터리 및 Bond-Lader VAS를 완료하였다.

[0060] 집단 설명 및 기준선 특징: 참가자는 2013년 8월부터 2014년 1월까지 클리닉(Biofortis Innovation Services,

Chicago, IL)에 모집되었다. 전체적으로, 198명의 대상체가 선별되어 90명의 유자격 대상체가 ITT 집단을 구성하는 치료에 무작위화되었다. AAMI를 지닌 남성 및 여성은 3개의 치료제 중 하나에 무작위 할당되었다: 0(플라시보), 600 mg/일, 또는 900 mg/일 양박하 추출물(N=90; n=30/그룹). 무작위화된 90명의 대상체 중, 3명의 대상체는 최종 연구 방문을 완료하지 못했다(조기 종결). 연구를 완료하지 못한 3명의 대상체는 무릎 통증, 근육통, 두통, 지성 두피의 악화, 낭성 여드름, 및 속쓰림을 포함하는 부작용으로 그만두었다. 모든 부작용은 제품 소비를 연구하는데 "아마도 관련이 있는" 것으로 간주된 속쓰림을 제외하고는 "관련이 없는" 것으로 간주되었다.

[0061]

대상체의 기준선 특징은 표 1에 제시된다. 집단의 평균 연령은 59.4 ± 0.6 y였고 평균 체질량지수(BMI)는 $26.9 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 대부분의 대상체는 비-히스패닉계 백인(90%) 및 여성(67%)이었다. 기억 평가 임상 척도 설문(MAC-Q), 미니-정신 상태 시험(MMSE), 및 단어 대입 연상(Verbal Paired Associates)(VPA) I 및 II에 대한 평균 기준선 점수는 각각 29.2 ± 0.3 점, 28.5 ± 0.2 점, 23.7 ± 0.7 점, 및 7.0 ± 0.2 점이었다. 또한, 90일 보충 기간 동안 연구 제품 소비의 준수는 플라시보, 600 mg/일 양박하 추출물, 및 900 mg/일 양박하 추출물 그룹에 대해 각각 $98.1 \pm 0.9\%$, $99.1 \pm 0.8\%$, 및 $100.1 \pm 0.4\%$ 였다. 90일 기간 동안 치료 간에 준수율의 차이는 없었다.

[0062]

표 1. 임상 참여 전체(intent-to treat) 집단에서 대상체의 기준선 특징

	전체	플라시보	600 mg 양박하 추출물	900 mg 양박하 추출물	P-값 ¹
	n (%)				
성별					0.458
남성	30 (33)	9 (30)	8 (27)	13 (43)	
여성	60 (67)	21 (70)	22 (73)	17 (57)	
인종					0.613
히스패닉계/라틴계	5 (6)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	
비-히스패닉계/라틴계	85 (94)	29 (97)	29 (97)	27 (90)	
민족					0.345
비-히스패닉계 백인	81 (90)	27 (90)	25 (83)	29 (97)	
흑인/아프리카계 미국인	8 (9)	3 (10)	4 (13)	1 (3)	
아시아인/태평양 섬주민	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	
	평균 (SEM)				
연령 (세)	59.4 (0.6)	58.2 (1.2)	59.1 (1.0)	60.8 (1.0)	0.248
체질량지수 (kg/m^2)	26.9 (0.4)	25.9 (0.7)	27.1 (0.7)	27.9 (0.7) ²	0.137
MAC-Q 점수	29.2 (0.3)	29.1 (0.6)	29.2 (0.6)	29.1 (0.5)	0.970
MMSE 점수	28.5 (0.2)	28.5 (0.3)	28.6 (0.3)	28.3 (0.3)	0.475
VPA I 점수	23.7 (0.7)	23.2 (1.4)	24.2 (1.3)	23.8 (0.9)	0.889
VPA II 점수	7.0 (0.2)	7.0 (0.3)	6.6 (0.4)	7.2 (0.3)	0.519

약어: MAC-Q, 기억 평가 임상 척도 설문; MMSE, 미니-정신 상태 시험; SEM, 평균의 표준 오차; VPA, 단어 대입 연상.

¹전체 비교를 위한 P-값은 다중 비교를 위한 조정 없이 분산 모델의 분석으로부터 생성되었다 (n=30/그룹 및 전체 N=90).

²3그룹 모두의 전체 비교가 유의한 것은 아니지만, 체질량 지수(플라시보 대 900mg/일 양박하 추출물)는 유의성에 도달하였다 (p=0.040).

