



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0111546
(43) 공개일자 2024년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/534 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/534 (2013.01)

A61K 9/0043 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0003505

(22) 출원일자 2023년01월10일

심사청구일자 2023년01월10일

(71) 출원인

동국대학교 와이즈캠퍼스 산학협력단

경상북도 경주시 동대로 123 (석장동)

(72) 발명자

양인준

경상북도 경주시 동대로 123, 한의과대학 3층 양
인준 연구실(석장동, 동국대학교WISE캠퍼스)

웅웁리

경상북도 경주시 동대로 123, 한의과대학 3층 생
리학교실(석장동, 동국대학교WISE캠퍼스)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

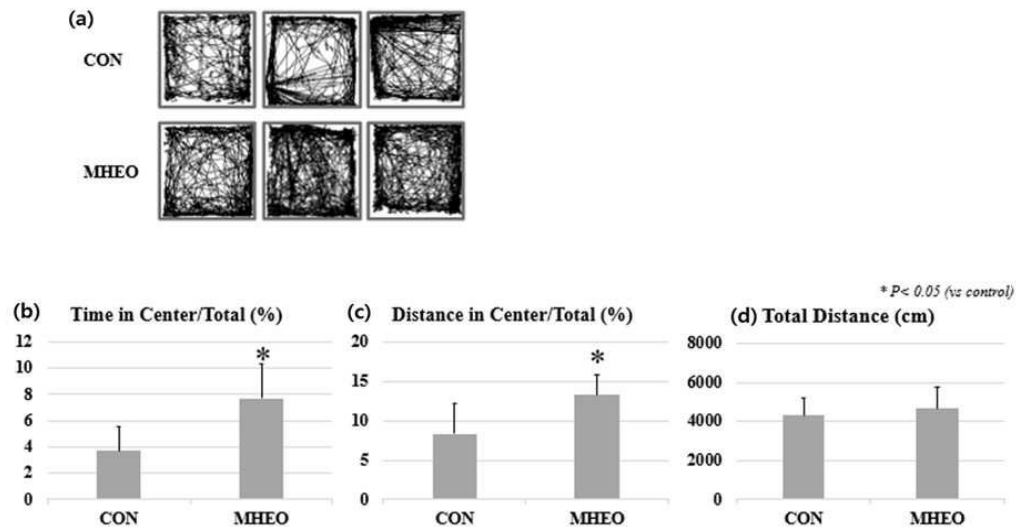
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 함유하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 박하 휘발성 향기 추출물을 비강 투여받은 마우스 행동 평가 결과, 열린 공간으로의 침투, 열린 공간에서 머문 시간, 열린 공간에서의 움직인 거리가 증가하는 경향을 보여 불안정도가 감소하였고, 총 움직임 거리 및 속도는 감소하지 않아, 벤조다이아제핀계 약물과 같은 근육 이완작용이나 운동기능에는 영향을 미치는 등의 부작용이 발생하지 않는 효과가 확인됨에 따라, 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 약학 조성물로 제공하고자 한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/22 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

(72) 발명자

칸니

경상북도 경주시 동대로 123, 한의과대학 3층 생리
학교실(석장동, 동국대학교WISE캠퍼스)

응우옌

경상북도 경주시 동대로 123, 한의과대학 3층 생리
학교실(석장동, 동국대학교WISE캠퍼스)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345347969

과제번호 2021R1I1A2048979

부처명 교육부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 이공학학술연구기반구축

연구과제명 전통 향 연구기반 구축 및 치료 기술 개발 (스트레스 회복탄력성 촉진 및 우울증 치

료)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 동국대학교 경주캠퍼스

연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 박하의 종자, 잎, 줄기, 꽃 또는 열매로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상에서 추출되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 박하 휘발성 향기 추출물의 추출용매는 물, 헥산, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출된 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 박하 휘발성 향기 추출물은 수증기 증류법으로 추출한 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 불안장애는 분리 또는 격리 불안증, 편집증, 범공포증, 범강박증, 신경불안증 및 공황장애 중에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 비강 내 경로에 의해 대상체에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 대상체는 인간 또는 비-인간 동물 대상체인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 25-50 mg/kg/일의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 9

