

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 1월 17일 (17.01.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/009073 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 36/487 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/005464
- (22) 국제출원일: 2012년 7월 10일 (10.07.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0069112 2011년 7월 12일 (12.07.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 에스케이케미칼 주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 성남시 분당구 판교로 310 (삼평동), Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 곁
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 최원락 (CHOI, Won Rack) [KR/KR]; 430-011 경기도 안양시 만안구 안양 1동 삼성래미안아파트 107동 1403호, Gyeonggi-do (KR). 남궁호진 (NAMGUNG, Ho Jin) [KR/KR]; 139-220 서울시 노원구 중계 2동 상아아파트 16동 105호, Seoul (KR). 김택수 (KIM, Taek Su) [KR/KR]; 440-300 경기도 수원시 장안구 정자동 417 그린맨션 나-1104,

Gyeonggi-do (KR). 류근호 (RYU, Keun Ho) [KR/KR]; 151-055 서울시 관악구 성현동 관악드림타운 122-2001, Seoul (KR). 민동선 (MIN, Dong sun) [KR/KR]; 463-731 경기도 성남시 분당구 이매동 132 아름마을건영아파트 102동 1001호, Gyeonggi-do (KR). 이소영 (LEE, So Young) [KR/KR]; 440-320 경기도 수원시 장안구 율전동 334-35, Gyeonggi-do (KR). 박양혜 (PARK, Yang Hae) [KR/KR]; 140-713 서울시 용산구 이촌1동 한강대우아파트 107동 401호, Seoul (KR). 김명환 (KIM, Myung Hwan) [KR/KR]; 440-330 경기도 수원시 장안구 천천동 501-1 번지 202호, Gyeonggi-do (KR). 이수현 (LEE, Soo Hun) [KR/KR]; 440-200 경기도 수원시 장안구 조원동 848-3 302호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 한라특허법인 (HALLA PATENT & LAW FIRM); 135-739 서울시 강남구 강남대로 262, 캠프양재타워 9층 (도곡동), Seoul (KR).

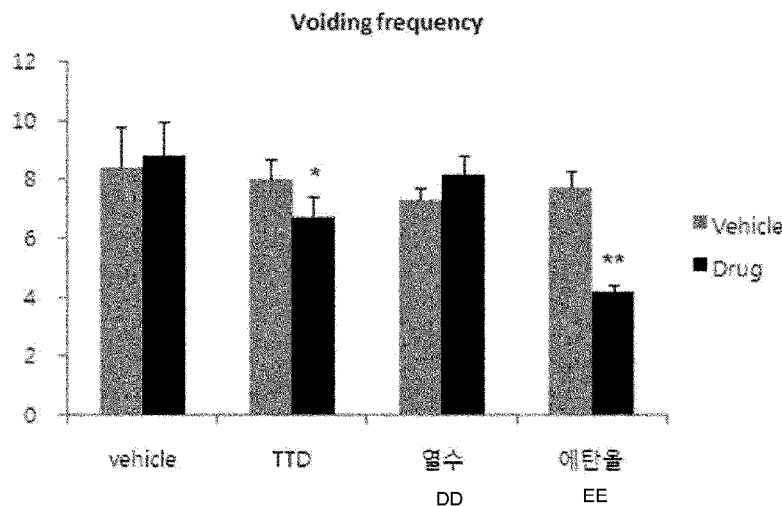
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING *PSORALEA CORYLIFOLIA* L. EXTRACTS

(54) 발명의 명칭 : 파고지 추출물을 포함하는 조성물

[Fig. 3]



DD ... Hot water
EE ... Ethanol

(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising *Psoralea corylifolia* L. extracts or fractions thereof, and to uses thereof. More particularly, provided are the *Psoralea corylifolia* L. extracts or fractions thereof, and the composition comprising the *Psoralea corylifolia* L. extracts or fractions thereof as active ingredients for preventing, ameliorating, or treating overactive bladder syndrome.

(57) 요약서: 본 발명은 파고지 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물, 그리고 상기 추출물과 분획물을 유효성분으로 포함하는 과민성 방광증후군의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.



MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 파고지 추출물을 포함하는 조성물

기술분야

- [0001] 본 발명은 파고지 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 2002년 International continence Society(ICS)는 과민성방광을 절박성 요실금(urge incontinence) 유무와 관계없이 요절박(urgency)이 있는 증상군으로, 대개 빈뇨와 야간뇨를 동반하는 것으로 정의하였다(Abrams P. 외, NeuroUrol Urodyn, 21, p 167-178, 2002). 또한 이러한 증상을 야기할 수 있는 감염, 대사 장애나 다른 기저 질환은 없어야 한다. 과민성방광의 유병률에 대한 보고는 충분치 않지만, 모든 연령층에서 발생 가능하며, 남녀간 유사한 빈도를 나타내고, 나이가 들수록 그 빈도가 증가하는 경향을 보이고 있어 각 나라마다 환자수가 빠른 속도로 늘고 있는 실정이다. 또한 과민성방광 증상을 가지는 환자들은 사회 활동 및 대인관계에서 고립되기 쉽고, 실제 과민성방광이 삶의 질에 미치는 영향이 당뇨보다 더 큰 것으로 되고 있어 치료되어야 할 심각한 질환으로 인식되고 있는 실정이다.
- [0003] 방광은 평활근으로 구성되어 있고 배뇨기능은 신경계에 의해 조절되기 때문에 과민성방광은 평활근과 신경계의 이상으로 발생할 수 있다. 방광의 불수의적 수축을 유발하는 과민성 방광의 원인은 뇌질환이나 척수손상에서 비롯되는 신경인성 배뇨장애, 남성의 전립선 비대증으로 대표되는 방광출구폐색, 여성의 골반구조의 악화, 요도와 방광의 국소 질환 등에 의해서도 나타나지만 배뇨근 세포의 노화, 원인불명의 배뇨근 기능장애 등에 의해 초래되는 경우가 많아 아직 주요 발병 원인에 대해서는 명확하게 알려져 있지 않다(김태형, 중앙의대지 28(3), p 143-149, 2003).
- [0004] 과민성 방광의 초기 표준 치료로 현재 항무스카린 제제가 널리 사용되고 있지만, 아직까지 효과를 확실히 입증할만한 국제적으로 통용되는 임상 시험(controlled clinical trial)은 없으며, 이 약제들이 가지고 있는 항콜린 성질 때문에 구갈, 변비, 눈부심(blurred vision), 급성 요폐 등의 부작용들이 발생할 수 있다고 알려져 있다. 이런 이유로 과민성 방광에서 새로운 대안적인 약물의 개발이 지속적으로 요구되고 있다. 또한 항무스카린 제제의 작용기전은 배뇨반사의 원심성 신경전달(efferent neurotransmission) 부분을 억제하는 것으로, 과민성 방광의 최초 원인인 배뇨반사의 구심성(afferent) 즉, 감각성 기전의 과활성을 억제하지 못하기 때문에, 현재 이러한 과민성 방광의 감각성 기전을 억제할 수 있는 약물 개발이 필요한 실정이다(Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. Lancet Neurol 2004;3:46-53).

