



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0121912
(43) 공개일자 2016년10월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/39 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 36/505 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/39 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2015-0051766

(22) 출원일자 2015년04월13일

심사청구일자 2015년04월13일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

동아에스티 주식회사

서울특별시 동대문구 천호대로 64(용두동)

(72) 발명자

서홍석

서울특별시 용산구 한강대로 211, 101동 2804호
(한강로1가, 대우 월드마크 용산)

정진석

서울특별시 양천구 목동서로2길 22, 108동 204호
(목동, 한신청구아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **흑측 추출물 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물 혼합물을 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 흑측 추출물 또는 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물 혼합물을 유효성분으로 함유하는 고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 여러 구현예에 따르면, 본 발명의 흑측 추출물 또는 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물 혼합물은 ACE(안지오텐신 전환효소)를 저해함으로써 안지오텐신 전환효소의 작용으로 발생하는 혈압상승을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라, 인체에 대한 안전성이 높으므로 심혈관계 질환, 즉, 고혈압 또는 고혈압성 심장질환의 예방 및 치료용 의약품 또는 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 36/505 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

손미원

경기도 용인시 기흥구 금화로105번길 21 (상갈동)

권용삼

경기도 용인시 기흥구 금화로58번길 10, 408동
1501호 (상갈동, 금화마을)

이태호

경기도 용인시 기흥구 구갈로28번길 32, 103동
1001호 (구갈동, 동부아파트)

최상진

경기도 수원시 영통구 청명북로 33, 438동 1304호
(영통동, 청명마을삼성래미안아파트)

조영웅

경기도 수원시 영통구 영통로200번길 20, 104동
1002호 (망포동, 망포마을 현대1차 아이파크)

류자영

서울특별시 송파구 올림픽로4길 42, 26동 202호 (잠실동, 우성아파트)

김은진

서울특별시 강서구 공항대로75길 30, 103동 304호
(염창동, 삼성그린코아)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유효성분이 상기 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물일 때,

상기 흑측과 상기 현호색의 중량비(w/w)는 1:0.05 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유효성분이 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물일 때,

상기 흑측 추출물과 현호색 추출물의 중량비(w/w)는 1:0.05 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 유효성분이 (ii) 흑측과 현호색의 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물일 때,

상기 흑측과 현호색 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물의 중량비(w/w)가 1:5 인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압 또는 고혈압성 심장질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 추출물은 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것임을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 혈압상승을 야기하는 안지오텐신 전환효소(ACE)에 대해 36 내지 92% 효소활성 저해율(%)을 갖는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제, 붕해제, 결합제 및 활택제로 이루어진 군으로부

터 선택된 1종 이상의 첨가제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡슐제, 용액제, 현탁제, 또는 시럽제의 제형을 갖는 경구용 조성물인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 10

(i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 유효성분이 상기 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물일 때,

상기 흑측과 상기 현호색의 중량비(w/w)는 1:0.05 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 유효성분이 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물일 때,

상기 흑측 추출물과 현호색 추출물의 중량비(w/w)는 1:0.05 내지 1:20인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 유효성분이 (ii) 흑측과 현호색의 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물일 때,

상기 흑측과 현호색 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물의 중량비(w/w)가 1:5 인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압 또는 고혈압성 심장질환인 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 추출물은 각각 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것을 특징으로 하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 흑측 추출물 또는 흑측 추출물과 현호색 추출물 혼합물을 유효성분으로 함유하는 심혈관계 질환 예방

[0001]

