(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0078371
(43) 공개일자 2023년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/105 (2016.01) *A61K 36/38* (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A23L 33/105 (2016.08)
A61K 36/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0166094
(22) 출원일자 2021년11월26일
심사청구일자 2021년11월26일

(71) 출원인
부경대학교 산학협력단
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교내 (대연동)
(72) 발명자
조승목
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교 A12 1417호
김두현
부산광역시 남구 용소로8번길 46-1, 603호(대연동, 대상하이츠오피스텔)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 17 항

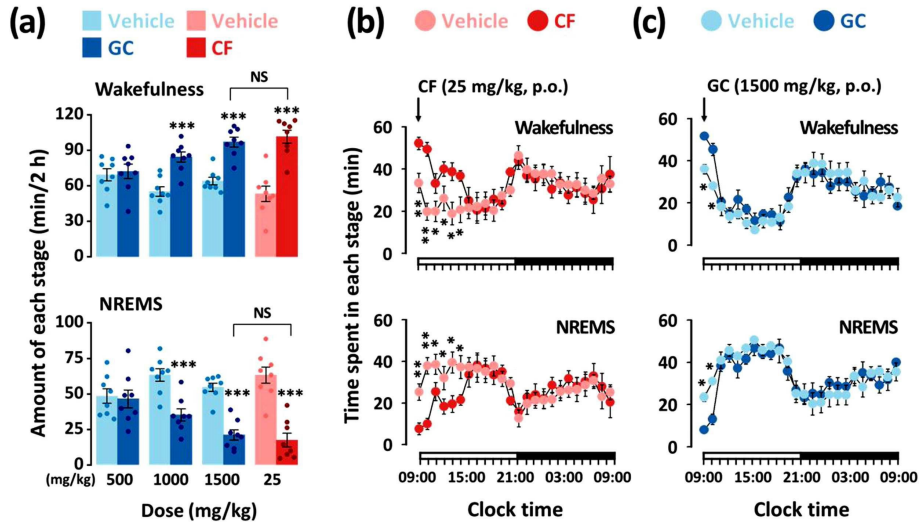
(54) 발명의 명칭 **가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 입면시간의 증가, 수면 지속시간의 감소 및 논렘 수면의 감소 효과가 매우 뛰어나다. 또한, 천연물인 가르시니아 캄보지아로부터 유래한 것이어서 장기간 사용하여도 내성, 의존성 또는 금단 증상이 형성되는 부작용이 없다. 따라서, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용 조성물은 경쟁력 있는 식품 조성물 및 의약 조성물의 제조에 매우 유용하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 25/26 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2250/2118 (2013.01)
(72) 발명자
최기범
부산광역시 금정구 서동로112번길 15(서동)
김종민
경상북도 경산시 샘골길3길 15(백천동)
김동민
부산광역시 남구 용소로46번길 13, 401호(대연동)
최윤진
부산광역시 사하구 신산북로43번길 59, 105동 402호(신평동, 사하 뷰웰)
이채현
부산광역시 남구 수영로366번길 27, 203호(대연동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711148749
과제번호	2020R1A2C1012269
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업
연구과제명	카페인 대체제로서의 각성 기능성소재 발굴 및 작용기전 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	부경대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아 열매의 껍질의 추출물인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아 열수 추출물인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 80 내지 120 ℃의 추출온도로 추출된 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 각성 유도는 입면 시간의 증가, 수면 지속 시간의 감소, 또는 논렘 수면의 감소를 위한 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 식품 조성물의 제형은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 식품 조성물.

청구항 8

가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아는 가르시니아 캄보지아의 열매의 껍질인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아 열수 추출물인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 80 내지 120 ℃의 추출온도로 추출된 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 약학 조성물은 낮과다졸림증(Excessive daytime sleepiness; EDS)의 예방 또는 치료를 위한 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 낮과다졸림증의 원인은 중추신경계(CNS) 병적 이상, 뇌졸증, 기면증, 특발성 중추성 수면과다증; 수면 부족, 수면성 무호흡, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), 불충분한 야간 수면, 만성 통증, 급성 통증, 파킨슨병, 요실금, 다발성경화증 피로(multiple sclerosis fatigue), 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 알츠하이머 장애, 주요 우울증, 쌍극성장애 및 허혈성 심장(cardiac ischemia); 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형; 및 진정제(sedating drug) 투여 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 낮과다졸림증의 원인은 기면증(narcolepsy)인 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형은 시차증 또는 교대근무에 의한 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

청구항 17

제8항에 있어서,

상기 각성 유도는 입면 시간의 증가, 수면 지속 시간의 감소, 또는 논렘 수면의 감소를 위한 것을 특징으로 하는 각성 유도용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 현대사회는 운전자, 야간 근로자, 운동선수, 수험생 등과 같이, 장시간 동안 집중력 및 각성 상태를 유지하고, 정신적 피로를 경감시켜 활력을 보충하여야 할 필요가 있는 하는 경우가 많이 생긴다. 커피는 집중력이나 각성이 필요할 때 많이 이용되는데, 이러한 유효한 효과는 카페인에 의한 것으로 추정되고 있다(Seo HS *et al*., J. Agric. Food Chem., 56:4665-4673, 2008).

[0003] 카페인은 전 세계적으로 널리 이용되는 식물성 알칼로이드계의 약물 줄 하나로써 흥분제와 각성제로 알려져 있다(Lee HW. Culinary research. 6:343-355, 2000). 일반적으로 카페인은 중추신경계와 내분비계를 자극하여 집중력을 높이고 반응시간 감소 및 피로의 지연 등에 효과가 있는 것으로 보고되어 있다.

[0004] 그러나 하루 300 mg 이상의 카페인을 섭취하면 산소 소모의 증가, 체내 에너지 손실 및 대사율 증가를 초래할 뿐만 아니라 비장의 DNA 합성 감소, 위액 분비 증가 및 위장 질환 유발, 점막의 비대를 초래하는 등의 각종 기형학적 변화를 가지고 올 수 있다(Leblanc J *et al*., J. Appl. Physiol. 59:832-837, 1985). 단기간의 카페인 섭취는 인슐린 민감성을 증가시키는 긍정적인 효과를 가지지만 만성적으로 섭취할 경우 제 2형 당뇨병 발생을 촉진시킨다고 보고된 바 있다(Thong FS *et al*., J. appl. Physiol., 92:2347-2352, 2002).

[0005] 또한, 다량의 카페인을 장기간 복용할 경우 카페인중독(caffeinism)을 초래할 수 있다. 카페인중독은 짜증, 불안, 신경과민, 불면증, 두통, 심장 떨림, 근반사항진(hyperreflexia), 호흡성 알칼리증(respiratory alkalosis) 등을 포함한 다양한 신체적·정신적 증상을 수반한다. 또한 카페인은 위산분비를 촉진하므로 오랫동안 다량을 복용하면 위궤양, 미란성 식도염(erosive esophagitis), 위식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease) 등을 야기할 수 있다.

[0006] 따라서, 장기 복용으로도 신체에 위해하지 않으면서 각성 효과를 줄 수 있는 물질의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) KR 10-2021-0035600 A

(특허문헌 0002) KR 10-1896024 B

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) Torterolo, P. et al., Arousal and normal conscious cognition. In Arousal in Neurological and Psychiatric Diseases, Elsevier: 2019; pp. 1-24.

(비특허문헌 0002) Kuai, H. et al., Emotion recognition from EEG using rhythm synchronization patterns with joint time-frequency-space correlation. In Proceedings of International Conference on Brain Informatics, Springer: 2017; pp. 159-168.

(비특허문헌 0003) Bruni, O. et al., Herbal remedies and their possible effect on the GABAergic system and sleep. Nutrients 2021, 13, 530.

(비특허문헌 0004) Zuzuarregui, J.R.P. et al., The impact of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease: An update. J. Parkinson's. Dis. 2020, 10, 393-404.

(비특허문헌 0005) Yang, H. et al., Sleep-promoting effects and possible mechanisms of action associated with a standardized rice bran supplement. Nutrients 2017, 9, 512.

(비특허문헌 0006) Kalmbach, D.A. et al., Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. Nat. Sci. Sleep 2018, 10, 193.

(비특허문헌 0007) Taheri Tanjani, P. et al., Effect of sleep hygiene education on sleep quality and

general health of elderly women with sleep disorders living in Birjand City, Iran, in 2016. Iran. J. Ageing 2019, 14, 248-259.

(비특허문헌 0008) Slater, G. et al., Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. J. Thorac. Dis. 2012, 4, 608.

(비특허문헌 0009) Godos, J. et al., Association between diet and sleep quality: A systematic review. Sleep Med. Rev. 2021, 101430.

(비특허문헌 0010) Monti, J. M. Serotonin control of sleep-wake behavior. Sleep Med. Rev. 2011, 15, 269-281.

(비특허문헌 0011) Gominak, S. C. et al., The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. Med. hypotheses 2012, 79, 132-135.

(비특허문헌 0012) Young, D. R. et al., Dietary behaviors and poor sleep quality among young adult women: watch that sugary caffeine!. Sleep Health 2020, 6, 214-219.

(비특허문헌 0013) Zhao, M. et al., The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders. Mediators Inflamm. 2020.

(비특허문헌 0014) Shilo, L. et al., The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. Sleep Med. 2002, 3, 271-273.

(비특허문헌 0015) Bagwath Persad, L. Energy drinks and the neurophysiological impact of caffeine. Front. Behav. Neurosci. 2011, 5, 116.

(비특허문헌 0016) Oo, K.H. et al., Awareness, Attitude and Practices of energy drinks consumption among high school students in Sagaing Township, Sagaing Region. Burma. Med. J 2020, 62, 18-28.

(비특허문헌 0017) Al-Shaar, L. et al., Health effects and public health concerns of energy drink consumption in the United States: a mini-review. Front. Public. Health 2017, 5, 225.

(비특허문헌 0018) Mor é

, A.O. et al., Caffeine at moderate doses can inhibit acupuncture-induced analgesia in a mouse model of postoperative pain. J. Caffeine Res. 2013, 3, 143-148.

(비특허문헌 0019) Huang, Z.-L. et al., Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nat. Neurosci. 2005, 8, 858-859.

(비특허문헌 0020) Greenberg, J. et al., Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. Int. J. Obes. (Lond) 2005, 29, 1121-1129.

(비특허문헌 0021) Westerterp-Plantenga, M.S. et al., Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. Obes. Res. 2005, 13, 1195-1204.

(비특허문헌 0022) Dulloo, A.G. Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1993, 17, S35-40.

(비특허문헌 0023) Westerterp-Plantenga, M. et al., Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. Physiol. Behav. 2006, 89, 85-91.

(비특허문헌 0024) Diepvens, K. et al., Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007.

(비특허문헌 0025) Zothantluanga, J.H. et al., Awareness on the possible adverse effects of Garcinia cambogia: A scientific approach. Sci. Vis. 2019, 19, 120-133.

