



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0126231
(43) 공개일자 2018년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/65 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 36/533 (2006.01) A61K 36/537 (2006.01)
A61K 36/63 (2006.01) A61K 36/725 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/65 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2017-0060981

(22) 출원일자 2017년05월17일

심사청구일자 2017년05월17일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

조성훈

서울특별시 동대문구 경희대로 23 한방병원 2층
신경정신과 외래 (회기동)

이화영

인천광역시 남구 석정로126번길 23, 103동 603호
(송의동, 한화 꿈에그린 아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 하나

전체 청구항 수 : 총 7 항

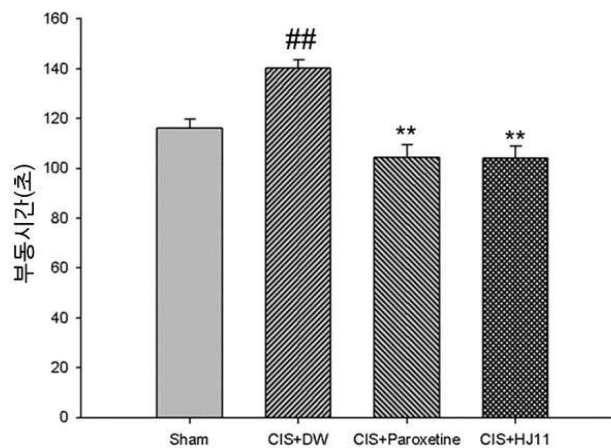
(54) 발명의 명칭 혼합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 보호용 조성물

(57) 요약

본 발명은 뇌신경 보호용 조성물에 관한 것으로, 백작약 추출물, 단삼 추출물, 및 익모초 추출물로 구성된 제1복합 추출물; 여정실 추출물, 산조인 추출물, 백수오 추출물, 및 향부자 추출물로 구성된 제2복합 추출물; 천궁 추출물, 울금 추출물, 및 감초 추출물로 구성된 제3복합 추출물; 시호 추출물; 및 청피 추출물;을 유효성분으로 포함하는 뇌신경 보호용 조성물이 제공된다.

대 표 도 - 도3

강제수영 검사



(52) CPC특허분류

A61K 36/533 (2013.01)
A61K 36/537 (2013.01)
A61K 36/63 (2013.01)
A61K 36/725 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/31 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

최혁재

서울특별시 강남구 선릉로 221, 207동 1204호 (도곡동, 도곡렉슬아파트)

김윤나

대전광역시 유성구 엑스포로 448, 102동 602호 (전민동, 엑스포아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2013R1A1A1063477
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	신진연구자지원
연구과제명	신약개발을 위한 별아교세포의 우울증 기전탐색연구
기 여 율	1/1
주관기관	경희대학교 산학협력단
연구기간	2013.11.01 ~ 2016.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

백작약 추출물, 단삼 추출물, 및 익모초 추출물로 구성된 제1복합 추출물;
 여정실 추출물, 산조인 추출물, 백수오 추출물, 및 향부자 추출물로 구성된 제2복합 추출물;
 천궁 추출물, 울금 추출물, 및 감초 추출물로 구성된 제3복합 추출물;
 시호 추출물; 및
 청피 추출물;을 유효성분으로 포함하는 뇌신경 보호용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 추출물은 물, C1 내지 C4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합 용매로 추출된 뇌신경 보호용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 제1복합 추출물 80 내지 120 중량부; 상기 제2복합 추출물 50 내지 70 중량부; 상기 제3복합 추출물 10 내지 30 중량부; 상기 시호 추출물 30 내지 50 중량부; 및 청피 추출물 5 내지 15 중량부;을 유효성분으로 포함하는 뇌신경 보호용 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,
 상기 스트레스성 질환은 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 및 불안장애(anxiety disorder)로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택된 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 7