또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 심혈관계 질환은 한국 성인의 사망원인 중 1위 다음으로 흔한 사망원인이며, 고혈압은 심혈관계질환의 주요 위험인자로서 뇌졸중, 심근경색증, 울혈성 심부전, 신장병, 말초혈관질환과 같은 치명적인 질환을 유발하는 질병이다.
- [0003] 고혈압은 뇌졸중 발생의 약 80%를 차지하는 허혈성 뇌졸중의 교정 가능한 위험 인자들 중 가장 중요하면서 잘 알려진 인자로 수축기 혈압은 115 mmHg 이상에서 20 mmHg 증가할 때마다, 그리고 이완기 혈압은 75 mmHg 이상에서 10 mmHg 증가할 때마다 뇌졸중의 발생률이 2배씩 증가한다. 또한, 고혈압은 심근경색, 심부전 및 뇌졸중의 발생과 밀접한 관계가 있으며, 수축기 혈압이 20 mmHg씩, 이완기 혈압이 10 mmHg씩 증가할 때마다 심혈관계질환의 발병률은 2배 증가한다고 알려져 있다.
- [0004] 고혈압 치료를 생활습관 개선과 약물 요법으로 구분할 수 있다. 생활습관을 교정하는 생활 요법에는 식염 제한, 비만한 체중감량, 음주 제한, 운동 요법, 금연, 과일 및 채소 섭취 증대, 콜레스테롤 및 포화지방산 섭취 제한 등이 있다. 생활 요법은 혈압을 강화시킬 뿐 아니라 강압제의 작용을 증강시키고 심혈관 질환이나 위험인자의 합병을 예방하는 효과도 있어 모든 환자를 대상으로 실시한다. 생활 습관 개선이 기본적 치료이지만 목표 혈압에 도달하지 못하는 경우가 많아 대부분 약물 요법과의 병행이 필요하다.
- [0005] 고혈압의 치료를 위해 현재 많은 항고혈압제가 개발되어 사용되고 있으며 작용기전과 작용점에 따라 이뇨제, 교감신경계 작용약물(α_1 -아드레날린성 길항제, β -아드레날린성 길항제), 혈관확장제, 칼슘 채널 길항제(calcium channel blockers), 안지오텐신 전환 효소(ACE, angiotensin converting enzyme) 저해제 등으로 분류된다(Mann, S.J., Neurogenic essential hypertension revisited: The case for increased clinical and research attention, American Journal of Hypertension, 16, pp.881-888, 2003; Escobales, N., Crespo, M.J., Oxidative-nitrosative stress in hypertension, Current Vascular Pharmacology, 3, pp.231-246, 2005).
- [0006] 그러나 여전히 부작용이 적으면서, 고혈압을 치료할 수 있는 새로운 약물이 요구되고 있는 실정이다.
- [0007] 한편, 현호색은 양귀비과의 들현호색과 그 밖의 동속식물의 덩이줄기로, 베르베린(Berberine)과 1-카나딘(1-Canadine), 프로토펜(Protopine), 1-테트라히드로코프티신(1-Tetrahydrocoptisine)을 함유하고, 혈과 기의 순환을 모두 용이하게 하는 약제로 혈이나 기가 막힌 증상에 동반되는 통증에 대하여 기와 혈의 순환을 용이하게 하여 진통(Analgesics), 진정(Sedatives), 진경(Antispasmodics)작용을 하며 위궤양억제 등의 약리작용을 가지고 있다.
- [0008] 따라서 현호색은 한방에서 정혈약, 진통약, 진경약으로서 지혈, 항궤양 등에 사용되며, 신경 자극으로 몸이 쭈시고 아프게 느껴지는 동통 즉, 복통, 요통, 위통, 두통 등에 처방되고 있다. 몸에 혈액 순환이 잘 이루어지지 못하여 생기는 월경불순이나 월경통에도 현호색이 처방되고 있다(김대근 외, 본초생약학, 신일상사, pp.274-275, 2005).