(비특허문헌 0026) Semwal, R.B. et al., A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia. Fitoterapia 2015, 102, 134-148.

(비특허문헌 0027) Kim, K.Y. et al., Garcinia cambogia extract ameliorates visceral adiposity in C57BL/6J mice fed on a high-fat diet. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008, 72, 0806060904-0806060904.

(비특허문헌 0028) Han, L.K. et al., Effects of Coleus forskohlii on fat storage in ovariectomized rats. Yakugaku Zasshi 2005, 125, 449-453.

(비특허문헌 0029) Kim, J.W. et al., Dietary Effect of Puer Tea Extract on the Body Weight in Rats. Biomed. Sci. Lett. 2010, 16, 68-70.

(비특허문헌 0030) Ngondi, J.L. et al., The effect of Irvingia gabonensis seeds on body weight and blood lipids of obese subjects in Cameroon. Lipids Health Dis. 2005, 4, 12.

(비특허문헌 0031) Nagasako-Akazome, Y. et al., Apple polyphenols influence cholesterol metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. J. Oleo Sci. 2007, 56, 417-428.

(비특허문헌 0032) Cho, S. et al., Effect of the licorice flavonoid isoliquiritigenin on the sleep architecture and profile in mice. Food Sci. Biotechnol. 2012, 21, 1221-1225.

(비특허문헌 0033) Tharachand, S.I. et al., Medicinal properties of malabar tamarind [Garcinia cambogia (Gaertn) DESR]. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013, 19, 101-107.

(비특허문헌 0034) Hart, C. et al., An examination of the antimicrobial and anticancer properties of Garcinia cambogia fruit pericarp extracts. Biol. Eng. Med. Sci. Rep. 2016, 2, 55-63.

(비특허문헌 0035) Hayamizu, K. et al., Effect of Garcinia cambogia extract on serum leptin and insulin in mice. Fitoterapia 2003, 74, 267-273.

(비특허문헌 0036) Ajay, S. et al., In-Vitro Antioxidant activity of Garcina cambogia fruits. J. Med. Pharm. Allied. Sci. 2014, 3, 67-73.

(비특허문헌 0037) dos Reis, S.B. et al., Attenuation of colitis injury in rats using Garcinia cambogia extract. Phytother. Res. 2009, 23, 324-329.

(비특허문헌 0038) Mahendran, P. et al., The antiulcer activity of Garcinia cambogia extract against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Phytother. Res. 2002, 16, 80-83.

(비특허문헌 0039) Shivakumar, S. et al., In vitro assessment of antibacterial and antioxidant activities of fruit rind extracts of Garcinia cambogia. L. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2013, 5, 254-257.

(비특허문헌 0040) Hm, R. The biological importance of Garcinia cambogia: A review. J. Plant Pathol. Microbiol. 2015.

(비특허문헌 0041) Ministry of Food and Drug Safety. Health Functional Food Code. 2021. Available online: https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_15/view.do?seq=70011&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=2 (accessed on May 2021).

(비특허문헌 0042) Marquez, F. et al., Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or Garcinia cambogia extracts in humans. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2012, 52, 585-594.

(비특허문헌 0043) Kim, S.D. et al., Survey of daily caffeine intakes from children's beverage consumption and the effectiveness of nutrition education. J. Korean Soc. Food Sci. Nutr. 2009, 38, 709-720.

(비특허문헌 0044) Banimustafa, R.A. et al., Caffeine consumption among the medical students at the University of Jordan. Arab J. Psych. 2017, 28, 117-122.

(비특허문헌 0045) Cao, J.X. et al., Hypnotic effect of jujubosides from Semen Ziziphi Spinosae. J. Ethnopharmacol. 2010, 130, 163-166.

(비특허문헌 0046) Scoring, E. A Preliminary Report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the

American Sleep Disorders Association. Sleep 1992, 15, 174-184.

(비특허문헌 0047) Chaudhary, N.S. et al., Caffeine consumption, insomnia, and sleep duration: Results from a nationally representative sample. Nutrition 2016, 32.

(비특허문헌 0048) Roehrs, T. et al., Caffeine: sleep and daytime sleepiness. Sleep Med. Rev. 2008, 12, 153-162.

(비특허문헌 0049) Bastien, C.H. et al., Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines. Sleep 2003, 26, 313-317.

(비특허문헌 0050) Winsky-Sommerer, R. Role of GABAA receptors in the physiology and pharmacology of sleep. Eur. J. Neurosci. 2009, 29, 1779-1794.

(비특허문헌 0051) Kwon, S. et al., A Standardized Phlorotannin Supplement Attenuates Caffeine-Induced Sleep Disruption in Mice. Nutrients 2019, 11.

(비특허문헌 0052) Falconi, A. et al., Waking-promoting action of Yerba Mate (Ilex paraguariensis). Sleep Sci. 2013, 6, 9-15.

(비특허문헌 0053) Viana, C. et al., Detection and determination of undeclared synthetic caffeine in weight loss formulations using HPLC-DAD and UHPLC-MS/MS. J. Pharm. Anal. 2018, 8, 366-372.

(비특허문헌 0054) Onakpoya, I. et al., The use of Garcinia extract (hydroxycitric acid) as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. J. Obes. 2011, 2011.

(비특허문헌 0055) Jena, B. et al., Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from Garcinia. J. Agric. Food Chem. 2002, 50, 10-22.

(비특허문헌 0056) Asghar, M. et al., Super CitriMax (HCA-SX) attenuates increases in oxidative stress, inflammation, insulin resistance, and body weight in developing obese Zucker rats. Mol. Cell. Biochem. 2007, 304, 93-99.

(비특허문헌 0057) Yonei, Y. et al., Effects on the human body of a dietary supplement containing L-carnitine and Garcinia cambogia extract: a study using double-blind tests. J. Clin. Biochem. Nutr. 2008, 42, 89-103.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 함유하여 각성 유도 효과가 뛰어나고, 장기 복용하여도 인체에 부작용이 적으며, 식품으로 안전하게 섭취 가능한 식품 조성물을 제공하는데 있다.

[0010] 또한, 본 발명의 다른 목적은 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 함유하여 각성 유도 효과가 뛰어나고, 장기 투여하여도 인체에 부작용이 적으며, 주사제가 아닌 경구 투여가 용이한 약학 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 각성 유도용 식품 조성물은 가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 포함할 수 있다.

[0012] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아 열매의 껍질의 추출물일 수 있다.

[0013] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것일 수 있다.

[0014] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아 열수 추출물일 수 있다.

[0015] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 80 내지 120 ℃의 추출온도로 추출된 것일 수 있다.

[0016] 상기 각성 유도는 입면 시간의 증가, 수면 지속 시간의 감소, 또는 논렘 수면의 감소를 위한 것일 수 있다.

[0017] 상기 식품 조성물의 제형은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료일 수 있다.

[0018] 또한, 상기한 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 각성 유도용 약학 조성물은 가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*) 추출물을 유효성분으로 포함할 수 있다.

[0019] 상기 약학 조성물은 낮과다졸림증(Excessive daytime sleepiness; EDS)의 예방 또는 치료를 위한 것일 수 있다.

[0020] 상기 낮과다졸림증의 원인은 중추신경계(CNS) 병적 이상, 뇌졸증, 기면증, 특발성 중추성 수면과다증; 수면 부족, 수면성 무호흡, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), 불충분한 야간 수면, 만성 통증, 급성 통증, 파킨슨병, 요실금, 다발성경화증 피로(multiple sclerosis fatigue), 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 알츠하이머 장애, 주요 우울증, 쌍극성장애 및 허혈성 심장(cardiac ischemia); 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형; 및 진정제(sedating drug) 투여 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있고, 바람직하게는 기면증일 수 있다.

[0021] 상기 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형은 시차증 또는 교대근무에 의한 것일 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 입면시간의 증가, 수면 지속시간의 감소 및 논렘 수면의 감소 효과가 매우 뛰어나다. 또한, 천연물인 가르시니아 캄보지아로부터 유래한 것이어서 장기간 사용하여도 내성, 의존성 또는 금단 증상이 형성되는 부작용이 없다. 따라서, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용 조성물은 경쟁력 있는 식품 조성물 및 의약 조성물의 제조에 매우 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 펜토바비탈 수면 유도 실험을 위한 실험 흐름도이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 단회 투여에 따른 수면구조 분석, 및 장기 투여에 따른 수면구조 분석을 위한 실험 흐름도이다. 도 2b는 Wake, REMS 및 NREMS에서 마우스의 전형적인 뇌파 파형 및 FFT 스펙트럼을 나타낸 것이다. 도 2c는 수면-각성 에피소드의 정의를 나타낸다.

도 3은 펜토바비탈 수면용량(45 mg/kg, i.p.)을 투여한 마우스의 수면시간에 대한 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 농도별 효과를 대표적인 각성제인 카페인(CF)과 비교하여 나타내는 그래프이다. 대조군(5% tween 80-식염수 10 mL/kg), 카페인(CF, 50 mg/kg), GC(500, 1000, 1500 mg/kg)를 각각 경구투여(p.o.)하고 45분 후 펜토바비탈을 투여하였다. 각 그래프는 평균값(means±SEM, n=10)을 나타낸다. *, ** 및 ***은 대조군과 비교하여 각각 $p<0.05$, $p<0.01$ 및 $p<0.001$에서 유의적 차이가 있음(Tukey's test)을 의미한다. GC은 가르시니아 캄보지아 추출물의 약자이다.

도 4a는 각성(Wakefulness) 증가 및 논렘수면(NREMS) 감소에 대한 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 농도별 효과를 카페인(CF)과 비교하여 나타내는 그래프이다. 도 4b는 24 시간동안의 각 시간대별 각성(Wakefulness) 및 논렘수면(NREMS)의 변화에 대한 카페인(CF, 25 mg/kg)의 효과를 나타내는 그래프이고, 도 4c는 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg)의 효과를 나타내는 그래프이다. Vehicle은 대조군을 나타내고, *은 대조군과 비교하여 $p<0.05$에서, **은 대조군과 비교하여 $p<0.01$에서, ***은 대조군과 비교하여 $p<0.001$에서 유의적 차이가 있음(t-test)을 의미한다. GC는 가르시니아 캄보지아 추출물의 약자이고, NREMS은 non-rapid eye movement sleep의 약자이다.

도 5a 및 도 5b는 카페인(CF, 25 mg/kg) 및 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물의 경구 투여로 인한 마우스의 수면-각성 프로파일의 변화를 더욱 구체적으로 파악하기 위한, NREM 수면, REM 수면 및 각성 에피소드의 평균 지속 시간(mean duration)과 총 횟수(number of bouts)를 나타내는 그래프이다. 도 5c는 카페인(CF, 25 mg/kg) 및 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg)의 논렘수면에서의 뇌파(EEG, elctroencephalogram) 파워 밀도 및 델타 활성(Delta activity)를 나타낸 그래프이다. Vehicle은 대조군을 나타내고, *은 대조군과 비교하여 $p<0.05$에서, **은 대조군과 비교하여 $p<0.01$에서 유의적 차이가 있음(t-test)을 의미한다. GC은 가르시니

아 캄보지아 추출물의 약자이고, Wake는 wakefulness의 약자이며, NREMS는 non-rapid eye movement sleep의 약자이다.