[0063]

[0064]

인지 수행 결과로부터의 결과: Bracket(CDR System™)으로부터의 컴퓨터화된 테스트 배터리를 보충의 급성 및 만성 효과의 평가에 활용하였다. 급성 투여 후 평가했을 때, CDR 인지 기능 임무로부터의 종합 점수에서 확인된 유의한 주요 효과 또는 상호작용은 없었다. 제한된 수의 개별적인 인지 기능 임무 척도는 45일 및 90일 동안 급성 분석의 평가시 유의한 주요 효과를 나타내었다; 0일의 급성 분석에서는 유의한 효과가 뚜렷하지 않았다. 분석은 0일, 45일, 및 90일에 급성으로 언급된다; 그러나, 대상체는 45일 및 90일에 급성 복용 전에 만성 투여를 완료하였으므로, 45일 및 90일 데이터는 급만성(acute-on-chronic)으로 간주될 수 있었다. 선택 반응 시간에 대한 전체 모델은 급성 분석에서 45일에 유의성에 도달하였다(P = 0.0296). 쌍별 비교는 900 및 600 mg/일의 양박하 추출물 그룹 둘 모두에서 플라시보에 비해 각각 보충 2시간 후에만 손상을 나타낸다(P = 0.0015 및 P = 0.0065). 수치적 작업 기억에서의 전체 효과는 또한 90일에 급성 복용 후 양박하 추출물을 소비한 둘 모두의 그룹에서 분명하였다(P = 0.0296). 쌍별 비교는 600 mg/일의 양박하 추출물 그룹에서 플라시보에 비해 보충 6시간 후에 개선을 나타낸다(P = 0.0434).

[0065]

만성 투여 후, 전반적인 인지 수행 치료 효과는 90일 동안 양박하 추출물로 보충된 대상체에서 작업 기억의 품질에 대해 확인되었다(P = 0.0435; 도 1). 기준선으로부터의 변화의 쌍별 비교는 900 mg/일의 양박하 추출물 그룹에서 600 mg/일의 양박하 추출물(P=0.0212, Cohen's d 효과 크기 [d] = 0.546) 및 플라시보 그룹(P = 0.0469, d = 0.473) 둘 모두에 비해 각각 개선된 작업 기억의 품질을 나타낸다. 90일 보충 기간 동안의 이러한

개선은 600 mg/일 및 플라시보 그룹에서의 각각 5% 및 7%에 비해 900 mg/일 그룹에서 22%였다. 또한, 90일 동안 양박하 추출물로 보충된 대상체는 공간 작업 기억에서 전반적인 치료 효과가 있었다(방해자극 항목이 올바르게 식별됨, $P = 0.0373$; 도 2). 기준선으로부터의 이러한 개선은 90일의 보충 기간 동안 600 mg/일(3%, $P = 0.0172$, $d = 0.563$) 또는 플라시보(6%, $P = 0.0456$, $d = 0.483$)를 소비한 대상체에 비해 900 mg/일(17%)을 소비한 대상체에서 현저하게 더 컸다.

[0066] 공간 작업 기억이 단어 인지, 단어 회상, 및 그림 인지를 평가하는 임무를 또한 포함하는 종합 기억의 전반적인 품질에 기여하지만, 이러한 인자들에 있어서 치료 간에 유의한 차이는 분명하지 않았다. 또한, 90일의 보충 후 주관적 인지(SGI), 주의력의 파워, 주의력의 지속성, 기억 속도, 또는 삼화적 이차 기억 인자 또는 이에 기여하는 개별적 인지 임무의 품질에 있어서 그룹 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

[0067] 표 2. 양박하 추출물로 90일 보충 전 및 후에, 기분 상태의 프로파일 설문으로부터의 기분의 주관적 평가.¹

기본 인자	플라시보		600 mg 양박하 추출물		900 mg 양박하 추출물		P-값 ²
	0일	90일	0일	90일	0일	90일	
	평균 등급 (SEM)						
긴장-불안	3.53 (0.53)	3.48 (0.51)	4.13 (0.59)	4.39 (0.95)	6.10 (0.89)	5.04 (0.62)	0.3411
우울-낙담	1.80 (0.42)	2.10 (0.59)	1.30 (0.48)	2.11 (0.66)	3.83 (1.14)	2.32 (0.79)	0.0862
분노-적의	0.73 (0.35)	0.86 (0.28)	0.53 (0.27)	1.25 (0.54)	2.07 (0.58)	1.54 (0.48)	0.1935
활기-활동	17.47 (1.26)	18.07 (1.30)	16.80 (1.42)	16.11 (1.66)	15.90 (1.27)	19.82 (1.17) ³	0.0399
피로-무기력	3.40 (0.84)	3.79 (0.93)	2.50 (0.51)	3.75 (0.79)	4.30 (0.68)	3.86 (0.79)	0.2111
혼동-혼란	5.63 (0.67)	5.10 (0.73)	4.40 (0.43)	4.32 (0.53)	5.37 (0.63)	5.00 (0.67)	0.8448
전체 기분 장애	2.87 (1.93)	3.38 (2.58)	1.87 (1.50)	6.07 (2.85)	10.60 (3.49)	5.04 (2.28) ⁴	0.0374