- [0005] 배뇨장애의 진단은 환자가 느끼는 증상에 기초하여 이루어지기 때문에, 방광과 신경계의 지배 이외도 정신적인 요인 또한 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있는데, 과민성 방광의 약제 개발이나 기전 연구를 위한 동물 연구에서도 비마취하에서 배뇨상태를 관찰하는 것이 중요하게 여겨진다. 또한 방광의 불수의적 수축 즉 배뇨근 과활동성이 중추 및 말초 신경계의 영향에 따라 증상으로 나타날 수 있기 때문에 비마취하 동물에서 배뇨변수를 객관적으로 관찰할 수 있는 동물 모델을 이용한 실험이 중요하다(Abrams P, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the international continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178). 최근에는 과민성 방광에 대한 기전들을 연구하기 위하여 많은 동물 모델을 이용한 실험들이 시행되고 있지만, 방광의 감각체계를 활성화시켜 내재성 신경전달 물질을 사용하지 않고 자연적으로 과민성 방광이 유발되어진 자연발생 고혈압 쥐(Spontaneous hypertensive rat: SHR)를 이용한 실험이 증가하는 추세이다. 자연발생 고혈압 쥐는 원래 사람의 고혈압에 대한 동물모델로 개발 되었지만, 최근에는 과민성 방광 모델로 사용되어지고 있으며, 이들은 빈뇨와 함께 요역동학검사에서 배뇨근 과활동성 등을 보여, 객관적으로 공인된 사람 과민성 방광에 대한 동물모델로 여겨지고 있다(Jin LH et al. substantial detrusor overactivity in conscious spontaneously hypertensive rats with hyperactive behaviour. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 3-7). 사람의 과민성 방광 증후군과 가장 유사한 자연발생 고혈압 쥐를 이용한 실험에서 약물 투여 후 배뇨 간격의 증가를 평가하는 모델은 어느 한 기전에 의한 효과가 아닌 다양한 기전에 의한 개선 정도를 평가하는 좋은 모델이다.
- [0006] 한편 뉴로키닌 수용체(Neurokinin receptor; NK)는 NK1, NK2 및 NK3의 아류형(subtype)으로 구분되며 중추신경계와 말초신경계에 작용하는 신경펩타이드(neuropeptide)인 물질(substance) P(SP), 뉴로키닌(Neurokinin) A, 뉴로키닌 B 등의 타키닌(tachykinin) 페밀리(family)가 결합하는 수용체이다[S. Harrison 외, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 33: p 555-576, 2001]. 인간의 방광에 존재하는 NK 수용체는 혈관 내피세포에 NK1, 배뇨근에 NK2가 주로 존재한다. 몇몇 연구에서 NK2 차단제가 랫트의 배뇨근 과활동성을 감소시키는 것으로 나타났지만 인간 방광에 대한 연구는 일관된 결과를 보여주지 못했다. 하지만 최근에 NK-1 수용체 차단제가 타키닌(tachykinins)의 감각성 방광(sensorial bladder)과 척수(spinal cord)에서의 흡수를 막음으로 초기 배뇨(initiating micturition)의 한계값(threshold)를 증가시키고 배뇨 시기(voiding phase)를 방해하지 않는 상태에서 방광 용적(bladder capacity)을 증가시키는 임상 결과를 보이므로 척수의 NK 수용체가 새로운 과민성 방광 치료의 대상으로 연구되고 있다(Green SA et al. Efficacy and safety of a neurokinin-1 receptor antagonist in postmenopausal women with overactive bladder with urge urinary incontinence. *J Urol* 2006; 176: 2535-40).

[0007]

발명의 요약**기술적 과제**

[0008] 이에 본 발명자들은 과민성 방광 증후군에 효과가 있는 새로운 물질을 찾아내기 위해 연구, 노력한 결과, 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물과 이의 분획물이 과민성 방광이 유발된 자연발생 고혈압 쥐(Spontaneous hypertensive rat: SHR)에서 배뇨 간격(micturition interval; 배뇨주기)을 늘리고 방광의 용적을 늘리는 효과를 나타냄을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0009] 따라서 본 발명은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0010] 또한 본 발명은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 과민성 방광 증후군의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공하는 것을 또 다른 목적으로 한다.

[0011]

과제 해결 수단

[0012] 상기 과제를 해결하기 위해,

[0013] 본 발명은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물을 제공한다.

[0014] 또한 본 발명은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 과민성 방광 증후군의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0015]

발명의 효과

[0016] 본 발명의 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물은 NK1 또는 M₃ 수용체 저해 활성을 가지며, 따라서 NK1 또는 M₃ 수용체와 관련된 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료를 위해 이용될 수 있다. 이러한 질환 또는 증상의 대표적인 예는 과민성 방광 증후군이다.

[0017]

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 열수 추출물과 에탄올 추출물의 UPLC(Ultra Performance Liquid Chromatography) 크로마토그램 결과이다(위에서부터, 1) 열수 및 2) 50 부피% 에탄올 추출물).

[0019] 도 2는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 에탄올 추출물의 UPLC 크로마토그램 결과이다(위에서부터, 10 부피%, 30 부피%, 50 부피%, 70 부피%, 90 부피%, 100 부피% 에탄올 추출물).

[0020] 도 3은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 열수 추출물과 에탄올 추출물의 SHR 평가 모델에서의 효과를 비교한 그래프이다.

[0021] 도 4는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 분획물의 UPLC 크로마토그램

결과이다(위에서부터, 50 부피% 에탄올 추출물, 50 부피% 에탄올 추출물의 10 부피% 메탄올 분획물, 50 부피% 에탄올 추출물의 40 부피% 메탄올 분획물, 50 부피% 에탄올 추출물의 60 부피% 메탄올 분획물, 50 부피% 에탄올 추출물의 80 부피% 메탄올 분획물 및 50 부피% 에탄올 추출물의 100 부피% 메탄올 분획물).

[0022] 도 5는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 분획물의 SHR 평가 모델에서의 효과를 비교한 그래프이다(F3: 50 부피% 에탄올 추출물의 60 부피% 메탄올 분획물, F4: 50 부피% 에탄올 추출물의 80 부피% 메탄올 분획물 및 F5: 50 부피% 에탄올 추출물의 100 부피% 메탄올 분획물).