도 6은 카페인(CF, 25 mg/kg/day)(도 6a) 및 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg/day)(도 6b)의 장기 투여 실험에서, 투여일수 및 투여중단(WD, withdrawal)에 따른 수면구조를 분석한 그래프이다. BL(baseline)은 대조군을 나타내고, ***은 대조군과 비교하여 $p<0.001$에서 유의적 차이가 있음(t-test)을 의미한다. GC는 가르시니아 캄보지아 추출물의 약자이고, NREMS은 non-rapid eye movement sleep의 약자이다.

도 7a는 카페인의 HPLC 분석 결과이고, 도 7b는 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물의 HPLC 분석 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 함유하여 각성을 유도할 수 있는 조성물에 관한 것이다.

[0025] 상기 각성 유도는 입면 시간(sleep latency)이 증가하는 효과, 수면 지속 시간(sleep duration)이 감소하는 효과 또는 논렘 수면이 감소하는 효과일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 각성 유도는 사람을 각성 상태로 유도함으로써 졸음 방지, 집중력 향상, 학습력 향상 등의 효과를 제공할 수 있다

[0026] 하기 실시예에서는, 가르시니아 캄보지아 추출물(1,500 mg/kg)이 종래에 각성제로서 사용되고 있는 카페인(25 mg/kg)과 비교하여 거의 동일한 수준의 입면 시간의 증가 및 수면 지속 시간의 감소 효과를 나타내며, 논렘 수면시간을 감소시켜줌을 확인하였다(도 4a). 따라서, 가르시니아 캄보지아 추출물은 각성 유도용 조성물의 유효성분으로서 사용될 수 있다. 종래의 각성제와는 달리 가르시니아 캄보지아 추출물은 식품으로서 승인되어 있는 인체에 무해한 성분으로서 부작용이 없을 뿐만 아니라 입면 시간 증가 효과, 수면 시간 감소 효과, 및 논렘 수면 시간 감소 효과가 우수하므로, 각성 향상을 위해 유용하게 사용될 수 있다.

[0028] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0029] 본 발명의 각성 유도용 조성물은 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 함유한다.

[0030] 가르시니아 캄보지아(*Garcinia cambogia*)는 Guttiferae과의 식물로서 인도 남서부에서 자생하는 열대 식물인 '가르시니아 캄보지아' 열매의 껍질 부위를 사용하며, 상기 껍질에는 기능 성분인 히드록시 시트르산(Hydroxycitric acid, HCA)가 약 10~30%가 함유되어 있다. 동남아시아에서는 카레 등의 향신료로 사용되고, 남부 인디안 해안지역에서는 수세기동안 돼지고기 및 생선의 산미제로서 사용되어 왔다. "가르시니아 캄보지아 추출물"은 1969년 Brandeis University의 연구자들이 가르시니아 캄보지아에 함유된 지표성분인 HCA의 krebs/citric acid cycle 억제제로서의 작용을 규명하여, 가르시니아 캄보지아 추출물이 신체 내에서 탄수화물로부터 지방합성을 감소시킨다는 사실이 보고되기 시작하였다. 현재, 가르시니아 캄보지아 추출물은 대한민국 식품의약품안전처로부터 체중 감량을 위한 건강기능식품으로 승인받았고, 권장 용량은 750 ~ 2800 mg/day이며, 체중 감량 임상 시험에서는 1000 ~ 3000 mg/day의 효과가 평가되었다.

[0031] 본 발명에 있어서, 가르시니아 캄보지아 추출물은 다양한 기관(예: 잎, 뿌리, 줄기, 가지, 여린가지, 껍질, 열매의 껍질 및 종자 등)으로부터 추출하여 얻은 것을 의미하고, 바람직하게는 잎, 여린가지, 줄기, 가지, 껍질, 열매의 껍질 또는 뿌리로부터 얻은 추출물이고, 보다 바람직하게는 잎, 여린가지, 열매의 껍질 또는 뿌리로부터 얻은 추출물이며, 가장 바람직하게는 열매의 껍질로부터 얻은 추출물을 의미한다.

[0032] 상기 가르시니아 캄보지아는 추출용매와 1 : 5 내지 20, 바람직하게는 1 : 5 내지 15, 더욱 바람직하게는 1 : 8 내지 12의 중량비로 혼합하여 80 내지 120 ℃, 바람직하게는 90 내지 110 ℃, 더욱 바람직하게는 95 내지 105 ℃에서 1 내지 10시간, 바람직하게는 1 내지 5시간 동안 추출한 후 감압농축을 수행하여 추출물을 제조한다. 상기 가르시니아 캄보지아와 추출용매의 중량비가 상기 범위를 벗어나는 경우에는 추출물에 가르시니아 캄보지아의 유효성분이 적은 양으로 추출될 수 있다.

[0033] 상기 각 추출물을 추출하는 추출용매는 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매이다. 상기 저급알코올로는 20 내지 80%의 메탄올, 에탄올, 부탄올 또는 프로판올을 들 수 있다.

[0034] 상기 추출용매로는 특별히 한정하는 것은 아니지만 80 내지 120 ℃의 물로 추출된 열수 추출물이 각성 유도 효과에 바람직하게 작용한다.

[0035] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아를 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼

합용매로 추출한 추출물을 제2의 유기용매로 재분획한 분획물일 수 있다. 바람직하게는, 가르시니아 캄보지아 추출물은 가르시니아 캄보지아의 열수 추출물을 헥산, 에틸아세테이트, 부탄올 또는 물로 재분획한 분획물일 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 가르시니아 캄보지아를 언급하면서 사용되는 용어 “추출물”은 추출용매를 처리하여 얻은 조추출물뿐만 아니라 가르시니아 캄보지아 추출물의 가공물도 포함한다. 예를 들어, 가르시니아 캄보지아 추출물은 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 분말 상태로 제조될 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 광의로는 가르시니아 캄보지아를 동물에게 투여할 수 있도록 제형화된 가르시니아 캄보지아 가공물, 예컨대, 가르시니아 캄보지아 분말도 포함하는 의미를 갖는다. 비록 본 발명에서 가르시니아 캄보지아로 실험을 진행하긴 하였으나, 가르시니아 캄보지아 가공물과 같은 형태로도 목적하는 효과를 달성할 수 있음은 당업자라면 예상가능할 것이다.

[0038] 한편, 본 명세서에서 용어 “유효성분으로 함유하는”이란 가르시니아 캄보지아 추출물의 효능 또는 활성을 달성하는 데 충분한 양을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물의 1일 투여량은, 100 내지 10,000 mg/kg일 수 있으며, 바람직하게는 250 내지 5000 mg/kg일 수 있고, 더욱 바람직하게는 500 내지 5000 mg/kg일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1000 내지 5000 mg/kg일 수 있고, 더욱 바람직하게는 1000 내지 3000 mg/kg 또는 2000 내지 5000 mg/kg일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 2000 내지 4000 mg/kg일 수 있고, 가장 바람직하게는 2500 내지 3500 mg/kg일 수 있다. 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물의 투여량의 상기 하한치 미만인 경우에는 각성 효과가 원하는 정도로 나타나지 않을 수 있고, 상기 상한치를 초과하는 경우에는 투여량이 증가하는 만큼 각성 효과가 증가하지 않을 수 있다. 가르시니아 캄보지아 추출물은 천연물로서 과량 투여하여도 인체에 부작용이 없으므로 본 발명의 조성물 내에 포함되는 가르시니아 캄보지아 추출물의 양적 상한은 당업자가 적절한 범위 내에서 선택하여 실시할 수 있다.

[0039] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 펜토바비탈 수면유도 실험에서, 마우스 모델에 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 투여한 결과 입면 시간의 증가, 또는 수면 지속 시간의 감소 효과를 나타내어, 각성을 유도하는 효과가 있음을 구체적으로 확인하였다(도 3 참조). 또한, 수면 구조 분석 실험에서, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물이 농도 의존적으로 논렘 수면 시간의 감소, 및 각성 시간 증가 효과를 나타내는 것을 구체적으로 확인하였다(도 4a 참조). 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 경구투여 후 처음 2시간 동안 각성 시간을 크게 증가시키고, 논렘 수면 시간을 크게 감소시키는 것을 구체적으로 확인하였다(도 4b 및 도 4c 참조). 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 각성 에피소드의 평균 지속 시간(mean duration)을 대조군(vehicle)에 비해 3.0배($p<0.01$) 증가시켰고(도 5a 참조), 투여 후 2시간 동안 각성 bouts의 수를 각각 1.7배($p<0.01$) 감소시키는 것을 확인하였다(도 5b 참조).

[0040] 한편, 논렘 수면 동안의 델타 활성을 분석한 결과, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 논렘 수면 동안 델타 활성을 포함한 EGG 전력 밀도에 유의적인 차이를 나타내지 않아, 생리적인 수면에는 영향을 끼치지 않고 각성을 유도한다는 것을 확인하였다.

[0041] 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 장기 투여하는 경우 내성을 나타내지 않았으며, 투여 중단 기간 동안에도 어떠한 부작용도 일으키지 않았다. 이는 가르시니아 캄보지아 추출물이 수면-각성 주기와 관련된 부작용이 없이 천연 각성제로 사용될 수 있음을 의미한다.

[0042] 이러한 결과들은, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물이 각성 유도, 각성 촉진, 각성 향상, 또는 졸림 방지에 유용하게 이용될 수 있음을 시사한다.

[0043] 본 발명에 따른 식품 조성물은 식품학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 보조제를 사용하여 분말, 과립, 정제, 캡슐 등으로 제제화하여 기능성 식품으로 이용조할 수 있다. 상기 보조제로는 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제 또는 향미제 등을 사용할 수 있다.

[0044] 또한, 본 발명에 따른 식품 조성물은 예를 들어, 음료류, 알코올 음료류, 과자류, 다이어트바, 유제품, 육류, 초코렛, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류 등일 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 식품 조성물은 커피 음료일 수 있다.

[0045] 본 발명의 식품 조성물은 유효성분으로서 가르시니아 캄보지아 추출물뿐만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함할 수 있으며, 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 덱스트린, 사이클로덱스트린 등과 같은 통상적인

당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 향미제로서 천연 향미제 [타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등]) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제와 음료류로 제조되는 경우에는 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 및 각종 식물 추출액 등을 추가로 포함시킬 수 있다. 상기 식품 조성물의 제형은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료일 수 있다.

