



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월04일
 (11) 등록번호 10-1468551
 (24) 등록일자 2014년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 36/25 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0079316
 (22) 출원일자 2013년07월05일
 심사청구일자 2013년07월05일
 (56) 선행기술조사문헌
 최용환, 황칠성분의 분리 및 분석에 관한 연구,
 한밭대학교 산업대학원 석사학위논문, 2003.02.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 재단법인 전남생물산업진흥원
 전남 나주시 동수농공단지길 30-5, (동수동)
 (72) 발명자
 김선오
 광주광역시 북구 양일로 52-1, 201동 1003호 (연제동, 연제2차 대주피오레)
 나주런
 광주광역시 남구 회서로22번가길 7-2 (주월동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인 천지

전체 청구항 수 : 총 3 항

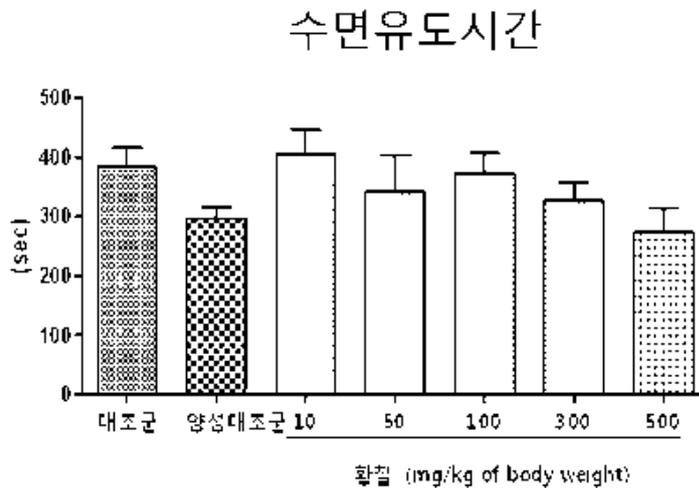
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 개선용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 개선용 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 황칠나무 추출물은 동물실험을 통하여 확인한 결과, 수면유도시간을 감소시키고, 수면지속시간을 증가시켜, 불면증의 치료, 개선 또는 예방에 대한 효과가 우수할 것으로 예상된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

최은진

광주광역시 남구 방림로 31, 108동 605호 (방림동, 휴먼시아아파트)

한설희

광주광역시 남구 광복마을7길 24-9 (주월동)

이선영

광주광역시 서구 상무시민로 65, 102동 404호 (치평동, 한국아파트)

배동혁

전라남도 화순군 화순읍 오성로 558, 303동 1106호 (서라3차아파트)

최철웅

광주광역시 서구 풍암순환로 14, 105동 203호 (풍암동, 호반중흥아파트)

이동욱

전라남도 장흥군 장흥읍 북부로 39, 203호 (수창아트빌아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

황칠나무 물 추출물에 클로로포름을 분획용매로 이용하여 분획한 분획물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 2

황칠나무 물 추출물에 클로로포름을 분획용매로 이용하여 분획한 분획물을 유효성분으로 포함하는 불면증 개선 또는 예방용 기능성 식품 조성물.

청구항 3

제2항의 조성물을 유효성분으로 포함하는 건강기능식품.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 개선용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 불면증이란 정신 흥분, 신경 쇠약, 심신 과로 따위로 말미암아 밤에 잠이 잘 오지 않는 병증 또는 이러한 병증을 갖는 질환을 의미하며, 주로 일차성 불면증을 의미한다.

[0003] 상기 일차성 불면증은 다른 일차성 수면장애, 정신과적 문제, 내과적 또는 신경과적 문제, 약물의 사용이나 사용 중지 등에 의하여 생긴 것이 아닌 불면증을 말한다. 상기 일차성 불면증은 과다각성(hyperarousal) 내지 상향망상체형성계(ascending reticular formation system)의 활동이 각성뿐만 아니라 수면시에도 너무 과도한 것이 원인이라고 추정하고 있으나, 그 구체적인 원인 기작이 명확하게 밝혀진 것은 아니다.

[0004] 상기 일차성 불면증에는 정신생리적 불면증(psycho-physiologic insomnia), 수면상태인지장애(sleep statemisperception), 부적절수면위생(inadequate sleep hygiene) 및 특발성 불면증(idiopathic insomnia)이 포함되어 있으며, 이 중 정신생리적 불면증은 가장 대표적인 일차성 불면증이다.

[0005] 상기 정신생리적 불면증은 잠자기 힘든 부정적 경험들이 반복되고 학습되어 내부정신활동이나 외부자극에 대해 연관이 생겨 발생하는 것으로 예상되고 있다. 상기 외부 자극에 대한 조건연관은 수면과 관련된 상황이나 행동이 불면과 빈번하게 연관됨으로써 발생하고, 이로 인해 잠자기 직전에 조건화된 과다각성이 초래되며, 이것이 여러 번 반복되면 침대에 갓 상태로 누워 있어도 조건화된 과다각성이 생기고, 이를 닦는다든지, 이부자리를 준비한다든지 또는 불을 끈다든지 하는 등의 취침시간과 연관된 행동들도 과다각성을 유발할 수 있는 것으로 보고되고 있다.