- [0009] 또한, 흑축(견우자)(黑丑, Pharbitidis Semen)은 나팔꽃(Pharbitis nil choisy)(메꽃과 convolvulaceae)의 씨를 말하는 것으로 한방과 민간에서 사하축수, 거적살충, 수종창만, 이변불통, 습열적체, 대변비결, 충적복통, 소종, 복부팽만, 변비 등에 사용하였다. 흑축에는 지방유 약 11% 및 수지성 배당체인 파비틴(pharbitin) 2%를 함유하고, 사하작용, 이뇨작용 및 살충작용을 가진다고 알려져 있다(대한약전 V 제2부 651). 또한 해수, 천식 및 변비 개선에 효과적이며, 피부의 불순물을 제거하는 마사지용 화장료 조성물로 사용되고 있다. 또한, 이뇨제-소변을 보지 못할 때 효과가 있다. 특히 고창 병에 쓰인다. 복수가 차고 몸에 부기가 있을 때 쓸 수 있다. 거담작용-가래, 기침, 천식 등에 효과를 나타낸다. 살충작용-회충, 촌충 등의 구제약으로 쓰이며 기생충에 의한 복통이나 혹은 그에 수반되어 여러 증세를 완화 시킬 목적으로 쓰인다.
- [0010] 그러나 현호색과 흑축의 고혈압 관련 질환과 관련하여 상기 문헌 어디에도 개시되거나 공개된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명이 해결하고자 하는 또 다른 과제는 (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명의 대표적인 일 측면에 따르면, (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0014] 본 발명의 대표적인 다른 측면에 따르면, (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0015] 본 발명의 여러 구현예에 따르면, 본 발명의 (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 ACE(안지오텐신 전환효소)를 저해함으로써 안지오텐신 전환효소의 작용으로 발생하는 혈압상승을 효과적으로 억제할 뿐만 아니라, 인체에 대한 안전성이 높으므로 심혈관계 질환, 즉, 고혈압 또는 고혈압성 심장질환의 예방 및 치료용 의약품 또는 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 이하, 본 발명에서 사용한 용어를 설명한다.
- [0017] 본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 심혈관 질환을 억제시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0018] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료" 및 "개선"은 본 발명의 조성물의 투여로 심혈관계 질환이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0019] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0020] 본 발명에서 사용되는 용어 "개체"는 본 발명의 조성물을 투여하여 심혈관 질환 또는 비만에 걸린 인간, 원숭이, 개, 염소, 돼지 또는 쥐 등 모든 동물을 의미한다.
- [0021] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜 또는 위험 비율로 심혈관 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 이는 개체의 비만의 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

