



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0041382
(43) 공개일자 2025년03월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/739 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/739 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2023-0124022
(22) 출원일자 2023년09월18일
심사청구일자 2023년09월18일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
최호영
서울특별시 성북구 종암로 167, 103동 1201호 (하월곡동, 동일하이빌뉴시티)
이경진
서울특별시 동대문구 한천로 248, 113동 2504호 (회경동, 주공아파트)
(74) 대리인
특허법인지담

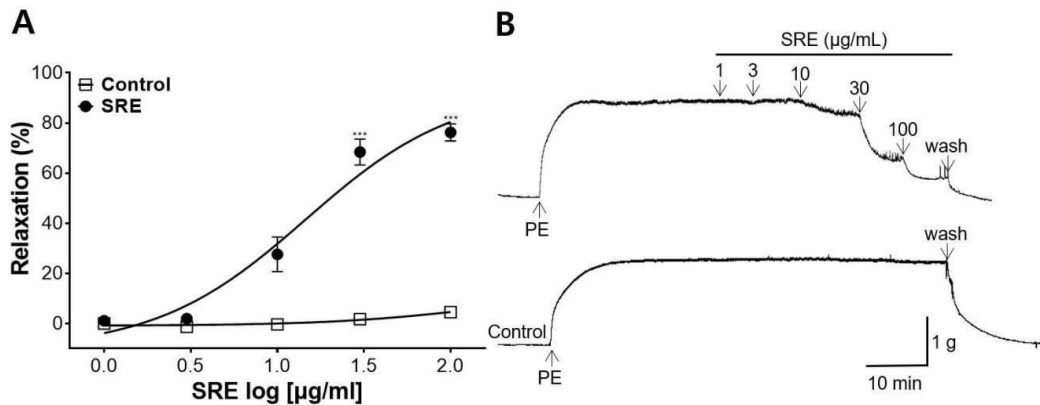
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 오이풀 뿌리 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 오이풀 뿌리 에탄올 추출물(SRE)이 NO-cGMP 경로와 voltage-gated K^+ 채널(channel) (K_v)을 통해 혈관을 이완시키고, Ca^{2+} 채널(channel)을 통한 Ca^{2+} 의 유입을 감소시켜 혈관 수축을 억제하는 효능을 나타내고 있으며, 혈압을 강하시킬 수 있어, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료에 효과가 있는 약학적 조성물을 제공한다. 또한, 오이풀 뿌리 에탄올 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 개발할 수 있으며, 향후 고혈압 등 심혈관계 질환의 치료 및 치료제 개발에 효과적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 9/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/326 (2013.01)

(72) 발명자

신수진

서울특별시 동대문구 한천로 63길 10, 103동 1702호 (이문동, 이문e편한세상아파트)

박준규

전라북도 군산시 나운로 39, 203동 402호(나운동 현대아파트)

정재성

서울특별시 동대문구 사가정로 190, 9동 103호

명세서

청구범위

청구항 1

오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 추출물의 농도는 혈관내피세포 기준으로 1 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 인 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 NO-cGMP(Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate) 경로를 조절함으로써 농도의존적으로 혈관 평활근을 이완하는 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 혈관 질환은 선천성 고혈압, 동맥경화, 말초혈액순환장애, 혈관협착, 뇌경색, 협심증, 심근경색 및 허혈성 뇌질환으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 질환인 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

1) 오이풀의 뿌리를 추출하여 추출물을 얻는 단계;

2) 상기 1)단계에서 얻은 추출물을 1회 내지 3회 여과하는 단계; 및

3) 상기 2)단계에서 얻은 여과물을 동결 건조하는 단계;

를 포함하는 오이풀 뿌리 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 1) 단계는 물, $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 1) 단계는 70 ℃ 내지 100 ℃에서 1 내지 3 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 8

오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 추출물의 농도는 혈관내피세포 기준으로 1 내지 150 μg/mL인 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 건강기능식품은 NO-cGMP(Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate) 경로를 조절함으로써 농도의존적으로 혈관 평활근을 이완하는 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 혈관 질환은 선천성 고혈압, 동맥경화, 말초혈액순환장애, 혈관협착, 뇌경색, 협심증, 심근경색 및 허혈성 뇌질환으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 질환인 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 추출물은 물, C₁~C₆ 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 오이풀 뿌리 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 오이풀 뿌리 에탄올 추출물(SRE)이 NO-cGMP 경로(pathway)를 활성화시키고, voltage-gated K⁺ 채널(channel)(Kv)을 통해 혈관을 이완시키고, Ca²⁺ 채널(channel)을 통한 Ca²⁺의 유입을 감소시켜 혈관 수축을 억제하는 효능이 있으며, 혈압을 강하시킬 수 있어, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료에 효과가 있는 약학적 조성물을 제공하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

오이풀(*Sanguisorba officinalis* Linne)은 장미과(Rosaceae)에 속하고, 산야에서 흔히 자라는 다년초로서 우리나라와 중국의 각지에 분포하는 식물이다. 한의학에서는 오이풀의 뿌리를 지유라고 하고 봄에 싹이 돋을 때나

가을에 풀이 마른 뒤에 캐어 수염뿌리를 없애고 씻은 뒤 말리거나 신선할 때 절단 건조하여 약재로 사용한다. 지유의 성질은 미한하고, 맛은 苦酸澁(고산습)하고, 涼血止血(양혈지혈), 解毒斂瘡(해독염창)의 효능으로 便血(변혈), 痔出血(치출혈), 血痢(혈리), 崩漏(붕루), 水火湯傷(수화탕상), 癰腫瘡毒(옹종창독)에 사용된다.

[0004] 지유(Sanguisorbae Radix)의 성분으로는 수용성 탄닌(tannin)으로서 sanguin H1, H2, H3, H6 및 H11이 알려져 있고, 카테콜(catechol) 및 갈로카테콜(gallocatechol)등도 함유되어 있다고 알려져 있다. 이 외에도 페놀산(phenolic acid)으로서 상귀소르빈산 디락톤(sanguisorbic acid dilactone) 및 트리테르펜(triterpene) 화합물도 분리되어 있다.