- [0006] 내부 정신활동에 학습된 연관이 생기는 것은 주로 잠을 잘못 이룰 것이라는 조건화된 과도한 걱정 때문이다. 이런 과도한 걱정 때문에 잠을 못 자고, 또 잠을 못자기 때문에 더욱 자려고 노력하게 되어 각성도가 높아져서 점점 잠을 못자는 악순환을 일으킬 수 있다. 이러한 환자에 대해서 수면다원검사를 수행하는 경우, 수면잠복기는 길어지고 전체 수면시간과 1단계 및 2단계 비렘 수면시간이 증가되며 알파 침범이 나타날 수 있는 것으로 보고되고 있다.
- [0007] 상기 정신생리적 불면증은 전체인구의 약 2% 정도인 것으로 알려져 있으며, 불면증 환자의 약 12% 내지 15% 정도가 이러한 정신생리적 불면증 진단을 받는 것으로 보고되고 있다. 또한, 남자보다는 여자에서 많고, 보통 20세에서 40세 사이에 발병하는 것으로 알려져 있다.
- [0008] 상기 수면상태 인지장애는 주관적으로는 불면증을 호소하나 객관적인 수면검사 결과에서는 수면의 시작이나 유지에 아무런 문제도 없을 때 진단하는 것으로, 유병률이 정확하게 보고되어 있지 않으나, 임상적으로 불면증 환자의 5% 미만일 것으로 예상되고 있다. 상기 수면상태 인지장애와 관련된 주관적인 인상과 객관적인 측정 결과 사이의 차이를 정확하게 설명하는 이론은 아직 보고되고 있지 않다.
- [0009] 상기 부적절한 수면위생은 밤에 잘 자지 못하게 하고 낮에 잘 깨어있지 못하게 하는 습관과 일상활동에 의해서 발생한다. 상기 부적절한 수면위생으로 고통 받는 환자에 대한 통계조사가 이루어지지 않고 있으나, 전체인구의 1% 내지 2% 정도에서 이러한 이상을 보일 것으로 예상하고 있다. 또한, 만성불면증에서는 이것이 아주 흔한 불면증유발 및 지속요소이며 이것이 일차적 또는 이차적인 원인으로 진단되는 것을 모두 합치면 불면증 관련 치료를 받고 있는 환자의 약 30% 이상이 여기에 해당될 것으로 예상된다.
- [0010] 상기 특발성불면증은 매우 드물며 일생동안 내내 적절한 수면을 취하지 못하는 증상을 가지며, 전형적으로는 태어날 때부터 시작되거나 늦어도 초기 사춘기 때 발병하는 것으로 알려져 있고, 가족력을 가진 경우도 있는 것으로 보고되고 있다. 이는 수면에 대한 신경조절의 이상이 원인일 것으로 추측하고 있으나, 정확한 이론이나 유병률에 대한 구체적인 보고는 없는 실정이다.
- [0011] 불면증의 경우, 사회적으로는 다른 질환에 비하여 그 심각성이 인정되고 있지 않으나, 불면증으로 고통받고 있는 환자의 경우에는 그 심각성이 극단적인 선택을 하게 되는 원인이 될 정도로 고통스러우며, 작업효율 등의 사회적 생산성의 측면에서도 해결의 필요성이 커지고 있음에도 이에 대한 해결책이 제시되지 못하고 있는 실정이다. 최근, 불면증 치료를 위해 사용되는 약제의 경우에는 일반적으로 합성 화학물 약제이나 이러한 약제의 경우에는 여러 부작용이 보고되고 있으며, 그 외의 민간요법의 경우에는 효과가 과학적으로 입증되지 못하고, 오히려 숙면을 방해하는 것으로 검증된 예도 있어, 불면증 치료를 위한 대책의 개발이 시급히 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) KR 10-1256210 B
(특허문헌 0002) KR 10-1242596 B

비특허문헌

- [0013] (비특허문헌 0001) [문헌 1] Hauri PJ, Fischer J. Persistent psychophysiological (learned) insomnia. Sleep 9: 38-53(1986)
(비특허문헌 0002) [문헌 2] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia. Sleep Med Rev1: 97-108 (1997)
(비특허문헌 0003) [문헌 3] Sateia MJ. The international classification of sleep disorders. 2nd. Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 6-8 (2005)
(비특허문헌 0004) [문헌 4] Buysse DJ et al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders(ICSID), DSM-IV, and ICD-10 categories: A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. Sleep 17: 630-637 (1994)

(비특허문헌 0005) [문헌 5] Carskadon MA, et al. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiat* 133: 1382-1388 (1976)

(비특허문헌 0006) [문헌 6] Bastien CH, Morin CM. Familial incidence of insomnia. *J Sleep Res* 9: 49-54 (2000)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 불면증 치료 또는 예방용 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 불면증 개선 또는 예방용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 황칠나무(*Dendropanax morbifera*)추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 예방용 조성물을 제공한다.