- [0022] 이하에서, 본 발명의 여러 측면 및 다양한 구현예에 대해 더욱 구체적으로 살펴보도록 한다.
- [0023] 본 발명의 일 측면에 따르면, (i) 흑축 추출물 또는 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 유효성분으로 포함하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 개시된다.
- [0024] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분이 상기 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물인 경우, 상기 흑축과 상기 현호색의 중량비(w/w)는 특별히 이에 한정되지 않으나, 바람직하게는 1:0.05 내지 1:20이고, 상기 흑축과 상기 현호색의 중량비(w/w)가 1:0.1 내지 1:10이면 ACE 저해활성이 55%를 초과하는 유효한 효과를 갖기 때문에 더욱 바람직하다. 상기 1: 0.1 미만이거나, 1:10을 초과하는 경우에는 혈압상승 즉, 심혈관계 질환과 관계있는 ACE(안지오텐신 전환효소)에 대한 저해 효과가 ACE 저해활성이 52% 이하로 감소하는 문제가 발생한다.
- [0025] 또한, 상기 유효성분이 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물인 경우, 상기 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물인 경우, 상기 흑축 추출물과 현호색 추출물의 중량비(w/w)는 특별히 이에 한정되지 않으나, 바람직하게는 1:0.05 내지 1:20이고, 상기 흑축 추출물과 상기 현호색 추출물의 중량비(w/w)가 1:0.1 내지 1:10이면 ACE 저해활성이 55%를 초과하는 유효한 효과를 갖기 때문에 더욱 바람직하다. 상기 1: 0.1 미만이거나, 1:10을 초과하는 경우에는 혈압상승 즉, 심혈관계 질환과 관계있는 ACE(안지오텐신 전환효소)에 대한 저해 효과가 ACE 저해활성이 52% 이하로 감소하는 문제가 발생한다.
- [0026] 이때, 상기 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물은 상기 흑축과 상기 현호색을 혼합한 혼합물로부터 추출물을 수득한 것으로, 상기 흑축과 상기 현호색의 혼합물을 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것임을 특징으로 한다.
- [0027] 또한, 상기 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 상기 흑축으로부터 수득된 흑축 추출물과 상기 현호색으로부터 수득된 현호색의 추출물을 혼합한 것으로서, 상기 흑축 추출물과 현호색 추출물은 각각 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것임을 특징으로 한다.
- [0028] 상기 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 흑축과 현호색을 상기 중량비로 혼합하여 추출한 추출물 또는 각각의 추출물을 상기 중량비로 혼합하여 혼합한 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0029] 보다 구체적으로, 본 발명의 추출물은 하기와 같이 수득될 수 있다. 먼저, 본 발명의 흑축 또는 현호색 또는 흑축과 현호색의 혼합물을 각각 세척 및 건조한 후, 건조 생약 또는 분쇄기로 분쇄하여 분쇄 생약을 얻고, 분쇄 생약을 그라인더로 갈아 분말화한 다음 상기 건조 생약 또는 분쇄 생약 중의 약 1 내지 25 배, 바람직하게는 5 배 내지 15 배 분량의 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합용매, 바람직하게는 에탄올로 20 내지 100 ℃, 바람직하게는 45 내지 75 ℃의 추출온도에서 약 1 내지 100 시간 동안, 바람직하게는 65 내지 80 시간 동안 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출 또는 초음파 추출 등의 추출방법으로 1 회 내지 5 회 추출하여 감압여과하고 동결건조하여 수득될 수 있다.
- [0030] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 심혈관계 질환, 바람직하게는 고혈압 또는 고혈압성 심장질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물임을 특징으로 한다.
- [0031] 일반적으로 고혈압이란 안정 상태에서 수축기 혈압, 확장기 혈압 또는 평균 동맥압 등이 정상에 비해 지속적으로 높게 유지되는 상태를 말한다. 사람의 경우, 성인의 정상적인 수축기 혈압과 확장기 혈압은 각각 120 mmHg와 80 mmHg, 평균 동맥압은 100 mmHg 그리고 맥압은 40 mmHg 정도 된다. 그러나 사람마다 다소 차이가 있기 때문에 수축기 혈압이 140 mmHg 확장기 혈압이 90 mmHg 이하의 범위 내에 있으면 흔히 정상으로 간주한다. 따라서 고혈압이란 수축기 혈압이 140 mmHg 이상, 확장기 혈압이 90 mmHg 이상으로 지속적으로 유지될 때를 말한다.
- [0032] 고혈압성 심장질환은 혈압이 비정상적으로 상승된 상태로 유지되는 것으로 인해 발생하는 질병을 말한다. 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 관상 동맥 질환, 뇌혈관 질환, 말초혈관질환, 대동맥질환, 신장 기능장애, 심부전증 및 시력 장애가 포함된다. 상기 관상 동맥 질환의 예로는 협심증 및 심근 경색증을 들 수 있으며, 뇌혈관 질환의 예로는 중풍, 뇌출혈, 뇌경색을 들 수 있다. 이외에도 본 발명에 따른 약학적 조성물은 또한 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화증 및 천식, 만성폐질환 등의 합병증의 치료 또는 예방에 적용될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 약학적 조성물은 개별적으로 또는 다른 종류의 혈압 강하용 조성물과의 혼합하여 투여할 수 있다. 본

