



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월16일
(11) 등록번호 10-1735275
(24) 등록일자 2017년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/352 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/352 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-0174553
(22) 출원일자 2016년12월20일
심사청구일자 2016년12월20일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160081588 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
아주대학교산학협력단
경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
정이숙
경기도 용인시 기흥구 보정로114번길 19, 102동 302호
김태호
경기도 평택시 신창로31번길 12 (서정동)
정세영
서울특별시 동대문구 천장산로11길 17, 204동 1503호 (이문동, 이문삼성래미안아파트)
(74) 대리인
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 5 항

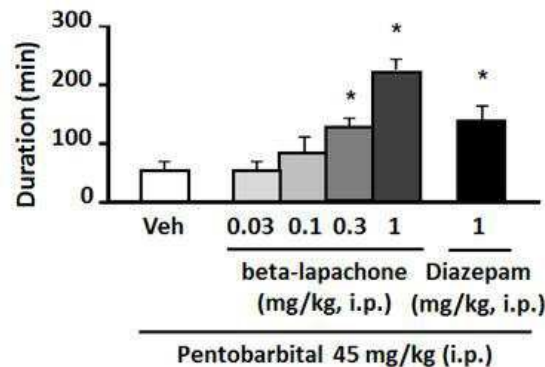
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 베타-라파존을 포함하는 수면 장애 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 베타-라파존(beta-lapachone)을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물에 관한 것으로, 상기 베타-라파존이 입면 시간을 단축시키고 수면 유지 시간을 증가시킬 수 있는 바, 상기 베타-라파존을 포함하는 조성물은 수면 장애를 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/30 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101501612 B1

KR1020140054527 A

US20090292011 A1

모네타 블로그- [작은 건강]단삼이란(2014. 01. 06.

<http://blog.moneta.co.kr/11sun11/7937534/9970549>)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1D1A1A01060069

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공학 개인기초연구지원사업

연구과제명 혈관성 치매 모델에서 FoxO3a에 의한 뇌-혈관장벽 손상기전 연구

기 여 율 1/2

주관기관 아주대학교

연구기간 2015.11.01 ~ 2018.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI16C0992

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 보건산업진흥원

연구사업명 연구중심병원 육성 R&D

연구과제명 수요자 요구 맞춤형 번역질환 임상중개연구 플랫폼 구축 및 확산[DEPEND Project]

기 여 율 1/2

주관기관 아주대학교병원

연구기간 2016.04.01 ~ 2017.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

베타-라파존(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 베타-라파존은 농도 의존적으로 입면 시간을 감소시키거나 수면 지속 시간을 증가시키는 것을 특징으로 하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 수면 장애는 불면증, 기면증, 수면 중 이상행동 및 과수면증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 베타-라파존은 약학 조성물 100 중량부에 대하여 0.01 내지 50 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

베타-라파존(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 베타-라파존을 포함하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수면이란 눈이 감긴 채 의식 활동이 쉬는 상태를 말하며 사람이 낮 동안 활동하면서 사용한 에너지를 보충하고 신체활동으로 인해 쌓인 피로를 회복하는 중요한 과정이다. 수면은 에너지와 피로 회복을 하는 시간일 뿐만 아니라 인간의 성장에 꼭 필요한 성장호르몬이 가장 많이 분비되는 시간이다. 우리 몸에서 뇌는 생명 유지를 위한 모든 생리적 기능을 총괄하는 곳으로 이 뇌가 적절한 활동의 균형을 유지하기 위해 반드시 휴식이 필요하며, 이러한 휴식은 대부분 수면 시간에 이루어진다.

[0003] 그러나 현대 생활의 소모적이고 바쁜 일상 속도, 인구의 고령화 등으로 수면 문제로 진단받고 치료받는 환자의 수는 최근 수년간 증가해왔으며 향후에도 지속적으로 증가할 것으로 예상된다. 2005년 국립 수면재단 조사에 의하면 활동하는 성인 10명 중 수면과 관련한 문제로 결근하거나 작업에 실수했다고 밝힌 바 있다.

[0004] 수면과 관련되어 발생한 장애는 직접적으로 건강을 해치는데, 최근의 연구들에 의하면 수면이 부족할 경우 당뇨병, 심장 질환, 비만에 걸릴 위험이 증가하게 된다. 2004년에 발간된 저널 'Sleep'의 연구에서는 평균적으로 밤에 5시간 이하로 수면을 취한 여성은 7시간 수면을 취한 여성에 비해 사망률이 유의하게 높았다.