[0023]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[0024] 상기 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 파고지(*Psoralea corylifolia* L., 개암풀 열매 또는 보골지(補骨脂)라고도 함] 종자 추출물 또는 이의 분획물 및 이를 유효성분으로 포함하는 과민성 방광 증후군의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0025] 본 발명에서는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물 또는 이의 분획물이 과민성 방광이 유발된 자연발생 고혈압 쥐(Spontaneous hypertensive rat: SHR)에서 배뇨 간격(micturition interval; 배뇨주기)을 늘려주고, 방광의 용적을 늘리는 효과를 나타냄을 확인하였으며, 이를 통하여 과민성 방광 증후군의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다. 이는 방광 뿐 아니라 척수와 척수상부 경로의 신경계(enteric nervous system)에서 방광 수축에 관여하는 NK-1 또는 M₃ 수용체를 저해는 것에서 기인하는 것으로 추측된다. 다만 본 발명의 범위가 상기 기전에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본 발명에 따른 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물은 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려진 추출방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 파고지 종자를 음건하여 분쇄한 후, 추출용매를 종자의 1 내지 20 배 부피량 만큼 가하여 추출한 후, 선택적으로 (감압)농축, 건조 또는 정제 과정을 거쳐 본 발명에 따른 추출물을 제조할 수 있다. 보다 바람직하게는 전술한 방법과 같이 추출용매를 가하여 유효 성분 물질을 추출하되 (a) 냉각 콘텐서가 장치되어 용매가 증발되는 것을 방지한 상태에서 50 ~ 100 °C의 온도 조건으로 1 ~ 20 시간 가열하여 추출하거나, (b) 5 ~ 37 °C의 온도 조건으로 0.5 ~ 15 일간 침적시켜 유효성분을 추출할 수 있다. 본 발명의 추출물은 교반 추출, 환류 냉각 추출, 냉침 추출, 초음파 추출, 초임계 추출 등의 추출방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0027] 본 발명의 추출물 제조를 위한 용매로는 통상적인 추출용매, 예를 들어, 탄소수 1 ~ 4의 알코올 또는 탄소수 1 ~ 4의 알코올의 수용액; 글리세린, 부틸렌글라이콜, 프로필렌글라이콜 등의 다가 알코올; 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 아세톤, 벤젠, 헥산, 디에틸에테르, 디클로로메탄 등의 탄화수소계 용매; 또는 이들의

혼합물이 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 추출용매 중에서 본 발명의 추출물 제조를 위해 바람직하게는 탄소수 1 ~ 4의 알코올 또는 탄소수 1 ~ 4의 알코올의 수용액이 사용될 수 있고, 보다 바람직하게는 탄소수 1 ~ 4의 알코올의 수용액이 사용될 수 있다. 탄소수 1 ~ 4의 알코올로는 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올을 사용할 수 있다. 가장 바람직한 추출용매는 에탄올 수용액이다. 상기 에탄올 수용액은 10 ~ 100 부피%의 에탄올 수용액(100 부피%인 경우에는 에탄올), 보다 바람직하게는 30 ~ 70 부피%의 에탄올 수용액, 가장 바람직하게는 40 ~ 60 부피%의 에탄올 수용액일 수 있다.

- [0028] 본 발명에서 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 분획물은 (a) 탄소수 1 ~ 4의 알코올 또는 알코올 수용액을 사용하여 파고지 종자 추출물을 얻는 단계; 및 (b) 상기 추출물을 탄소수 1 ~ 4의 알코올과 물의 혼합용매를 이동상으로 사용하는 농도구배 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 활성 분획물을 수득하는 단계를 거쳐 얻을 수 있다.
- [0029] 상기 (b)단계에서 사용되는 탄소수 1 ~ 4의 알코올로는 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올을 사용한다.
- [0030] 본 발명에서 상기 크로마토그래피에 사용된 컬럼으로는 옥타데실실릴화한 실리카 레진(ODS)을 사용할 수 있고, 상기 레진은 시료량의 10 ~ 20 배량을 사용할 수 있다. 용매로는 알코올과 물의 혼합용매를 이용하며, 극성인 알코올의 양을 늘려가면서 레진 부피의 2 ~ 3배량의 알코올과 물의 혼합용매를 스텝-그라디언트(Step-gradient) 방식으로 사용한다. 이와 같은 방법을 통해 분획물을 순차적으로 얻을 수 있으며, 60 ~ 100 부피%의 알코올 수용액을 용출시킨 분획, 보다 바람직하게는 70 ~ 100 부피% 알코올 수용액, 가장 바람직하게는 70 ~ 90 부피% 알코올 수용액으로 용출시킨 분획이 가장 우수한 활성을 나타낼 수 있다.
- [0031] 본 발명에 따른 파고지 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 과민성 방광 증후군의 예방, 개선 또는 치료용 조성물은 의약품 또는 기능성 식품의 형태로 제조될 수 있다. 이러한 의약품 또는 기능성 식품은 약제학적 또는 식품학적으로 허용되는 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 단독으로 혹은 어떤 적절한 운반체, 부형제 등과 함께 혼합하여 투여될 수 있고, 그러한 투여 제형은 단위투여 또는 반복투여 제형일 수 있다.
- [0032] 본 발명의 조성물을 포함하는 의약품 또는 기능성 식품은 고형 제제 또는 액상 제제일 수 있다. 고형 제제는 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 좌제 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 고형 제제에는 부형제, 착향제, 결합제, 망부제, 붕해제, 활택제, 충전제 등이 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 액상 제제로는 물, 프로필렌 글리콜 용액 같은 용액제, 현탁액제, 유제 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 적당한 착색제, 착향제, 안정화제, 점성화제 등을 첨가하여 제조할 수 있다.
- [0033] 예를 들어, 산제는 본 발명의 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물과 이의

분획물에 유당, 전분, 미결정셀룰로오스 등 약제학적으로 허용되는 적당한 부형제를 단순 혼합함으로써 제조될 수 있다. 과립제는 본 발명의 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물; 약제학적으로 허용되는 적당한 부형제; 및 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 약제학적으로 허용되는 적당한 결합제를 혼합한 후, 물, 에탄올, 이소프로판올 등의 용매를 이용한 습식과립법 또는 압축력을 이용한 건식과립법을 이용하여 제조될 수 있다. 또한 정제는 상기 과립제를 마그네슘스테아레이트 등의 약제학적으로 허용되는 적당한 활택제와 혼합한 후, 타정기를 이용하여 타정함으로써 제조될 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 치료해야 할 질환 및 개체의 상태에 따라 경구제, 주사제(예를 들어, 근육주사, 복강주사, 정맥주사, 주입(infusion), 피하주사, 임플란트), 흡입제, 비강투여제, 질제, 직장투여제, 설하제, 트랜스더말제, 토피칼제 등으로 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 투여 경로에 따라 통상적으로 사용되고 비독성인, 약제학적으로 허용되는 운반체, 첨가제, 비히클을 포함하는 적당한 투여 유닛 제형으로 제제화될 수 있다. 일정 시간 동안 약물을 지속적으로 방출할 수 있는 데포(depot) 제형 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0035] 과민성 방광 증후군의 치료, 예방 또는 개선이라는 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물과 이의 분획물은 매일 약 10 mg/kg 내지 약 2400 mg/kg이 투여될 수 있으며, 약 100 mg/kg 내지 약 1200 mg/kg의 1일 투여 용량이 바람직하다. 그러나 상기 투여량은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물과 이의 분획물의 정제 정도, 환자의 상태(연령, 성별, 체중 등), 치료하고 있는 상태의 심각성 등에 따라 다양할 수 있다. 필요에 따라 편리성을 위하여 1일 총 투여량이 나누어지고 하루 동안 여러 번 나누어 투여될 수 있다.