발명의 약학적 조성물은 단독으로 투여할 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 약제 입자를 기본으로 하여 선택된 약학적 담체와 함께 투여할 수 있다.

- [0034] 본 발명의 약학적 조성물은 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들면, 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구적인 투여방법으로는 이에 한정되지는 않으나, 피하 내, 정맥 내, 근육 내 또는 복강 내 투여할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 약학적 조성물의 경구투여를 위해서는 캡슐, 정제 및 산제와 같은 고체 형태 또는 엘릭시스 시럽 및 현탁제와 같은 액체 형태로 제형화 할 수 있다. 또한, 비경구적으로 투여하기 위해서는 무균적인 액체 형태로 제형화 할 수 있다.
- [0036] 캡슐은 유당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등과 같은 활성성분 및 분말화된 담체를 함유할 수 있다. 또한, 희석제를 사용하여 압착된 정제를 제조할 수 있다. 정제와 캡슐은 모두 서방성 생성물로서 제조하여 수 시간에 걸쳐 약제가 연속 방출되도록 할 수 있다. 압착된 정제는 당 피복 또는 필름 피복시킬 수 있다.
- [0037] 경구 투여용 액체 형태의 약학적 조성물은 환자의 기호를 증진시키기 위하여 색소 및 향료를 함유할 수 있다.
- [0038] 비경구 투여용 액체 형태의 약학적 조성물은 적합한 담체로서 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로즈(포도당) 및 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 수용성 활성 성분 염, 적합한 안정화제, 및 완충물질을 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 나트륨 비설파이트, 나트륨 설파이트 또는 아스코르브산과 같은 산화방지제가 포함된다. 또한, 상기 비경구 투여용 액체 형태의 약학적 조성물은 염화벤즈알코늄, 메틸-또는 프로필-파라벤, 및 클로로부탄올과 같은 보존제를 함유할 수 있다.
- [0039] 본 발명에 따른 심혈관계 질환용 약학적 조성물의 투여량은 연령, 건강정도, 체중, 질병 중증도, 치료횟수에 따라 조절될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 혈압 강하용 조성물의 1 일 투여량은 체중 1 kg당 약 1 내지 500 mg 이 바람직하다. 1회 이상 적용시 1 내지 500 mg/kg/일, 바람직하게는 50 내지 300 mg/kg/일이 되도록 투여할 수 있다.
- [0040] 또한, 본 발명의 (i) 흑축 추출물 또는 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 혈압을 강하시켜 심혈관계 질환, 즉, 고혈압 또는 고혈압성 심장질환을 예방하기 위한 목적으로 식품에 첨가될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 식품 조성물에 포함되는 (i) 흑축 추출물 또는 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제된 것이 바람직하나, 단순히 용매 추출법에 의해 수득된 추출물도 포함될 수 있다. (i) 흑축 추출물 또는 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 이에 한정되지는 않으나 각종 식품류, 육류, 음료수, 스낵류, 과자류, 면류, 껌류, 아이스크림류, 알콜 음료류, 티백차, 인스턴트차, 파립, 향료, 정제 및 캡슐 등이 있다.
- [0042] 본 발명의 (i) 흑축 추출물 또는 (ii) 흑축과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑축 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0043] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 당 일반적으로 약

1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0044] 상기 외에 본 발명의 (i) 흑측 추출물 또는 (ii) 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 또는 (iii) 흑측 추출물과 현호색 추출물의 혼합물은 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. 그 밖에 본 발명의 혼합 추출물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 혼합 추출물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0045] 이하에서 실시예 등을 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 하며, 다만 이하에 실시예 등에 의해 본 발명의 범위와 내용이 축소되거나 제한되어 해석될 수 없다. 또한, 이하의 실시예를 포함한 본 발명의 개시 내용에 기초한다면, 구체적으로 실험 결과가 제시되지 않은 본 발명을 통상의 기술자가 용이하게 실시할 수 있음은 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연하다.