약어: SEM, 평균의 표준 오차

¹ 기분 상태의 프로파일 (POMS™ Standard Form) 설문(65-항목)은 기준선(0일) 및 양박하 추출물 또는 플라시보 보충 90일 후에 시행되었다. 대상체는 지난 주 동안 어떻게 느꼈는지를 다음과 같이 평가하도록 요청받았다: 전혀 없음(0), 약간(1), 적당히(2), 꽤(3), 극도로(4)

² 임상 참여 전제(intent-to-treat) 샘플에서 전체 및 쌍별 비교에 대한 P-값은 기분 등급의 기준선으로부터의 차이에 기반하여 분산 모델의 혼합 모델 반복된 적도 분석으로부터 생성되었다 (n=28-30/그룹)

³ 900mg/일 양박하 추출물 대 플라시보, $P=0.0646$; 900mg/일 양박하 추출물 대 600mg/일 양박하 추출물, $P=0.0149$

⁴ 900mg/일 양박하 추출물 대 플라시보, $P=0.0832$; 900mg/일 양박하 추출물 대 600mg/일 양박하 추출물, $P=0.0123$

[0068]

[0069] 기분 결과로부터의 결과: 기분 상태(POMS)의 컴퓨터화된 프로파일 설문의 시행으로부터 양박하 추출물에 의한 90일 보충 후 활기-활동 인자에서의 현저한 치료 효과를 확인하였다($P = 0.0399$, 표 2). 활기-활동 인자는 활동적, 정력적, 활기넘침, 및 기민함을 포함하는 느낌을 반영하는 8가지 형용사에 대한 응답을 포함한다. 치료 그룹의 비교로부터 900 mg/일의 양박하 추출물로 보충된 대상체에서 90일 보충 동안 플라시보-처리된 대상체에 비해 개선 추세를 확인한 한편($P = 0.0646$, $d = 0.502$); 900 mg/일 vs. 600 mg/일 용량 수준의 양박하 추출물이 투여된 대상체의 경우 현저한($P = 0.0149$, $d = 0.729$) 효과가 뚜렷하였다.

[0070] 치료 효과는 또한 POMS의 모든 65개 질문에서 얻은, TMD에 대한 전반적인 모델에서 분명하였다($P = 0.0374$). 활기-활동 인자에 대한 결과와 일관되게, 900 mg/일의 양박하 추출물로 보충된 대상체에서 90일 보충 기간 동안 플라시보($P = 0.0832$, $d = 0.443$)를 소비한 대상체에 비해 TMD에서 개선 추세가 있었고; 한편, 900 mg/일 vs. 600 mg/일 용량 수준의 양박하 추출물을 소비한 대상체의 경우 현저한($P = 0.0123$, $d = 0.621$) 개선이 관찰되었다. 연령 및 MMSE를 post-hoc 공분산 모델에 포함시킨 추가 조사는 양박하 추출물의 90일간 보충이 전반적인 치료 효과를 발생시켰음을 보여주었고($P = 0.0002$); 또한, TMD는 900 mg/일의 양박하 추출물이 투여된 그룹에서 600 mg/일의 양박하 추출물($P = 0.0009$) 및 플라시보 그룹($P = 0.0176$) 둘 모두에 비해 개선되었다. POMS 설문으로 평가된 나머지 인자들에 대한 유의한 결과는 없었다. Bond-Lader VAS를 이용한 기분 분석은 플라시보에 비해 양박하 추출물 보충의 급성 또는 만성 효과는 없음을 발견하였다.