[0005] 지유의 활성으로 혈액에 대한 작용으로 지유의 출혈시간 감소, 응고시간 단축 효과, 지유의 성분인 테르펜 글리코사이드(terpene glycoside)의 지혈효과가 보고 되어 있다. 심혈관계에 대한 작용으로 지유의 테르펜 글리코사이드는 혈장과 간 조직내의 저밀도 지단백질(low density lipoprotein), 초저밀도 지단백질(very low density lipoprotein), 죽상경화 지수(atherosclerotic index), 중성지방(triglyceride), 총 콜레스테롤을 감소시키고 체중, 고밀도 지단백질(high density lipoprotein) 수치를 증가시키는 것이 보고되어 있다. 피부에 대한 작용으로 자외선 B(Ultraviolet-B)를 피부에 조사시 섬유아세포(fibroblast)에서 유래된 엘라스타제(elastase)의 억제활성을 지유추출물이 나타내는 것이 보고되어 있다. 또한, 항염증 작용, 항암 작용, 구토억제, 항균 작용, 항산화 작용, 신경세포 보호작용, 기억력 개선 또는 항치매 작용, 동맥경화 예방 등이 보고되어 있다.

[0006] 한편, 지유는 한의학에서 涼血止血(양혈지혈), 解毒斂瘡(해독염창) 등의 혈관 및 출혈 질환에 사용되나, 지유의 혈관이완 활성에 대한 실질적인 연구는 아직 보고되어 있지 않은 실정이다.

[0007] 이에 본 발명자들은 지유 에탄올추출물의 혈관이완 효능 및 작용기전을 페닐에피네프린(Phenylepinephrine; PE)으로 수축된 SD(Sprague-Dawley)계 흰쥐의 흉부대동맥 ex vivo 실험을 통하여 확인하였으며, 선천성 고혈압 쥐(Spontaneous Hypertensive rat, SHR)에 지유 에탄올 추출물을 투여하여 혈압 강하 효과에 대해서 연구하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물을 보다 효율적으로 제조할 수 있는 제조방법을 제공하는 것이다.

[0011] 또한, 본 발명의 해결 과제는 상기 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 해결 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 일 측면에 따라, 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0015] 본 발명의 다른 측면에 따라, 상기 조성물은 NO-cGMP(Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate) 경로(pathway)를 조절함으로써 농도의존적으로 혈관 평활근을 이완하는 것을 특징으로 하는, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0016] 본 발명의 일 측면에 따라, 1) 오이풀의 뿌리를 추출하여 추출물을 얻는 단계; 2) 상기 1)단계에서 얻은 추출물을 1회 내지 3회 여과하는 단계; 및 3) 상기 2)단계에서 얻은 여과물을 동결 건조하는 단계를 포함하는 오이풀

뿌리 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 다른 측면에 따라, 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품이 제공된다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 오이풀 뿌리 에탄올 추출물이 NO-cGMP(Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate) 경로(pathway)를 조절함으로써 농도의존적으로 혈관 평활근을 이완시키고, voltage-gated K^+ 채널(channel) (K_v)을 통해 혈관을 이완시키고, Ca^{2+} 채널(channel)을 통한 Ca^{2+} 의 유입을 감소시켜 혈관 수축을 억제하는 효능을 나타내고 있으며, 혈압을 강하시킬 수 있어, 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 이용될 수 있다.

[0020] 따라서, 상기 조성물은 향후 고혈압 등 심혈관계 질환의 치료 및 치료제 개발에 사용될 수 있으며, 에탄올과 물만 사용하여 제조하는 바, 식용이 가능하며 별도의 안정성(독성) 검사 없이 바로 실용화가 가능하고, 건강기능식품 조성물로 이용 가능하다.

[0021] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 PE로 수축한 혈관절편에 대한 오이풀 뿌리 에탄올 추출물(SRE)의 혈관이완 효과를 확인한 도면이다.

도 2는 혈관내피 유무에 따른 SRE의 혈관이완 효과를 확인한 도면이다.

도 3은 PE로 수축한 혈관절편에 L-NAME 및 인도메타신(indomethacin) 전처리한 경우 혈관이완에 미치는 영향에 대해 확인한 도면이다.

도 4는 PE로 수축한 혈관절편에 ODQ 및 메틸렌 블루(MB) 전처리한 경우 혈관이완에 미치는 영향을 확인한 도면이다.

도 5는 K^+ 채널(channel) 차단제 전처리가 혈관이완에 미치는 영향을 확인한 도면이다.

도 6는 세포의 Ca^{2+} 유도 수축에 미치는 영향을 확인한 도면이다.

도 7은 SRE의 혈압 강화 효과를 확인한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0025] 본 발명의 일 측면은 오이풀 뿌리 추출물을 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 약학적 조성물을 제공한다.

[0026] 본 발명자들은 지유의 혈관이완 활성화에 대한 연구가 아직 보고되어 있지 않은바, 지유 에탄올 추출물의 혈관이완 효능 및 작용기전을 페닐에피네프린 (Phenylepinephrine; PE)으로 수축된 SD 랫트 (Sprague-Dawley계 흰쥐)의 흉부대동맥 ex vivo 실험을 통하여 확인해 보았다.

[0027] 본 발명에 따른 상기 추출물의 농도는 혈관내피세포 기준으로 1 내지 150 $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있으며, 바람직하게는 100 $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다.

[0028] 본 발명은 NO-cGMP(Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate) 경로(pathway)를 조절함으로써 농도의존적으로 혈관 평활근을 이완하는 효과가 있는 혈관 질환 예방, 개선 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명의 구체적인 예에서, 오이풀 뿌리 에탄올 추출물(SRE)의 혈관이완 효능 및 작용기전을 분석하기 위해 Phenylepinephrine (PE)으로 수축된 Sprague-Dawley계 흰쥐(SD 랫트)의 흉부대동맥에 SRE를 농도별로 투여하여 SRE의 혈관이완 효과를 확인하였다.

[0030] 도 1을 보면, 상기 SRE는 PE로 수축한 SD 랫트 흉부대동맥절편을 농도의존적으로 이완시켰으나, 혈관내피를 제

거한 경우에는 SRE의 혈관이완 효과가 거의 없었다.