제6항에 있어서,
 상기 스트레스성 질환은 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 및 불안장애(anxiety disorder)로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택된 스트레스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 혼합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 뇌신경 보호용 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 최근 고령화 사회에 접어들면서 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환과 같은 퇴행성 뇌질환(neurodegenerative disease)에 대한 우려가 급증하고 있으며, 과도한 경쟁 체제 아래 현대인의 마음이 병이라 불리는 우울증, 수면 장애 등의 스트레스성 질환(stress disease)에 대한 우려 또한 증가하고 있다.
- [0003] 보건복지부가 발표한 「2006년도 정신질환실태 역학조사」에 따르면, 2006년 1년간 한가지 이상의 정신질환 경험 인구비율인 '정신질환 일년 유병율'은 18세 이상 64세 이하의 성인 6명 중 1명인 17.1 %로 나타났다. 또한, 2006년 현재 평생 동안 한가지 이상의 정신질환 경험 인구비율인 '정신질환 평생 유병율'도 성인 3명 중 1명인 30 %로 나타났다.
- [0004] 아울러, 최근 과도한 학구열 또는 각종 스트레스로 인해 청소년 정신질환이 증가하는 추세를 감안한다면, 전체 인구의 유병률은 더욱 높다고 할 수 있다. 스트레스는 개인으로 하여금 적응에의 요구를 강요하는 신체적 또는 심리적인 압박 상태를 말하는 것으로, 일상에 만연되어 있는 요소로 유발되며 거의 모든 정신과적 질환과 의학적 질병의 발생에 기여한다.
- [0005] 그러나 이에 성공적으로 대처하지 못하고 스트레스로 인지되면 우울, 불안, 피로, 분노, 기분변화와 같은 심리 반응이 초래되고, 뇌파 중 α -파 감소, 혈압과 맥박수의 증가 등의 생리 반응을 초래하게 되는데 이러한 반응이 반복되면 우울증, 불안증, 수면 장애와 같은 질병이 야기되고 개인, 가족 그리고 사회적 손실을 초래하며, 개인의 삶의 질을 감소시키는 원인이 된다.
- [0006] 최근 스트레스와 우울증에 대한 연구들이 해마(hippocampus)를 중심으로 이루어지고 있는데, 스트레스 후에 해마가 위축되거나 해마 CA3 부위의 pyramidal neuron이 감소하는 등 형태학적 변화가 초래되었다. 뇌 영상연구에서도 우울증 혹은 외상후 스트레스장애 환자들에게서 해마의 용적이 감소되어 있음이 관찰되었으며, 해마의 위축과 신경세포의 소실은 우울증 혹은 외상후 스트레스장애의 정신병리와 관련이 있을 것으로 보고된 바 있다.
- [0007] 또한 항우울제들이 스트레스에 의해 유발되는 해마 신경세포의 형태학적 변화 혹은 신경세포의 소실을 역전시킬 것이라는 기대는 이들이 해마에서 BDNF(brain-derived neurotrophic factor)의 발현을 촉진시킨다는 사실이 알려지면서 증폭되고 있다. BDNF는 주로 뇌의 발달기에 신경세포의 분화나 생존에 관여한다고 알려져 있으며, 실제 항우울제 장기치치는 스트레스에 의해 유발된 신경세포돌기들의 위축을 회복시키는 것으로 밝혀지고 있다.
- [0008] 현재 우울증 관련 치료는 대체적으로 인지행동치료 (CBT), 대인관계 치료(IPT), 및 상담 치료와 같은 심리적 치료와 전기 자극을 이용한 전기 경련 치료, 항우울제 및 신경안정제 등을 이용한 약물치료 등으로 진행되고 있는 상황이며, 또한 주로 사용되고 있는 우울증 치료제는 주로 뇌세포 간의 정보 전달을 담당하는 '세로토닌'이나 '노르아드레날린'등의 작용을 활발하게 하여 증상을 개선시키고 있다.
- [0009] 이러한 제제들은 각각의 목적에 맞게 개발되어 판매되고 있는데, 세로토닌 또는 노르아드레날린 재흡수 억제 목적으로 하는 SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제약)인 '파록세틴', '셀트랄린'과 SNRI(세로토닌·노르아드레날린 재흡수 억제약)인 '밀라세프린', 및 전세대 제약인 '아미트립틸린', '아목사핀' 등이 있다.
- [0010] 그럼에도 불구하고 스트레스성 질환과 관련하여, 현재까지 근본적인 치료제는 전무할 뿐만 아니라, 병의 진행을 일시적으로 억제하는 치료제조차도 병세 악화에 따라 약효가 감소하고 다양한 부작용이 발생하여 한계점이 존재한다.
- [0011] 한편, 한의학에서 주로 사용하는 한약재들은 발병 원인 및 증상이 복합적으로 나타나는 만성, 난치성 질환의 예방 및 치료에 있어 멀티 타겟 기전에 의해 보다 근본적인 치료제로서의 가능성이 대두되고 있다.
- [0012] 또한, 이러한 한약재를 원료로 사용하는 치료제의 경우 화학 약품 사용에 따라 발생할 수 있는 다양한 부작용을 최소화할 수 있기 때문에, 현존하는 의약품 성분의 대체 소재로 주목 받고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 목적은 천연물 유래의 성분을 함유하여 부작용이 최소화될 뿐만 아니라 뇌신경 보호 효과 및 스트레스성 질환의 개선 효과가 우수한 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 천연물 유래의 성분을 포함하는 스트레스성 질환 개선용 건강기능식품을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 일 측면에 따르면, 백작약 추출물, 단삼 추출물, 및 익모초 추출물로 구성된 제1복합 추출물; 여정실 추출물, 산조인 추출물, 백수오 추출물, 및 향부자 추출물로 구성된 제2복합 추출물; 천궁 추출물, 울금 추출물, 및 감초 추출물로 구성된 제3복합 추출물; 시호 추출물; 및 청피 추출물;을 유효성분으로 포함하는 뇌 신경 보호용 조성물이 제공된다.

