



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0095695
(43) 공개일자 2016년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/69 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/69 (2013.01)
A23L 1/3002 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0016838
(22) 출원일자 2015년02월03일
심사청구일자 2015년02월03일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
맹성호
서울특별시 서초구 서초중앙로 200 16동 705호 (서초동, 삼풍아파트)
신주연
경기도 안산시 단원구 신촌6길 40 302호 (초지동, 양원빌라)
박현우
서울 용산구 한강대로26, 102-2509호(한강로3가, 한강대우트럼프월드3차)
(74) 대리인
김순웅

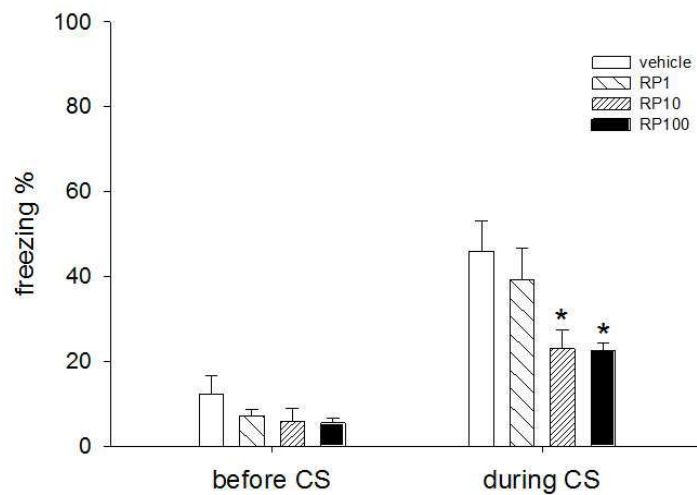
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 원지 추출물은 공포기억의 획득을 억제하며, 소거된 공포기억의 재설립 및 재생을 억제함으로써, 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료를 위한 의약품 및 기능성 식품에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



명세서

청구범위

청구항 1

원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 원지 추출물은 에탄올로 추출한 것을 특징으로 하는, 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 공포기억의 재설립 및 재생을 억제하는 것을 특징으로 하는, 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 원지(*Polygala tenuifolia Willd*)는 쥐손이풀목 원지과의 여러해살이 풀로서, 뿌리를 말려서 사용하며, 맵고 쓴 맛을 가지고 있다. 원지는 그 처리방법에 따라 원지통(遠志筒), 원지육(遠志肉) 및 원지곤(遠志棍)으로 나눈다. 즉, 3~4년 된 것을 봄과 가을에 채취하여 바깥 껍질이 쪼글쪼글해질 때까지 말리고 그대로 목심을 꺼낸 것을 원지통(遠志筒)이라 하고, 이를 가로로 자르고 목심을 꺼낸 것은 원지육(遠志肉)이라 하며, 너무 가늘어서 목심을 제거하지 못하고 그대로 말린 것을 원지곤(遠志棍)이라 한다.

[0003] 원지는 높이 약 30cm로 뿌리는 굵고 길며 끝에서 몇 개의 원줄기가 무더기로 나오고 거의 털이 없다. 잎은 어긋나고 줄 모양이며 길이 1.5~3cm이고 잎자루가 없다. 꽃은 7~8월에 자줏빛으로 피고 총상꽃차례에 드문드문 달린다. 꽃받침조각은 5개이고 뒤쪽과 밑의 것 2개는 줄 모양이며 양쪽 2개는 꽃잎같이 생기고 막질(膜質)이다.

[0004] 꽃잎은 윗부분이 벌어지고 밑부분이 붙어 있으며 끝이 술처럼 잘게 갈라진다. 열매는 납작하고 2개로 갈라지며 종자에는 털이 뽁뽁이 난다. 한방에서는 뿌리를 원지라고 하며 거담제·강장제·강정제로 쓴다. 한국의 중부 이북과 중국 북부에 분포한다.

[0005] 한편, 외상 후 스트레스 장애(PTSD, Post-traumatic Stress Disorder)는 사람이 전쟁, 고문, 자연재해, 사고 등의 심각한 사건을 경험한 후 그 사건에 공포감을 느끼고 사건 후에도 계속적인 재경험을 통해 고통을 느끼며 거기서 벗어나기 위해 에너지를 소비하게 되는 질환으로, 정상적인 사회 생활에 부정적인 영향을 끼치게 된다.