- [0031] SRE의 혈관이완 효과에 대한 혈관내피세포에 작용기전 연구를 위하여 흥부대동맥절편을 L-NAME, 인도메타신 (Indomethacin), 메틸렌 블루(MB), ODQ, BaCl₂, 4-AP, TEA 및 Glibenclamide로 전처리하고 PE로 수축을 유도한 후 SRE를 농도별로 투여 한 결과, L-NAME, 메틸렌 블루 (MB), ODQ, 4-AP를 전처리한 경우에는 전처리하지 않은 경우에 비해 혈관이완 효과가 유의하게 억제되었다(도 2 내지 도 5 참고).
- [0032] 또한 도 6을 보면, Ca²⁺이 제거된 KH 완충액(buffer)에 SRE를 전처리한 후 PE로 수축시키고, CaCl₂를 농도별로 투여하여 organ chamber 속의 Ca²⁺의 농도를 증가시킨 결과, 점차 혈관 절편이 수축됨을 확인할 수 있었다. 그 결과, 고농도(300 μg/mL, 1000 μg/mL)의 SRE에서 Ca²⁺의 유입을 감소시켜 혈관 수축을 억제하였다.
- [0033] 지속적인 혈관긴장도의 증가는 혈관수축과 혈관이완능력 장애에 기인하며, 나아가 병적인 고혈압을 유발하게 된다. 따라서 혈관긴장도의 조절은 혈압을 조절하는 가장 중요하고 기본적인 치료법이다. 본 발명에서 SRE는 PE로 수축한 SD 랫트 흥부대동맥절편을 농도의존적으로 이완시켰고, 혈관내피를 제거한 실험에서는, 혈관이완 효과가 거의 없었다. 이와 같은 결과는 SRE는 혈관내피에 작용하여 혈관을 이완시키는 효능이 있음을 나타낸다.
- [0034] 상기 혈관내피세포는 혈관평활근의 증식과 이동, 혈전생성과 용해 등을 조절할 뿐만 아니라 혈관의 이완과 수축을 조절하는 매우 중요한 인자이다. 상기 혈관내피는 Nitric oxide (NO), Prostacyclin (PGI₂), 브라디키닌 (Bradykinin), 내피성 과다 분극 인자(Endothelium-derived hyperpolarizing factor; EDHF) 등의 혈관이완 인자들을 분비하여 혈관을 이완시키며, 엔도텔린(Endothelin)과 엔지오텐신(Angiotensin II) 같은 강력한 혈관수축 인자들을 분비하여 혈관을 수축시키는 작용을 한다.
- [0035] 상기 혈관내피 세포내의 Ca²⁺의 농도가 증가하게 되면 Ca²⁺은 칼모듈린(calmodulin)에 결합하게 되고, 이렇게 결합된 칼슘-칼모듈린(calcium-calmodulin)은 NO-synthase(NOS)를 자극하여 L-아르기닌(L-arginine)으로부터 NO를 생성하게 한다. 이렇게 생성된 NO는 혈관평활근에서 가용성 구아닐릴 사이클라제(Soluble guanylyl cyclase; sGC)를 활성화시켜 세포내 Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 농도를 증가시킨다. cGMP의 농도가 증가하게 되면 혈관평활근 세포내의 Ca²⁺의 농도가 감소하게 되고 이로 인해 혈관은 이완하게 된다. 본 발명에서 NOS 억제제인 L-NAME와 sGC 억제제인 메틸렌 블루(MB), ODQ를 전처리한 경우 혈관이완 효과가 유의하게 감소하였다. 이러한 결과는 SRE가 혈관내피 세포에서 NO-cGMP 경로를 통해 혈관을 이완시키고 있음을 의미한다(도 2 내지 도 5 참고).
- [0036] 본 발명에 따른 상기 혈관 질환은 선천성 고혈압, 동맥경화, 말초혈액순환장애, 혈관협착, 뇌경색, 협심증, 심근경색 및 허혈성 뇌질환으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 질환일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0037] 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있다. 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한다. 또한, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함한다. 경구용 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함할 수 있다. 경구용 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 비경구용 제제는 멸균된 수용액, 비수용용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수용 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함한다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 약학적 조성물은 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로, 예를 들면, 경구, 피부, 피하, 근육, 정맥내, 복강내, 직장내, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사, 국소적 투여에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 정제, 캡셀제, 수성액제 또는 현탁제 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 경구용 정제의 경

우 락토즈, 옥수수 전분 등의 담체 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 통상 가해질 수 있다. 경구투여용 캡셀제의 경우, 락토즈 및/또는 건조 옥수수 전분이 회석제로서 사용될 수 있다. 경구용 수성현탁제가 필요할 경우, 활성성분을 유화제 및/또는 현탁화제와 결합시킬 수 있다. 필요할 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 활성성분의 멸균 용액이 통상 제조되며, 용액의 pH를 적합하게 조절하고 완충시켜야 한다. 정맥내 투여의 경우, 용질의 총 농도는 제제에 등장성이 부여되도록 조절되어야 한다. 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태일 수 있다. 상기 용액은 국소 주사로 환자의 근육내 혈류에 도입될 수 있다.

[0039] 본 발명의 약학적 조성물에 함유되는 유효성분의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 유효성분 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르며, 환자에 따라 적절하게 조절될 수 있다. 예를 들면, 상기 유효성분은 1일 0.0001 내지 300 mg/kg으로, 바람직하게는 50 내지 300 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 두번에 나누어 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 유효성분을 0.001 내지 90 % 중량 백분율로 포함할 수 있다.

[0040] 또한, 본 발명의 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 제조방법은 1) 오이풀의 뿌리를 추출하여 추출물을 얻는 단계; 2) 상기 1)단계에서 얻은 추출물을 1회 내지 3회 여과하는 단계; 및 3) 상기 2)단계에서 얻은 여과물을 동결 건조하는 단계를 포함한다.

[0041] 상기 1) 단계는 물, C₁-C₆ 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것일 수 있으며, 바람직하게는 에탄올로 추출한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 또한, 상기 1) 단계는 70 °C 내지 100 °C에서 1 내지 3 시간 동안, 바람직하게는 80°C에서 2시간 동안 수행될 수 있으나, 이에 한정되지 아니한다.

[0043] 또한, 본 발명의 일 측면에 따르면, 오이풀 뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 혈관 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0044] 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0045] 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 "식품 첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 서 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0046] 상기 "식품 첨가물 공전"에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면 류첨가알칼리제, 보존료제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다.

[0047] 본 발명의 건강기능식품은 혈관 질환을 예방 또는 개선하는 것을 목적으로, 조성물 총 중량에 대하여 화합물을 0.01 내지 95 %, 바람직하게는 1 내지 80 % 중량백 분율로 포함할 수 있다. 또한, 혈관 질환을 예방 또는 개선하는 것을 목적으로, 정제, 캡셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.

[0049] 이하, 본 발명의 실시예에 의하여 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되지 아니한다.