[0016] 일 실시예에 있어서, 상기 추출물은 물, C1 내지 C4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합 용매로 추출될 수 있다.

[0017] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 상기 제1복합 추출물 80 내지 120 중량부; 상기 제2복합 추출물 50 내지 70 중량부; 상기 제3복합 추출물 10 내지 30 중량부; 상기 시호 추출물 30 내지 50 중량부; 및 청피 추출물 5 내지 15 중량부;을 유효성분으로 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0019] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.

[0020] 일 실시예에 있어서, 상기 스트레스성 질환은 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 및 불안장애(anxiety disorder)로 이루어진 군으로부터 하나 이상 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명의 일 측면에 따르면, 약학적 조성물 또는 건강기능식품의 일 성분으로 천연 한약재를 사용함으로써 뇌 신경 보호 효과가 우수할 뿐만 아니라, 생체 안전성이 우수하고 체내 적용에 따른 부작용이 최소화될 수 있다.

[0022] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 동물실험 프로토콜을 도식화한 것이다.

도 2는 강제구속 및 약물(HJ11)투여에 따른 체중변화를 나타낸 것이다.

도 3은 강제수영 검사(FST)에서 약물(HJ11)투여에 따른 효과를 평가한 것이다.

도 4는 꼬리 매달기 검사(TST)에서 약물(HJ11)투여에 따른 효과를 평가한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0025] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0026] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세

서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다.