[0006] 외상 후 스트레스 장애는 충격적인 사건 자체가 일차적인 원인이지만 충격적인 사건을 경험한 모두가 이 질환을 경험하는 것은 아니다. 일반인 중 60%의 남자와 50%의 여자가 상당히 의미 있는 사건을 경험하지만 실제 이 질환의 평생 유병율은 6.7% 정도로 알려져 있으며, 사건 경험 전의 심리적, 생물학적 사전 요인이 질환 발생에 관여하는 것으로 추정된다.

[0007] 질환 발생과 연관된 위험인자는 어렸을 때 경험한 심리적 상처의 존재, 성격 장애나 문제, 부적절한 가족, 동료의 정서적 지원, 여성, 정신과 질환에 취약한 유전적 특성, 최근에 스트레스 많은 삶으로 변화 및 과도한 음주

등이 있다. 이 밖에 심리학적 원인은 어렸을 때 심리적인 충격과 관련하여 해결되지 않은 심리적인 갈등들이 현재의 사건과 맞물려 다시 일깨워지는 것으로 보는 정신분석적 모델과, 조건화된 자극이 지속적으로 공포 반응을 일으켜서 그 자극을 피하려는 행동이 문제를 일으키는 것으로 보는 인지행동적 모델로 설명하고 있다.

[0008] 생물학적 요인으로는 신경전달 물질인 도파민, 노르에피네프린, 벤조디아제핀 수용체 그리고 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능 등이 연관이 있는 것으로 보고되고 있다.

[0009] PTSD와 깊은 연관이 있는 공포 감정은 위험한 환경을 미리 회피하도록 발달된 감정적 방어기제(emotional trait)로 교감신경계와 시상하부-뇌하수체-부신피질 (HPA; hypothalamus-pituitary-adrenal axis)의 활성이 동반되는 대표적인 스트레스 반응이며, 내제적 공포(innate fear)와 학습된 공포(acquired fear)로 구분된다. 내제적 공포는 비조건적 공포로서 극심한 고통에 대하여 공포를 느끼듯 선천적, 유전적으로 공포에 대한 대상이 이미 결정되어 있는 반면, 학습된 공포는 내제적 공포가 유발된 주변환경이나 상황을 새롭게 인식함으로써 향후 유사한 상황에 직면했을 때 위험으로부터 회피할 수 있도록 대비하기 위한 기제로서, 내제적 공포에 직접 노출되지 않아도 노출 당시를 연상시키는 환경이나 상황만으로도 학습된 공포가 유발된다. 이전에는 중립적인(neutral)자극들로 인하여 공포기억으로 학습된 위험신호들은 뇌의 연합각각피질(sensory association cortex)에 장기기억(long-term memory)으로 저장되며 이후 유사한 신호가 감지되면 작업기억(working memory)으로 정보가 전달되어 공포반응이 실행(execute)되며 편도체를 통해 생리적 변화가 유발됨과 동시에 잠재적 위협으로 회피반응이 일어난다. 그러나 대부분의 경우 학습된 위험신호들은 실제적인 위험을 동반하지 않으며 시간이 지날수록 이러한 위험신호에 의해 유발되는 공포반응은 점차 감소하여 어느 순간엔 더 이상 공포를 느끼지 않게 된다. 그러나 극도의 스트레스에 노출되거나 외상성 스트레스를 반복적으로 경험한 경우 또는 유전적 요인에 의하여 공포기억의 소거(extinction)가 잘 이루어지지 않게 되면 소리단서가 유발하는 공포반응이 점차 강화될 수 있으며 이러한 상태가 지속되어 일상적인 생활이 어려울 때 이를 PTSD라 한다. 이는 학습된 공포가 지나치게 강하게 형성되어 있거나 공포가 유발되는 역치가 지나치게 낮아져 있는 상태로 판단된다(Sartory, Cwik et al. 2013).