[0017] 상기 황칠나무는 황칠나무 잎 또는 줄기일 수 있고, 상기 황칠나무 추출물은 물, 탄소수 1 내지 5의 알코올 및 이의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상을 추출용매로 추출한 것일 수 있다.

[0018] 또한, 상기 황칠나무 추출물은 황칠나무 추출물에 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 에틸아세테이트, 에틸에테르, 클로로포름, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나를 분획 용매로 이용하여 분획한 분획물일 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명은 황칠나무(*Dendropanax morbifera*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 개선 또는 예방용 기능성 식품 조성물일 수 있다.

[0020] 본 발명자들은 부작용이 문제되지 않도록 천연물 유래 성분 중에서 불면증의 치료, 개선 또는 예방과 관련된 효과를 가지는 물질에 대해 연구하던 중, 황칠나무 추출물, 구체적으로 황칠나무 잎의 열수 추출물이 동물실험을 통하여 실험한 결과, 수면에 요구되는 시간인 수면유도 시간을 감소시키고, 수면이 지속되는 수면지속시간을 연장시킨다는 것을 확인하였고, 상기 효과가 농도의존적으로 증가됨을 확인하였으며, 특히 황칠나무 잎의 열수 추출물의 클로로포름 분획은 다른 분획에 비하여 수면유도시간 및 수면지속시간 모두의 측면에서 불면증 개선 또는 치료효과가 우수한 것을 확인하였을 뿐만 아니라, 천연물로부터 유래된 것으로 부작용이 문제될 가능성도 낮고, 안전성도 우수할 것으로 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[0021] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0022] 본 발명은 황칠나무 추출물, 일 예로 황칠나무 잎, 가지 및 뿌리로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상의 추출물 또는 황칠나무 잎 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 개선용 조성물에 관한 것이다.

[0023] 상기 황칠나무(*Dendropanax morbifera* LEV.)는 두릅나무과(Araliaceae)에 속하는 상록 활엽수림이다. 상기 황칠이라는 이름의 유래는 껍질에 상처가 나면 황색액이 나오기 때문인 것으로 알려져 있고, 상기 황색액은 목공예품을 만들 때 색을 칠하거나 표면을 가공할 때 사용되어 왔다.

[0024] 상기 황칠나무는 아열대성식물로, 구체적으로, 우리나라의 제주도와 전남 서남해안 및 완도, 보길도, 어청도, 진도, 홍도, 거문도, 연일도 등의 도서지방에서만 자생 및 재배되는 난대성수종이다.

[0025] 상기 황칠나무는 높이가 15 m에 달하고, 어린가지는 녹색이며 털이 없다. 상기 황칠나무의 잎은 어긋나고 달걀모양 또는 타원형이며, 꽃은 6월에 연한 황록색으로 피고 양성화이며 산형 꽃차례에 달린다. 상기 황칠나무의 열매는 타원형으로, 10월에 흑색으로 열린다. 전통 공예인 황칠에 사용되는 상기 황칠나무의 진액 또는 수지는 8월 내지 9월에 채취한다. 상기 황칠나무의 수지는 황금색이고, 내열, 내구 및 내수성이 강하며, 부착성 및 광택이 좋아 예로부터 전통 공예품에 천연도료 및 민간의약품 소재로 쓰여지고 있다.

[0026] 상기 황칠나무 추출물은 세스퀴테르펜 등의 정유성분뿐만 아니라 아라키디산, 팔미트산, 아르기닌 등 다양한 성분을 함유하고 있으며, 항산화, 항균, 간기능 개선, 면역증강, 또는 항암 등의 효과를 갖는 것으로 알려져 있으나, 불면증 치료 또는 개선효과와 관련해서는 전혀 알려져 있지 않다.