[0005] 현재 수면 장애 중 불면을 치료하기 위해서 수면제, 정신 안정제, 스트레스 완화제 등의 투여가 일반적인 치료법으로 사용되고 있다. 그러나 이러한 약제들을 4주 이상 장기복용을 할 경우에는 의존성 및 약물 부작용의 문제점을 나타내며, 노인이나 임산부의 경우 상기와 같은 약물의 투여가 제한되기도 한다. 따라서 상기 약물 외에 부작용이 적고 수면 장애를 효과적으로 개선 내지 치료할 수 있는 천연 물질로 이루어진 약제 개발의 필요성이 대두되고 있다.

[0006] 한편, 베타-라파촌(beta-lapachone)은 라파초 트리(lapacho tree, Tabebuia acellandedae)로부터 얻어지는 천연 퀴논 물질로서, 이외에도 다양한 식물로부터 추출이 가능한 천연 물질이다. 현재까지의 연구들은 베타-라파촌이 항암 효과, 항염증 효과, 항진균 효과를 나타냄을 밝혔으나, 아직까지 수면 장애를 치료 내지 개선하는 효과에 대해서는 보고된 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 1. 일본공개특허 제 2003-525243 호.
(특허문헌 0002) 2. 한국등록특허 제 10-1495223 호(2015.02.13 등록).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 수면 장애를 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 수면 장애를 효과적으로 예방 또는 개선할 수 있는 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 베타-라파촌(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0011] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 베타-라파촌(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따르면, 베타-라파촌이 수면에 들어가는 시간을 감소시키고 수면을 지속하는 시간은 증가시킴으로써 수면 장애를 개선하는 효과를 나타낸 바, 이를 유효성분으로 함유하는 조성물은 천연물을 유효성분으로 포함하고 있어 부작용이 적으면서도 수면 장애를 효과적으로 예방, 치료 내지 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 하나의 실시예에서 베타-라파촌을 마우스에 복강 투여했을 때 입면 시간 단축 효과를 확인한 결과이다.

도 2는 도 1의 실시예에서 베타-라파촌을 마우스에 복강 투여했을 때 수면 유지 시간 증가 효과를 확인한 결과이다.

도 3은 도 1의 실시예에서 베타-라파촌을 마우스에 경구 투여했을 때 입면 시간 단축 효과를 확인한 결과이다.

도 4는 도 1의 실시예에서 베타-라파촌을 마우스에 경구 투여했을 때 수면 유지 시간 증가 효과를 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명의 발명자들은 수면장애를 효과적으로 치료할 수 있는 방법에 대해 연구하던 중, 베타-라파촌을 처리한 마우스에서 수면장애가 현저히 개선된 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0015] 따라서 본 발명은 베타-라파촌(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명에서 상기 "베타-라파촌"은 남미에서 주로 서식하는 라파초(Lapacho) 나무껍질에서 추출할 수 있는 천연 물질로, 고형 암세포들에서 합성량이 높은 NADP(H) 탈수소효소(퀴논)(NADP(H) dehydrogenase(quinone), NQO1)

이라는 효소에 의해 대사되어 상기 암세포를 손상시키거나 괴사시키는 효과가 있어 천연 항암제 성분으로 연구되고 있으며, 노화를 억제하여 수명을 연장할 수 있는 약제로서도 관심을 받고 있다.