- [0027] 이하, 본 발명의 실시예를 상세히 기술하나, 하기 실시예에 의해 본 발명이 한정되지 아니함은 자명하다.
- [0028] 본 발명의 일 측면은 백작약 추출물, 단삼 추출물, 및 익모초 추출물로 구성된 제1복합 추출물; 여정실 추출물, 산조인 추출물, 백수오 추출물, 및 향부자 추출물로 구성된 제2복합 추출물; 천궁 추출물, 울금 추출물, 및 감초 추출물로 구성된 제3복합 추출물; 시호 추출물; 및 청피 추출물;을 유효성분으로 포함하는 뇌신경 보호용 조성물을 제공한다.
- [0029] 상기 “백작약(*Paeoniae Radix Alba*)”은 한방에서 미나리아재비과인 작약 뿌리를 말려서 사용하는 약재로 부족해진 간혈(肝血)을 자양(滋養)하는 효능인 양혈유간(養血柔肝), 음액(陰液)을 수렴하고 땀을 멎게 하는 효능인 염음수한(斂陰收汗), 속을 완화시키고 통증을 그치게 하는 효능인 완중지통(緩中止痛)의 효능이 알려진 바 있다. 또한 상기 백작약은 복통, 두통, 생리불순, 생리통, 팔다리의 경련과 통증 등 각종 통증에 대환 완화 효과가 있다고 알려진 바 있다.
- [0030] 상기 “단삼(*Salvia miltiorrhiza*)”은 꿀풀과에 속한 다년생 초본으로, 인삼과 형태가 유사하고 붉은 빛을 나타내어 명명되었다. 특히, 상기 단삼은 항암작용과 항균 및 항염증 작용, 심혈관계 질환에 대해 개선 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.
- [0031] 상기 “익모초(*Leonurussibiricus*)”는 꿀풀과(*Labiatae*)에 속하는 1년 또는 1년생 초본으로서, 한국 각지에 분포한다. 그 전초를 익모초라 지칭하며, 레오누린 (Leonurine), 스타키드린(stachydrine), 레오누리딘(leonuridine), 레오누리닌(leonurinine), 등의 알칼로이드(Alkaloid), 라우린산(lauric acid), 레놀렌산(linolenic acid), 올레산(oleic acid), 스테롤 (Sterol), 루틴(rutin) 등의 성분을 함유하는 것으로 알려지며, 예로부터 월경불순, 출산 출혈 등의 치료에 사용되어 왔다(정보섭외, 도해향약대사전, 영림사, pp848-849, 1998년).
- [0032] 상기 “여정실(*Ligustri Fructuse*)”은 물푸레나무과에 속한 제주광나무(*Ligustrum lucidum Aiton*)의 성숙한 과실을 건조한 것으로서 한방에서는 음의 기운을 보하는 효능이 있는 약재로서 약재로서 간과 신장의 음기를 충만히 하고 간과 신의 허약으로 인한 두통, 귀울림, 관절이나 허리가 아픈 증상, 뼈 속에 열이 있는 증상 등을 치료하는데 사용되어 왔다.
- [0033] 상기 “산조인(*Zizyphus spinosa Semen*)”은 갈매나무과(*Rhamnaceae*)에 속하는 땃대추나무(*Zizyphus jujuba MILL*)의 종인으로서, 베틀린(betulin), 베틀린산 등의 트리테르페노이드(tripenoid), 주주보시드(jujuboside) 등의 사포닌, 산조이닌(sanjoinine) A, B, D, E, F, G, I, K, 카베린(caaverine) 등의 알칼로이드 성분을 함유하는 것으로 알려져 있으며, 진정, 최면 작용, 진통, 항경련 작용 등의 활성이 있는 것으로 알려진 바 있다(정보섭 외, 도해향약대사전, 영림사, p296-298, 1998년).
- [0034] 상기 “백수오”는 적색 및 백색의 하수오(何首烏) 중 백색의 하수오를 일컫는 것으로, 박주가리과(*Asclepiadaceae*) 큰조롱(*Cynanchum wilfordii Hemsley*)이며 생약명은 백수오이다. 조롱, 새박풀, 해송애, 새조롱, 곱뿌리 등의 다른 이름으로 불리기도 하며 자양강장, 보혈(補血), 익정(益精), 소종(消腫)의 효능이 있는 것으로 알려져 있다.
- [0035] 상기 “향부자(*Cyperus rotundus*)”는 사초과(*Cyperaceae*)에 속하는 다년생 초본으로서 한국 남부 및 제주도에 자생하며, 피넨(pinene), 캄펜(campene), 1,8-시네올(cineol), 리모넨(limonene), 등의 정유 성분을 함유하며 진통작용, 항균작용이 알려진 바 있다.
- [0036] 상기 “천궁(*Cnidium officinale Makino*)”은 미나리과(*Umbelliferae*)에 속하는 다년생 초본으로 중국이 원산지로서 중국, 한국, 일본 등지에서 재배되고 있다. 한방에서는 그 뿌리줄기를 풍냉으로 인한 두통, 동통, 빈혈, 월경불순, 불임 등과 같은 부인과질환의 치료에 이용하고 있다(Lee et al., 2002). 천궁의 생리적 작용으로는 항산화(Lee et al., 2002) 및 소염·진통작용(Cho et al., 1996) 그리고 혈소판응집 억제 활성(Zhang L et al., 2009) 등이 보고된 바 있다.
- [0037] 상기 “울금(*Curcuma Radix*)”은 아시아 열대지역이 원산인 생강과의 다년생 초본식물로 강황(*Curcuma Longa L.*)의 뿌리에 속하며, 약재로 사용되는 뿌리줄기로 이루어져 있다. 노란색 색소인 커큐민(curcumin), 튜메론(turmerone) 및 디하이드로튜메론(dehydroturmerone)을 함유하고 있으며, 쓸개즙 분비 촉진효과, 이뇨효과, 해독효과(Kim et al., 1991), 항암효과(Shinde et al., 2007), 항염증효과(Connell and sutherland, 1969) 및 항

산화효과(Connell, 1970) 등이 알려진 바 있다.