- [0027] 상기 황칠나무 추출물은 통상의 식물 추출물의 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있으며, 일 예로 황칠나무의 열매, 꽃, 잎, 가지, 줄기, 뿌리 또는 껍질이나 이의 분쇄물, 구체적으로 황칠나무의 잎, 가지 및 뿌리로 이루어진 군 중에서 선택된 1종 이상 또는 황칠나무 잎에 추출용매를 가하여 추출함으로써 제조하거나 추출용매로 추출하여 제조한 조추출물에 분획용매를 가하여 분획하여 제조된 것일 수 있다.
- [0028] 상기 추출용매는 물 및 유기용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 상기 유기용매는 탄소수 1 내지 5의 알코올, 상기 알코올 회석수, 에틸아세테이트 또는 아세톤 등의 극성용매와 에테르, 클로로포름, 벤젠, 헥산 또는 디클로로메탄의 비극성 용매 또는 이들의 혼합 용매일 수 있다. 상기 탄소수 1 내지 5의 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소프로판올 등일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 알코올 회석수는 알코올을 50%(v/v) 내지 99.9%(v/v)로 물에 회석한 것일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 황칠나무 추출물의 추출용매는 바람직하게는 물, 탄소수 1 내지 5의 알코올, 알코올 회석수 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 더욱 바람직하게는 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으며, 더더욱 바람직하게는 물일 수 있다. 상기 추출과정은 일 예로, 20℃ 내지 150℃, 또는 30℃ 내지 100℃, 또는 45℃ 내지 80℃에서 수행될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 상기 추출시간은 특별히 한정되지는 않으나, 30분 내지 120시간, 또는 2시간 내지 60시간, 또는 12시간 내지 36시간 또는 20시간 내지 28시간일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 황칠나무 추출물은 통상의 식물추출물의 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있으며, 구체적으로는 열수 추출법을 포함한 열추출법, 냉침추출법, 온침추출법, 초음파추출법 등일 수 있으며, 통상의 추출기기, 초음파 분쇄추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다.
- [0031] 또한, 상기 용매로 추출한 추출물은 이후, 부탄올, 헥산, 메틸렌클로라이드, 아세톤, 에틸아세테이트, 에틸에테르, 클로로포름, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 용매, 바람직하게는 클로로포름, 부탄올 및 헥산으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종이상, 더욱 바람직하게는 클로로포름으로 분획과정을 더욱 실시할 수 있다. 상기 분획 시 용매는 2종 이상 사용할 수 있으며, 용매의 극성에 따라 순차적으로 사용하거나 혼합하여 사용하여, 각 용매 추출물을 제조할 수 있다.
- [0032] 상기 제조된 추출물 또는 상기 분획과정을 수행하여 수득한 분획물은 이후 여과하거나 농축 또는 건조과정을 수행하여 용매를 제거할 수 있으며, 여과, 농축 및 건조를 모두 수행할 수 있다.
- [0033] 구체적으로 상기 여과는 여과지를 이용하거나 감압여과기를 이용할 수 있으며, 상기 농축은 감압농축기, 일 예로 회전증발기를 이용하여 감압농축할 수 있으며, 상기 건조는 일 예로 동결건조법으로 수행할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 황칠나무 잎 열수추출물의 경우, 실험동물 1kg 대비 10 mg만 처리한 경우에도 대조군에 비하여 수면유도시간 및 수면지속시간의 측면에서 불면증 개선효과가 확인되었고, 실험동물 1kg 대비 500 mg(mg/kg of body weight) 처리한 경우에는 양성대조군과 거의 유사한 효과를 나타내었으며, 이러한 효과는 농도의존적으로 개선되는 것으로 확인되었고, 상기 추출물의 분획물 특히, 클로로포름 분획물의 경우에는 양성대조군 보다 더 우수한 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.
- [0035] 또한, 상기 황칠나무 잎 열수추출물에 대한 분획물에 대하여 실험을 수행한 결과, 황칠나무 잎 열수추출물의 클로로포름, 부탄올 및 헥산으로 이루어진 군중에서 선택된 1종 이상, 더욱 구체적으로, 클로로포름 분획물이 다른 분획에 비하여 더 우수한 불면증 개선 등의 효과를 갖는 것으로 확인되어, 클로로포름, 부탄올 및 헥산으로 이루어진 군 중에서 선택된 1종이상, 더욱 구체적으로, 클로로포름 분획물이 다른 용매로 분획한 분획물에 비하여 불면증 개선 효과가 매우 우수한 것으로 확인되었다.
- [0036] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 불면증 치료 또는 예방용 조성물은 약학 조성물일 수 있다.
- [0037] 본 발명에 있어서, 수면이란 잠을 자는 일 또는 활동을 쉬는 상태를 비유적으로 이르는 말로, 피로가 누적된 뇌의 활동을 주기적으로 회복하는 생리적인 의식상실상태를 의미한다. 구체적으로, 수면은 외부 환경을 인식하고 반응하는 능력이 가역적, 반복적, 정상적으로 정지되어 있는 움직임이 없는 상태를 의미한다.
- [0038] 상기 수면은 뇌를 발달시킨 동물의 중요한 생리기능이며 생존을 위한 필수 불가결한 행동이다. 지구상의 모든 생물은 주야의 리듬이 규칙적으로 교대하는 환경권내에 살고 있다. 따라서, 상기 일주변화에 동조하고 또한 상기 변화를 예측해 가며 활동과 휴식의 리듬을 반복하는 것이 생물에 있어서 가장 기본적인 생존전략이었다. 그

러므로, 모든 생물은 체내에 생물시계 또는 생체시계를 구축하고 환경 사이클에 동조하는 행동을 보여주고 있다.