[0046] **실시예 1 내지 21: 흑측과 현호색 혼합물의 추출물 제조.**

[0047] 경동시장의 한약재상에서 건조된 현호색(Corydalis Tuber)과 흑측(Pharbitis seed)을 구입하여 헹잡물을 제거한 뒤 사용하였다. 건조한 현호색과 흑측은 분쇄하였다. 상기 분쇄된 흑측과 현호색을 각각 표 1의 중량으로 혼합한 뒤 8배의 (v/w) 50 %의 에탄올 수용액을 가해 상온에서 48 시간 동안 냉침 후 여과하였다. 상기 여과액을 45-65 ℃에서 감압농축한 후, 동결건조시켜 흑측 및 현호색 혼합물의 추출 연조 엑스를 수득하였다.

표 1

흑측과 현호색 혼합 추출물

[0048]

구분	흑측(g)	현호색(g)	중량비(w/w)
실시예 1	20	20	1:1
실시예 2	20	40	1:2
실시예 3	20	60	1:3
실시예 4	20	80	1:4
실시예 5	20	100	1:5
실시예 6	20	120	1:6
실시예 7	20	140	1:7
실시예 8	20	160	1:8
실시예 9	20	180	1:9
실시예 10	20	200	1:10
실시예 11	20	400	1:20
실시예 12	40	20	2:1
실시예 13	60	20	3:1
실시예 14	80	20	4:1
실시예 15	100	20	5:1
실시예 16	120	20	6:1
실시예 17	140	20	7:1
실시예 18	160	20	8:1
실시예 19	180	20	9:1
실시예 20	200	20	10:1
실시예 21	400	20	20:1

[0049] **실시예 22: 흑측 추출물의 제조**

[0050] 상기 분쇄된 흑측 20 g을 사용한 점을 제외하고는 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 흑측 추출물을 수득하였다.

[0051] **비교예 1: 현호색 추출물의 제조**

[0052] 상기 분쇄된 현호색 20 g을 사용한 점을 제외하고는 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법을 사용하여 현호색 추출물을 수득하였다.

[0053] **실험예 1: ACE(안지오텐신 전환효소) 저해 확인**

[0054] 흑축 추출물, 현호색 추출물과 흑축 및 현호색의 혼합 추출물의 ACE 저해 효과는 쿠스만 등의 방법(Cushman D.W. et al., Biochem. Pharm., 20, pp 1637-1647, 1971)을 일부 변경한 ACE 측정 kit(Dojindo)를 이용해 *in vitro* cell free system으로 측정하였다. 시료군에는 시료, 완충액 및 효소를 첨가하여 측정하였으며, blank 1에는 시료 대신 탈이온수를, blank 2에는 시료 및 효소 대신 탈이온수를 첨가하여 측정하였다. 양성 대조군으로는 시판되고 있는 ACE 저해제인 에날라프릴[®] 10 mg(Enalapril Tablets 10 mg LGCI, 엘지생명과학)을 사용하였다.

[0055] 효소 활성 저해율의 계산은 하기 수학적 식 1로 계산하였다.

[0056] [수학적 식 1]

[0057]
$$\text{ACE inhibitory activity (inhibition rate \%)} = [(A_{\text{blank1}} - A_{\text{sample}}) / (A_{\text{blank1}} - A_{\text{blank2}})] \times 100$$

[0058] 그 결과, 하기 표 2에서 나타난 바와 같이 흑축 추출물 단독 처리에 의한 ACE 저해활성은 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 에서 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 처리시까지 농도 의존적으로 ACE 저해 활성이 증가하여 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 처리시 약 58 %의 ACE 저해활성을 나타내는 것을 확인하였다.

[0059] 현호색 추출물 단독 처리에 의해서는 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 에서 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 처리시까지 농도 의존적으로 ACE 저해 활성이 증가하여 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 처리시 약 63 %의 ACE 저해활성을 나타내는 것을 확인하였다. 흑축 및 현호색의 혼합 비율에 따른 ACE 저해활성을 비교하기 위해서 다양한 혼합 비율의 혼합 추출물을 처리하였다. 각 생약을 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 로 단독 처리하였을 경우 흑축 추출물은 약 37 %, 현호색 추출물은 약 46 %의 저해활성을 보였다.