[0010] 공포기억은 파블로프의 조건화(Pavlovian conditioning) 과정을 통해 형성되는 것으로 알려져 있다. 즉 먹이(비조건적 자극)를 줄 때 종소리 (조건적 자극)를 들려줌으로써 이후에 종소리만으로도 침을 흘리는(비조건적 반응) 학습이 일어나듯 고통스러운 자극이 가해졌을 때는 주변환경의 감각적 신호가 기억으로 저장되어 있다가 이러한 신호에 재노출 되었을 때 경각심을 가지고 회피할 수 있기 위하여 공포기억이 만들어진다. 실험적으로는 조건화 공포 패러다임(fear conditioning paradigm)이 많이 사용되는데 특정공간에 동물을 넣어 놓고 전기쇼크에 의한 고통을 가하면서 특정 소리를 들려주면 이후 이전의 맥락이나 소리단서에 재노출 되었을 때의 공포반응을 측정하는 방법이다. 조건적 공포 패러다임에서 전기쇼크와 맥락(context) 또는 소리단서(auditory cue)에 대한 기억이 형성되는 과정을 획득(acquisition)이라 하며 일반적인 학습과정과 동일하게 단백질합성을 통해 기억의 응고(consolidation)가 일어난다. 이후 감각기관을 통해 위험신호가 감지되면 저장되어 있던 기억이 작업기억으로 호출(회상; recall)되며, 반응을 실행하고 나면 새로운 상황에 대한 정보가 추가되면서 기억의 재응고(reconsolidation)가 일어난다. 전기쇼크 없이 소리단서만 반복적으로 주어지면 동물은 소리단서 더 이상 위협을 예지하지 않음을 인식하게 되고 점차 소리단서 대한 공포반응이 감소 되는데 이 과정을 기억의 소거(extinction)라 한다. 한편 일단 소거된 공포기억은 쉽게 되살아날 수 있는데 무조건적 자극(전기쇼크 등의 공포자극)에 재노출되어 공포가 되살아나는 것을 재설립(reinstatement)라 하고, 공포기억을 소거시킨 장소가 아닌 새로운 맥락에서 소리단서에 노출되었을 때 공포기억이 되살아나는 것을 재생(renewal)이라 한다.

[0011] 현재까지 PTSD 증상을 완화시키기 위한 치료법으로 약물치료와 비약물치료인 정신치료요법이 병행되어 사용되어 왔다. 약물치료로서 현재 미국 FDA에서 공인된 치료약물은 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)인 파록세틴(paroxetine)과 설횄랄린(sertraline) 두 가지이며, 이는 불안증세를 감소시키고 비약물적인 치료를 시행할 수 있을 정도의 안정상태를 확보하는데 필요하며 주관적인 불편감도 많이 감소시킨다.

[0012] 항우울제로는 MAOI(Monoamine oxidase inhibitors), SSRI(Selective serotonin reuptake inhibitors), SNRI(Selective norepinephrine reuptake inhibitors), TCA(Tricyclic antidepressants)등이 사용되고 있고, 항불안제(anxiolytics)로는 buspirone과 Benzodiazepines이 사용된다. 항정신병(antipsychotic)약물은 심각한 부작용으로 장기치료에는 허용되지 않으며, 기분안정제(Mood stabilizers)로는 Lithium가 충동성을 줄이기 위해 사용된다.

[0013] 그러나 이러한 약물의 단독요법 만으로는 수면 장애와 같은 주요 증상에 대한 치료효과가 잘 나타나지 않고, 자주재발이 되며, 재발방지를 위한 약물을 지속적으로 사용해야 하는 치료상의 문제점이 있어왔다. 또한, 비약물

요법은 환자의 의지가 중요하고 장시간을 치료기간을 요하여 대부분의 경우 증상을 약간 완화시키는 정도의 효과에 만족하고 있는 실정이어서 PTSD의 확고한 치료법으로 자리잡지 못하고 있다.

[0014] 이에 본 발명자들은 상기와 같은 요구를 충족시키기 위하여 연구를 거듭한 결과 원지 추출물이 공포 기억 제어에 현저한 효과를 보임을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따른 원지 추출물은 공포기억의 획득을 억제하며, 소거된 공포기억의 재설립 및 재생을 억제함으로써, 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료를 위한 의약품 및 기능성 식품에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 원지 추출물의 공포 기억 획득 제어 효과를 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 원지 추출물의 공포기억 재설립 억제 효과를 나타낸 도이다.