[0036] 본 발명의 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물과 이의 분획물은 뉴로키닌1(NK1, Neurokinin-1) 수용체 및/또는 무스카린 M3(Muscarine-3) 수용체를 저해하는 활성을 나타낸다. 또한 본 발명의 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 추출물 또는 이의 분획물을 NK1이나 M3 수용체를 발현하는 세포와 접촉시키는 경우 NK(Neurokinin)1 과 M3 수용체를 저해할 수 있다.

[0037] 따라서, 본 발명의 파고지 추출물 또는 이의 분획물은 NK1 또는 M₃ 수용체와 관련된 질환 또는 증상, 특히 NK1 또는 M3 수용체의 억제제와 관련된 질환 또는 증상의 예방, 개선 또는 치료를 위해 이용될 수 있다.

[0038] NK1 수용체와 관련된 질환 또는 증상으로는 급성 및 만성 통증, 오심, 구토, 염증성 질환, 예를 들어 수막염, 관절염, 천식, 건선 및 (일광) 화상; 위장 질환, 특히 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환(크론씨병), 궤양성 대장염; 방광 또는 위장관 과다운동성 질환, 특히 과민성 방광 증후군, 요실금; 요로 감염증; 알러지 반응, 예를 들어 습진 및 비염; 심혈관 질환, 예를 들어 고혈압, 죽상동맥경화, 부종, 협심증, 군집성 두통 및 편두통; 피부 질환, 예를 들어 두드러기, 홍반성 루푸스 및 소양증; 호흡기 질환, 예를 들어 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지연축,

기관지 폐렴, 기관지염, 호흡 곤란 증후군 및 낭포성 섬유증; 각종 신생물 질환; 정신 질환 및/또는 신경 질환, 예를 들어 정신분열증 및 기타 정신병적 장애; 기분 장애, 예를 들어 양극성 I형 장애, 양극성 II형 장애 및 경증 우울장애와 같은 무극성 우울증, 계절성 기분 장애, 분만후 경증 우울증 및 주요 우울증; 불안 장애, 예를 들어 공황 장애(광장공포증이 있거나 없음), 사회공포증, 강박증(동반-병적 만성 틱(tic) 장애 또는 분열형 장애가 있거나 없음), 외상후 스트레스 장애 및 전신 불안 장애; 물질 관련 장애, 예를 들어 (의존 및 남용과 같은) 물질 사용 장애 및 (물질 금단과 같은) 물질 유도성 장애; 신체전반에 걸친 발달장애, 예를 들어 자폐성 장애 및 레트장애(Rett's disorder); 주의력 결핍 및 파괴적 행동장애, 예를 들어 주의력 결핍 과잉행동 장애; 공격과 같은 충동 조절 장애, 병적 도박; 거식증 및 폭식증과 같은 식사 장애, 비만; 불면증과 같은 수면 장애; 뚜레씨 장애(Tourette's disorder)와 같은 틱 장애; 하지불안 증후군; 인지 및 기억 손상을 특징으로 하는 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 크로이츠펬트-야콥병(Creutzfeldt-Jacob disease), 헌팅톤병(Huntington's disease), 파킨슨병 및 신경재활(외상후 뇌병변) 등이 있다.

[0039] M3 수용체와 관련된 질환 또는 증상으로서는 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 기관지염, 천식, 성인/급성 호흡 곤란 증후군, 만성 호흡 폐쇄, 기관지 과반응성, 폐 섬유증, 폐 기종 또는 알레르기성 비염; 과민성 장 증후군, 경련성 대장염, 위십이지장 궤양, 위장 경련 또는 운동기능항진증, 게실염, 위장 평활근의 경련을 동반하는 동통; 신경원성 빈뇨증, 신경원성 방광, 야뇨증, 정신신체적 방광, 방광 경련 또는 만성 방광염과 관련된 실금, 과민성 방광 증후군, 급뇨증 또는 빈뇨증을 포함하는 배뇨 장애를 동반하는 요로 장애; 및 동요병 등이 있다.

[0040]

[0041] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0042]

[0043] **제조예 1: 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물의 제조**

[0044] 파고지(*Psoralea corylifolia* L.)의 종자로 에탄올 추출물을 제조하였다. 종자 100 g을 음건 후 세절한 후, 각각 0.7 리터의 10 부피%, 30 부피%, 50 부피%, 70 부피%, 및 90 부피% 에탄올 수용액을 가하고 80 °C에서 3 시간 동안 2 회 환류 추출하였다. 그리고, 100 부피% 에탄올을 가하여 냉침시켜 추출하였다. 이를 통해 얻어진 추출물을 각각 여과 후 농축하여 건조시켰으며, 이를 하기 실험의 시료로 사용하였다.

[0045] 또한 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자의 열수 추출물은 다음과 같이 제조하였다. 종자 100 g을 약탕기(대용약탕기, 모델명: DWP5000M)에 넣고

정제수 1.5 리터를 부은 후 150 분 동안 1 차 추출하였다. 그 후 동일한 양의 정제수를 넣고 120 분 동안 2 차 추출하였다. 상기 추출물을 여과 후 농축하여 건조시켜 하기 실험의 시료로 사용하였다.

[0046]

[0047] 실시예 1: 추출물들의 성분 차이 평가

[0048] UPLC 이용 평가

[0049] 도 1은 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자의 열수 추출물과 50 부피% 에탄올 추출물의 UPLC 크로마토그램 결과이며, 도 2는 에탄올 부피%에 따른 에탄올 추출물 각각의 UPLC 크로마토그램 결과이다[시스템 Waters AQUITY; 컬럼 C18 칼럼(100×2.1 mm ID, S-1.8 μ m); 검출파장 210 nm].