- [0017] 상기 베타-라파존은 농도 의존적으로 입면 시간을 감소시키거나 수면 지속 시간을 증가시킬 수 있는 바, 베타-라파존을 포함하는 약학 조성물은 수면장애를 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0018] 이때, 상기 수면 장애는 불면증, 기면증, 수면 중 이상행동 및 과수면증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것일 수 있으나, 수면과 관련된 질환이면 이에 제한되지는 않는다.
- [0019] 본 발명에서 상기 "불면증"은 가장 대표적인 수면 장애 증상으로, 잠자리에 누워도 잠들기 어려운 입면 장애, 하룻밤 동안 잠을 깨는 횟수가 5회 이상인 수면유지 장애, 일찍 잠을 깨서 다시 잠들지 못하는 조기각성 장애로 구별될 수 있다.
- [0020] 본 발명에서 상기 "기면증"은 렘(REM) 수면의 비정상적인 발현으로 인한 수면 장애 질환으로, 주된 증상인 주간 과다 졸림증(excessive daytime sleepiness) 외에, 크게 웃거나 화를 내는 등 감정의 자극이 있을 때 몸의 힘이 갑자기 빠지는 허탈발작(cataplexy), 잠에 들거나 깰 때 머리는 깨어 있으나 몸을 움직일 수 없는 수면 마비(sleep paralysis), 잠에 들거나 잠에서 깰 때 꿈이 현실로 이행되어 보이는 입면환각(hypnagogic hallucination) 등이 동반되어 나타난다.
- [0021] 본 발명에서 상기 "수면 중 이상행동"은 하지불안증후군, 가위눌림, 악몽, 렘수면 장애, 수면 보행증(몽유병), 야경증 등과 같이 정상적인 경우 수면 중에 나타나지 않는 움직임이나 행동이 나타나는 증상으로, 특히 하지불안증후군은 다리에 나타나는 스멀거림이나 저림증 같은 불쾌한 감각으로 인해 다리를 움직이고 싶은 충동을 느끼며 때로는 충동을 참을 수 없어 수면 중에 다리를 떨거나 꿈틀거려야만 하는 증상이다.
- [0022] 본 발명에서 상기 "과수면증"은 렘(REM) 수면의 비정상적인 발현과는 상관없이, 밤 중 깊은 잠에 들지 못해 충분한 수면 시간을 취했음에도 낮에 계속 졸음이 몰려와 일상생활에 지장을 받을 정도의 상태를 일컫는 수면 장애이다. 기면증과 달리 잠에 빠지는 것을 본인이 인지하지 못하고 갑자기 잠이 드는 '수면발작' 증상은 나타나지 않는다.
- [0023] 한편, 상기 베타-라파존은 약학 조성물 100 중량부에 대하여 0.01 내지 50 중량부로 포함될 수 있는 바, 상기 수치범위를 넘어서 0.01 중량부 미만으로 포함되는 경우 베타-라파존의 수면 장애 개선 효과가 나타날 수 없고, 50 중량부를 초과하여 포함되는 경우에는 베타-라파존의 함량 증가량 대비 효과 증가량이 미미하고 제형의 안정성이 불안정해지므로 바람직하지 않다.
- [0024] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은, 상기 베타-라파존 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물의 투여로 수면 장애를 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는, 상기 베타-라파존 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물의 투여로 수면 장애의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 행위를 의미한다.
- [0025] 본 발명의 베타-라파존은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 이러한 염으로는 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다. 상기 유리산으로는 무기산과 유기산이 사용될 수 있으며, 무기산으로는 염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등이 사용될 수 있다. 상기 금속염으로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염이 있으며, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염이 유용하다.
- [0026] 본 발명의 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0027] 본 발명의 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상제하제는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형 제제는 상기 베타-라파존 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될

수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위캡슐, 마크로솔, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0028] 본 발명의 조성물의 적합한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있는 바, 상기 베타-라파촌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 바람직하게는 0.01 mg/kg 내지 500 mg/kg이며, 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0029] 더욱이, 본 발명은 베타-라파촌(beta-lapachone) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 수면 장애 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0030] 상기 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.

[0031] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전처에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0032] 상기 "식품첨가물공전"에 기재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산 칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고령색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다.

[0033] 이때, 건강기능식품 조성물을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 본 발명에 따른 베타-라파촌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있다.

[0035] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 당업계에 있어 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이며 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐이므로 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0037] <실시예 1>

[0038] 수면장애란 수면에 잘 들지 못하고, 총 수면 시간이 짧아지는 것을 의미하는 바, 베타-라파촌의 수면장애 개선 효과를 확인하기 위하여, 마우스들을 (주)오리엔트 바이오에서 구입하였다. 이후, 수면을 유도하기 30분 전 베타-라파촌(beta-lapachone; Sigma aldrich)을 마우스에 농도별로 각각 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg을 복강 또는 경구로 단회 투여하였고, 대조군 마우스에는 아무것도 투여하지 않았으며, 양성 대조군 마우스에는 일종의 진정제인 디아제팜(diazepam; 명인제약주식회사) 1 mg/kg을 복강 또는 경구 투여하였다. 상기와 같은 투여 30분 후에 수면을 유도하기 위해 시중에서 사용되는 신경안정제인 펜토바르비탈(pentobarbital; 한림제약주식회사)을 45 mg/kg만큼 마우스에 복강 투여하였다.

[0039] 이후, 수면 상태에 들어가는 시간과 총 수면시간을 측정하여 도 1, 2, 3 및 4에 나타내었다. 그 결과, 도 1(복강 투여군) 및 도 3(경구 투여군)을 참조하면, 아무것도 처리하지 않은 대조군은 수면에 들어가기까지 약 300초가 걸렸으나, 베타-라파촌을 복강 또는 경구로 단회 투여한 마우스의 경우 농도 의존적으로 수면 상태에 들어가는 시간이 단축되었다.