도 3은 본 발명의 원지 추출물의 공포기억 재생 억제 효과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0020] 본 발명은 원지 추출물을 유효성분으로 포함하는 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0021] 상기 조성물은 약학적 조성물 및 식품 조성물을 포함한다.

[0022] 본 발명의 유효성분인 원지 추출물은 통상적인 추출 방법에 의해 얻을 수 있고 또는 시판되는 시약을 구입하여 사용할 수도 있다.

[0023] 본 발명에서는 음건한 원지를 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 또는 이들의 혼합 용매로 열수 추출한 후, 이를 여과 및 농축하여 추출물을 수득하였다. 이때, 탄소수 1 내지 4의 알코올은 바람직하게는 에탄올이다.

[0024] 본 발명에 있어서, "외상후 스트레스 장애"란 사람이 전쟁, 고문, 자연재해, 사고 등의 심각한 외상성 사건을 경험한 후, 그 사건에 공포감을 느끼고 사건 후에도 공포성 기억의 고질적 재발현으로 인해 정상적인 생활에 지장을 초래하는 질환으로서, 다른 스트레스성 질환과는 달리 외상 후 스트레스 장애는 원인이 명확하여 공포가 형성되고 소거되는 과정에서 공포기억의 획득을 제어하고, 공포기억의 재설립 또는 재생 억제를 통해 공포기억을 경감하거나 소거함으로써 치료효과를 기대할 수 있는 질환이다.

[0025] 본 발명의 원지 추출물은 조건화 공포(fear conditioning)에 의해 공포반응(freezing response)이 증가된 동물에 대하여 공포기억의 획득을 억제하며, 소거된 공포기억의 재설립 및 재생을 억제함으로써 기억의 흔적(memory trace)을 효과적으로 소거한다.

[0026] 본 발명의 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company,

Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하다.

- [0027] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 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 및 광물유를 들 수 있다.
- [0028] 본 발명의 약학적 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구 투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 상기 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글라이콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글라이콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0029] 본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.
- [0030] 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물은 1일 0.001 내지 1000 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 바람직하게는 주사제 형태로 투여될 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상기 유효성분 외에 외상후 스트레스 장애의 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지된 물질을 하나 이상 추가로 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 식품 조성물은 기능성 식품일 수 있으며, 본 발명에 있어서 "기능성 식품"이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물공학적인 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미한다.
- [0034] 상기 기능성 식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 기능성 식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15중량 % 이하, 바람직하게는 10 중량 % 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0036] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 료에 사용되는 탄산화제 등을 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0037] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해할 수 있도록 예시하는 것으로 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0038] 실시예 1. 원지 추출물의 제조

[0039] 실험에 사용된 원지는 (주) 경희한약 (Seoul, Korea)에서 구매하였다. 구매한 원지를 70% 에탄올에서 80℃로 1 시간 동안 가열하여 추출한 후 이를 다시 80℃에서 40분간 가열하였다. 그 후 상기 추출액을 감압농축 및 동결 건조하였다. 이 때 추출물의 수율은 28% (w/w)이었다.

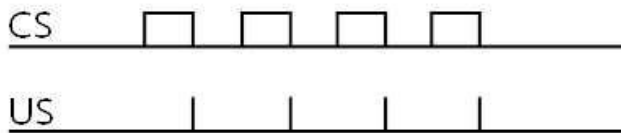
[0040] 실시예 2. 실험동물의 공포 기억 유발

[0041] 2-1. 실험동물의 준비

[0042] 실험동물은 7주령 C57bl/6 수컷 마우스(중앙실험동물, Seoul, Korea)를 구입하여 사용하였으며 항온 항습 및 12 시간 주기로 명/암이 조절되는 환경을 유지하였다. 실험시작 전 최소 1주 이상의 적응기간을 두었으며 사료 및 음수는 제한을 두지 않았다. 모든 동물실험은 국립보건원의 실험동물의 관리와 사용에 관한 지침(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)의 규정에 따랐으며 경희대학교 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Community)의 인가를 받아 시행되었다.