[0050] 열수 추출물과 50 부피% 에탄올 추출물의 크로마토그램을 비교한 도 1에서 보듯이, 열수 추출물에서는 머무름 시간(retention time) 8 분 이후 피크들이 거의 검출되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 도 2에서 보듯이, 10 부피% 에탄올 추출물은 열수 추출물과 크로마토그램의 패턴이 유사하나 30 부피% 에탄올 추출물에서부터 추출성분에 큰 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

[0051]

[0052] 실시예 2: SHR 비마취 배뇨횟수 평가 모델을 통한 파고지 추출물의 배뇨횟수 감소 효과 측정

[0053] 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물의 과민성 방광 치유 효과를 확인하기 위해, 사람의 과민성 방광 증후군의 특징인 빈뇨를 보이는 자연발생 고혈압 쥐(Spontaneously Hypertensive Rats, SHR)에 약물 투여 후 배뇨 횟수를 측정하는 실험을 아래와 같이 실시하였다.

[0054] SHR(male) 9 ~ 14 주령을 이용하였다. 실험 첫째 날(1st day)에는 비히클(vehicle)(0.5 % CMC)을, 두 번째 날(2nd day)에는 시험약물(파고지 추출물 및 대조군, vehicle과 동일 용매 사용)을 투여하였으며, 이틀간의 투여 볼륨(volume)은 같도록 하였다.

[0055] 비히클과 시험약물이 투여된 쥐를 바로 대사 케이지에 넣고, 급수와 사료가 공급되지 않는 상태에서 4 시간 동안 isometric transducer(Harvard apparatus)와 MP150(BIOPAC systems model no. MP150CE)을 이용하여 배뇨횟수를 측정하였다. 비히클(1st day)과 시험약물(2nd day) 투여 후 2 시간 동안의 배뇨횟수 데이터를 비교하여 통계 처리하였다(Paired t-test).

[0056] 표 1 및 도 3에서 "Vehicle"은 SHR에 비히클만 경구투여한 군, "TTD"는 SHR에 톨테로딘(tolterodine) 10 mg/kg 경구 투여한 양성대조군, "열수"는 열수 추출물 100 mg/kg 경구투여한 군, "에탄올"은 50 부피% 에탄올 추출물 100 mg/kg 경구투여한 군을 나타낸다.

[0057] 표 1 및 도 3에 나타나는 바와 같이, 50 부피% 에탄올 추출물은 배뇨 횟수를 감소시키는 효과를 나타냈으며, 이는 양성대조군인 톨테로딘 보다는 높은 수준이었다. 이에 비해 열수 추출물은 배뇨 횟수 감소 효과가 거의 없는 것을

확인할 수 있었다. 이로써 과민성 방광 증후군에 효과가 있는 성분은 파고지 종자 추출물에서 에탄올 추출물 중에 포함되어 있음을 알 수 있으며, 도 1의 결과를 함께 고려할 때 활성 성분은 크로마토그램에서 머무름 시간 8분 이후에 나타나는 피크에 포함되어 있을 것이라고 예상할 수 있다.

[0058] [Table 1]

투여 후 2시간 동안 배뇨횟수	vehicle		Drug		감소율
	Mean	SE	Mean	SE	
Vehicle (n=5)	8.4	1.4	8.8	1.2	-
TTD (n=7)	8.0	0.7	6.7*	0.7	16.2 %
열수 (n=6)	7.3	0.4	8.2	0.6	-
에탄올 (n=7)	7.0	0.7	5.4**	0.8	22.8 %

[0059]

[0060] - n: 실험에 사용된 동물 마리수

[0061] - Vehicle: 약물을 투여하지 않은 상태에서의 배뇨 횟수

[0062] - Drug: 약물 투여한 후 배뇨 횟수

[0063] - Student's t test (*p < 0.05, **p < 0.01)

[0064]

[0065] 제조예 2: 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 분획물의 제조

[0066] 상기 제조된 파고지 50 부피% 에탄올 추출물 5 g을 옥타데실실릴화한 실리카 레진(ODS, 12nm, S-50 μ m)이 충전되어 있는 컬럼을 이용하여 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 때 레진은 시료량의 10 ~ 20 배량(100 g)을 사용하였고, 용매는 메탄올과 물의 혼합용매로 메탄올의 양을 늘려가면서 레진 부피의 2 ~ 3 배량(200 ml)의 메탄올 수용액을 스텝-그라디언트(Step-gradient) 방식으로 사용하였다. 각 10 %, 40 %, 60 %, 80 % 및 100 % (v/v) 메탄올 수용액으로 에탄올 추출물을 순차적으로 용출시켜 분획물을 얻었고, 농축하여 건조시킨 후 하기 실험의 시료로 사용하였다.

[0067]

[0068] 실시예 3: 분획물들의 성분 차이 평가

[0069] UPLC 이용 평가

[0070] 도 4는 파고지 추출물을 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 제조한 분획물 5 종의 UPLC 크로마토그램 결과이다[시스템 Waters AQUITY; 컬럼 C18 칼럼(100 $\times$ 2.1mm ID, S-1.8 μ m); 검출파장 210nm]. 5 종 분획물의 크로마토그램과 50 부피% 에탄올 추출물의 크로마토그램을 비교 시 1 번 분획물(F1, 10 %(v/v) 메탄올 분획물)은 앞쪽의 극성이 높은 물질만을 포함하여 제조되었으며, 용매 중의 메탄올 함량이 많아질수록 순차적으로 극성이 낮아져서 5 번 분획물(F5, 100 %(v/v) 메탄올 분획물)의 경우는 극성이 낮은 물질만을 함유한 분획물이

제조된 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 파고지 추출물을 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 분획물을 제조함에 있어 용출용매의 조성에 따라 분획된 성분에 차이가 있음을 보여준다.

[0071]

[0072] 실시예 4: *In vitro* 기전 연구

[0073] **Tachykinin NK₁ 수용체 저해 활성**

[0074] 변형(modified) HEPES 완충액(20 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM MnCl₂, 0.1% BSA)을 각 well에 100 μ l씩 넣고 DMSO에 녹인 파고지 종자 추출물과 분획물 5 종을 (각 10, 100 μ g/ml)과 양성대조물질인 L-703,606 (0.5, 2.5, 5, 25, 50 μ M)을 각각 5 μ l씩 넣었다. 여기에 NK₁ 수용체의 리간드인 [³H]Substance P 0.8 nM을 50 μ l씩 넣고 사람 유래 뉴로키닌 NK₁ 수용체가 발현된 세포막(Human recombinant CHO cells)이 담긴 변형 HEPES 완충액을 100 μ l씩 넣었다. 4°C에서 90분 동안 200 rpm으로 교반하면서 배양한 후 여과하여 세척하였다.