[0046] 상기 식품 조성물에서 상기 가르시니아 캄보지아 추출물의 함량은 0.001 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%, 더욱 바람직하게는 0.001 내지 0.5 중량%, 더욱 바람직하게는 0.002 내지 0.3 중량%, 더욱 바람직하게는 0.005 내지 0.3 중량%, 더욱 바람직하게는 0.01 내지 0.2 중량%, 더욱 바람직하게는 0.02 내지 0.1 중량%일 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명은 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 함유하는 각성 유도용 약학 조성물을 제공한다.

[0049] 본 발명의 “가르시니아 캄보지아 추출물” 및 “각성 유도”에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.

[0050] 본 발명의 각성 유도용 약학 조성물은 낮과다졸림증(Excessive daytime sleepiness; EDS)의 예방 또는 치료를 위한 것일 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용된 용어, "낮과다졸림증(excessive daytime sleepiness)"은 용어 "병적 수면(pathological somnolence)"과 교환적으로 사용될 수 있고, 충분한 야간 수면을 가졌는지 여부와 무관하게 피실험자가 주간에 매우 졸림을 느끼고 잠드는 충동을 견디기 어려운 상태를 나타낸다. 과다졸림증은 피실험자가 깨어있고 주의할 것으로 기대되는 상황에서 발생하는 졸림으로 정의된다. 임상학적으로 EDS의 증상은 다중수면잠복기검사(multiple sleep latency test, MSLT)(Carskadon MA and Dement WC, Sleep 1982;5 Suppl 2:S67-72 참고), 각성유지시험 (Maintenance of Wakefulness Test,MWT)(Milter MM, 등. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982;53(6):658-61 참고), 또는 스탠포드 졸림증 척도(Stanford Sleepiness Scale, SSS)(Hoddes E 등, Psychophysiology, 1973;10(4):431-6 참고)(또한, Arand D 등 Sleep, 2005;28(1):123-144 참고)를 포함하는 다양한 경로로 정량화 및 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. EDS 환자들은 각성 및 주의가 필요하거나 이를 원하는 상황에서 빈번하게 졸고, 낮잠을 자거나 잠이 든다. EDS의 증상이 일, 가족으로서의 책무, 운전이나 다른 위험한 기계의 작동 또는 일반적인 삶의 질과 같은 환자의 일상적인 일의 집중 능력 및 수행을 심각하게 방해하는 경우에 진단이 이루어질 수 있다.

[0052] 상기 낮과다졸림증의 원인은 중추신경계(CNS) 병적 이상, 뇌졸증, 기면증, 특발성 중추성 수면과다증; 수면 부족, 수면성 무호흡, 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea), 불충분한 야간 수면, 만성 통증, 급성 통증, 파킨슨병, 요실금, 다발성경화증 피로(multiple sclerosis fatigue), 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD), 알츠하이머 장애, 주요 우울증, 쌍극성장애 및 허혈성 심장(cardiac ischemia); 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형; 및 진정제(sedating drug) 투여 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있고, 바람직하게는 기면증일 수 있다.

[0053] 상기 환경에 의한 신체 일주기 조절(circadian pacemaker)의 불균형은 시차증 또는 교대근무에 의한 것일 수 있다.

[0054] 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 입면 시간의 증가, 수면 지속 시간의 감소, 또는 논렘 수면의 감소 효과를 나타낸다. 즉, 상기 가르시니아 캄보지아 추출물은 EDS 환자가 각성 상태에서 보내는 시간의 양을 증가시키므로, EDS의 효과적인 예방, 개선 또는 치료를 위한 목적으로 안전하게 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물은 수면 작용에 대한 각성 효과를 나타내므로 심한 낮졸음증으로 인한 정신적, 사회적 문제를 해결하고, 개신의 수치심, 대인관계의 어려움, 작업수행 능력의 감퇴, 안전사고의 위험을 방지할 수 있다.

[0055] 본 발명의 용어 "예방"이란, 상기 낮과다졸림증을 억제시키거나 또는 지연시키는 모든 것을 의미한다.

[0056] 본 발명의 용어 "치료"란, 달리 언급되지 않는 한, 상기 낮과다졸림증의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그 진행을 억제하거나, 또는 예방하는 것을 의미한다.

[0057] 본 발명의 용어 "개선"이란, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 포함하는 조성물의 투여로 치료되는 상태

와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 것을 의미한다.

[0058] 본 발명의 약학 조성물은 상기 유효 성분 이외에 약학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 보조제를 사용하여 제조될 수 있으며, 상기 보조제로는 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제 또는 향미제 등을 사용할 수 있다.

[0059] 상기 약학 조성물은 투여를 위해서 상기 기재한 유효 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 약학 조성물로 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0060] 상기 약학 조성물의 제제 형태는 과립제, 산제, 정제, 피복정, 캡슐제, 좌제, 액제, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 주사 가능한 액제 등이 될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로의 제제화를 위해, 유효 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성의 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체와 결합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 발색제 또한 혼합물로 포함될 수 있다. 적합한 결합제는 이에 제한되는 것은 아니나, 녹말, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토오스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트래커캔스 또는 소듐올레이트와 같은 천연 및 합성 검, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 붕해제는 이에 제한되는 것은 아니나, 녹말, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토니트, 잔탄 검 등을 포함한다.

[0061] 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용 가능한 약제학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.

[0062] 더 나아가 해당분야의 적절한 방법으로 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0063] 본 발명의 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여이다.

[0064] 본 발명의 약학 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 약학 조성물의 1일 투여량은 0.1-10 g/kg일 수 있다.

[0065] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 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 캅셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0067] 또한, 본 발명은 상기 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용, 또는 낮과다졸림증의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 건강기능식품이란, 가르시니아 캄보지아 추출물을 다양한 식품 소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있다. 이와 같이 하여 얻어지는 본 발명의 건강기능식품은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 매우 유용하다. 이와 같은 건강기능식품에 있어서의 가르시니아 캄보지아 추출물의 첨가량은, 대상인 건강기능식품의 종류에 따라 달라 일률적으로 규정할 수 없지만, 식품 본래의 맛을 손상시키지 않는 범위에서 첨가하면 되며, 대상 식품에 대하여 통상 0.01 내지 50 중량%, 바람직하기로는 0.1 내지 20 중량%의 범위이다. 또한, 환제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태의 건강기능식품의 경우에는 통상 0.1 내지 100 중량% 바람직하기로는 0.5 내지 80 중량%의 범위에서 첨가하면 된다. 한 구체예에서, 본 발명의 건강기능식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태일 수 있다.

[0069] 또한, 본 발명은 포유동물에게 유효량의 가르시니아 캄보지아 추출물을 투여하는 것을 포함하는 낮과다졸림증

예방, 개선 또는 치료방법을 제공한다.

[0070] 여기에서 사용된 용어 “포유동물”은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 포유동물을 말하며, 바람직하게는 인간을 말한다.

[0071] 여기에서 사용된 용어 “유효량”은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 생각되는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 유효 성분 또는 약학적 조성물의 양을 의미하는 것으로, 이는 해당 질환 또는 장애의 증상의 완화를 유도하는 양을 포함한다. 본 발명의 유효 성분에 대한 유효량 및 투여 횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 수 있다. 그러므로, 투여될 최적의 투여량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효성분 및 다른 성분의 함량, 제형의 종류, 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 본 발명의 예방, 개선 또는 치료 방법에 있어서, 성인의 경우, 가르시니아 캄보지아 추출물을 1일 1회 내지 수회 투여시, 0.1 g/kg 내지 10 g/kg의 용량으로 투여하는 것이 바람직하다.

[0072] 본 발명의 치료방법에서 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효 성분으로 포함하는 조성물은 경구, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 경피, 국소, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 투여할 수 있다.

[0074] 이하, 본 발명에 따른 가르시니아 캄보지아 추출물을 유효성분으로 포함하는 각성 유도용, 또는 낮과다졸림증 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 대해 실시예 및 비교예를 들어 상세히 설명하기로 한다.

[0076] **<실시예>**

[0077] **실시예. 가르시니아 캄보지아 열수 추출물(GC)**

[0078] 가르시니아 캄보지아를 경동시장에서 2021년 2월에 구입한 후 실험에 사용하였다. 상기 가르시니아 캄보지아 열매의 껍질의 분말과 증류수를 1 : 10의 중량비로 혼합한 후 100 ℃에서 3시간 동안 추출하여 가르시니아 캄보지아 껍질의 열수 추출물을 수득하였다. 상기 수득된 추출물은 여과 및 감압 농축을 거쳐 동결건조로 분말화하여 이용하였다.

[0079] 상기 가르시니아 캄보지아 추출물에는 지표성분인 HCA가 600 mg/g 이상 함유되어 있는 것을 구체적인 실험을 통해 확인하였다.

[0081] **<시험방법>**

[0082] **실험 동물**

[0083] ICR 마우스(20-25 g, 웅성) 및 C57BL/6N 마우스(25-28 g, 웅성)는 ㈜코아텍(평택, 한국)에서 분양받아 일주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 모든 동물은 습도 조절이 되고, 주변 온도 23 ± 0.5 ℃로 유지되며, 자동으로 12시간 명/12시간 암 주기 (09 : 00에 조명 켜짐)로 조절되는 방음 기록실에 수용되었으며, 사료 및 음수는 자유 급여하였다. 모든 동물들은 한국식품연구원 동물관리위원회(KFRI-IACUC, Korea Food Research Institutional Animal Care and Use Committee)의 동물관리 및 사용지침(허가번호: KFRI-M-21001)에 따라 관리하였다.

[0084] **펜토바비탈 수면 유도 실험(Pentobarbital-induced sleep test)**

[0085] 펜토바비탈 수면 유도 실험은 Cho *et al*.이 기술한 방법(선행기술문헌의 비특허문헌 032 참조)에 따라 수행하였다(도 1 참조).

[0086] 구체적으로, 펜토바비탈 수면 유도 실험은 오후 1시에서 5시 사이의 일정한 시간 내에 진행하였으며, 그룹 당 10 마리(n=10)의 마우스를 실험 전 24시간 동안 절식시킨 후 사용하였다. 모든 시료는 5% tween 80-식염수 용액에 용해시켜 제조하였고 펜토바비탈 투여 45분 전에 ICR 마우스에 경구투여(p.o.)하였다. 일반 대조군은 5% tween 80-식염수 수용액을 10 mg/kg의 농도로 처리하였고, 카페인(caffeine, 시그마-알드리치(St. Louis, MO, USA))은 대표적인 각성 유도 성분으로서 추출물의 각성유도 효과를 비교하기 위하여 양성 대조군으로 사용하였

다. 펜토바비탈((주)한림약품)은 실험 디자인에 따라 45 mg/kg(hypnotic dosage)의 농도로 복강주사(i.p.)를 통해 투여하였다. 펜토바비탈 투여 후 각각의 마우스를 독립된 공간에 옮겨서 입면시간(sleep latency)과 수면시간(sleep duration)을 측정하였다. 입면시간은 펜토바비탈을 복강주사한 시점부터 정반사(righting reflex)를 1분 이상 상실할 때까지의 경과시간으로 설정하였고, 수면시간은 다시 정반사를 회복할 때까지의 시간으로 설정하였다. 펜토바비탈 투여 후 10분이 지나도 수면행동을 보이지 않은 마우스는 실험에서 제외하였다.