[0043] 2-2. 공포기억 유발

[0044] 마우스의 공포기억의 유발은 Pavlovian 조건 학습에 의한 조건적 공포 (conditional fear)반응을 이용하였다. 먼저, 마우스를 전기충격상자(정도비엔피)에서 2분간 적응시킨 후 30초 동안 백색소음(80 dB; CS; conditioned stimulus)을 들려주었다. 백색소음에 노출된 마지막 2초간에는 0.45 mA의 전기충격(US; unconditioned stimulus)을 가하였다. 이후 30초간은 자극 없이 두었다. 이와 같은 과정은 4회 반복되었으며 마지막 전기충격 자극 이후 2분간 전기 충격 상자에 두었다. 모든 과정은 비디오 카메라로 녹화되었으며 이후에 공포반응(동결반응)의 측정에 사용되었다. 공포 반응은 호흡 이외의 움직임이 없는 상태로 정의하였다.



[0045] [0046] 상기 공포기억이 유발된 마우스를 통한 공포반응 측정이 하기와 같이 진행되었다.

[0047] 실험예 1. 환경 재노출에 의한 공포기억 획득 제어

[0048] 조건화 학습을 통해 공포기억 형성 후 환경에 재노출될 때, 원지가 공포 기억의 획득에 미치는 효과를 하기와 같이 측정하였다. 먼저, 공포기억 형성훈련 24시간전에 전기충격상자(context A)에 노출시켜 동결반응 (Contextual freezing)을 3분 동안 측정하였다(before EFS). 또한, 상기 실시예 1과 같은 방식으로 조건화 학습을 통한 공포 기억을 유발한 후 전기충격상자(context A)에 노출시켜 3분 동안 동결반응을 측정하였다(Re-exposure).

[0049] 준비된 마우스를 두개의 그룹으로 나누어 각각의 단계에서 원지를 투여하지 않은 대조군과 원지를 각각 0.1, 1 mg/kg로 경구 투여한 그룹을 비교하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0050] 도 1에 나타낸 바와 같이, 공포기억 획득 전(before EFS) 대조군과 원지 추출물 투여 그룹간에 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 공포기억 획득 후(Re-exposure) 대조군과 비교하여 원지 추출물 투여 그룹(RP 1)에서 동결 반응이 감소하였다. 이는 원지 추출물이 환경(전기충격)에 의한 공포기억의 획득에 제어 효과가 있음을 나타낸다.

[0051] **실험예 2. 공포기억 재설립 억제**

[0052] 조건화 학습을 통해 형성된 공포기억이 반복적 환경에 재노출될 때 원지가 공포기억의 재설립에 미치는 효과를 하기와 같이 측정하였다. 먼저, 전기충격상자 (Context A)로 공포기억을 유발한 후 24시간 후 동일한 상자 (context A)에서 전기충격에 30회 반복적으로 노출시켰으며 3일째에는 전기충격에 의한 동결반응을 동일한 상자에서 측정하였다. 원지는 실험시작 7일전부터 0.1과 1 mg/kg의 용량으로 1일 1회씩 경구 투여하였으며, 3일간의 실험기간동안에는 실험 시작 30분전에 투여하였다. 공포기억의 재설립에 대한 원지의 효과를 측정은 동일한 마우스에서 시행되었으며, 대조군과 원지를 투여한 그룹을 비교하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0053] 도 2에 나타난 바와 같이, 원지 투여 그룹의 동결반응이 감소하였으며, 대조군과 원지 투여 그룹간에 유의한 차이를 확인하였다. 이는 원지가 공포기억의 소거 후 전기충격에 의한 공포기억의 재설립을 억제함을 나타낸다.

[0054] **실험예 3. 공포기억의 재생 억제**

[0055] 조건화 학습을 통해 형성된 공포기억이 소거된 후 새로운 환경에서 소리자극에 노출될 때 원지가 공포기억의 재생 현상에 미치는 효과를 하기와 같이 측정하였다. 먼저, 전기충격상자 (Context A)로 공포기억을 유발한 후 24시간 후 삼각기둥 모양의 상자(context B)에서 전기충격에 30회 반복적으로 노출시켰으며 다음날 원기둥 모양의 상자(context C)에서 소리자극에 의한 동결반응을 측정하였다. 원지는 실험시작 7일전부터 1, 10, 100 mg/kg의 용량으로 1일 1회씩 경구 투여하였으며, 3일간의 실험기간동안에는 실험 시작 30분전에 투여하였다. 공포기억의 재생에 대한 원지의 효과 측정은 조건적 자극(CS; 소리단서)노출 전과 조건적 자극 노출 동안의 동결반응으로 측정하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0056] 도 3에 나타난 바와 같이, 조건적 자극에 노출하기 전 공포반응을 측정한 결과 대조군과 원지투여 그룹간에 유의한 차이가 없었으나, 조건적 자극에 노출하는 동안 공포반응을 측정한 결과 RP 10(p=0.041)과 RP100(p=0.043) 원지 투여 그룹에서 공포반응이 감소하였으며, 대조군과 원지투여 그룹간에 유의한 차이가 있음을 확인하였다. 이는 원지 추출물이 공포기억의 소거 후 새로운 환경에 노출될 때 조건적 자극에 의해 재생되는 공포기억의 발현을 억제함을 나타낸다.