[0071] 수면 결과로부터의 결과: 잠들기, 수면의 질, 잠에서 깨기 쉬움, 및 깨어난 후의 각성 및 행동을 평가하기 위해 대상체에 LSEQ를 수행하였다(표 3). 전체 치료 효과($P = 0.0170$)는 90일 보충 후에 잠들기 등급에서 뚜렷하였다. 또한, 그룹 간 비교는 900 mg/일의 양박하 추출물을 소비한 개인이 플라시보를 소비한 개인에 비해 개선된 잠들기 능력을 지님을 보여주었다($P = 0.0046$, $d = 0.805$). 전체 치료 효과는 또한 깨어난 후의 행동에 대해 관찰되었다($P = 0.0415$). 그룹 간 비교는 900 mg/일의 양박하 추출물을 소비한 대상체가 600 mg/일의 양박하 추출물을 소비한 대상체에 비해 깨어난 후의 행동을 개선시켰음을 제안한다($P = 0.0137$). 양박하 추출물로 보충 후 수면의 질 또는 잠에서 깨기 쉬움에서는 플라시보에 비해 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0072] 표 3. 양박하 추출물로 90일 보충 전 및 후에, Leeds 수면 평가 설문으로부터의 수면의 주관적 평가.¹

수면 인자 (mm)	플라시보		600 mg 양박하 추출물		900 mg 양박하 추출물		P-값 ²
	0일	90일	0일	90일	0일	90일	
	평균 등급 (SEM)						
잠들기 용이함	49.83 (0.95)	45.48 (2.15)	51.30 (0.87)	50.36 (1.70)	47.63 (0.91)	51.11 (1.36) ³	0.0170
수면의 질	50.27 (0.37)	48.62 (3.20)	50.97 (1.12)	52.04 (2.23)	49.83 (0.57)	53.25 (1.98)	0.4267
잠에서 깨기 쉬움	49.40 (0.40)	52.69 (2.84)	48.63 (1.29)	50.54 (2.75)	52.10 (1.31)	54.14 (1.76)	0.9016
깨어난 후 각성 및 행동	52.20 (2.13)	59.31 (2.89)	55.03 (2.64)	53.50 (3.44) ⁴	52.07 (1.83)	63.46 (2.78)	0.0415

약어: SEM, 평균의 표준 오차

¹Leed's 수면 평가 설문은 기준선(0일) 및 양박하 추출물 또는 플라시보 보충 90일 후에 시행되었다. 대상체는 측면으로 갈수록 반대인 100 mm 시각적 아날로그 눈금을 사용하여 수면 양상을 평가하도록 요청받았다 (즉, 50 mm의 등급이 중립임).

²임상 참여 전제(intent-to-treat) 샘플에서 전체 및 쌍별 비교에 대한 P-값은 수면 등급의 기준선으로부터의 차이에 기반하여 분산 모델의 혼합 모델 반복된 척도 분석으로부터 생성되었다 (n=28-30/그룹)

³900mg/일 양박하 추출물 대 플라시보, P=0.0046; 900mg/일 양박하 추출물 대 600mg/일 양박하 추출물, P=0.0879

⁴600mg/일 대 플라시보, P=0.0892, 600mg/일 대 900mg/일 양박하 추출물, P=0.0137

[0073]

[0074]

안전성 및 용인성 결과로부터 결과: 보충 전 생체 신호, 임상 화학, 전혈 혈액학, 및 지질의 비교가능성에서 확인된 차이는 정상 범위 내이고 임상적으로 중요하지 않았다. 보충 전으로부터의 변화가 또한 90일의 보충 후 용인성의 모든 척도에 대해 평가되었다. 90일 보충 기간 동안 모든 치료 그룹 간에 현저한 차이는 없었다. 비록, 전체 모델에서 유의한 것은 아니지만, 생체 및 임상 화학 척도의 그룹 내 및 그룹 간 임의의 차이는 정상 범위 내에 유지되었다. 마지막으로, 부작용(P = 0.791) 또는 연구 제품 소비와 관련이 있을 듯한 부작용(P = 0.692)을 보고한 대상체의 수는 치료 그룹 간에 현저한 차이가 없었다. 어떤 부작용도 심각하거나 중증으로 여겨지지 않았다.

[0075]

결론: 데이터는 높은 로즈마린산을 함유한 전매 수성 양박하 추출물이 AAMI를 가진 노인 대상체에서 잘 용인되었음을 나타낸다. 추가로, 90일 동안 900 mg/일에 의한 만성 보충은 플라시보에 비해 작업 기억 및 공간 작업 기억의 품질을 개선시켰다. 앞서 논의된 대로, 작업 기억은 단기 기억 내에 저장된 정보를 이용하고 조작하는 능력과 관련이 있다. 연구 결과는 작업 기억 및 공간 작업 기억의 품질에 있어서 플라시보에 비해 각각 약 15% 및 9%의 개선을 나타내었다. 자가-보고 인지 결과는 이러한 객관적 결과를 확증하지 못했다. 그러나, 객관적 척도로부터의 결과에 기반하여, 수성 양박하 추출물의 만성 투여는 삶의 10년 동안 잃어버린 것과 동등한 작업 기억의 저하를 잠재적으로 막을 수 있었다.