[0075] 베타선 측정기를 이용하여 동위원소([³H]Substance P)가 결합된 세포막을 계수하였다. 이때 시험 물질이 수용체에 강력히 결합할수록 리간드([³H]Substance P)가 결합하지 못하므로 측정값이 작아진다(경쟁적 결합). 리간드만 넣어준 well의 결과 값을 0 % 억제, 리간드를 넣어 주지 않은 값을 100 % 억제로 하여 약물 농도에 따른 억제율을 계산하였다. 한 번의 실험에 있어 각 시료의 수는 2 개였으며(n = 2), 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0076]

[0077] **Muscarinic M₃ 수용체 저해 활성**

[0078] 변형(modified) Tris 완충액(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA)을 각 well에 100 μ l씩 넣고 DMSO에 녹인 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 50 부피% 에탄올 추출물과 분획물 5 종을(각 10, 100 μ g/ml)과 양성대조물질인 4-DAMP (0.5, 2.5, 5, 25, 50 μ M)을 각각 5 μ l씩 넣었다. 여기에 M₃ 수용체의 리간드인 [³H]N-Methylscopolamine 0.8 nM을 50 μ l씩 넣고 사람 유래 뉴로키닌 M₃ 수용체가 발현된 세포막(Human recombinant CHO cells)이 담긴 변형 Tris 완충액을 100 μ l씩 넣었다. 25°C에서 2시간 동안 200 rpm으로 교반하면서 배양한 후 여과하여 세척하였다.

[0079] 베타선 측정기를 이용하여 동위원소([³H]N-Methylscopolamine)가 결합된 세포막을 계수하였다. 리간드만 넣어준 well의 결과 값을 0 % 억제, 리간드를 넣어 주지 않은 값을 100 % 억제로 하여 약물 농도에 따른 억제율을 계산하였다. 한 번의 실험에 있어 각 시료의 수는 2 개였으며(n = 2), 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0080]

[Table 2]

처리 약물		Tachykinin NK1	Mucarinic M ₃
파고지 추출물 100 ug/ml		64	97
F1 (10 부피%)	100 ug/ml	11	7
	10 ug/ml	5	2
F2 (40 부피%)	100 ug/ml	35	11
	10 ug/ml	19	5
F3 (60 부피%)	100 ug/ml	60	29
	10 ug/ml	5	9
F4 (80 부피%)	100 ug/ml	83	99
	10 ug/ml	22	41
F5 (100 부피%)	100 ug/ml	53	99
	10 ug/ml	5	79

[0081]

[0082] 상기 표 2에서와 같이, 50 부피% 파고지 에탄올 추출물, 60 부피% 메탄올 분획물(F3), 80 부피% 메탄올 분획물(F4), 100 부피 메탄올 분획물(F5) 100 μ g/ml 군에서 뉴로키닌 수용체와 무스카린 수용체에 대하여 50% 이상의 억제활성을 나타냄을 확인할 수 있었다. 이상의 결과를 통하여 본 발명에 따른 파고지 종자 추출물과 분획물은 유해자극의 감각 경로(nociceptive pathway)를 통한 감각전달 및 방광 운동성에 관여하는 NK 수용체와 M₃ 수용체를 저해하는 복합작용을 통해 배뇨 이상에 대한 개선 효과를 갖는 것으로 추측된다.

[0083] 실시예 5: SHR 비마취 배뇨횟수 평가 모델을 통한 파고지 분획물의 배뇨횟수 감소 효과 측정

[0084] 상기 실시예 4에서 NK1과 M₃ 수용체의 저해 활성을 나타낸 3 종의 분획물 F3, F4 및 F5에 의한 과민성 방광 치유 효과를 확인하기 위해, 추출물의 약효 평가와 동일한 방법으로 자연발생 고혈압 쥐(SHR)에 약물 투여 후 배뇨 횟수를 측정하였다. 이때 각 분획물은 100 mg/kg로 경구 투여하였다. 결과는 아래 표 3 및 도 5에 나타내었다.

[0085] 표 3 및 도 5에 나타나는 바와 같이, 3종의 분획물은 모두 SHR의 배뇨 횟수를 감소시키는 효과를 나타내었고, 특히 F4에서 가장 큰 효과를 나타내었다. 이러한 결과로부터 본 발명에 따른 파고지 종자 분획물은 60 ~ 100 부피% 메탄올 분획물인 것이 바람직하다.

[0086]

[Table 3]

투여 후 2시간 동안 배뇨횟수	vehicle		drug		감소율
	Mean	SE	Mean	SE	
F3 (60 부피%)	6.5	0.7	5.8	0.6	10.8 %
F4 (80 부피%)	7.7	1.2	4.2*	0.5	45.4 %
F5 (100 부피%)	7.3	0.7	4.9	1.0	32.9 %

[0087] - Student's t test (*p < 0.05, **p < 0.01)

[0088]

[0089] 실시예 6: SHR에서 비마취하 요역동학 검사로 관찰한 배뇨압력 및 용적에 대한 효과 측정

[0090] 실험동물

[0091] SHR(male) 9 ~ 14 주령을 이용하였다. 쥐는 낮, 밤을 12 시간씩 되게 조절하였고, 음식과 물은 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다. 실험군은 요역동학 검사 측정 당일 경구로 파고지 종자 에탄올 추출물을 300 mg/kg으로 투여하였다. 모든 쥐에서 먼저 cystometry의 control로 아무런 약물을 주입하지 않고 배뇨를 3-5 cycle을 시킨 후 약물 경구 투여 후 30 분 뒤부터 1 시간 동안 배뇨시키며, 각 값을 측정하였다. 측정한 배뇨 사이클 중에서 약물 투여 전, 후 각각 2 ~ 3 개의 연속적인 배뇨 수축 피크(peak)를 골라 평균을 내었다.

[0092] 방광내관 삽입법

[0093] 방광 내압 측정 및 생리 식염수 주입을 위해 요역동학 측정일 3 일 전에 쥐(Rat)의 하복부 중앙절개를 통하여, 커프(cuff)가 달린 폴리에틸렌 카테터(polyethylene catheter)(PE-50, Becton Dickinson, Parsippany, USA)를 방광 꼭대기(bladder dome)에 주머니끈 봉합법(purse-string suture)으로 고정하였고, 카테터(catheter)를 피부 아래쪽으로 통과시킨 후 등쪽의 피부에 고정하였다.

[0094] 방광내압 측정을 위한 기구

[0095] 방광내관과 복압측정관 삽입술 시행 3일 후 신진대사우리(metabolic cage)에 마취하지 않은 자유로운 상태로 넣고, 쥐 목 뒤의 방광내관을 3-way cock을 이용하여 현미주사펌프(PHD22/2000 pump; Harvard Apparatus)와 압력측정계(pressure transducer)(Reaserch Grade Blood Pressure Transducer; Harvard Apparatus, Holliston, USA)에 연결하여, 방광내관에 10 ml/hour-1의 속도로 실온의 생리식염수를 주입하며 방광내압을 측정하였다.(방광에 일정 부피의 생리식염수가 차면 배뇨를 위해 방광이 수축하는 원리이다). 배뇨량 측정을 위하여 요채집컵(fluid collector)을 force displacement transducer(Reaserch Grade Isometric Transducer; Harvard Apparatus)에 연결하여 이 컵에 모인 소변양을 측정하였다. 방광 내압과 복압, 배뇨량의 자료수집분석은 MP150 data acquisition system (BIOPAC systems, Goleta, USA)과 Acq Knowledge 3.8.1 software를

이용하여 관찰하였다.