[0057] 상기 실험의 원지 추출물 투여 용량은 0.1~100mg/kg으로 비교적 안전한 수치에서 적용하였다. 원지 물 추출물의 마우스 단회독성투여 실험연구에서, 원지 물 추출물 2,000, 1,000 및 500 mg/kg을 각각 단회 경구투여하고, 14일 동안의 사망률, 임상증상, 장기 중량, 육안부검 및 조직병리학적 변화를 관찰한 결과, 설치류 최대 한계투여 용량인 2,000 mg/kg까지 원지 물 추출물 투여와 관련된 사망률이 인정되지 않았다. 또한 원지 물 추출물 투여와 관련된, 체중, 임상증상, 장기중량, 육안 및 조직병리학적 변화가 인정되지 않은 것으로 보아 원지 추출물의 암수 마우스에 있어서 반수치사량 및 개략적 치사량은 각각 2,000 mg/kg 이상으로 관찰되어, 비교적 안전한 약물임을 확인할 수 있었다.

[0058] 상기 실험 결과를 통하여, 원지 추출물의 우수한 외상후 스트레스 장애의 예방 효과를 확인하였다.

[0059] 이하 본 발명의 약학적 조성물 및 식품 조성물의 제제예를 설명하나, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0060] **제제예 1. 약학적 조성물의 제조**

[0061] 1-1. 산제의 제조

[0062]	원지 추출물	20 mg
[0063]	유당	100 mg
[0064]	탈크	10 mg

[0065] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0066] 1-2. 정제의 제조

[0067] 원지 추출물 10 mg

[0068] 옥수수전분 100 mg

[0069] 유당 100 mg

[0070] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0071] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0072] 1-3. 캡슐제의 제조

[0073] 원지 추출물 10 mg

[0074] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0075] 락토오스 14.8 mg

[0076] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0077] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0078] 1-4. 주사제의 제조

[0079] 원지 추출물 10 mg

[0080] 만니톨 180 mg

[0081] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0082] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

[0083] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0084] 1-5. 액제의 제조

[0085] 원지 추출물 10 mg

[0086] 이성화당 10 g

[0087] 만니톨 5 g

[0088] 정제수 적량

[0089] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0090] **제제예 2. 식품 조성물의 제조**