[0087] **수면구조 분석**

[0088] 수면구조 분석을 위한 실험 흐름도를 도 2a에 나타내었다.

[0089] *단회 투여*

[0090] 실험일 09:00시에 C57BL/6N 마우스의 4개 그룹(각 그룹, n = 7-8)에 GC(500, 1000, 1500 mg/kg) 및 카페인(25 mg/kg)을 각각 경구 위관영양법을 이용하여 경구 투여하였다.

[0091] 마우스 수술 후 7일간의 회복기간 및 4일간의 적응기간을 거친 후 0일차에 베이스라인(BL; vehicle 투여)을 측정하고, 실험일에 시료 경구투여 후 5분간 안정화시킨 다음 오전 9시부터 24시간 동안 뇌파(Electroencephalogram, EEG) 및 근전도도(Electromyogram, EMG)를 측정하였다.

[0092] *장기 투여*

[0093] 매일 09:00시에 C57BL/6N 마우스의 2개 그룹(각 그룹, n = 7-8)에 GC(1500 mg/kg) 및 카페인(25 mg/kg)을 각각 경구 위관영양법을 이용하여 경구 투여하였다. 상기 투여는 21일 동안 연속적으로 수행되었다.

[0094] 단회 투여와 마찬가지로 마우스 수술 후 7일간의 회복기간 및 4일간의 적응기간을 거친 후 0일차에 베이스라인(BL; vehicle 투여)을 측정하고 21일간 각 시료를 경구투여하면서, 1일차, 7일차, 14일차, 21일차에 뇌파(Electroencephalogram, EEG) 및 근전도도(Electromyogram, EMG)를 측정하였으며, 투여중단 기간(withdrawal period)에도 뇌파 및 근전도도를 측정하여 분석하였다.

[0095] *단회 투여에 따른 수면다원 검사 및 수면구조 분석*

[0096] 수면다원 검사는 Yang *et al*.의 방법(선행기술문헌의 비특허문헌 005 참조)을 이용하여 수행되었다.

[0097] 수면다원 신호를 기록하기 위해, C57BL/6N 마우스를 1주일간 적응시킨 후 뇌파(Electroencephalogram, EEG) 및 근전도도(Electromyogram, EMG) 측정을 위해 전극 삽입 수술을 실시하였다. 마우스를 펜토바비탈(50 mg/kg, i.p.)로 마취시키고, 마취된 마우스의 머리와 목을 70% 알코올로 소독한 후 수술 전에 면도하였다. 뇌정위 장치(stereotaxic instrument)에 마우스의 두부를 고정시키고, 두부 피하 결합조직을 절개한 후 뇌파(Electroencephalogram, EEG) 및 근전도도(Electromyogram, EMG) 전극이 장착된 헤드 마운트(#8201; Pinnacle Technology, Inc., Lawrence, KS, USA)를 이식하였다(도 2b 참조). 구체적으로, 헤드 마운트의 전면 가장자리를 마우스 브레그마(정수리점)에서 3.0 mm 전방에 위치한 두개골에 배치시킨 후, 두개골의 천공된 구멍에 4개의 전극 나사를 삽입하였다. 그리고, 마우스의 목덜미 부분의 근육에 형성된 작은 주머니의 양쪽에 이중 와이어 전극을 삽입하였다. 이후 치과용 결착제(dental cement)로 고정시키고 봉합하였다. 수술 부위의 소독 및 항생제 투여를 3일 동안 실시하여 수술로 인한 염증을 예방하였으며, 7일간 회복기간을 두었다. 뇌파측정환경에 적응시키기 위하여 측정 4일 전부터 대조군에 사용하는 5% tween 80-식염수 수용액을 경구투여 한 후 기록 장치를 연결하여 본 실험과정에 순응하도록 유도하였다.

[0098] EEG 및 EMG 신호는 PAL-8200 데이터 수집 시스템(Pinnacle Technology Inc., Lawrence, KS, USA)을 사용하여 기록하였다. EEG 및 EMG 신호는 100배 증폭되었고, EEG의 경우 25 Hz에서, EMG의 경우 100 Hz에서 로우 패스 필터링(low pass filtering)되었다. 모든 신호는 200 Hz의 샘플링 속도로 저장되었다. 베이스라인(BL) 데이터 수집, 및 실험을 포함한 수면-각성 상태를 48시간 동안 모니터링하였다. 베이스라인(BL)은 각 마우스에 대해 24시간 동안(09:00시 시작) EEG 및 EMG를 측정하였고, 동일한 마우스에 대한 대조군으로 사용되었다. 실험은 시료 경구투여 후 5분간 안정화 시킨 다음 09:00시부터 24시간 동안 EEG 및 EMG를 측정하였다.

[0099] 수면구조 분석은 Fast Fourier Transform (FFT) 알고리즘에 의해 수행되었으며, SleepSign 프로그램(Ver. 3.0, Kissei Comtec, Nagono, Japan)을 이용하였다. 각성 상태는 10초 에포크에 의해 Wake(wakefulness), REMS (급속 안구 운동 수면, theta band: 6-10 Hz), NREMS (비급속 안구 운동 수면, delta band: 0.5-4 Hz)으로 자동으로 분류되었다. 수면-각성 단계를 육안으로 확인하고, 필요한 경우 이를 수정하였다. NREMS 수면 동안 0.5-4 Hz 범위의 델타파를 먼저 합산하였고, 이에 해당하는 NREMS의 델타 전력 평균값의 백분율로 정규화하였다. 각성,

NREMS 및 REMS의 Bouts는 각각 10초 에포크 단위가 1번 이상 연속적으로 나타나는 기간으로 정의하였다(도 2c 참조).

[0100] *장기 투여에 따른 수면다원 검사 및 수면구조 분석*

[0101] 단회 투여의 경우와 마찬가지로 마우스 수술 후 7일간의 회복기간 및 4일간의 적응 기간을 거친 후 0일차에 baseline (BL)을 측정하고 21일간 각 시료를 경구투여 하면서 1일차, 7일차, 14일차, 21일차에 뇌파측정을 수행하였으며, 1일의 투여중단(withdrawal) 기간에도 뇌파를 측정하여 분석하였다. 장기 투여에 따른 수면구조 분석을 위한 실험 흐름도를 도 2a에 나타내었다.

[0102] **카페인의 HPLC 분석**

[0103] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석은 L-2130 이원 펌프, L-2200 자동 시료 주입기, 및 카페인을 모니터링하기 위해 280 nm로 설정된 L-2455 다이오드 어레이 검출기(DAD)가 구비된 Hi-tachi L-2000 시리즈 HPLC 시스템(Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)으로 수행하였다. μBondapak® C18 역상 컬럼(30cm × 3.9mm, 15-20 μm 입자 크기; Waters ltd.)은 1.0 mL/min의 유속으로 사용되었다. 이동상은 메탄올:아세트산:물(20:1:79, v/v)로 구성되었다. 시료는 5% 트윈80/메탄올에 용해시켜 1 mg/mL의 농도로 준비하였고, 주입된 시료의 양은 10 μL이다.

[0104] **통계 분석**

[0105] 모든 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차로 표현되었다. 통계 분석은 Prism 8.0(GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 수행되었다. 다중 비교를 수행하기 위해 데이터는 분산의 일원 분석과 Dunnett's test를 사용하여 분석되었다. 두 데이터 그룹은 독립표본 Student's t-검정을 사용하여 비교되었다. 0.05 미만의 p-값은 모든 통계 테스트에서 유의미한 것으로 간주되었다.

[0107] **<시험예>**

[0108] **시험예 1: 단회 투여에 따른 입면시간 증가 및 수면시간 단축 효과**

[0109] 펜토바비탈 수면유도 실험을 통해 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)이 각성 유도 효능을 나타내는지를 확인하고자 하였다.

[0110] 이를 위하여, 마우스를 각 그룹당 8마리씩 8나누어 준비하였다. 일반대조군은 5% tween 80-saline을 경구투여하였고, 양성대조군은 카페인(CF) 50 mg/kg을 경구투여하였으며, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)을 각각 500, 1000 및 1500 mg/kg의 농도로 경구투여(p.o.)한 후 펜토바비탈 (45 mg/kg, i.p.)에 의한 각성 유도 효과를 분석하였다.

[0111] 그 결과, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)은 입면 시간을 모든 용량에서 유의적으로 증가시켰고, 수면시간을 1000 및 1500 mg/kg 농도에서 유의적으로 감소시켰다(도 3 참조).

[0112] 이러한 결과로부터, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물이 카페인과 유사한 각성 유도 효과가 있음을 유추할 수 있다.

[0114] **시험예 2: 단회 투여에 따른 수면-각성 프로파일**

[0115] 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 각성 유도 효과를 평가하기 위해 마우스의 수면 구조를 분석하고자 하였고, 이를 위해 각 군당 8 마리씩 4그룹의 마우스를 준비하였다. 또한, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 농도별 각성 효과와 카페인의 효능을 비교하고자 하였다.

[0116] 수면 구조 분석 결과, 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)은 농도 의존적으로 논렘 수면 시간을 감소시켰으며, 각성 시간을 증가시켰다(도 4a 참조). 구체적으로, 카페인(25 mg/kg)은 대조군에 비하여 각성 시간을 1.9배($p<0.001$) 증가시켰고, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(500 , 1000, 1500 mg/kg)은 농도 의존적으로 각성 시간을 증가시켰다. 특히, 가르시니아 캄보지아 추출물은 1500 mg/kg 농도에서 25 mg/kg의 카페인과 거의 동일한 효과를 나타내었다.

[0117] 또한, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg) 및 카페인(CF, 25 mg/kg)을 각각 경구투여한 후 C57BL/6N mice의 뇌파를 측정하는 동안 매 시간별 각성시간 및 NREM 수면시간의 변화를 도 4b 및 도 4c에 나타

내었다. 도 4b 및 도 4c를 살펴보면, 양성대조군인 카페인(CF)은 경구투여 후 처음 6시간 동안 지속적으로 각성 시간이 크게 증가하였고, 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)은 경구투여 후 처음 2시간 동안 각성 시간이 크게 증가하였다(도 4c 참조). 이때, 각성 시간이 증가함에 따라 NREM 수면 시간은 감소하였다. 상기 각성 유도 효과가 사라진 이후에는 수면 구조에 더 이상의 변화는 나타나지 않았다.

[0118] 이러한 결과로부터, 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)은 수면 초반에 각성 유도 효과를 나타낸 후에는 자연적인 수면을 유도한 반면, 카페인은 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)과 같이 수면 초반에 각성 유도 효과를 나타내었으나 그 효과가 지나치게 장시간 동안 지속되어, 각성제의 전형적인 부작용을 유발하게 된 것을 확인할 수 있었다.