[0096] 요역동학 검사의 측정 변수들

[0097] 세 번의 반복적인 배뇨주기에서 방광내압 지표인 기저압(basal pressure)은 방광내압검사에서 가장 낮은 압력으로, 임계압(threshold pressure)은 방광 수축직전의 압력으로, 배뇨압(micturition pressure)은 배뇨 시 최대 방광압으로 각각 정의하였다. 용적변수 지표인 배뇨량(micturition volume)은 요채집컵을 force displacement transducer에 연결하여 이 컵에 모인 소변량으로 측정하였다. 잔뇨량(residual volume)은 배뇨가 끝난 후에 방광에 삽입된 관을 일정시간 동안 쥐보다 하부에 유지시켜 얻은 식염수를 측정하였다. 방광용적(bladder capacity)은 잔뇨량과 배뇨량을 합하여 측정하였다. 배뇨 간격(micturition interval)은 세 번의 배뇨주기 중에서 배뇨압과 바로 그 다음 배뇨주기의 배뇨압 사이의 시간간격을 측정하고, 그 시간간격에서 잔뇨를 측정한 시간을 뺀 값으로 각각 정의하였다. 배뇨주기를 60분 동안 측정하였고, 측정된 배뇨주기에서 가장 대표되는 3개의 연속된 주기를 선택하여 각 변수의 평균값들을 측정하였다.

[0098] 먼저 약물 투여 전, 측정을 시작하여 5 회 정도 안정화된 배뇨 사이클(cycle) 기록을 얻었다. 그 다음 카테터 연결을 해지하고 약물을 존데로 경구 투여하였다. 투여 30 분 후부터 다시 카테터를 연결하여 1 시간 동안 다시 배뇨 사이클(cycle)을 측정하였다.

[0099] [Table 4]

	BP CmH ₂ O	TP CmH ₂ O	MP CmH ₂ O	BC g(ml) (cal vol)	VV g(ml) (mea vol)	RV g(ml)	MI (min)
SHR CON (N=6)	16.0±1.3	23.4±2.2	72.2±3.2	0.56±0.06*	0.45±0.05*	0	3.50±0.34*
SHR PSCT (N=6)	16.7±1.7	23.8±1.8	75.8±3.3	0.71±0.07*	0.61±0.07*	0	4.26±0.47*
증감율 (%)	-	-	-	26.8 % ↑	35.6% ↑	-	21.7% ↑

BP: Basal Pressure, TP: Threshold Pressure, MP: Micturition Pressure, BC: Bladder Capacity (Calculated Volume), VV: Voiding Volume (Measured Volume), RV: Residual Volume, MI: Micturition Interval.

Results are expressed as mean ± standard error of the mean. *p < 0.05, (paired Student's *t* test), versus SHR Con.

[0100]

- [0101] - n: 실험에 사용된 동물 마리수
 [0102] - CON: 약물을 투여하지 않은 상태에서의 배뇨 변수
 [0103] - 투여약물: 파고지 종자 50 부피% 에탄올 추출물(PSCT; 300 mg/kg) 투여한 후 배뇨 변수
 [0104] - Student's t test (*p < 0.05, **p < 0.01)
 [0105] [Table 5]

	BP CmH ₂ O	TP CmH ₂ O	MP CmH ₂ O	BC g(ml) (cal vol)	VV g(ml) (mea vol)	RV g(ml)	MI (min)
SHR CON(N=9)	13.5±1.1	28.0±1.6	69.2±3.6	0.60±0.09	0.53±0.08	0	3.61±0.54
SHR PSCC (N=9)	12.8±1.8	28.2±2.4	70.3±5.6	0.73±0.08*	0.65±0.08*	-	4.36±0.49*
증감율 (%)	-	-	-	21.7 % ↑	22.6 % ↑	-	20.8 % ↑

- [0106]
 [0107] - n: 실험에 사용된 동물 마리수
 [0108] - CON: 약물을 투여하지 않은 상태에서의 배뇨 변수
 [0109] - 투여약물: 파고지 F4 분획물(PSCC; 100 mg/kg) 투여한 후 배뇨 변수
 [0110] - Student's t test (*p < 0.05, **p < 0.01)
 [0111]
 [0112] 표 4에 나타나는 바와 같이, 파고지 에탄올 추출물은 과민성 방광 증후 상태에서 나타나는 빈뇨와 관련된 부피변수인 방광용적(BC), 배뇨량(VV), 배뇨간격(MI)을 유의하게 증가시켜 빈뇨에 효과가 있는 것으로 나타났다. 또한 표 5에 나타나는 바와 같이 파고지 컬럼 분획물은 파고지 추출물보다 적은 용량에서 빈뇨와 관련된 부피변수에서 유의적인 효과가 있는 것을 확인하였다.
 [0113]
 [0114] 제제예
 [0115] 이하, 본 발명의 추출물 또는 분획물을 함유하는 조성물의 제제화(formulation)를 예시적으로 설명하나, 본 발명은 이러한 예들에 의해 한정되는 것은 아니다.
 [0116]
 [0117] 산제의 제조
 [0118] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 20 ~ 100 mg; 유당 100 mg; 및 탈크 10 mg.

[0119] 상기 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0120]

[0121] 정제의 제조

[0122] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 10 ~ 100 mg; 옥수수전분 100 mg; 유당 100 mg; 및 스테아린산 마그네슘 2 mg.

[0123] 상기 성분들을 혼합한 후 통상의 정제 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0124]

[0125] 캡셀제의 제조

[0126] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 10 ~ 100 mg; 결정성 셀룰로오스 3 mg; 락토오스 14.8 mg; 및 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg.

[0127] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0128]

[0129] 주사제의 제조

[0130] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 10 ~ 100 mg; 만니톨 180 mg; 주사용 멸균 증류수 2974 mg; 및 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg.

[0131] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플 당(2ml) 상기의 성분 함량이 되도록 주사제를 제조하였다.

[0132]

[0133] 액제의 제조

[0134] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 20 ~ 100 mg; 이성화당 10 g; 만니톨 5 g; 및 정제수 적량.

[0135] 통상의 액제 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 다시 혼합하였다. 그 다음 정제수를 가하여 전체 부피가 100 ml가 되도록 한 후, 갈색병에 충전하고 멸균시켜 액제를 제조하였다.