박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 비강투여 제제.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 비강투여 제제.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 함유하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 기존 급성 불안장애에 사용되는 벤조다이아제핀(benzodiazepine)계 약물은 만성적인 범불안장애에 효과가 떨어지며, 항우울제로 개발된 SSRIs는 오심, 신경질, 불면, 진정, 두통, 구갈, 어지러움, 변비, 설사, 성기능 감소, 식욕 감소, 발한 등의 부작용이 발생할 수 있다.
- [0003] 상기 벤조다이아제핀계 약물을 대체하기 위하여 박하(Menthae Herba)가 사용될 수 있으며, 상기 박하는 쌍떡잎 식물 통화식물목 꿀풀과의 여러해 살이 속근초로서, 식물자체에 방향성을 가지고 있고 직립하여 상부에서 분지되어있다. 박하의 주요성분으로는 알파-피넨(alphapinene(+, -)), 아니스알데히드(anisaldehyde), 다우코스테롤(Daucosterol), 유제놀(Eugenol), 리날룰(Linalool), 멘톤(Menthone), (+)-네오멘톨((+)-Neomenthol) 등이 있다.
- [0004] 박하는 청량하면서도 산뜻한 향을 발산하고, 피부나 두피에 존재하는 습진, 옴 등을 일으키는 병원성 진균, 대장균, 포도상구균 등의 미생물에 대해서 살균 및 항균작용을 갖는다. 또한, 피부의 점막과 혈관을 수축하는 작용, 신경말초를 마비시키는 작용, 통증을 멎게 하는 작용, 소양감을 멈추게 하는 작용 등이 있어서 피부에 특유의 청량감을 주어 피부병을 개선하고 피부 진정작용과 항산화 효과를 가지는 것으로 알려져 있으며, 박하유의 주성분인 멘톨은 도포제, 진통제, 흥분제, 또는 건위제 등으로 약용되며 치약, 사탕, 잼, 화장품, 담배 등에 향료나 청량제로서 사용된다.
- [0005] 한편, 전통적으로 박하는 물 추출물의 형태로 경구 투여로 사용되는 경우가 많았으나, 중추신경계 질환의 치료를 위한 치료제의 전달에 있어서 가장 큰 장벽이 되는 혈액뇌장벽(Blood-Brain Barrier)을 우회할 수 있는 새로운 전달 시스템으로 비강 투여(intra-nasal delivery)가 대두되고 있다.
- [0006] 상기 비강 투여는 빠른 약효 작용 시간, 상대적으로 넓은 흡수 표면적, 비침습적인 방법, 간에서의 초회 통과 효과회피 등의 이유로 인하여 최근 주사 및 경구 투여의 대체 경로로 주목받고 있으며, 혈류로 유입되지 않아 전신적인 부작용의 위험도 적은 방식이다. 하지만 점액에 의한 점막 상피 조직에서의 약물의 제거, 상대적으로 빠른 점액 교체 시간, 반복 투여시 발생할 수 있는 자극 및 독성 등과 같은 단점이 존재하기 때문에 이러한 단점들을 극복하기 위한 시도가 계속되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-1112578호(2012. 01. 30 등록)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명은 종래 벤조다이아제핀계 약물의 사용에 따른 문제점을 해결하기 위해, 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 함유하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 비강투여 제제를 제공한다.

발명의 효과

- [0011] 본 발명에 따르면, 박하 휘발성 향기 추출물을 비강 투여받은 마우스 행동 평가 결과, 열린 공간에서 머문 시간, 열린 공간에서의 움직인 거리가 증가하는 경향을 보여 불안정도가 감소하였고, 총 움직임 거리 및 속도는 감소하지 않아, 벤조다이아제핀계 약물과 같은 근육 이완작용이나 운동기능에는 영향을 미치는 등의 부작용이 발생하지 않는 효과를 나타내므로, 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 우울증 예방 및 치료용 약학적 조성물에 효

과적으로 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 마우스들에서 행동 변화에 있어 박하 휘발성 향기 추출물의 효과를 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0015] 본 발명의 발명자들은 박하 휘발성 향기 추출물을 비강 투여받은 마우스 행동 평가 결과, 열린 공간에서 머문 시간, 열린 공간에서의 움직임 거리가 증가하는 경향을 보여 불안정도가 감소하였고, 총 움직임 거리 및 속도는 감소하지 않아, 벤조디아제핀계 약물과 같은 근육 이완작용이나 운동기능에는 영향을 미치는 등의 부작용이 발생하지 않는 효과가 나타나는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0017] 본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다.

[0018] 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 박하의 종자, 잎, 줄기, 꽃 또는 열매로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상에서 추출되는 것일 수 있다.

[0019] 상기 박하 휘발성 향기 추출물의 추출에 사용되는 추출용매는 약학 조성물이나 생약제 추출시에 사용되는 용매이면 특정 용매에 한정되지 않는다. 보다 바람직한 추출물은 물, 헥산, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매로 가용한 추출물이다.