[0040] 또한, 도 2(복강 투여군) 및 도 4(경구 투여군)를 참조하면, 베타-라파촌을 복강 또는 경구로 단회 투여한 마우스는 농도 의존적으로 총 수면 시간이 증가하였으며, 특히 베타-라파촌이 0.3 mg/kg 이상으로 복강 투여될 때부터는 양성 대조군에서 디아제팜으로 유도된 효과와 유사하거나 더 우수한 효과를 나타내는 것을 볼 수 있었다.

[0041] 따라서 본 발명의 베타-라파촌을 포함한 조성물은 수면의 질을 효과적으로 개선시킬 수 있으며, 나아가 수면장

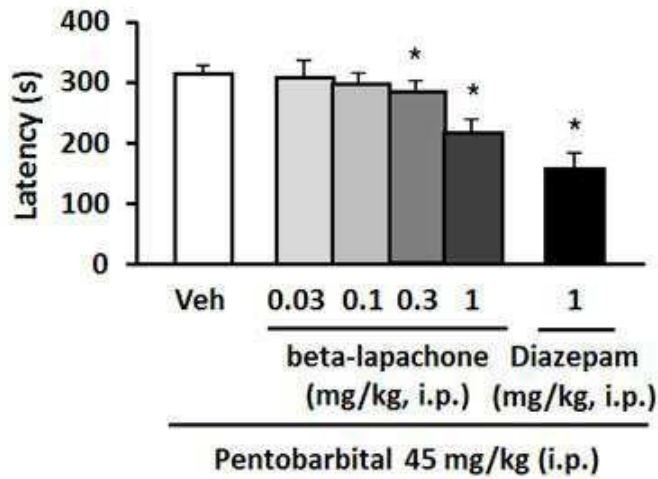
애를 치료할 가능성이 있다.

[0043]

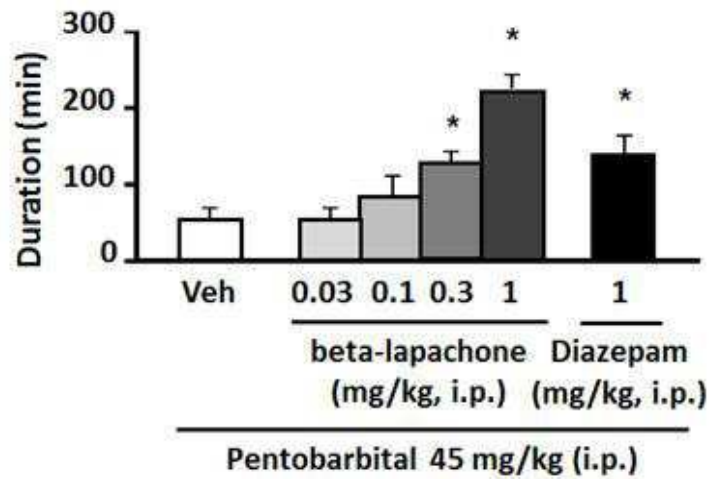
이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

도면

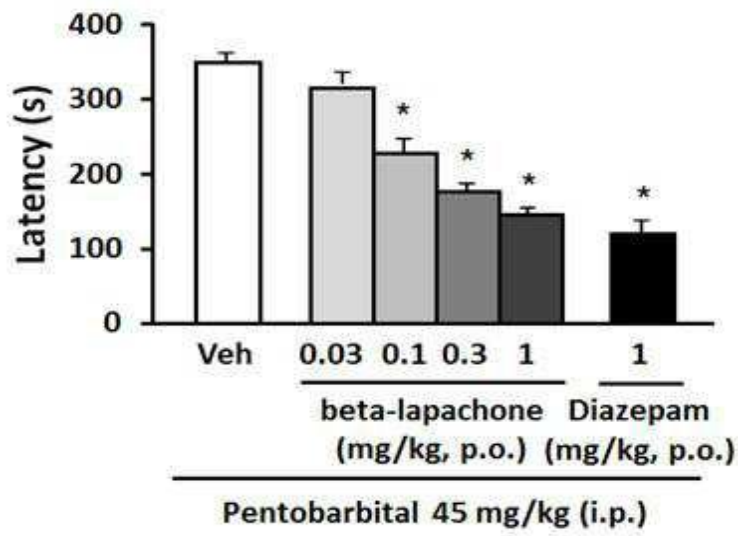
도면1



도면2



도면3



도면4