- [0038] 상기 "감초(*Glycyrrhiza uralensis* Fischer)"는 국로(國老), 미초(美草), 밀감(蜜甘), 밀초(蜜草), 영통(靈通), 첨초(拈草)라고도 명칭되는 식물이다. 감초의 겉껍질은 적갈색이나 암갈색을 띠며 세로로 주름이 있고 때때로 피목, 짙은 및 비늘잎이 붙어 있으며, 특이한 냄새가 나고 맛이 달다. 한방에서는 모든 약의 독성을 조화시켜서 약효가 잘 나타나게 하며 장부의 한열과 사기를 다스리고 모든 혈액의 소통을 잘 시키며 근육과 뼈를 튼튼히 한다고 알려져 있다.
- [0039] 상기 "시호(*Bupleuri Radix*)"는 쌍떡잎 식물 산형화목 미나리과의 여러해살이 풀로 복시호 또는 뽕미나리라고도 한다. 뿌리에는 사포닌과 지방유 등이 함유되어 있어, 한방에서는 해열, 진통, 강장제나 호흡기, 소화기, 순환기 질환 치료 약제로 사용되고 있다.
- [0040] 상기 "청피(*CitriiUnshiu Immaturi Pericarpium*)"는 운향과(*Rutaceae*)에 속하는 귤나무인 *Citrusunshiu Markovich* 또는 *Citrusreticulata Blanco*의 덜 익은 열매껍질로서, 스트레스, 열구리가 걸리면서 통증이 있거나, 음식을 먹고 체한 경우, 가슴에 멍울 등이 생긴 경우, 학질 등에 사용되는 것으로 알려져 있다.
- [0041] 본 발명자들은 상기 한방 원료를 소정의 비율로 혼합하고 그 유효성분을 추출하여 혼합 생약 추출물을 제조하였으며, 수많은 임상의 결과를 토대로 스트레스성 질환, 특히 우울증에 대한 우수한 개선 효과를 확인하였다.
- [0042] 한편, 상기 추출물 공정에 있어서 용매의 종류는 특별히 한정되지 않으며, 필요에 따라 용매를 달리할 수 있다. 또한, 상기 추출은 상기 용매를 사용하여 냉침, 온침, 가열 등 당해 기술 분야의 통상적인 방법이 사용될 수 있다.
- [0043] 상기 추출물은 물, C1 내지 C4의 저급 알코올, 또는 이들의 혼합 용매로 추출될 수 있고, 바람직하게는 에탄올, 더 바람직하게는 70%의 에탄올을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0044] 상기 추출물 용매로 에탄올을 사용하는 경우, 안정성을 높일 수 있을 뿐만 아니라, 인체에 무해하기 때문에 식품이나 의약품의 조성물로 사용하기에 우수한 적합성을 나타낼 수 있으며, 안정성 확보를 위한 엄격한 공정 관리와 같은 비용 증가가 발생하지 않으므로 경제적 효과 역시 향상될 수 있다.
- [0045] 상기 조성물은 상기 제1복합 추출물 80 내지 120 중량부; 상기 제2복합 추출물 50 내지 70 중량부; 상기 제3복합 추출물 10 내지 30 중량부; 상기 시호 추출물 30 내지 50 중량부; 및 청피 추출물 5 내지 15 중량부;을 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [0046] 상기 뇌신경 보호용 조성물은 각 추출물의 상이한 유효성분으로 인해 혼합 비율에 따라 뇌신경 보호 효과가 현저히 달라질 수 있으며, 유효성분의 혼합 비율에 따라 신경 보호 효과가 적절하게 구현되지 않을 수 있으므로, 작업 환경 및 최종 산물의 품질을 고려하여 혼합비율을 적절하게 제어할 수 있다. 본 발명자들은 수천례의 임상의 결과를 토대로 상기 조성물의 최적의 조성비를 도출하였으며, 상기 범위 내에서 상기 조성물의 뇌신경 보호 효과가 극대화될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 다른 측면은 상기 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0048] 상기 "스트레스성 질환(stress disease)"은 스트레스로 통용되는 내외부 자극에 의해 자율신경계와 신경내분비계의 기능에 변화가 발생하고, 이러한 변화의 정도가 허용치를 초과하거나 장기간 지속되는 경우 발병할 수 있는 질환을 의미한다. 상기 스트레스성 질환은 신경 손상에 의해 유발되는 정신적 질환이면 않으며, 예컨대 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 또는 불안장애(anxiety disorder)일 수 있다.
- [0049] 최근 연구결과에 따르면, 스트레스성 질환도 퇴행성 뇌질환과 유사하게 뇌신경 세포 손상에 의해 발병할 수 있으며, 상기 뇌신경 보호용 조성물은 우수한 뇌신경 세포 보호 효과로 인해 스트레스성 질환에 대한 예방 또는 치료 용도로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [0050] 상기 "예방"은 동물의 병리학적 세포의 발생 또는 세포의 손상, 소실의 정도의 감소를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 병리학적 세포의 발생 또는 신경세포의 사멸이나 손실 등에 의한 스트레스성 질환의 발병 가능성이 감소하는 현상을 의미할 수 있다.
- [0051] 상기 "치료"는 스트레스성 질환의 하나 이상의 증상을 개선하거나, 증상의 진행을 저지하는 것을 의미하며, 통상적으로 사용되는 치료의 의미를 포괄할 수 있다.