[0051] 재료 및 방법

[0052] 실험 재료

[0053] 실시예의 오이풀의 뿌리인 지유는 2021년 10월 대한민국 강원도 평창군에서 채취한 신선한 오이풀(*Sanguisorba officinalis* Linne)의 뿌리를 통풍이 잘되고 그늘진 곳에서 자연건조하여 사용하였다. 건조된 지유(30g)에 10배량(300mL)의 50% 에탄올을 가하여 2시간 동안 추출하였다. 지유(*Sanguisorbae Radix*) 50% 에탄올추출물(SRE)을 정성여과지(Hyundai micro, No.2)로 2회 여과하였고, 이후 동결 건조하여 -20° C 냉장고에 보관하였다. 추출물의 수율은 23.3%이었다. SRE는 Dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹여 실험에 사용하였다.

[0055] **시약**

[0056] 실험에 사용한 페닐에프린(PE), 아세틸콜린(Ach), 메틸렌 블루 (MB), 인도메타신, 에틸렌글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산 (ethyleneglycol-bis(2-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid, EGTA)는 시그마알드리치(메사추세츠 주, 미국)에서, 1H-[1,2,4] 옥사디아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1-온(1H-[1,2,4] Oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one, ODQ)는 도쿄 화학 공업(도쿄, 일본)에서 구입하였다. NG-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르 (NG-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME), 4-아미노피리딘 (4-aminopyridine, 4-AP), 글리벤클라마이드, 테트라에틸암모늄 클로라이드(TEA)는 와코준약공업 (오사카, 일본)에서, 염화바륨(BaCl_2), 글루코오스, 황산마그네슘(MgSO_4), 인산칼슘 일염기(KH_2PO_4), 염화칼륨(KCl), 염화나트륨(NaCl), 탄산수소나트륨(NaHCO_3), 염화칼슘(CaCl_2), 우레탄은 대정화금(경기도, 대한민국)에서 구입하여 사용하였다. 디메틸설폭시드(DMSO)는 준세이 (도쿄, 일본)에서, 에탄올은 덕산약품공업주식회사(경기도, 대한민국)에서 구입하였다.

[0058] **실험 동물**

[0059] 실험 수행을 위해서 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(SD 랫트, 230~250g) (대한바이오링크, 대한민국)를 사용하였고, 수컷 자발성 고혈압 랫트 (SHR, 450~500g, 75 주) (SLC, Inc., 일본)을 사용하였다. 실험에 사용된 동물들은 실험실 환경($22 \pm 2^\circ\text{C}$)에서 충분한 물과 사료가 공급되었다. 모든 실험은 경희대학교 동물실험윤리위원회의 동물 복지 지침을 준수하였으며, 경희대학교 동물실험윤리위원회의 승인을 받았다(KHSASP-23-066).

[0061] **혈관의 등장성 변화 측정**

[0062] **1) 혈관절편 준비**

[0063] SD 랫트에 우레탄 (1.2g/kg BW)을 복강내 주사하여 마취시킨 후, 즉시 흉부를 절개하여 흉부대동맥을 적출하였다. 분리된 대동맥을 크랩스-헨셀레이트 완충액(KH buffer(Krebs-Henseleitbuffer), NaCl 118.0mM, KCl 4.7mM, CaCl_2 2.5mM, MgSO_4 1.2mM, KH_2PO_4 1.2mM, NaHCO_3 25.0mM)이 담긴 페트리 접시로 옮겨, 주변의 결합조직과 지방을 제거한 후 흉부대동맥을 2~3mm 길이의 여러 개의 혈관 절편으로 절단하였다. 절단된 혈관절편을 10mL KH 완충액(buffer)이 들어 있는 오르간 베스에서 텅스텐 고리 사이에 걸고, 혼합 가스(95% O_2 및 5% CO_2)를 계속 공급하고 37°C 로 유지하였다. 혈관의 등장성 수축의 변화는 PowerLab (ADI instrument Co., Australia) 프로그램을 통해 실시간 기록되었다. 혈관절편은 20분 동안 오르간 베스에서 안정시킨 후, 피동장력 1.0g을 부하하고 20분간 평형을 유지하게 한 이후 실험을 진행하였다. 평형 기간 동안 오르간 베스의 KH 완충액(buffer)은 5 내지 10분 마다 신선한 용액으로 바꿔주었다.

[0065] **2) PE로 수축한 혈관절편에 대한 혈관이완 효과**

[0066] SRE가 혈관이완에 미치는 영향을 평가하기 위해 안정 기간 후 혈관절편을 PE($1\mu\text{M}$)로 수축시켰다. 혈관절편이 최대 수축에 도달하여 평형을 이룬 이후, SRE를 농도별(1, 3, 10, 30 및 $100\mu\text{g/mL}$)로 투여하여 혈관이완 효과를 확인하였다.

[0068] **3) 혈관내피 유무에 따른 혈관이완 효과**

[0069] 내피세포가 SRE의 혈관이완에 관여하는지 확인하기 위해 혈관내피 유무에 따른 SRE의 혈관이완 효과를 확인하였다. 혈관내피세포의 확인을 위해 SD 랫트의 혈관절편을 PE($1\mu\text{M}$)로 미리 수축시킨 다음 Ach($10\mu\text{M}$)로 이완시켰다. Ach에 의해 85% 이상 이완된 혈관절편은 내피가 손상을 받지 않은 것, 10% 미만으로 이완된 절편은 내피가 없는 것으로 판단하였다. 내피세포 확인 후 혈관절편을 KH 완충액(buffer)으로 세척 하였고, 다시 PE($1\mu\text{M}$)로 수축시켜 농도별(1, 3, 10, 30 및 $100\mu\text{g/mL}$)로 SRE의 혈관이완 효과를 확인하였다.

[0071] **4) L-NAME 및 Indomethacin 전처리가 혈관이완에 미치는 영향**

[0072] 산화질소(Nitric oxide, NO), 시클로옥시게나제(COX) 및 프로스타사이클린 (PGI₂)이 SRE의 혈관이완에 미치는 영향을 확인하기 위해, 내피세포 손상을 받지 않은 혈관절편에 L-NAME (NO 합성 효소억제제, 100 μM) 또는 인도메타신 (COX 억제제, 10 μM)를 20분 동안 전처리하고, PE(1 μM)로 수축시킨 이후 SRE를 농도별(1, 3, 10, 30 및 100 μg/mL)로 투여하여 차단제를 처리하지 않은 대조군과 혈관이완 효과를 비교하였다.