[0120] **시험예 3: 단회 투여에 따른 수면-각성 에피소드 및 전력 밀도의 특성**

[0121] 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물의 각성 유도 효과를 확인하기 위하여 NREM 수면, REM 수면 및 각성 에피소드의 평균 지속 시간과 총 횟수를 평가하고자 하였다.

[0122] 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg)과 카페인(CF, 25 mg/kg)은 각성 에피소드의 평균 지속 시간(mean duration)을 대조군(vehicle)에 비해 각각 3.0배($p<0.01$) 및 3.7배($p<0.01$) 증가시켰다(도 5a 참조). 또한, 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg)과 카페인(CF, 25 mg/kg)은 투여 후 2시간 동안 각성 bouts의 수를 각각 1.7배 ($p<0.01$) 및 2.5배($p<0.01$) 감소시켰다(도 5b 참조). 이러한 경향은 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)과 카페인의 투여가 마우스의 각성을 유도한다는 것을 의미하며, 이는 곧 수면 또는 졸음을 감소시킨다는 것을 의미한다.

[0123] 한편, 수면의 질을 평가하기 위해 NREM 수면 동안 마우스의 EEG 전력 밀도에서 델타 활성(주파수 범위 0.5-4 Hz)을 분석하였다. 참고로, NREM 수면 중 델타 활성(delta activity)의 변화는 수면의 질과 깊이의 생리적인 지표라 할 수 있다[Behav. Brain Res. 210, 5456. Huang et al., 2010].

[0124] 분석 결과, 가르시니아 캄보지아 추출물(GC) 및 카페인 모두 대조군과 비교하여 NREM 수면 동안 델타 활성을 포함한 EGG 전력 밀도에 유의적인 차이를 나타내지 않았다(도 5c 참조).

[0125] 이러한 결과는 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)이 생리적인 수면에 영향을 끼치지 않고 각성을 유도한다는 것을 의미한다.

[0126] 이상적인 각성 유도제는 입면시간이 증가하고 각성이 일정 시간 지속되면서, 생리적인 수면에는 변화를 주지 않는 특성을 가지는 약물이다. 따라서 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)은 안전하게 각성을 유도할 수 있으리라 판단된다.

[0128] **시험예 4: 장기 투여에 따른 각성 유도 효과**

[0129] 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)을 장기 투여할 경우, 내성 또는 금단 증상이 나타나는지를 확인하고자, 각 시료를 3주간 장기 투여한 후, 0일차(BL, Baseline), 1일차, 7일차, 14일차, 21일차 및 투여중단일(WD, withdrawal day)에 마우스 뇌파를 측정 및 분석하였다.

[0130] 그 결과, 카페인(CF, 25 mg/kg) 투여군과 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC, 1500 mg/kg) 투여군 모두, 각성 및 NREM 수면이 투여중단일(WD, withdrawal day)에 BL(Baseline)과 동일한 수준으로 회복되는 것으로 나타났다. 두 그룹에 대한 WD와 BL의 결과 사이에는 유의한 차이가 나타나지 않았다(도 6). 이러한 결과로부터, 가르시니아 캄보지아 추출물 및 카페인의 장기투여(3주)는 마우스에서 내성 또는 금단 증상을 유발하지 않음을 알 수 있다.

[0131] 구체적으로, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물(GC)의 경구 투여는 첫날에 각성을 유의하게 증가시키고, NREM 수면은 감소시켰으며, 투여 기간 내내 이와 같은 활성을 유지하였다. 또한, 가르시니아 캄보지아 추출물은 장기 투여 기간 동안 내성을 나타내지 않았으며, 투여 중단 기간 동안 어떠한 부작용도 일으키지 않았다. 이러한 결과는 가르시니아 캄보지아 추출물이 수면-각성 주기와 관련된 부작용이 없이 천연 각성제로 사용될 수 있음을 의미한다.

[0133] **시험예 5: 카페인의 HPLC 분석 결과**

[0134] 카페인이 가르시니아 캄보지아 추출물의 각성 유도 효과에 기여하는지 여부를 확인하기 위해 가르시니아 캄보지아 추출물에 함유되어 있는 카페인 함량을 HPLC 분석으로 측정하였다.

[0135] 도 7a는 카페인의 HPLC 분석 결과이고, 도 7b는 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물의 HPLC 분석 결과이다.

[0136] 도 7a 및 도 7b를 살펴보면, 표준 카페인은 18분에 검출된 반면, 실시예의 가르시니아 캄보지아 추출물에서는 카페인이 검출되지 않았다. 이러한 결과는 가르시니아 캄보지아 추출물이 카페인 이외의 활성 화합물을 통해 각성을 유도함을 시사한다.

[0138] 하기에 본 발명의 가르시니아 캄보지아 추출물을 함유하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0140] 제제예 1. 산제의 제조

[0141] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0142] 유당 100 mg

[0143] 탈크 10 mg

[0144] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0146] 제제예 2. 정제의 제조

[0147] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0148] 옥수수전분 100 mg

[0149] 유당 100 mg

[0150] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0151] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0153] 제제예 3. 캅셀제의 제조

[0154] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0155] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0156] 락토오스 14.8 mg

[0157] 스테아린산 마그네슘 0.2 mg

[0158] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0160] 제제예 4. 주사제의 제조

[0161] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0162] 만니톨 180 mg

[0163] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0164] $Na_2HPO_4,12H_2O$ 26 mg

[0165] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플 당 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0167] 제제예 5. 액제의 제조

[0168] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0169] 이성화당 10 g

[0170] 만니톨 5 g

[0171] 정제수 적량

[0172] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100g으로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0174] 제제예 6. 과립제의 제조

[0175] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0176] 비타민 혼합물 적량

[0177] 비타민 A 아세테이트 70 ㎍

[0178] 비타민 E 1.0 mg

[0179] 비타민 B1 0.13 mg

[0180] 비타민 B2 0.15 mg

[0181] 비타민 B6 0.5 mg

[0182] 비타민 B12 0.2 ㎍

[0183] 비타민 C 10 mg

[0184] 비오틴 10 ㎍

[0185] 니코틴산아미드 1.7 mg

[0186] 엽산 50 ㎍

[0187] 판토텐산 칼슘 0.5 mg

[0188] 무기질 혼합물 적량

[0189] 황산제1철 1.75 mg

[0190] 산화아연 0.82 mg

[0191] 탄산마그네슘 25.3 mg

[0192] 제1인산칼륨 15 mg

[0193] 제2인산칼슘 55 mg

[0194] 구연산칼륨 90 mg

[0195] 탄산칼슘 100 mg

[0196] 염화마그네슘 24.8 mg

[0197] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 과립제에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 과립제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0199] 제제예 7. 기능성 음료의 제조

[0200] 실시예에서 얻은 추출물 분말 3 g

[0201] 구연산 1,000 mg

[0202] 올리고당 100 g

[0203] 매실농축액 2 g

[0204] 타우린 1 g

[0205] 정제수를 가하여 전체 900 mL

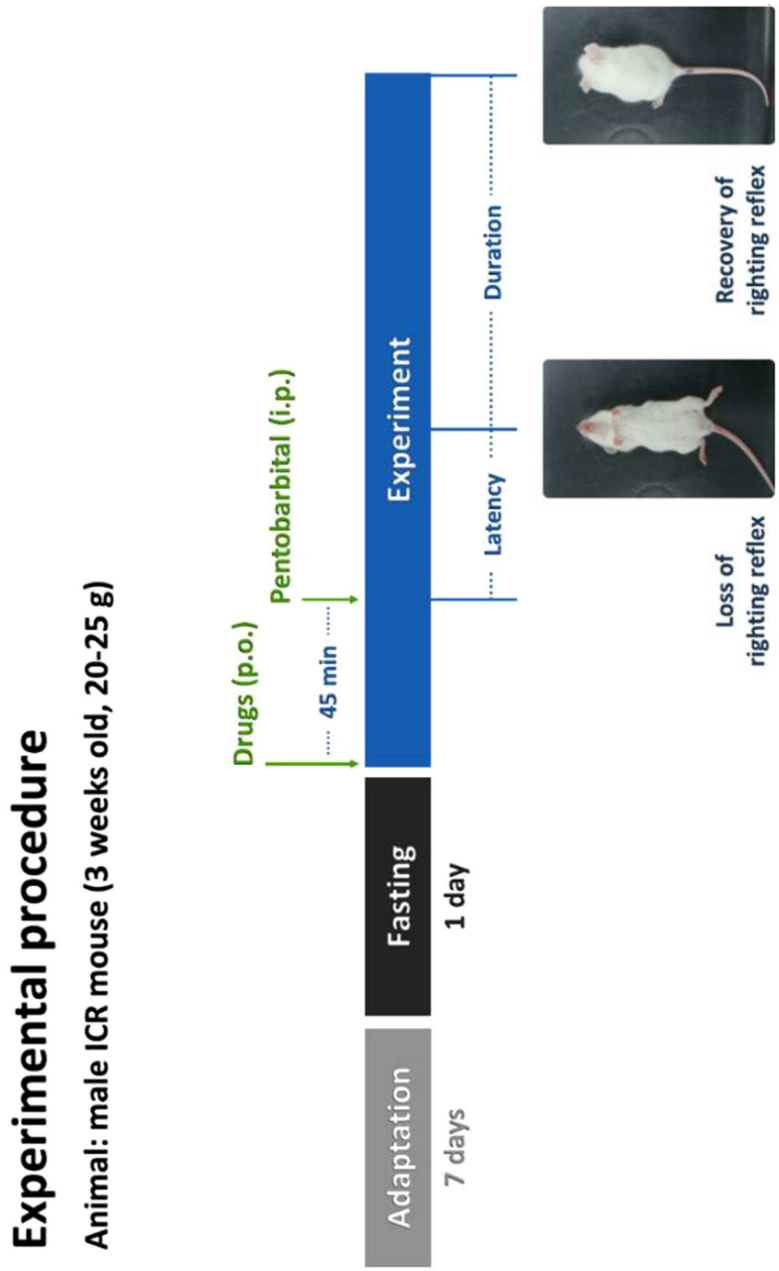
[0206] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1 시간 동안 85 ℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 기능성 음료 조성물 제조에 사용한다.