- [0052] 상기 조성물은 통상적인 약학적 조성물의 조제에 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0053] 상기 담체, 부형제 및 희석제는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 또한, 상기 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화 하여 사용할 수 있다.
- [0055] 상기 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 상기 뇌신경 보호용 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예컨대, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 또는 젤라틴 등을 혼합하여 조제할 수 있다. 상기 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제가 사용될 수도 있다.
- [0056] 상기 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용될 수 있으며, 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0057] 상기 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 사용될 수 있다. 상기 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르가 사용될 수 있다. 상기 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로글, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴이 사용될 수 있다.
- [0058] 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 유효한 양이 대상체에 투여될 수 있다. 상기 “약제학적으로 유효한 양”은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0059] 상기 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 바람직하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 다른 측면은 상기 조성물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0061] 상기 식품은 육류, 스낵류, 낙농제품, 음료수 등을 예시할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 통상적인 건강기능식품을 모두 포함하는 개념으로 이해될 수 있다.
- [0062] 상기 건강기능식품은 건강기능식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, 상기 기능성은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미할 수 있다.
- [0063] 상기 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 식품 첨가물은 다른 규정이 없는 한 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 적합성 여부를 판단할 수 있다. 상기 식품 첨가물 공전에 기재된 품목은 예컨대 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류를 들 수 있다.
- [0064] 상기 건강기능식품은 스트레스성 질환 개선을 위한 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있으며, 예컨대, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성 보조 식품, 식품 첨가제 등에 사용될 수 있다.
- [0065] 상기 건강기능식품은 스트레스성 질환 개선을 목적으로 전체 중량 대비 1.0 내지 10.0 중량%의 상기 뇌신경 보호용 조성물을 포함할 수 있다. 상기 상기 뇌신경 보호용 조성물의 함량이 1.0 중량% 미만이면 스트레스성 질환 개선 효과가 충분히 구현되지 않을 수 있고 10.0 중량% 초과이면 제품 본연의 품질이 구현되지 않거나 비용 효율이 저하될 수 있다.
- [0066] 또한, 상기 건강기능식품은 스트레스성 질환 개선을 목적으로 정제, 과립, 분말, 캡셀, 액상의 용액 및 환으로

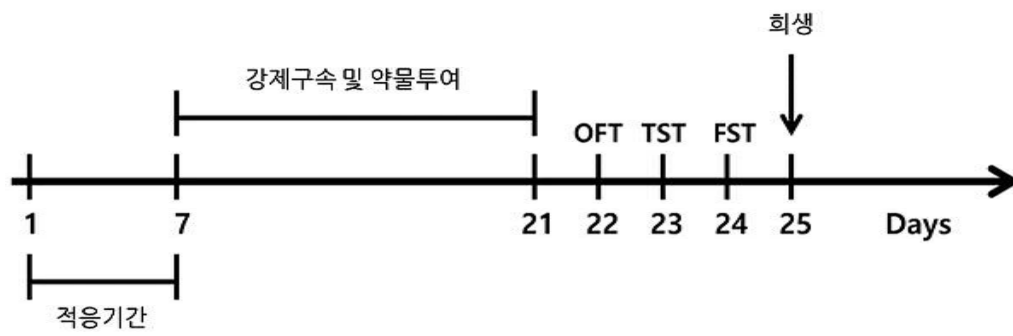
이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 제형으로 제조 및 가공될 수 있다.