[0060] 실시예 1 내지 21에서와 같이 각각의 생약을 1:0.05에서 1:20의 혼합비율로 혼합한 혼합물의 추출물을 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 로 처리하였을 경우 50-91 %의 저해활성을 보여 생약 단독 추출물 처리 대비 저해활성이 증가되었음을 확인하였다. 특히, 흑축 및 현호색의 1:5 혼합 추출물에서 약 91 %로 가장 큰 효과를 나타내는 것을 확인하였다(표 2).

[0061] 상기 흑축과 현호색 혼합물의 추출물에서 각각의 생약의 혼합비율이 ACE 저해활성에 미치는 영향을 확인한 결과, 상기 흑축과 현호색을 20:1(1:0.05) 및 1:20의 혼합비율로 혼합한 혼합물의 추출물을 제조하고, 이를 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 로 처리하였을 경우, 생약 단독 추출물 1 $\mu\text{g/ml}$ 처리한 거보다 저해활성은 우수하다는 것이 확인되어 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 조성물 및 심혈관계 질환예방 또는 개선용 건강식품 조성물로 사용할 수 있다. 다만, 상기 흑축과 현호색 혼합 추출물에서 각각의 생약의 혼합비율이 20:1 및 1:20인 경우 50% 내지 52%로 ACE 저해활성의 절반정도에 불과하므로, 이보다 최대 1.8 배 더 우수한 10:1 내지 1:10의 혼합비율로 혼합한 흑축과 현호색 혼합물의 추출물이 바람직하다.

[0062] 특히, 상기 흑축과 현호색 혼합물의 추출물에서 각각의 생약의 혼합비율(w/w)이 1:5인 경우에는 90% 이상의 ACE 저해활성을 가지므로, 상기 혼합비율(w/w)인 것이 가장 바람직하다. 아울러 상기 1:5 혼합비율 조건에서의 흑축과 현호색 혼합물의 추출물은 단독으로 사용한 10 배 농도의 흑축 추출액, 현호색 추출액보다 30 % 이상 우수할 뿐더러 에날라프릴보다도 13% 높은 ACE 저해활성을 갖는다.

[0063] 즉, 본 발명에 따른 흑축 및 현호색 혼합물의 추출물이 1:1의 혼합비율 조건으로 제조된 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 ACE 저해활성과, 생약을 단독으로 사용한 흑축 추출물 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (20.09 %)와 현호색 추출물 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (24.58 %)를 1:1로 합하여 계산된 ACE 저해활성보다 저해활성이 12 % 이상 더 우수하다는 것을 확인하였으므로 본 발명은 흑축 또는 현호색 추출물을 각각 사용한 것보다 현저히 우수한 효과를 갖는다는 것을 알 수 있다.

표 2

[0064]

시 료			ACE inhibitory activity (%)
혼합조성	혼합비율	농도 ($\mu\text{g/ml}$)	
흑추 + 현호색 혼합 추출액	20:1	1.0	50.01
	10:1	1.0	60.15
	9:1	1.0	58.34
	8:1	1.0	57.97
	7:1	1.0	59.36
	6:1	1.0	56.89
	5:1	1.0	68.03
	4:1	1.0	71.86
	3:1	1.0	73.75
	2:1	1.0	72.52
	1:1	1.0	66.47
	1:2	1.0	63.26
	1:3	1.0	64.70
	1:4	1.0	78.03
	1:5	1.0	90.55
	1:6	1.0	76.05
	1:7	1.0	71.64
	1:8	1.0	73.75
	1:9	1.0	78.75
	1:10	1.0	71.64
	1:20	1.0	52.34
흑추 추출액	-	0.5	20.09
		1.0	36.95
		3.0	44.77
		10.0	57.95
현호색 추출액	-	0.5	24.58
		1.0	45.61
		3.0	54.98
		10.0	62.95
에날라프릴		1.0	78.75