[0207] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

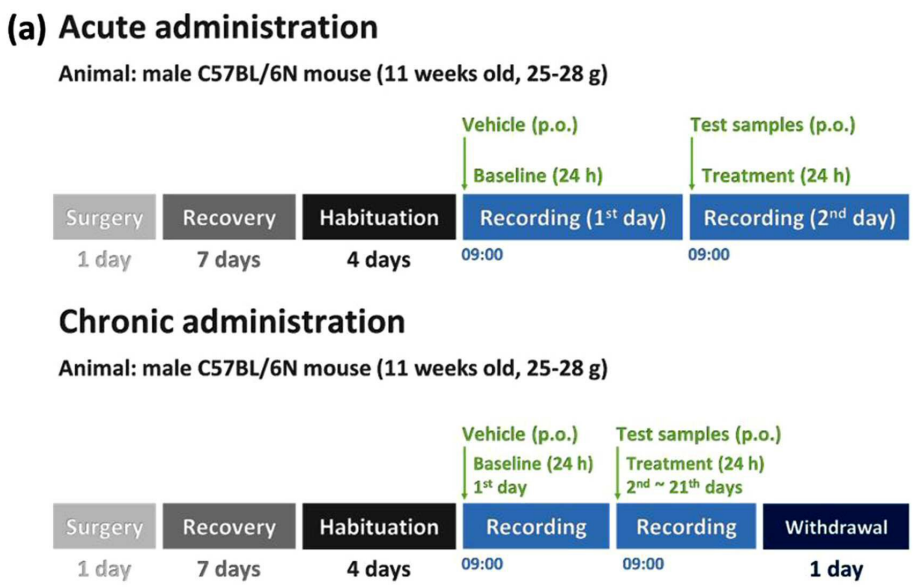
[0209] 비록 본 발명이 상기에 언급된 바람직한 실시예로서 설명되었으나, 발명의 요지와 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 수정이나 변형을 하는 것이 가능하다. 또한, 첨부된 청구범위는 본 발명의 요지에 속하는 이러한 수정이나 변형을 포함한다.

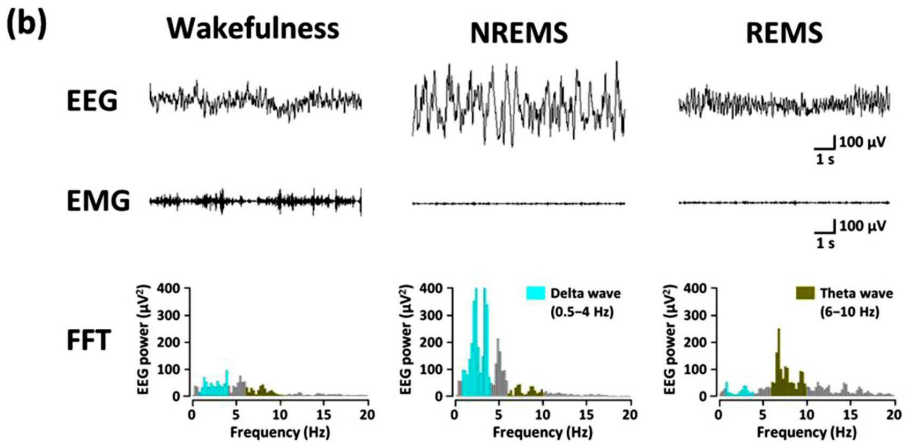
도면

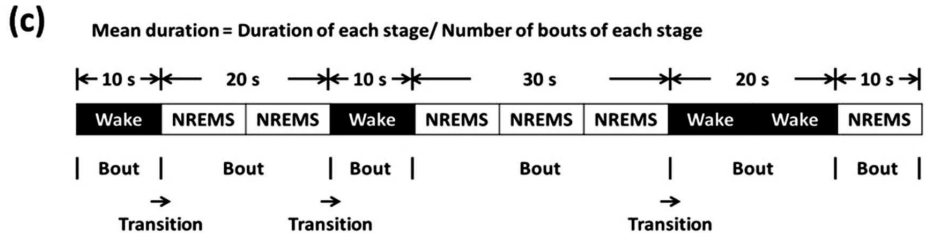
도면1


Experimental procedure
Animal: male ICR mouse (3 weeks old, 20-25 g)
Adaptation
7 days
Fasting
1 day
Drugs (p.o.)
45 min
Pentobarbital (i.p.)
Experiment
Latency
Duration
Loss of righting reflex
Recovery of righting reflex

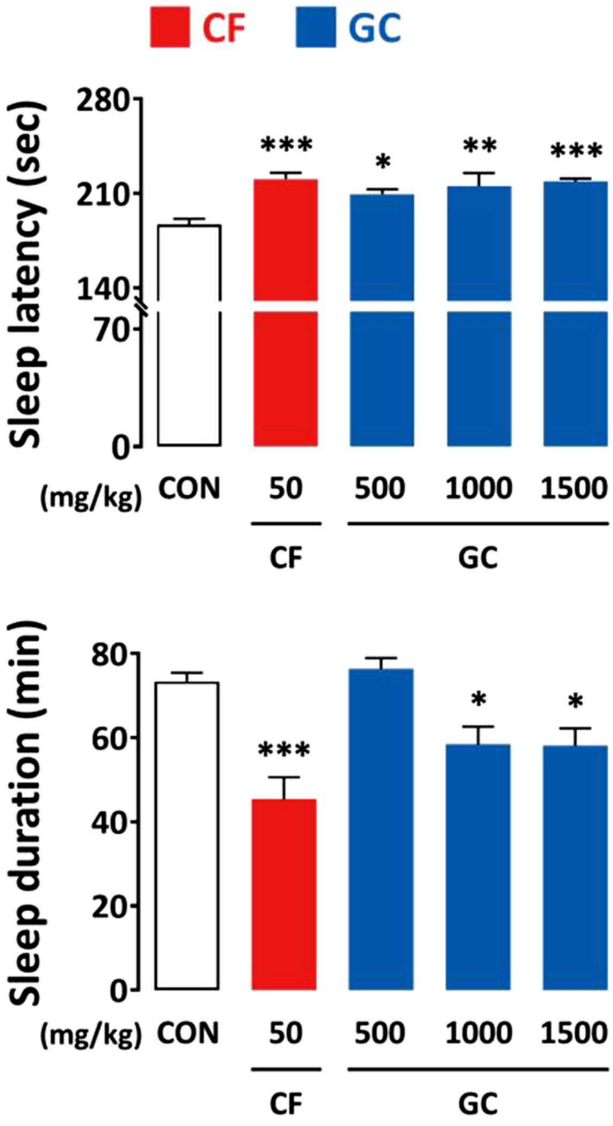
도면2


(a) Acute administration
Animal: male C57BL/6N mouse (11 weeks old, 25-28 g)
Vehicle (p.o.)
Baseline (24 h)
Test samples (p.o.)
Treatment (24 h)
Surgery
Recovery
Habituation
Recording (1st day)
Recording (2nd day)
1 day
7 days
4 days
09:00
09:00
Chronic administration
Animal: male C57BL/6N mouse (11 weeks old, 25-28 g)
Vehicle (p.o.)
Baseline (24 h)
1st day
Test samples (p.o.)
Treatment (24 h)
2nd ~ 21th days
Surgery
Recovery
Habituation
Recording
Recording
Withdrawal
1 day
7 days
4 days
09:00
09:00
1 day

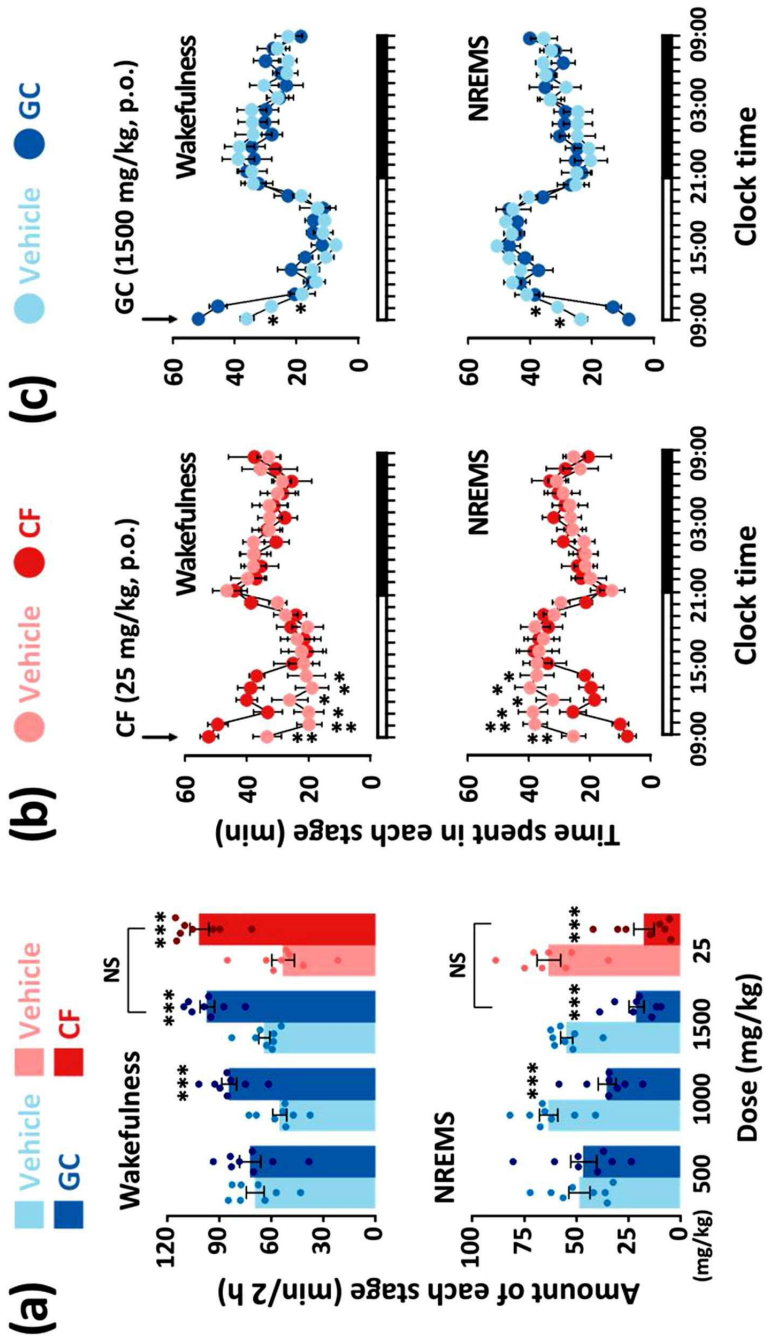

(b)
Wakefulness
NREMS
REMS
EEG
EMG
100 μV
1 s
FFT
EEG power (μV²)
Frequency (Hz)
Delta wave
(0.5–4 Hz)
Theta wave
(6–10 Hz)


(c)
Mean duration = Duration of each stage/ Number of bouts of each stage
10 s
20 s
10 s
30 s
20 s
10 s
Wake
NREMS
NREMS
Wake
NREMS
NREMS
NREMS
Wake
Wake
NREMS
Bout
Transition