- [0067] 구체적으로 상기 정제 형태의 건강기능식품은 상기 뇌신경 보호용 조성물, 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와의 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축 성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수 있으며, 필요에 따라 적당한 제피제로 제피할 수도 있다.
- [0068] 상기 캡셀 형태의 건강기능식품 중 경질캡셀제는 통상의 경질캡셀에 상기 뇌신경 보호용 조성물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질캡셀제는 상기 뇌신경 보호용 조성물, 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물을 젤라틴 등 캡셀기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 솔비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.
- [0069] 상기 환 형태의 건강기능식품은 상기 뇌신경 보호용 조성물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다.
- [0070] 상기 과립형태의 건강기능식품은 상기 뇌신경 보호용 조성물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.
- [0071] 또한, 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함할 수 있다.
- [0072] 이하, 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 실시예에 관하여 상세히 서술하나, 하기 실시예에 의해 본 발명이 제한되지 아니함은 자명하다.
- [0073] **제조예 : 혼합 생약 추출물의 제조**
- [0074] 본 발명의 뇌신경 보호용 조성물의 신경 보호 활성을 검증하고자 혼합 추출물을 제조하였다.
- [0075] 백작약, 단삼, 익모초 각 10g, 여정실, 산조인, 백수오, 향부자 각 6g, 시호 4g, 천궁, 울금, 감초 각 2g, 청피 1g이 혼합된 생약 원료를 증류수 650mL에 넣고, 추출기(Fine Therm, Global lab, Korea)를 이용하여 100℃에서 2시간동안 추출하고, 액화된 증류액 약200mL를 수득하였다.
- [0076] 증류액 100mL당 0.9g의 염화나트륨을 넣고 완전히 용해시켰다. 클린 벤치에서 0.22 μ m 무균 필터(Millex-GV syringe filter, SLGV033RS)로 여과한 후 멸균된 바이알 용기에 10mL씩 담아 밀봉하였다. 고압증기멸균기(Autoclave sterilizer S900, Delta medical Co. Ltd, Korea)로 121℃에서 20분간 멸균하였다.
- [0077] 백색 광원 1,000룩스의 밝기에서 약침액 내 불용성 이물의 유무를 확인하였다.
- [0078] **실험예 1 : 동물 모델 제작 및 체중 변화 측정**
- [0079] 7 주령의 C57BL/6 수컷 마우스를 오리엔트바이오 주식회사(경기도 성남시 중원구 상대원동 143-1번지)에서 공급받아 동물 사육실(경희의료원)에서 1 주일 이상 사육하고 적응시켰다. 물과 사료는 자유롭게 섭취할 수 있게 하였고, 온도($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$), 습도($55 \pm 10\%$) 및 명암 기는 12시간 간격으로 자동조절 되도록 하였다. 각 실험에 1 군당 10 내지 12 마리의 마우스를 사용하였다.
- [0080] 스트레스 또는 우울증에 대한 효과를 확인하기 위하여, 사지를 강제구속 시킴으로써 스트레스를 유발시킨 동물 모델을 제작하였다.
- [0081] 구체적으로, 실험동물을 제어장치(restrainer)에 넣은 후, 사지를 움직이지 못하도록 2시간 동안 강제구속(restraint stress)시켜 스트레스 동물모델을 제작하였으며(도 1). 실험이 진행되는 동안 동물의 체중 변화를 동시에 측정하였다(도 2).
- [0082] HT7, SP6, GV20의 각 혈위에 제조예의 시료 또는 증류수 20 μ L를 주입하거나 항우울제인 파록세틴(10 mg/kg)을 경구 투여하였다.
- [0083] 실험 결과, 강제 구속되어 스트레스가 유발된 동물 모델에 있어서, 제조예의 시료를 투여한 경우 체중의 감소가 상대적으로 적게 관찰되었으며 건강 상태가 양호하게 유지되고 있는 것으로 확인되었다.
- [0084] **실험예 2 : 강제수영 검사(Forced swim test)**
- [0085] 마우스 강제수영 검사를 통해 혼합 생약 추출물(제조예)의 뇌신경 보호 효과를 확인하였다.