[0074] **5) ODQ 및 MB 전처리가 혈관이완에 미치는 영향**

[0075] 가용성 구아닐레이트 시클라제(Soluble guanylate cyclase, sGC) 또는 고리형 구아노신 모노포스페이트(Cyclic guanosine monophosphate, cGMP)가 SRE의 혈관이완에 미치는 영향을 확인하기 위해, 내피세포 손상을 받지 않은 혈관절편에 ODQ (sGC억제제, 10 μM) 또는 MB (cGMP억제제, 10 μM)를 20분 동안 전처리하고, PE (1 μM)로 수축시킨 이후 SRE를 농도별(1, 3, 10, 30 및 100 μg/mL)로 투여하여 차단제를 처리하지 않은 대조군과 혈관이완 효과를 비교하였다.

[0077] **6) K⁺ 채널(channel) 차단제 전처리가 혈관이완에 미치는 영향**

[0078] K⁺ 채널(channel)이 SRE의 혈관이완에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈관절편을 BaCl₂(내향성 칼륨 통로 차단제, 10 μM), 4-AP(전압 의존성 칼륨 통로 차단제, 1mM), TEA(비선택적 칼슘의존성 칼륨 통로 차단제, 1mM) 또는 글리벤클라마이드(glibenclamide(비특이적 ATP의존성 칼륨 통로 차단제), 10 μM)를 20분 동안 전처리하고, PE(1 μM)로 수축시킨 이후 SRE를 농도별(1, 3, 10, 30 및 100 μg/mL)로 투여하여 차단제를 처리하지 않은 대조군과 혈관이완 효과를 비교하였다.

[0080] **7) 세포외 Ca²⁺ 유도 수축에 미치는 영향**

[0081] SRE가 세포외 Ca²⁺ 유도 수축에 미치는 영향을 알아보기 위해, 혈관절편을 EGTA(1mM)를 넣은 Ca²⁺가 제거된 KH 완충액(buffer)에 안정시킨 이후, SRE(100 μg/mL, 300 μg/mL, 1000 μg/mL)를 20분 동안 전처리했다. PE(1 μM)를 투여하고 20분 이후, CaCl₂(0.1, 0.3, 1, 3, 10mM)를 순차적으로 처리해 Ca²⁺ 채널에 의해 유도된 혈관수축에 대한 SRE의 영향을 SRE를 넣지 않은 대조군과 비교하였다.

[0082]

[0083] **SHR의 혈압 측정**

[0084] SHR의 수축기 혈압(Systolic blood pressure, SBP)과 확장기 혈압(Diastolic blood pressure, DBP)은 꼬리 커팅 방식(CODA 8-Channel High Throughput Non-Invasive Blood Pressure System, Kent Scientific Co. Ltd., Torrington, CT, USA)를 이용하여 측정하였다. 혈압은 약물 투여 전과 약물 투여 후 1, 2, 4, 8시간에 측정하였다.

[0086] **통계처리**

[0087] 실험의 각 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차(mean ± standard error of the mean(SEM))로 나타내었다. 모든 통계분석은 GraphPad Prism 9 소프트웨어 (San Diego, CA, USA)를 사용하여 unpaired t-test와 이원분산분석(two-way ANOVA)을 실시하였고, 사후 분석은 Bonferroni's multiple comparison test를 이용하였다. 유의성은 p < 0.05의 수준에서 확인하였다.

[0089] **실험예 1. PE로 수축한 혈관 절편에 대한 혈관이완 효과 확인**

[0090] SRE(Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract)의 혈관이완 활성을 확인하기 위하여 PE(페닐에피네프린

(Phenylephrine))로 혈관절편을 수축시켜 SRE를 농도별로 투여한 결과, 농도의존적으로 혈관이완 효과를 나타내었다(도 1 참고). PE로 수축한 혈관절편에 대해 SRE는 100 μ g/mL에서 최대 74.81 $\pm$ 3.00%의 효과를 나타내었다.

[0091] 그 결과, SRE에 의해 PE로 수축한 혈관 절편에 혈관이완 효과가 나타낸다는 것을 확인하였다.

표 1

[0092]

이완(Relaxation (%))		
농도 (μ g/mL)	대조군(Control)	SRE
1	0.01 $\pm$ 0.51	0.20 $\pm$ 0.95
3	-1.34 $\pm$ 0.23	0.46 $\pm$ 1.74
10	-0.37 $\pm$ 0.34	22.46 $\pm$ 7.37
30	1.69 $\pm$ 1.49	64.74 $\pm$ 5.46 ^{***}
100	4.51 $\pm$ 1.78	74.81 $\pm$ 3.00 ^{***}

[0093] Values are expressed as mean $\pm$ SEM (n = 4-5). ^{***} p < 0.001 vs. Control.

[0095] **실험예 2. 혈관내피 유무에 따른 혈관이완 효과 확인**

[0096] SRE의 혈관이완 효과가 혈관내피세포와 관련이 있는지를 확인하기 위하여 혈관내피세포 유무에 따른 혈관이완 효과를 비교하였다. 도 2를 보면, 혈관내피 세포가 있는 경우 PE로 수축한 혈관절편을 SRE 처리 시에 혈관을 이완시켰으나, 혈관내피 세포가 없는 경우에는 SRE를 처리해도 혈관이완 효과가 없었다.

표 2

[0097]

이완(Relaxation (%))		
SRE (μ g/mL)	Endothelium-intact	Endothelium-denuded
1	1.50 $\pm$ 1.52	-0.31 $\pm$ 0.19
3	5.00 $\pm$ 4.06	-0.58 $\pm$ 0.20
10	36.59 $\pm$ 3.28	-0.40 $\pm$ 0.57 ^{***}
30	83.78 $\pm$ 5.35	1.25 $\pm$ 1.39 ^{***}
100	93.18 $\pm$ 4.20	2.92 $\pm$ 2.10 ^{***}

[0098] Values are expressed as mean $\pm$ SEM (n = 4). ^{***} p < 0.001 vs. [Endothelium-intact]. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract.

[0100] **실험예 3. L-NAME 및 인도메타신(indomethacin) 전처리가 혈관이완에 미치는 영향 확인**

[0101] PE로 수축한 혈관절편에 대한 SRE의 혈관이완 효과는 L-NAME으로 전처리한 경우 L-NAME를 전처리하지 않은 경우와 비교하였을 때, 혈관이완 효과가 유의하게 억제되었다(도 3 참고).