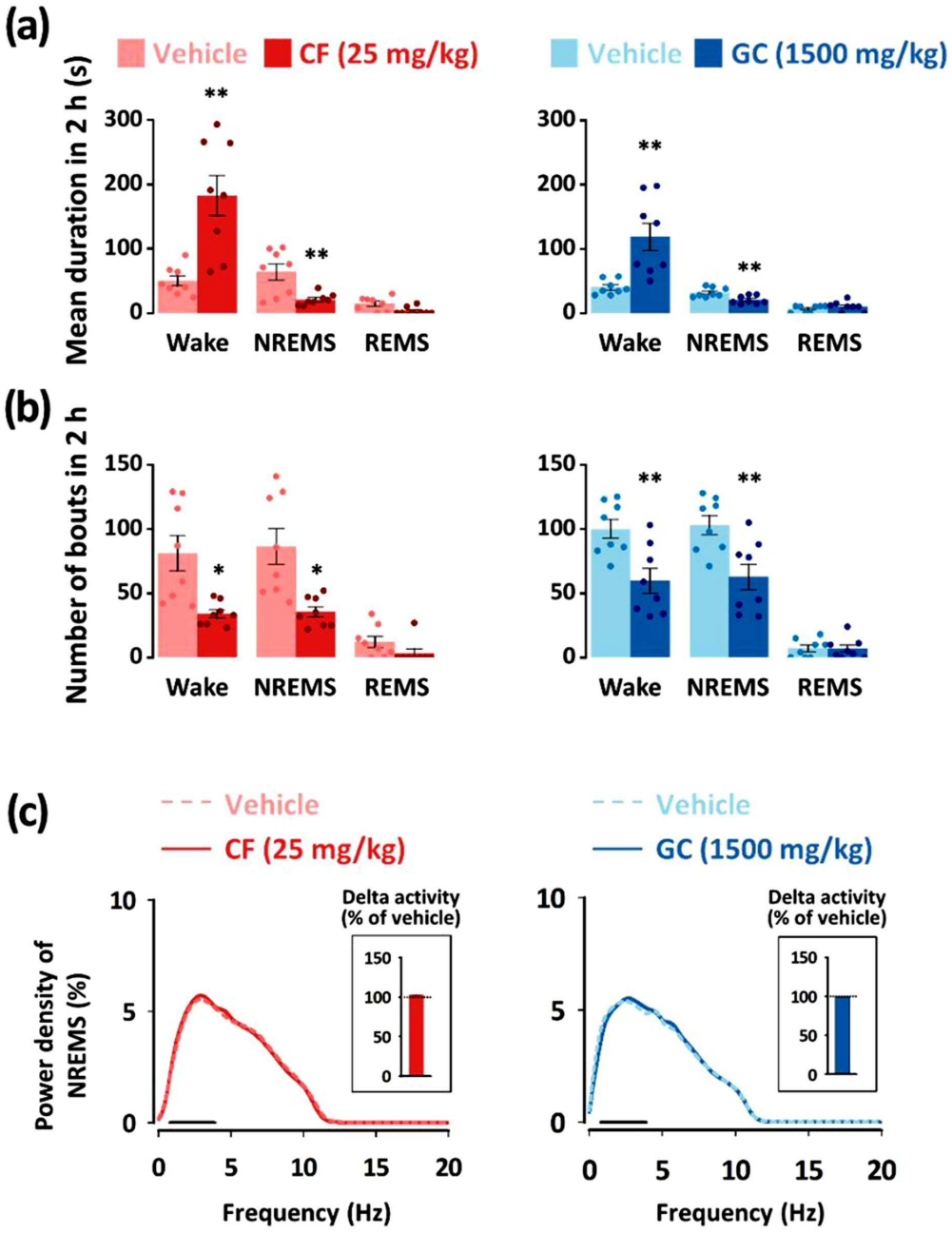
도면3


CF
GC
Sleep latency (sec)
280
210
140
70
0
***
*
**
***
(mg/kg)
CON
50
500
1000
1500
CF
GC
Sleep duration (min)
80
60
40
20
0
***
*
*
(mg/kg)
CON
50
500
1000
1500
CF
GC

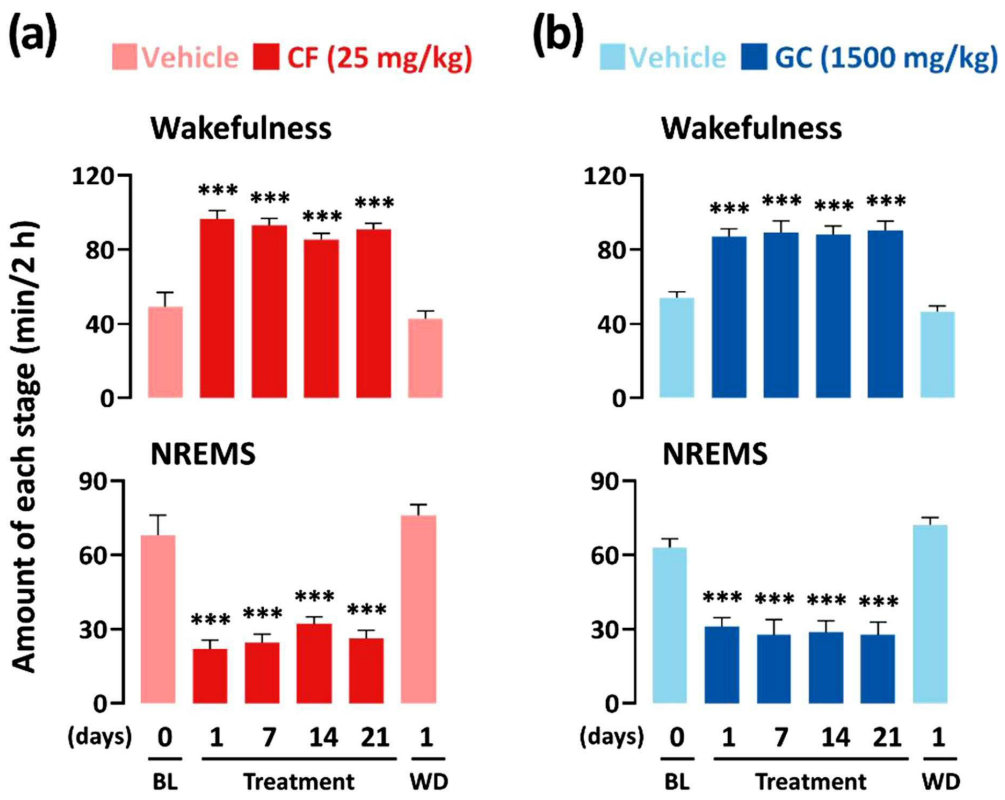
도면4


(a)
Vehicle
GC
Vehicle
CF
Wakefulness
NREMS
NS
***
Amount of each stage (min/2 h)
120
90
60
30
0
100
75
50
25
0
(mg/kg)
500
1000
1500
25
Dose (mg/kg)
(b)
Vehicle
CF
CF (25 mg/kg, p.o.)
Wakefulness
NREMS
Time spent in each stage (min)
60
40
20
0
09:00
15:00
21:00
03:00
09:00
Clock time
(c)
Vehicle
GC
GC (1500 mg/kg, p.o.)
Wakefulness
NREMS
Clock time

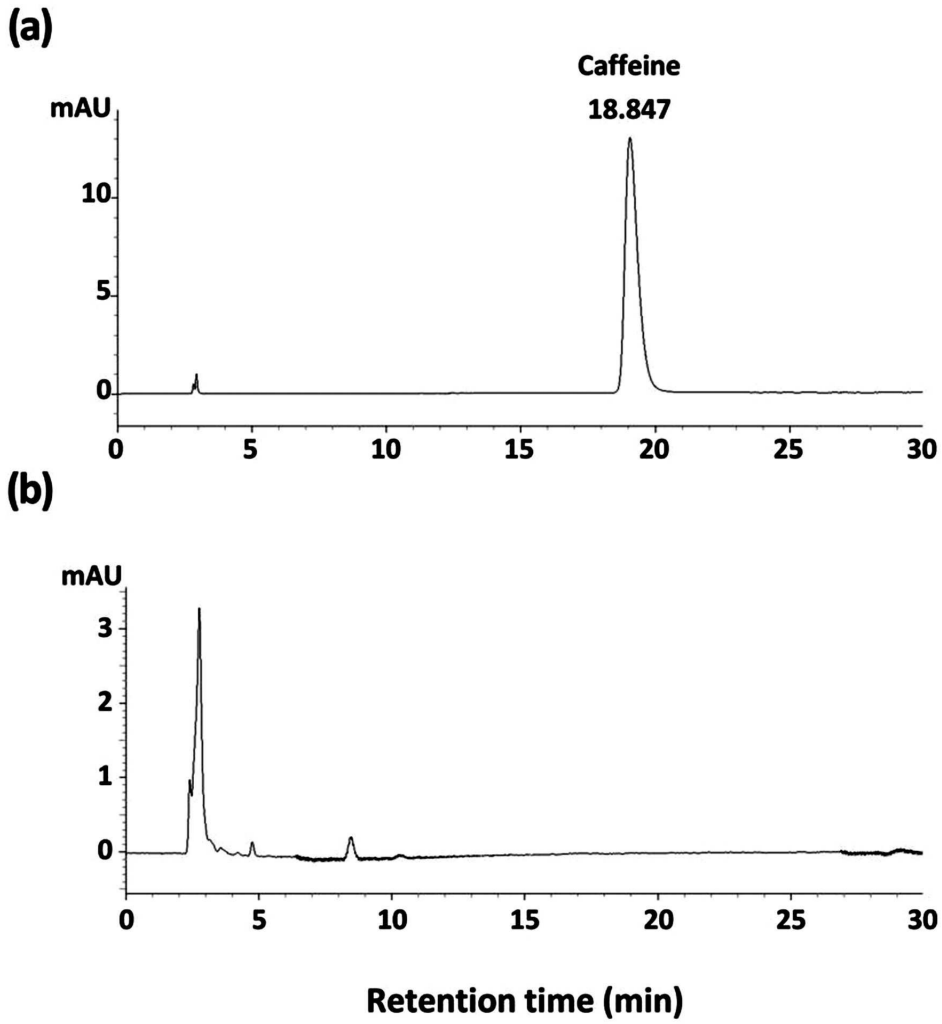
도면5


(a)
Vehicle
CF (25 mg/kg)
Vehicle
GC (1500 mg/kg)
Mean duration in 2 h (s)
300
200
100
0
**
**
**
**
Wake
NREMS
REMS
(b)
Number of bouts in 2 h
150
100
50
0
*
*
**
**
Wake
NREMS
REMS
(c)
Vehicle
CF (25 mg/kg)
Vehicle
GC (1500 mg/kg)
Power density of NREMS (%)
10
5
0
Delta activity (% of vehicle)
150
100
50
0
0
5
10
15
20
Frequency (Hz)

도면6


(a)
Vehicle
CF (25 mg/kg)
Wakefulness
Amount of each stage (min/2 h)
120
80
40
0
***
NREMS
90
60
30
0
(days)
0
1
7
14
21
1
BL
Treatment
WD
(b)
Vehicle
GC (1500 mg/kg)
Wakefulness
NREMS

도면7


(a)
Caffeine
18.847
mAU
10
5
0
0
5
10
15
20
25
30
(b)
mAU
3
2
1
0
0
5
10
15
20
25
30
Retention time (min)