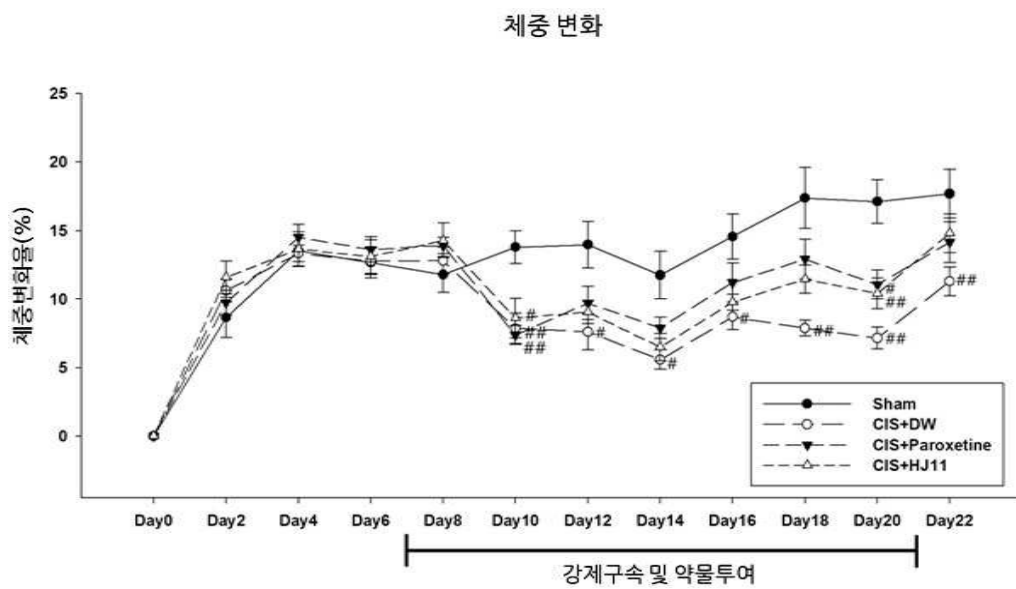
- [0086] 구체적으로, 지름 20 cm, 깊이 35 cm의 실린더에 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 물을 20cm 채워서 마우스의 꼬리가 실린더 바닥에 닿지 않게 하였다. 마우스에 제조예의 시료 1, 10 및 100 mg/kg 또는 대조군인 증류수를 각각 투여하고 1시간 후 마우스를 실린더에 넣은 후, 6분 동안 디지털카메라를 사용하여 녹화하였다.
- [0087] 강제수영을 하는 마우스는 활동과 부동자세(Immobility time)를 교대로 보이는데, 항우울제는 용량 의존적으로 부동자세를 보이는 시간(부동시간)을 감소시키므로, 부동시간을 측정함으로써 항우울 활성을 확인하였다.
- [0088] 기록된 동영상에서 초기 2분을 제외한 나머지 4분 동안 마우스가 머리만 수면 위로 내어 놓고 움직임 없이 가만히 있는 시간을 측정하였다(도 3).
- [0089] 실험 결과, 강제 구속되어 스트레스가 유발된 동물 모델에 있어서, 제조예의 시료를 투여한 경우 부동시간이 상대적으로 감소하였으며, 특히 항우울제로 사용된 파록세틴(paroxetine)과 비교하여 동등한 수준의 부동시간 감소 효과를 나타내었다.
- [0090] **실험예 3 : 꼬리 매달기 검사(Tail suspension Test; TST)**
- [0091] 마우스 꼬리 매달기 검사를 통해 혼합 생약 추출물(제조예)의 뇌신경 보호 효과를 확인하였다.
- [0092] 높이 45cm의 모서리에 접착력이 강한 테이프를 마우스 꼬리 끝 1 내지 2 cm에 붙여서 마우스를 매달아 부동시간 측정하였다.
- [0093] 마우스에 제조예의 시료를 HT7, SP6, 그리고 GV20부위에 투여하고, 1시간 후 마우스를 매달아 6분 동안 디지털 카메라를 사용하여 기록하였으며, 기록된 동영상에서 6분 동안 마우스가 움직임 없이 가만히 있는 시간(부동시간)을 측정하였다(도 4).
- [0094] HT7, SP6, GV20의 각 혈위에 제조예의 시료 또는 증류수 20 μL 를 주입하거나 항우울제인 파록세틴(10 mg/kg)을 경구 투여하였다.
- [0095] 실험 결과, 강제 구속되어 스트레스가 유발된 동물 모델에 있어서, 제조예의 시료를 투여한 경우 부동시간이 감소하였으며, 특히 항우울제로 사용된 파록세틴(paroxetine)과 비교하여 더 높은 수준의 부동시간 감소 효과를 나타내었다.
- [0096] 상기 제조예의 혼합 생약 추출물은 행동실험에서 부동시간(immobility time)을 현저히 감소시키고, 글루탐산 신경계에 작용하여 유의적인 항우울 효과를 나타내며, 기존 우울증 치료제에 비하여 신속한 항우울 효과를 나타내므로, 스트레스성 질환의 개선 또는 치료의 용도로서 사용될 수 있다.
- [0097] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0098] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

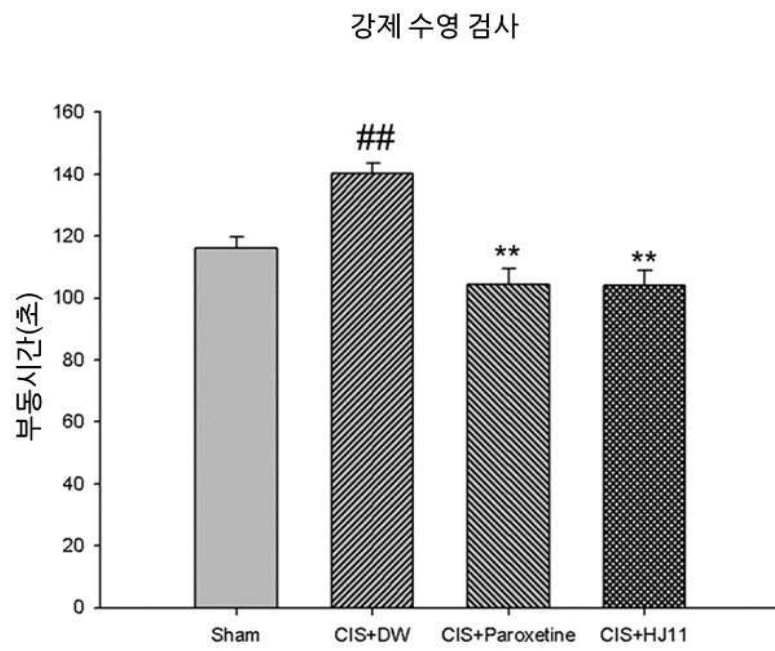
도면1



도면2



도면3



도면4