[0102] 도 3을 살펴보면, PE로 수축한 혈관절편에 대한 SRE의 혈관이완 효과는 인도메타신(indomethacin)으로 전처리한 경우 전처리하지 않은 경우와 비교하였을 때, 유의한 차이가 없었다.

표 3

[0103]

이완(Relaxation (%))			
SRE (μ g/mL)	대조군(Control)	L-NAME	인도메타신(indomethacin)
1	0.20 $\pm$ 0.95	0.64 $\pm$ 0.43	1.16 $\pm$ 0.70
3	0.46 $\pm$ 1.74	0.93 $\pm$ 0.61	8.83 $\pm$ 2.53
10	22.46 $\pm$ 7.37	1.83 $\pm$ 0.53 ^{**}	34.11 $\pm$ 5.81

30	64.74 ± 5.46	2.33 ± 1.06 ^{***}	57.10 ± 6.91
100	74.81 ± 3.00	3.42 ± 1.46 ^{***}	74.86 ± 3.87

Values are expressed as mean ± SEM (n = 4-5). ^{**} $p < 0.01$, ^{***} $p < 0.001$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract; L-NAME, N^G-nitro-L-arginine methyl ester.

실험예 4. ODQ 및 MB 전처리가 혈관이완에 미치는 영향 확인

PE로 수축한 혈관절편에 대한 SRE의 혈관이완 효과는 MB로 전처리한 경우 MB를 전처리하지 않은 경우와 비교하였을 때, 혈관이완 효과가 유의하게 억제되었다(도 4 참고).

도 4를 보면, PE로 수축한 혈관절편에 대한 SRE의 혈관이완 효과는 ODQ를 전처리한 경우 전처리하지 않은 경우와 비교하였을 때, 혈관이완 효과가 유의하게 억제된 것을 알 수 있었다.

표 4

이완(Relaxation (%))			
SRE (μg/mL)	대조군(Control)	ODQ	MB
1	0.20 ± 0.95	-0.05 ± 0.34	0.45 ± 0.31
3	0.46 ± 1.74	0.05 ± 0.69	0.36 ± 0.47
10	22.46 ± 7.37	1.85 ± 1.37 ^{***}	1.30 ± 0.42 ^{***}
30	64.74 ± 5.46	3.30 ± 1.52 ^{***}	4.09 ± 0.89 ^{***}
100	74.81 ± 3.00	4.30 ± 1.69 ^{***}	15.68 ± 2.52 ^{***}

Values are expressed as mean ± SEM (n = 4-5). ^{***} $p < 0.001$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract; MB, methylene blue; ODQ, 1H-[1,2,4]Oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one.

실험예 5. K⁺ 채널 차단제 전처리가 혈관이완에 미치는 영향 확인

SRE의 혈관이완 효과가 K⁺ 채널과 관련이 있는지를 확인하기 위하여 BaCl₂(내향성 칼륨통로 차단제), 4-AP(전압 의존성 칼륨통로 차단제), TEA(비선택적 칼슘의존성 칼륨통로 차단제) 및 글리벤클라마이드(비특이적 ATP의존성 칼륨통로 차단제)를 각각 혈관내피를 제거하지 않은 혈관절편에 전처리 한 후 PE로 수축하여 SRE를 농도별로 투여하였다. 그 결과 BaCl₂, 글리벤클라마이드와 TEA를 전처리한 군은 전처리하지 않은 대조군과 유의한 차이가 없었지만, 4-AP를 전처리한 경우에는 대조군에 비하여 혈관이완 효과가 유의하게 억제되었다(도 5 참고).

표 5

이완(Relaxation (%))					
SRE (μg/mL)	대조군 (Control)	BaCl ₂	4-AP	TEA	Glibenclamide
1	0.20 ± 0.95	0.19 ± 0.52	3.02 ± 0.52	1.06 ± 1.07	1.95 ± 0.91
3	0.46 ± 1.74	2.03 ± 2.22	3.98 ± 0.78	-0.87 ± 0.71	2.95 ± 1.85
10	22.46 ± 7.37	32.20 ± 5.04	13.73 ± 3.25	13.83 ± 2.17	30.19 ± 5.69
30	64.74 ± 5.46	67.53 ± 5.02	30.44 ± 3.62 ^{***}	52.33 ± 9.88	58.49 ± 4.37
100	74.81 ± 3.00	76.79 ± 0.96	44.93 ± 1.58 ^{***}	79.88 ± 6.31	72.44 ± 3.79

[0115] Values are expressed as mean $\pm$ SEM (n = 4-7). *** $p < 0.001$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract; BaCl₂, barium chloride; 4-AP, 4-aminopyridine; TEA, tetraethylammonium.

[0117] 실험예 6. 세포의 Ca²⁺ 유도 수축에 미치는 영향 확인

[0118] Ca²⁺ 이 제거된 KH 완충액(buffer)에 SRE를 전처리한 후 PE로 수축시키고, CaCl₂를 농도별(0.3, 1, 3, 10 mM)로 투여하여 오르간 챔버(organ chamber) 속의 Ca²⁺의 농도를 증가시킨 결과, 점차 혈관절편이 수축됨을 확인할 수 있었다. SRE 100 μ g/mL를 처리한 군과 SRE를 처리하지 않은 대조군을 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다(도 6 참고). 그러나, SRE 300 μ g/mL과 1000 μ g/mL를 처리한 군에서는 대조군에 비해 혈관 수축이 억제되는 것을 확인할 수 있었다.

표 6

이완(Relaxation (%))				
CaCl ₂ (mM)	대조군(Control)	SRE 100 μ g/mL	SRE 300 μ g/mL	SRE 1000 μ g/mL
0.1	0.02 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.00	0.02 $\pm$ 0.00	-0.02 $\pm$ 0.01
0.3	-0.01 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	-0.05 $\pm$ 0.02
1	0.58 $\pm$ 0.07	0.59 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.05	-0.10 $\pm$ 0.02***
3	1.21 $\pm$ 0.07	1.08 $\pm$ 0.14	0.81 $\pm$ 0.07***	0.01 $\pm$ 0.04***
10	1.29 $\pm$ 0.10	1.20 $\pm$ 0.13	0.85 $\pm$ 0.07***	-0.11 $\pm$ 0.06***

[0120] Values are expressed as mean $\pm$ SEM (n = 4). *** $p < 0.001$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract.