- [0039] 인간의 수면은 비렘수면(non-rapid eye movement-sleep)과 렘수면(rapid eye movement-sleep)으로 구분되며, 정상 성인의 밤 수면은 4회 내지 6회의 비렘수면과 렘수면의 주기가 반복된다고 보고되고 있다. 수면은 대개 비렘수면으로 시작하여 점점 깊은 수면으로 들어가며, 이러한 수면 주기가 정상적으로 반복되지 않는 경우에도 수면 장애가 일어나게 된다.
- [0040] 상기 수면이 부족하게 되면 졸리고 짜증이 나거나 활력이 없어져 삶의 질이 손실된다. 경우에 따라서는 생명유지에 중대한 지장을 초래할 수도 있다. 수면이란 상기와 같은 상태를 초래하지 않게 하기 위한 기능으로, 숙면을 취한다는 것은 단순히 삶의 질 차원의 문제가 아니라 생명유지 및 경제적 생산성의 측면에서도 매우 중요한 요소이다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 불면증(Insomnia)이란 수면을 이루지 못하는 일 즉, 정신 흥분, 신경 쇠약, 심신 과로 따위로 말미암아 밤에 잠이 잘 오지 않는 병증 또는 이러한 병증을 갖는 질환을 의미하며, 수면장애(sleep disturbance)의 일 예로, 주로 일차성 불면증을 의미한다.
- [0042] 상기 일차성 불면증(primary insomnia)은 수면의 시작이나 수면 유지의 어려움 또는 원기회복이 되지 않는 수면을 호소하는 수면장애로, 내과 질환, 우울장애 등 타 정신과적 장애나 약물 등의 요인이 원인이 아닌 불면증을 말한다.
- [0043] 상기 일차성 불면증은 과도한 각성이 원인이라고 생각되고 있으며, 상향망상체 형성계의 활동이 수면 시에도 과도하게 활동하고 있는 것으로 보고 있다. 주된 증상으로는 상기한 바와 같이 수면의 시작과 유지의 문제가 있고, 자고 일어나서 원기 회복이 되지 않는 증상이 있다.
- [0044] 상기 수면장애는 불면증, 중추수면무호흡 증후군이나 폐쇄수면무호흡 증후군과 같은 수면 관련 호흡장애, 기면증(narcolepsy), 하지불안 증후군 등이 있다.
- [0045] 본 발명은 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 치료 또는 개선용 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 불면증은 구체적으로 일차성 불면증일 수 있다.
- [0046] 상기 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 황칠나무 추출물을 0.01 내지 99% 중량으로 포함할 수 있다. 그러나 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 다르게 하여 포함할 수 있다.
- [0047] 상기 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0048] 상기 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 있으며, 이에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0049] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 적어도 면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0050] 경구를 위한 액상제제로는 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.
- [0051] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0052] 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤젤라틴 등이 사용

될 수 있다.

- [0053] 상기 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 추출물은 1일 0.01 mg/kg 내지 10 g/kg으로, 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 그러므로, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0054] 상기 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 통상의 방법에 의할 수 있고, 일 예로 경구 및 직장 또는 정맥등의 방법을 통하여 투여 할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른 조성물은 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 불면증 개선 또는 예방용 식품 조성물이다. 상기 식품 조성물은 기능성 식품 조성물 또는 건강기능성 식품 조성물일 수 있다.
- [0056] 이러한 측면에서, 본 발명의 또 다른 일 실시예는 상기 식품 조성물을 유효성분으로 포함하는 건강기능식품일 수 있다.
- [0057] 상기 황칠나무 추출물 및 상기 불면증에 대한 내용은 상기 황칠나무 추출물 및 약학 조성물에서 언급한 내용과 같다.
- [0058] 상기 식품은 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하고, 통상적인 의미로서 건강기능식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제를 모두 포함한다.
- [0059] 상기 식품의 일 예로 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능식품 등이 있다. 추가로, 본 발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영, 유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 목류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예, 스낵류), 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과일, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예, 라면스프 등)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0060] 상기 식품, 건강기능식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.
- [0061] 본 발명에 있어서, 건강기능식품이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물공학적인 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지 및 회복 등에 관한 체조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미한다.
- [0062] 상기 건강기능식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 건강기능식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.
- [0063] 본 발명에서 음료란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 건강기능음료를 포함하는 의도이다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0064] 상기의 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 수크로스 등 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상기한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100ml 당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 5 내지 12g일 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일 주스, 과일 주스 음료, 야채 음료의 제조를 위한 과육을 추가로 함유할 수 있다.
- [0065] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 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, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분을 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하지 않지만, 본 발명의 황칠나무 추출물 100 중량부 당 0 내지 20 중량부 범위에서 선택될 수 있다.

[0066] 본 발명에서 건강기능음료란 음료에 물리적, 생화학적, 생물공학적 수법 등을 이용하여 해당 음료의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가 가치를 부여한 음료 군이나 음료 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 제조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 음료를 의미한다.

[0067] 상기 건강기능음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명의 황칠나무 추출물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0068] 상기 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 수크로스 등 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 상기한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100ml 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 5 g 내지 12 g이다.

[0069] 상기 황칠나무 추출물, 구체적으로 황칠나무 추출물의 클로로포름 분획물은 동물실험을 통하여, 수면유도시간 및 수면지속시간을 측정한 결과, 수면 유도 효과 즉, 불면증 치료 또는 개선 효과가 탁월함을 실험적으로 확인하였다.