[0020] 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 압착법, 초음파를 이용하는 방법, 초임계 용매를 이용한 추출법, 용매 추출법 및 수증기 증류법 중에서 선택된 방법으로 추출하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 수증기 증류법으로 추출한 것일 수 있다.

[0021] 상기 불안장애는 분리 또는 격리 불안증, 편집증, 범공포증, 범강박증, 신경불안증 및 공황장애 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.

[0022] 상기 박하 휘발성 향기 추출물은 비강 내 경로에 의해 대상체에 투여되는 것일 수 있으며, 상기 대상체는 인간 또는 비-인간 동물 대상체인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 추출물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 있어 약학적으로 유효한 양은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 추출물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0024] 본 발명의 추출물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하며, 일일 투여량은 박하 휘발성 향기 추출물의 양을 기준으로 10-100 mg/kg/일이고, 바람직하게는 25-50 mg/kg/일이며, 하루 1-6회 투여될 수 있으나, 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0025] 또한, 본 발명은 박하 휘발성 향기 추출물을 유효성분으로 포함하는 우울증 및 불안장애의 개선 또는 치료용 비강투여 제제를 제공한다.

[0026] 상기 제제는 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 상기 조성물을 제제화할 경우에는 통상적으로 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 천마 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스

(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 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, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 트윈 80, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0028] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0030] <실험예>

[0031] 하기의 실험예들은 본 발명에 따른 실시예에 공통적으로 적용되는 실험예를 제공하기 위한 것이다.

[0033] 1. 박하 휘발성 향기 추출물 (Volatile aromatic extract of Menthae Herba) 준비

[0034] 박하(menthae Herba) 600 g을 증기 증류 용매 추출(steam distillation solvent extraction; SDE) 기구를 사용하여 4 시간 동안 수소 증류하였고, 증류된 오일은 n-헥산(덱산화학, 경기도)에 포획하였다. 상기 오일은 분별 깔때기를 사용하여 탈수하였고, n-헥산이 증발하였다. 수득한 오일의 양은 4.35 g이고, 상기 오일은 추가적인 사용을 위하여 -20 °C에서 저장되었다.

[0036] 2. 동물 실험

[0037] 25-29 g의 무게를 갖는 7주된 수컷 ICR 마우스 10마리를 Koatech Lab Animal Inc.(서울)에서 얻었고, 행동 검사 전에 6일 동안 적응시켰다. 모든 마우스는 물과 상업용 펠렛 사료(5L79, PMI Nutrition, St Louis, MO, USA)에 접촉하였다. 모든 마우스는 임의로 대조군(Con, n=6) 및 박하 휘발성 향기 추출물 그룹(MHEO, n=4)의 두 개의 그룹으로 분류되었으며, 비히클(saline 및 Tween 80, 3% v/v) 및 박하 향기 추출물(25 mg/kg)이 각각 제공되었다. 실험 당일에, 모든 동물들은 10 µL 비강 내 투여를 받기 전에 2시간 동안 길들였다. 치료 후 30 분 동안, 행동 평가(Open Field Test; OFT)가 수행되었다.

[0039] <실시예> 행동 평가(Open Field Test; OFT)

[0040] 행동 평가는 oil administration 이후에 신규한 환경에 노출된 마우스들의 운동에 있어서의 변화를 관찰하기 위해 사용되었다. 행동 평가 장소는 추적 소프트웨어와 함께 기록하고 점수를 매기는 비디오에 대한 카메라가 위에 설치된 30x30x30 cm의 검정색 박스이다. 상기 평가 장소에서 적응을 2 시간 진행한 후, 각각의 마우스는 20 분 동안 자유롭게 움직이는 기간 동안 박스의 중심에 놓였다. 모든 박스들은 불쾌한 냄새 및 대소변을 제거하기 위하여 모든 실험 이후에 70 % 농도의 에탄올로 청소하였다. 열린 공간에서 머문 시간, 열린 공간에서의 움직인 거리 및 전체 움직인 거리(cm)는 Smart V3.0 software(Panlab Harvard Apparatus, MA, USA)를 사용하여 분석하였고, 이를 도 1에 나타내었다.

[0041] 행동 평가 결과, 박하 휘발성 향기 추출물 25 mg/kg이 비강 투여된 마우스들은 대조군과 비교하여 총 움직인 거리의 차이는 거의 나타나지 않았으나, 열린 공간에서의 시간과 거리의 퍼센트는 박하 휘발성 향기 추출물이 처리된 마우스들에서 상당히 증가한 것을 확인함에 따라, 벤조다이아제핀계 약물과 같은 근육 이완작용이나 운동 기능에는 영향을 미치는 등의 부작용이 발생하지 않음을 확인할 수 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 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1