[0122] 실험예 7. 오이풀의 혈압 강하 효과 확인

[0123] SRE의 혈압 강하 효과를 조사하기 위해 SHR에 SRE 300 또는 1000 mg/kg을 경구 투여한 후 1, 2, 4, 8시간 후에 SBP(수축기 혈압, Systolic blood pressure)와 DBP(이완기 혈압, Diastolic blood pressure)를 측정하였다. SRE 1000 mg/kg 투여 4시간과 8시간 후, SBP와 DBP가 유의하게 감소하였다. SHR의 특성상 랫트마다 혈압에 차이가 있기 때문에, 각 개체별로 혈압의 변화 정도를 계산하여 비교하였다. 그 결과, SRE 1000 mg/kg 투여 4시간과 8시간 후, SBP와 DBP가 유의하게 감소하였다(도 7, 표 7 및 표 8 참고).

표 7

시간(Hour)					
	0	1	2	4	8
수축기 혈압 (mmHg)					
대조군	225.2 $\pm$ 3.8	226.5 $\pm$ 2.9	227.0 $\pm$ 4.6	222.7 $\pm$ 3.3	218.6 $\pm$ 3.4
SRE 300	219.0 $\pm$ 4.2	227.3 $\pm$ 2.5	226.9 $\pm$ 1.8	217.9 $\pm$ 2.9	210.3 $\pm$ 2.6
SRE 1000	222.7 $\pm$ 4.0	217.9 $\pm$ 6.5	214.4 $\pm$ 3.7	201.9 $\pm$ 7.1**	196.4 $\pm$ 8.5**
이완기 혈압 (mmHg)					
대조군	194.6 $\pm$ 7.7	191.7 $\pm$ 8.2	194.0 $\pm$ 7.4	187.0 $\pm$ 6.6	184.4 $\pm$ 6.6
RE 300	191.5 $\pm$ 9.5	191.4 $\pm$ 5.7	195.0 $\pm$ 7.4	184.2 $\pm$ 7.0	168.0 $\pm$ 4.8
RE 1000	185.2 $\pm$ 9.4	175.0 $\pm$ 11.6	165.7 $\pm$ 7.5*	155.4 $\pm$ 7.7*	148.6 $\pm$ 10.7**

[0125] Values are expressed as mean $\pm$ SEM (n = 5). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract.

표 8

	시간 (Hour)				
	0	1	2	4	8
수축기 혈압(Percent changes)					
대조군	0	0.6 ± 1.2	0.8 ± 2.1	-1.1 ± 1.8	-2.8 ± 2.0
SRE 300	0	3.9 ± 1.1	3.7 ± 1.6	-0.4 ± 1.4	-3.9 ± 2.2
SRE 1000	0	-2.2 ± 1.9	-3.7 ± 1.2	-9.4 ± 2.5**	-11.9 ± 3.0***
이완기 혈압 (Percent changes)					
대조군	0	-1.3 ± 3.1	0.3 ± 5.1	-3.4 ± 4.7	-4.6 ± 5.2
SRE 300	0	0.6 ± 4.3	2.4 ± 4.2	-3.4 ± 3.2	-11.6 ± 4.2
SRE 1000	0	-5.6 ± 3.2	-10.1 ± 4.1	-15.9 ± 3.1*	-20.0 ± 3.5**

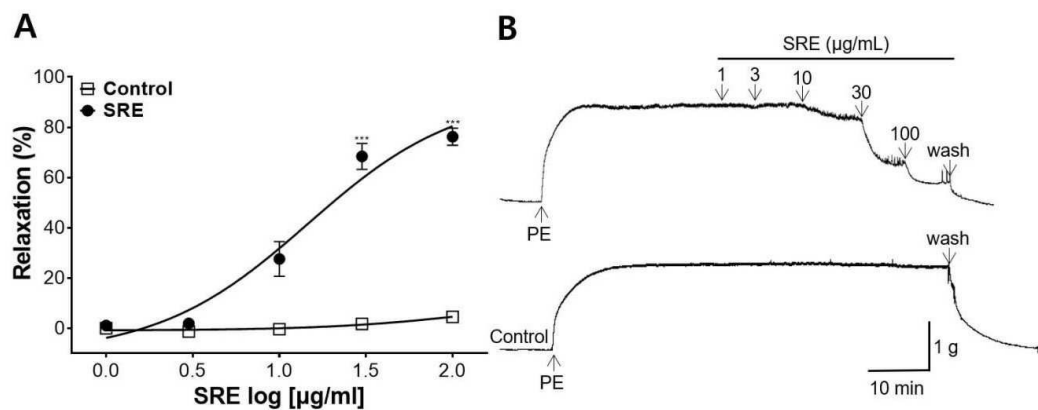
Values are expressed as mean ± SEM (n = 5). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. Control. SRE, Sanguisorbae Radix 50% ethanol extract.

전술한 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.

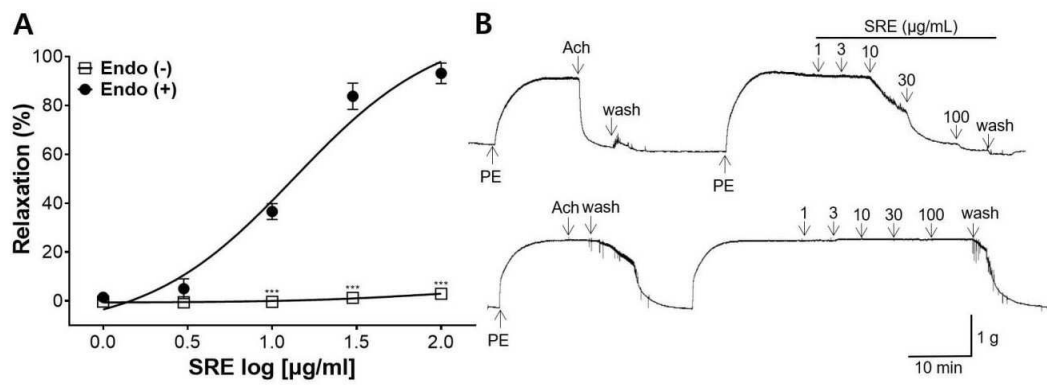
본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