발명의 효과

[0070] 본 발명의 황칠나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 조성물에 의하는 경우, 수면에 들어가는 데 소요되는 수면 유도시간을 감소시키고, 수면이 지속되어 질 좋은 수면이 가능하게 하는 수면지속시간을 향상시켜, 불면증의 개선 또는 치료 효과가 인정되므로, 불면증 치료 또는 개선 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 황칠나무 추출물의 투여에 따른 수면유도시간 감소 효과를 나타내는 그래프다. 상기 그래프의 세로축은 수면에 요구되는 시간을 초(sec)단위로 측정한 값이고, 가로축은 각각 대조군, 양성대조군 및 황칠나무 추출물의 투여량(mg/kg of body weight)에 따른 실험군을 나타내는 것이다.

도 2는 황칠나무 추출물의 투여에 따른 수면지속시간 증가 효과를 나타내는 그래프다. 상기 그래프의 세로축은 수면지속 시간을 초(sec)단위로 측정한 값이고, 가로축은 각각 대조군, 양성대조군 및 황칠나무 추출물의 투여량(mg/kg of body weight)에 따른 실험군을 나타내는 것이다.

도 3은 황칠나무 분획물의 투여에 따른 수면유도시간 감소 효과를 나타내는 그래프다. 상기 그래프의 세로축은 수면에 요구되는 시간을 초(sec)단위로 측정한 값이고, 가로축은 각각 대조군, 양성대조군 및 황칠나무 분획물의 종류에 따른 실험군을 나타내는 것이다.

도 4는 황칠나무 분획물의 투여에 따른 수면지속시간 증가 효과를 나타내는 그래프다. 상기 그래프의 세로축은 수면지속 시간을 초(sec)단위로 측정한 값이고, 가로축은 각각 대조군, 양성대조군 및 황칠나무 분획물의 종류에 따른 실험군을 나타내는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 구체적인 실시예 및 비교예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 보다 상세히 설명하기로 한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명을 보다 명확하게 이해시키기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 하기 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 보호 범위는 특허청구범위에 의하여 해석되어야 하고, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[0073] <실시예 1> 황칠나무 추출물 및 분획물의 제조

[0074] 2011년 장흥 등 전남 남해안 일대에서 채취한 황칠나무의 잎, 가지 및 뿌리를 분리한 후 동결건조하여 수분을 제거하였다. 수분이 제거된 황칠나무의 각 부위를 분쇄하여 균일하게 만든 후, 상기 황칠나무 잎의 분말 5 g에 추출용매인 증류수 100 ml을 섞어, 4시간 동안 120℃에서 교반추출 하였다. 상기 4시간 동안 추출한 후, 여과지(와트만 41번)를 이용하여 여과한 후, 여액을 감압농축하여 동결건조기를 이용하여 -40℃에서 48시간 동안 동

걸건조시켰다. 상기 과정을 통하여 황칠나무의 물 추출물 0.435 g을 수득하였다.

[0075] 황칠나무 추출물의 분획물은 하기와 같은 방법으로 제조하였다.

[0076] 우선, 상기 황칠나무 물 추출물 200g에 증류수와 헥산(hexane)을 1:1로 첨가한 후, 물층과 헥산층으로 분리되면 헥산층을 수득하는 방법으로 분획하였다. 상기 헥산층을 분리한 물층에 다시 물과 클로로포름(chloroform)을 1:1로 첨가하여, 상기와 같이 클로로포름층을 수득하는 방법으로 분획하였다. 상기 클로로포름층을 분리한 물층에 다시 물과 에틸아세테이트(ethylacetate)를 1:1로 첨가하여, 상기와 같이 에틸아세테이트 층을 수득하는 방법으로 분획하였다. 상기 에틸아세테이트 층을 분리한 물층에 다시 물과 부탄올(buthanol)을 1:1 첨가하여, 상기와 같이 부탄올 층을 수득하는 방법으로 최종적으로 부탄올층을 분획하였다. 상기에서 얻은 각 분획을 증발시켜 농축시킴으로써, 황칠나무 잎 열수 추출물의 헥산 분획, 클로로포름 분획, 에틸아세테이트 분획, 부탄올 분획 및 물 분획을 각각 0.72g, 1.9g, 3.4g, 8.6g 및 116.62g 수득하였다.

[0077] <실시예2>실험동물을 이용한 황칠나무 추출물 및 분획물의 불면증 개선 효과 확인

[0078] 2-1. 실험의 준비 및 방법

[0079] 황칠나무 추출물의 불면증 치료 또는 개선 효과를 확인하기 위하여, 실험동물로 ICR mouse 계통의 31.11 ± 1.08 g 정도의 수컷을 샘타코에서 구입하여 이용하였다. 상기 실험동물은 각 실험군별로 5마리씩 총 70마리를 구입하여, 사육하였다. 실험 전까지 식이는 일반 실험동물용 사료 및 음수는 임의대로 섭취가 가능하도록 제공하였고, 22 내지 24℃의 온도와 60 내지 80% 습도 환경을 유지하였으며, 실험 1주일 전에 낮과 밤의 사이클을 12시간 간격으로 설정하여 사육하였다.