[0076]

참가자는 또한 이들의 수면 능력에서의 개선을 보고하였다. 주관적 기분 평가는 900 mg/일의 양박하 추출물에 의한 보충에 기인한 것으로 보이는 개선된 활기-활동 및 전체 기분 장애를 나타낸다. 이 연구는 900 mg/일의 양박하 추출물의 90일 보충 후에 플라시보 그룹에서의 등급보다 7.8 mm 더 큰 수면 등급에서의 놀라운 차이를 나타내었고, 이는 수면 보조제 사용 후 보고된 변화에 해당한다(Zisapel and Nir 2003). 이 연구의 결과는 인지 건강에 대한 긍정적인 영향을 나타내고, 이 때 대상체는 작업 기억, 기분 등급에서의 개선, 예를 들어 개선된 활기-활동 및 전체 기분 장애, 및 수면에서의 개선, 예를 들어 개선된 야간 수면 능력 및 깨어난 후에 개선된 행동을 보고하였다.

[0077]

현재 연구의 강점은 무작위화 이중 맹검 플라시보 대조 연구 설계의 사용을 포함하므로, 기준선 변동 및 대상체와 조사자에 의한 개입 및 잠재적 편향에 의한 교란을 감소시킨다는 것이다. 연구 제품 소비에 대한 준수율은 모든 그룹에서 98%가 넘었다. CDR System™ 컴퓨터화된 테스트 배터리는 수많은 임상 시험에 이용되었고, AAMI를 지닌 집단에 대해 검증되었고, 급성 및 만성 기능식품 보충에 민감한 것으로 나타났다. 컴퓨터화된 테스트는 학습 효과를 줄이기 위해 병행 포맷으로 활용되었고 모든 그룹은 테스트 배터리를 순응하도록 하는 트레이닝 세션을 지냈다. 또한, 데이터 수집에 사용된 모든 도구는 이 집단에서 검증되었고 조명 및 소음이 제어된 감독 환경에서 완료되었다.

[0078]

이 연구의 한계는 자유로운 살아 있는 대상체의 이용을 포함하고 식이 및 생활습관과 같은 요인에 의한 교란이 있을 수 있다는 것이다; 그러나, 대상체는 연구 방문 전 및 연구 기간 내내 이들의 습관성 식이, 운동 습관을 유지하고 저녁에 일관된 수면 지속기간을 유지하도록 요청받았다. 기능식품 개입의 평가를 위한 컴퓨터화된 인지 기능 테스트 배터리를 활용한 연구에서, 이들 중 대다수는 급성 효과의 평가에 더 적합할 수 있고 현재 임상에서 심각한 결과가 없음을 설명할 수 있는 설계에서 크로스오버된다. Bond-Lader에 의해 평가된 객관적 인지 척도 및 기분을 포함하는 각 검사 당일의 여러 시점에 측정된 결과의 평가는 평균 일일 값을 활용하였다. 이 접근법에 대한 한 가지 비판은 기준선 방문시 일일 평균의 활용은 복용 전 평가로부터의 임의의 급성 효과가 만성 분석을 교란시킬 수 있다는 것이다. 그러나, 복용 전 및 복용 후 방문 사이의 기준선 방문에서 그룹 간에 차이

가 없었다. 따라서, 이 연구에서 측정되고 보고된 차이는 만성 복용 요법 후에 개인이 기대할 수 있는 것을 가장 잘 반영한다.