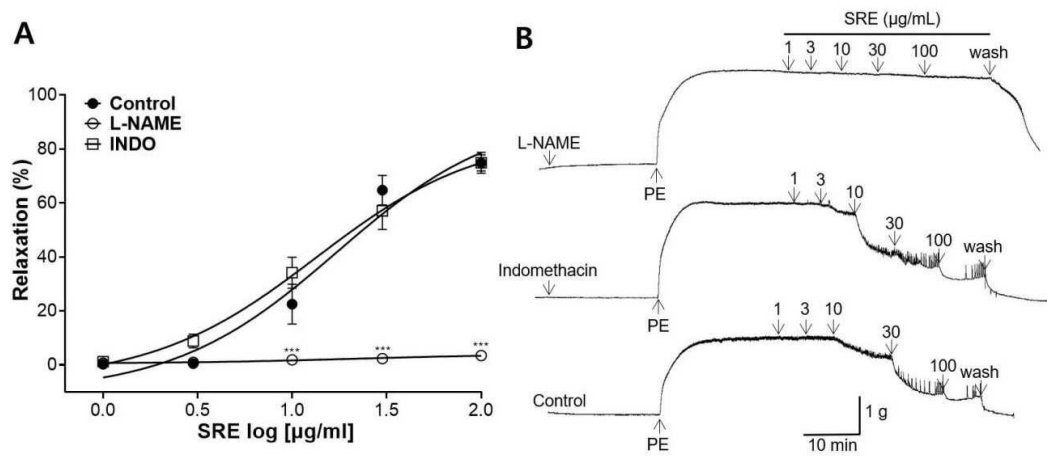
도면1



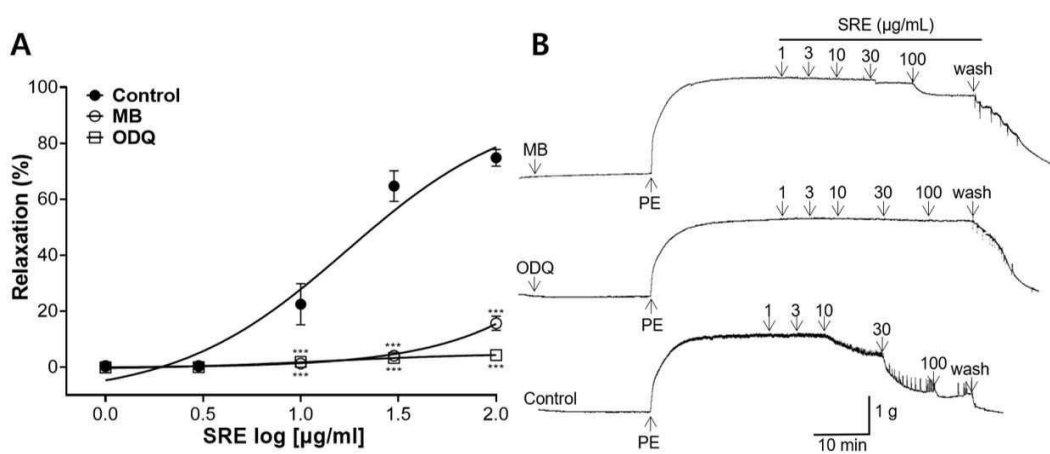
도면2



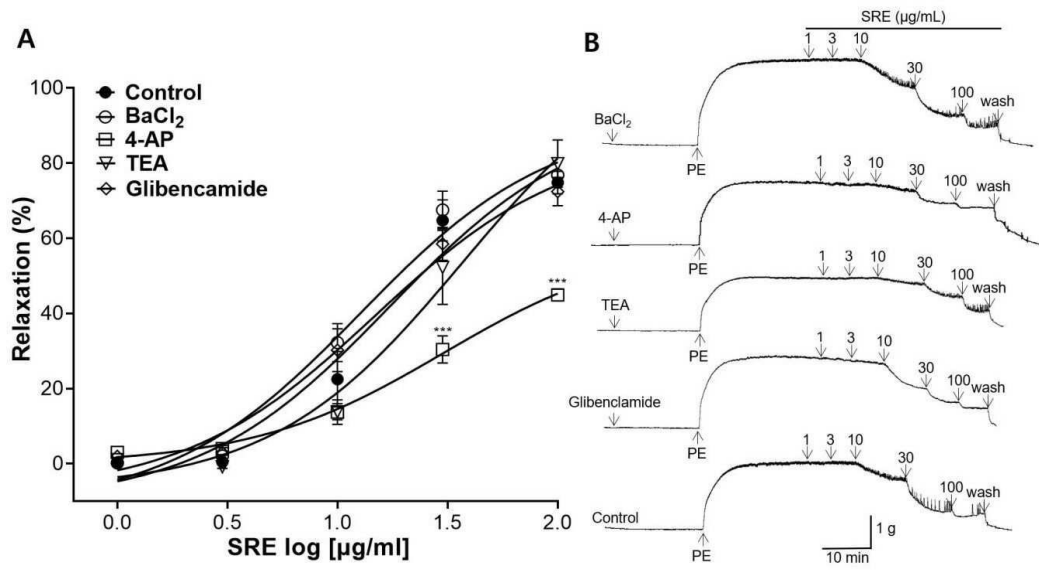
도면3



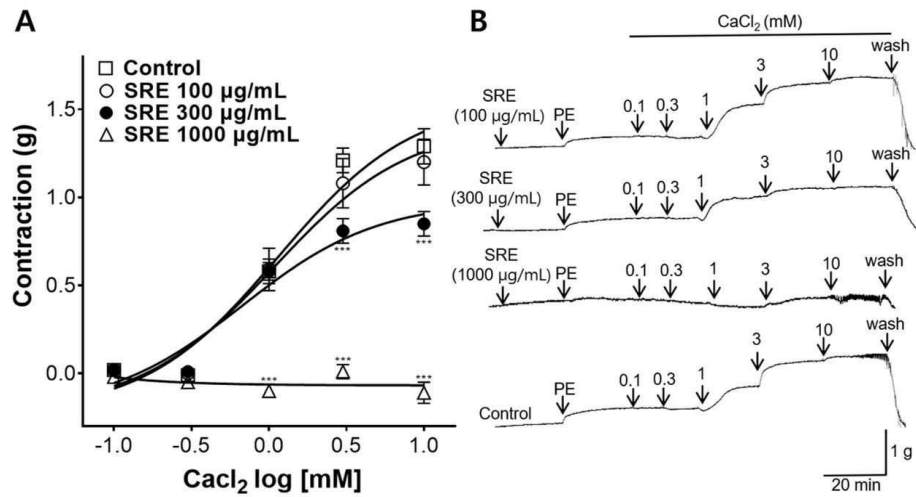
도면4



도면5



도면6



도면7