[0080] 대조군은 음성대조군으로 상기 실험동물에 생리식염수를 경구투여 하였고, 양성대조군은 항불안제인 다이아제팜(diazepam, DZP, Sigma)을 1mg/kg of body weight(BW) 경구투여하였으며, 실험군은 상기 실시예 1에서 제조된 황칠나무 잎 열수 추출물을 농도별(10mg/kg of BW, 50mg/kg of BW, 100mg/kg of BW, 300mg/kg of BW, 500 mg/kg of BW)로 경구투여하거나, 황칠나무 잎 열수 추출물의 분획물, 구체적으로 헥산분획, 클로로포름 분획, 에틸아세테이트분획, 부탄올 분획 및 물 분획을 100 mg/kg of BW씩 경구투여하였다.

[0081] 2-2. 황칠나무 추출물의 불면증 개선 효과 확인

[0082] 상기 각각의 시약을 경구투여하고, 1시간이 경과한 후, 수면제인 펜토바비탈(Sodium pentobarbital, SP)을 각 실험동물에게 40mg/kg of BW 씩 복강투여(intraperitoneal injection, IP)한 후, 잠이 들 때까지 걸린 시간 즉, 수면유도시간(Sleep latency)과 잠이 든 시간 즉, 수면지속시간(Sleep duration)을 측정하였으며, 그 결과의 평균값을 도 1 및 도 2에 나타내었다. 상기 수면유도시간은 상기 수면제인 펜토바비탈을 복강주사한 후 정반사(righting reflex)를 1분 이상 상실할 때까지의 경과시간으로 설정하였고, 수면시간은 다시 정반사를 회복할 때까지의 시간으로 설정하였다.

[0083] 상기 도 1 및 도 2에 나타낸 바와 같이, 수면유도시간의 경우, 황칠나무 추출물을 투여한 실험군에서 농도의존적으로 대조군에 비하여 개선되는 즉, 수면유도시간이 짧아지는 것이 확인되었고, 황칠나무 추출물 500mg/kg of BW를 투여한 경우에는 화합물로 정제된 신경안정제에 해당하는 다이아제팜(diazepam)을 투여한 양성대조군과 유사한 시간만이 소요되는 것으로 확인되었고, 수면지속시간의 경우에도 황칠나무 열수추출물을 투여한 경우, 모두 대조군에 비해 수면지속시간이 증가되었으며, 황칠나무 추출물 500mg/kg of BW를 투여한 경우에는 화합물 신경안정제인 다이아제팜(diazepam)을 투여한 양성대조군과 유사한 시간이 지속되는 것으로 확인되어, 황칠나무 추출물이 불면증의 치료 또는 개선 효과가 우수한 것으로 확인되었다.

[0084] 2-3. 황칠나무 분획물의 불면증 개선 효과 확인

[0085] 상기 실시예 2-1 및 2-2와 같이, 황칠나무 분획물 시약을 각각 경구투여하고, 1시간이 경과한 후, 수면제인 펜토바비탈(Sodium pentobarbital, SP)을 복강투여하고, 수면유도시간(Sleep latency) 및 수면지속시간(Sleep duration)을 측정하여, 그 결과의 평균값을 도 3 및 도 4에 나타내었다.

[0086] 상기 도 3 및 도 4에 나타낸 바와 같이, 수면유도시간의 경우, 황칠나무 분획물이 전반적으로 대조군에 비하여

개선된 것으로 확인되었고, 특히, 부탄올 층이 수면유도시간이 가장 짧으며, 클로로포름 층도 우수한 것으로 확인되었다. 또한, 수면지속시간의 경우에도 황칠나무 분획물을 투여한 경우, 모두 대조군에 비해 수면지속시간이 증가되었으며, 물 분획을 제외한 다른 분획에서는 양성대조군 보다도 개선된 것으로 확인되었다. 특히, 클로로포름 분획과 헥산 분획에서 양성대조군의 200%에 해당하는 현저히 개선된 효과가 확인되었다. 상기 결과로부터, 부탄올 층이 수면유도시간 감소 효과가 가장 뛰어나며, 클로로포름 분획이 수면지속시간을 증가시키는 효과가 가장 우수한 것으로 확인되었다.

[0087] **[제제예]**

[0088] **제제예 1. 산제의 제조**

[0089] 황칠나무 잎 추출물 200 mg

[0090] 유당 100 mg

[0091] 탈크 10 mg

[0092] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조할 수 한다.

[0093] **제제예 2. 정제의 제조**

[0094] 황칠나무 잎 추출물 200 mg

[0095] 옥수수전분 100 mg

[0096] 유당 100 mg

[0097] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0098] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0099] **제제예 3. 캡셀제의 제조**

[0100] 황칠나무 잎 추출물 200 mg

[0101] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0102] 락토오스 14.8 mg

[0103] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0104] 통상의 캡셀제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡셀제를 제조한다.