[0079]

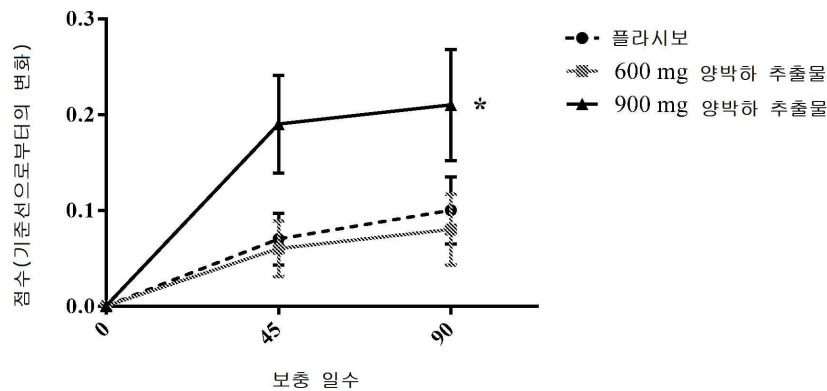
이번 연구는 최초로 병행 설계에서의 만성 투여 후 인지 기능에 대한 수성 양박하 추출물의 효과를 보여준다. 이러한 무작위화 이중 맹검 플라시보 대조 임상 결과는 양박하 추출물이 만성 보충에 의해 잘 용인되었음을 시사한다. 높은 로즈마린산을 함유하는 900 mg/일의 수성 양박하 추출물의 투여는 작업 기억을 개선시켰고, 또한 추가로, AAMI를 지닌 노인 대상체에서 기분 및 수면에 대해 긍정적인 효과를 나타내었다. 추가로, 상기 데이터는 본원에 기재된 식물 추출물의 투여가 기억, 추론, 주의력/집중력, 계획, 기분, 수면 및 관련 행동에서의 개선을 포함하는, 전반적인 인지 건강 및/또는 기능에 긍정적인 영향을 가짐을 제안한다. 상기 데이터는 인지 건강 및 웰빙을 위한 기능식품 개입으로서 이 독특한 수성 양박하 추출물의 사용을 지지한다.

[0080]

상기 설명 및 도면은 본 발명의 예시적 구체예를 포함한다. 본원에 기재된 상기 구체예 및 방법은 당업자의 능력, 경험 및 선호를 기초로 하여 변화될 수 있다. 단지, 특정 순서로 방법의 단계를 목록화시키는 것은 방법의 단계의 순서에 대한 임의의 제한을 두는 것이 아니다. 상기 설명 및 도면은 단지 본 발명을 설명하고 예시하는 것이며, 본 발명은 여기에 제한되지 않으며, 단지 청구범위로 제한된다. 본 발명의 개시를 미리 숙지한 당업자는 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 본원에서 변형 및 변화를 가능하게 할 수 있을 것이다.

도면

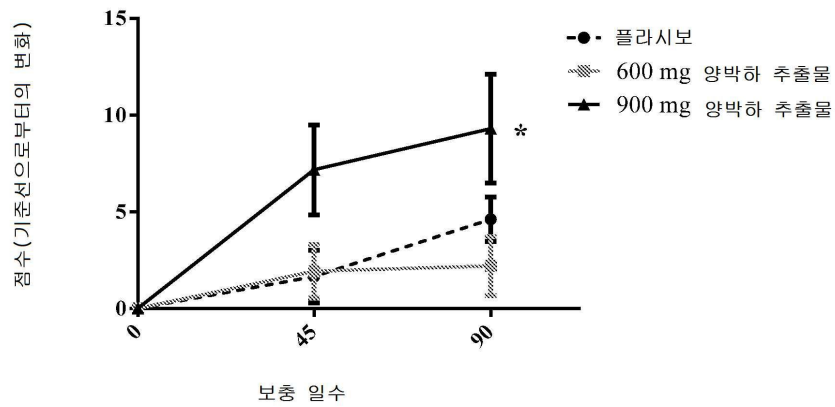
도면1



도 1. 양박하 보충 90일 후 작업 기억의 품질 점수.

900 mg/일의 양박하 추출물로 보충은 플라시보($P=0.0469$) 또는 600 mg/일($P=0.0212$)을 소비한 대상체에 비해 작업 기억의 품질을 개선시켰다 (전체 치료 효과, $*P=0.0435$). 데이터는 일일 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차에 대한 기준선(0일)으로부터의 평균 차이로서 표시된다 ($n=28-30$ /그룹).

도면2



도 2. 양박하 보충 90일 후 올바르게 확인된 공간 작업 기억 방해자극 항목. 90일 동안 900 mg/일의 양박하 보충물로 보충된 대상체는 플라시보($P=0.0456$) 또는 600 mg/일의 양박하 추출물($P=0.0172$)를 소비한 대상체에 비해 공간 작업 기억의 정확도를 개선시켰다 (전체 치료 효과, $*P=0.0373$). 데이터는 일일 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차에 대한 기준선(0일)으로부터의 평균 차이로서 표시된다 ($n=28-30$ /그룹).