[0091] 2-1. 건강식품의 제조

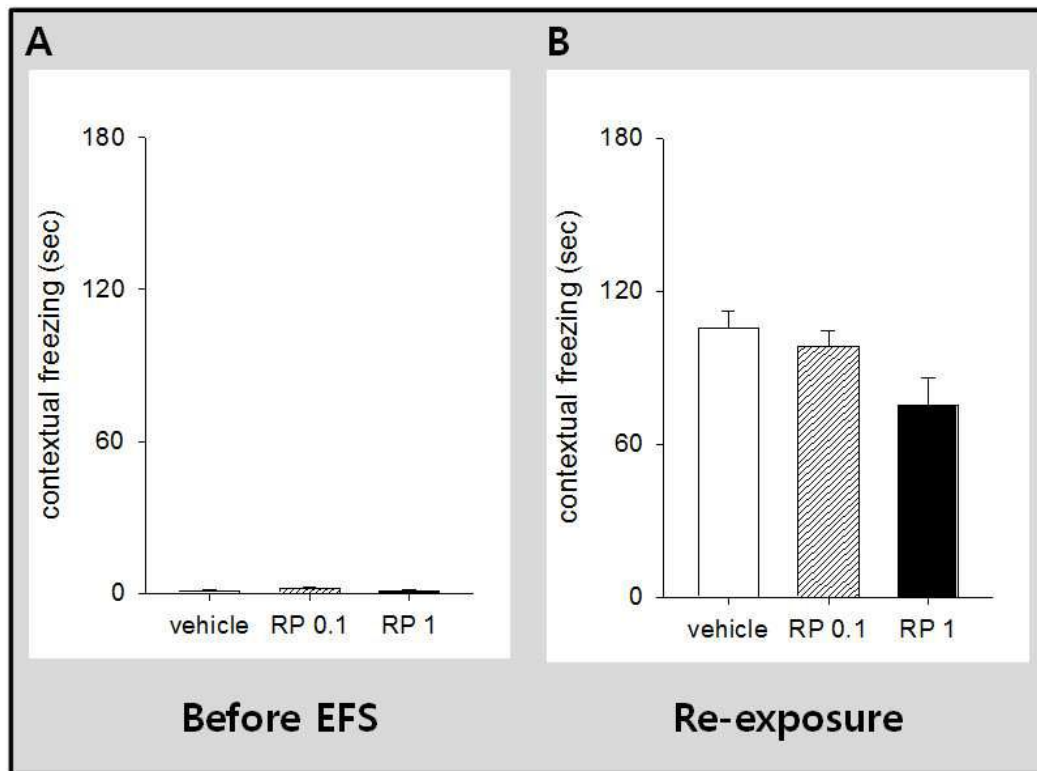
[0092] 원지 추출물 100 mg

[0093] 비타민 혼합물 적량

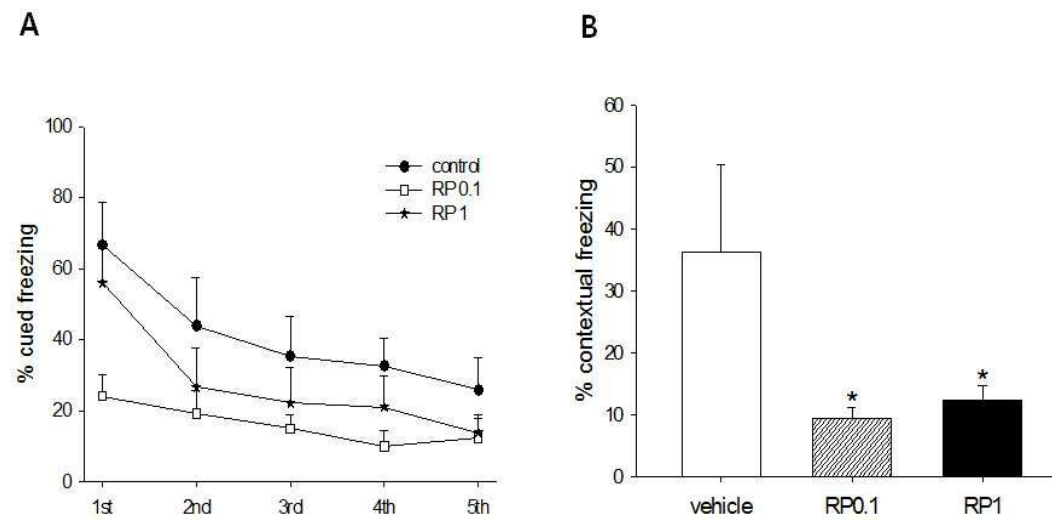
[0094]	비타민 A 아세테이트	70 g
[0095]	비타민 E	1.0 mg
[0096]	비타민 B1	0.13 mg
[0097]	비타민 B2	0.15 mg
[0098]	비타민 B6	0.5 mg
[0099]	비타민 B12	0.2 g
[0100]	비타민 C	10 mg
[0101]	비오틴	10 g
[0102]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0103]	엽산	50 g
[0104]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0105]	무기질 혼합물	적량
[0106]	황산제1철	1.75 mg
[0107]	산화아연	0.82 mg
[0108]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0109]	제1인산칼륨	15 mg
[0110]	제2인산칼슘	55 mg
[0111]	구연산칼륨	90 mg
[0112]	탄산칼슘	100 mg
[0113]	염화마그네슘	24.8 mg
[0114]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	

도면

도면1



도면2



도면3