[0105] **제제예 4. 주사제의 제조**

[0106] 황칠나무 잎 추출물 200 mg

[0107] 만니톨 180 mg

[0108] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0109] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

[0110] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당 (2 ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0111] **제제예 5. 액제의 제조**

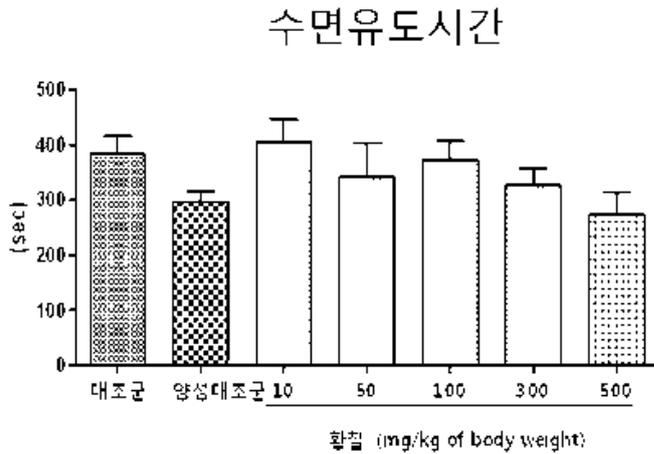
[0112] 황칠나무 잎 추출물 200 mg

- [0113] 이성화당 10 g
- [0114] 만니톨 5 g
- [0115] 정제수 적량
- [0116] 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.
- [0117] **제제예 6. 건강 식품의 제조**
- [0118] 황칠나무 잎 추출물 1000 mg
- [0119] 비타민 혼합물 적량
- [0120] 비타민 A 아세테이트 70 μg
- [0121] 비타민 E 1.0 mg
- [0122] 비타민 B1 0.13 mg
- [0123] 비타민 B2 0.15 mg
- [0124] 비타민 B6 0.5 mg
- [0125] 비타민 B12 0.2 μg
- [0126] 비타민 C 10 mg
- [0127] 비오틴 10 μg
- [0128] 니코틴산아미드 1.7 mg
- [0129] 엽산 50 μg
- [0130] 판토텐산 칼슘 0.5 mg
- [0131] 무기질 혼합물 적량
- [0132] 황산제1철 1.75 mg
- [0133] 산화아연 0.82 mg
- [0134] 탄산마그네슘 25.3 mg
- [0135] 제1인산칼륨 15 mg
- [0136] 제2인산칼슘 55 mg
- [0137] 구연산칼륨 90 mg
- [0138] 탄산칼슘 100 mg
- [0139] 염화마그네슘 24.8 mg
- [0140] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시할 수 있고, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.
- [0141] **제제예 7. 건강 음료의 제조**
- [0142] 황칠나무 잎 추출물 1000 mg

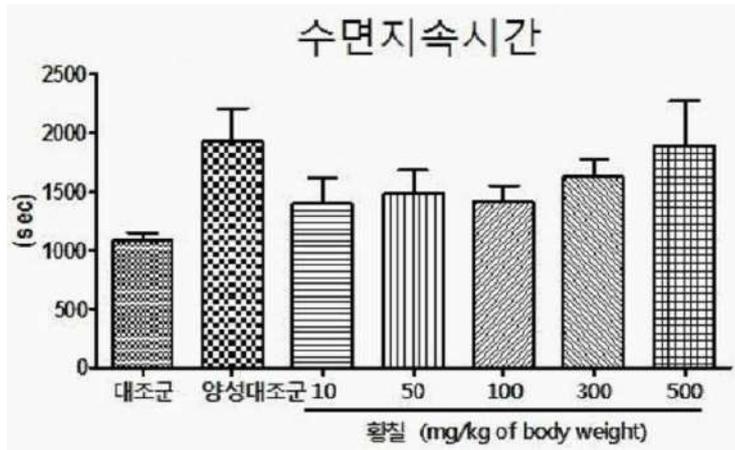
- [0143] 구연산 1000 mg
- [0144] 올리고당 100 g
- [0145] 황칠나무농축액 2 g
- [0146] 타우린 1 g
- [0147] 정제수를 가하여 전체 900 ml
- [0148] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 상기 건강음료 조성물 제조에 사용한다.
- [0149] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시 할 수 있다.
- [0150] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

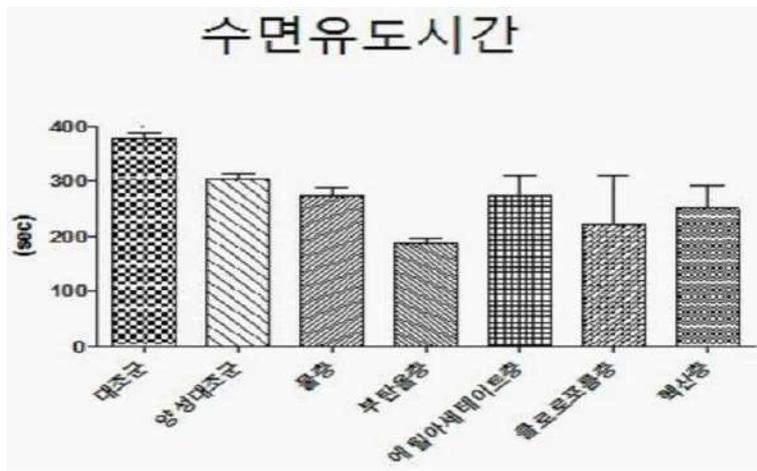
도면1



도면2



도면3



도면4