[0136]

[0137] 건강식품의 제조

[0138] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 100 ~ 1,000 mg; 비타민 혼합물 적량; 비타민 A 아세테이트 70 μg ; 비타민 E 1.0 mg; 비타민 B1 0.13 mg; 비타민 B2 0.15 mg; 비타민 B6 0.5 mg; 비타민 B12 0.2 μg ; 비타민 C 10 mg; 비오틴 10 μg ; 니코틴산아미드 1.7 mg; 엽산 50 μg ; 판토텐산 칼슘 0.5 mg; 무기질 혼합물 적량; 황산제1철 1.75 mg; 산화아연 0.82 mg; 탄산마그네슘 25.3 mg; 제1인산칼륨 15 mg; 제2인산칼슘 55 mg; 구연산칼륨 90 mg; 탄산칼슘 100 mg; 및 염화마그네슘 24.8 mg.

[0139] 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 다음, 과립을 제조하였다. 이후 통상의 방법에 따라 정제 또는 캡셀제 형태의 건강식품으로 제조할 수 있다.

[0140]

[0141] 건강음료의 제조

[0142] 성분: 본 발명의 추출물 또는 분획물 100 ~ 1,000 mg; 구연산 1,000 mg; 올리고당 100 g; 매실농축액 2 g; 타우린 1 g; 및 정제수 적량(전체 900 ml).

[0143] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분들을 혼합한 다음, 약 1 시간 동안 85 °C에서 교반 가열하였다. 이후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 ℓ 용기에 담고 밀봉 멸균하여 본 발명의 건강음료를 제조하였다.

청구범위

- [청구항 1] NK1 또는 M₃ 수용체 저해 활성을 가지는 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 추출물은 탄소수 1~4의 알코올, 탄소수 1~4의 알코올 수용액, 글리세린, 부틸렌글라이콜, 프로필렌글라이콜, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 아세톤, 벤젠, 헥산, 디에틸에테르, 디클로로메탄 또는 이들은 혼합물을 용매로 하여 추출된 것임을 특징으로 하는 파고지 종자 추출물.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서, 상기 추출물은 탄소수 1~4의 알코올 또는 탄소수 1~4의 알코올 수용액을 용매로 하여 추출된 것임을 특징으로 하는 파고지 종자 추출물.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서, 상기 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 파고지 종자 추출물.
- [청구항 5] 탄소수 1~4의 알코올 또는 탄소수 1~4의 알코올 수용액으로 추출하여 얻어진 파고지 종자 추출물에,
60~100 부피%의 탄소수 1~4의 알코올 수용액을 가하여 분리하여 얻은,
NK1 또는 M₃ 수용체 저해 활성을 가지는 파고지 종자 추출물의 분획물.
- [청구항 6] 제 5 항에 있어서, 상기 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 분획물.
- [청구항 7] 파고지(*Psoralea corylifolia* L.) 종자 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는, 과민성 방광 증후군의 예방, 개선 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서, 상기 추출물은 탄소수 1~4의 알코올, 탄소수 1~4의 알코올 수용액, 글리세린, 부틸렌글라이콜, 프로필렌글라이콜, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 아세톤, 벤젠, 헥산, 디에틸에테르, 디클로로메탄 또는 이들은 혼합물을 용매로 하여 추출된 것임을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서, 상기 추출물은 탄소수 1~4의 알코올 또는 탄소수 1~4의 알코올 수용액을 용매로 하여 추출된 것임을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 10] 제 9 항에 있어서, 상기 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [청구항 11] 제 7 항에 있어서, 상기 분획물은
탄소수 1~4의 알코올 또는 탄소수 1~4의 알코올 수용액으로 추출하여 얻어진 파고지 종자 추출물에,

60 ~ 100 부피%의 탄소수 1 ~ 4의 알코올 수용액을 가하여
분리하여 얻어진 것임을 특징으로 하는 조성물.

[청구항 12]

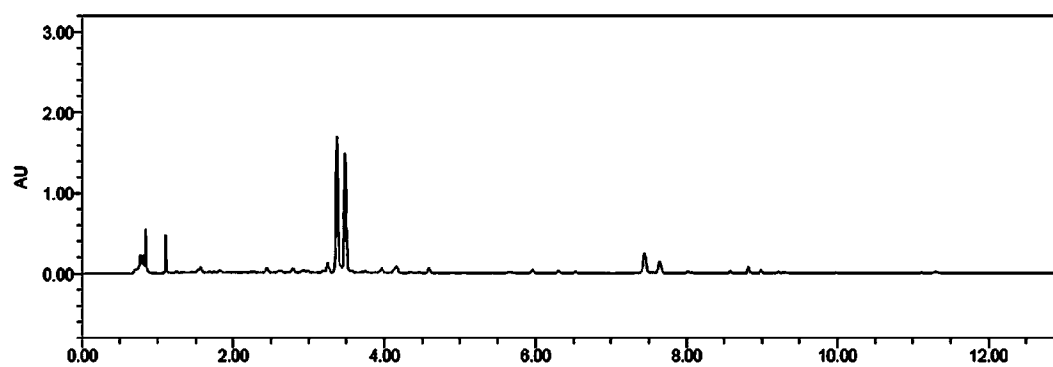
제 11 항에 있어서, 상기 알코올은 메탄올 또는 에탄올인 것을
특징으로 하는 조성물.

[청구항 13]

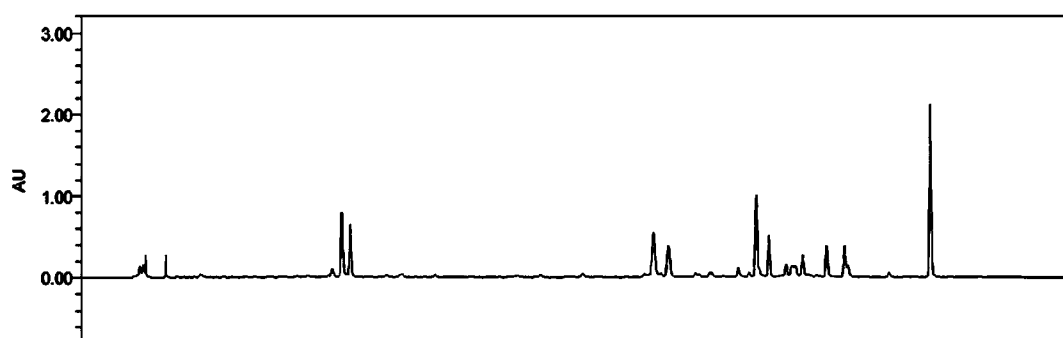
제 7 항에 있어서, 상기 추출물 또는 이의 분획물은 NK1 또는 M₃
수용체 저해 활성을 가지는 것을 특징으로 하는 조성물.

[Fig. 1]

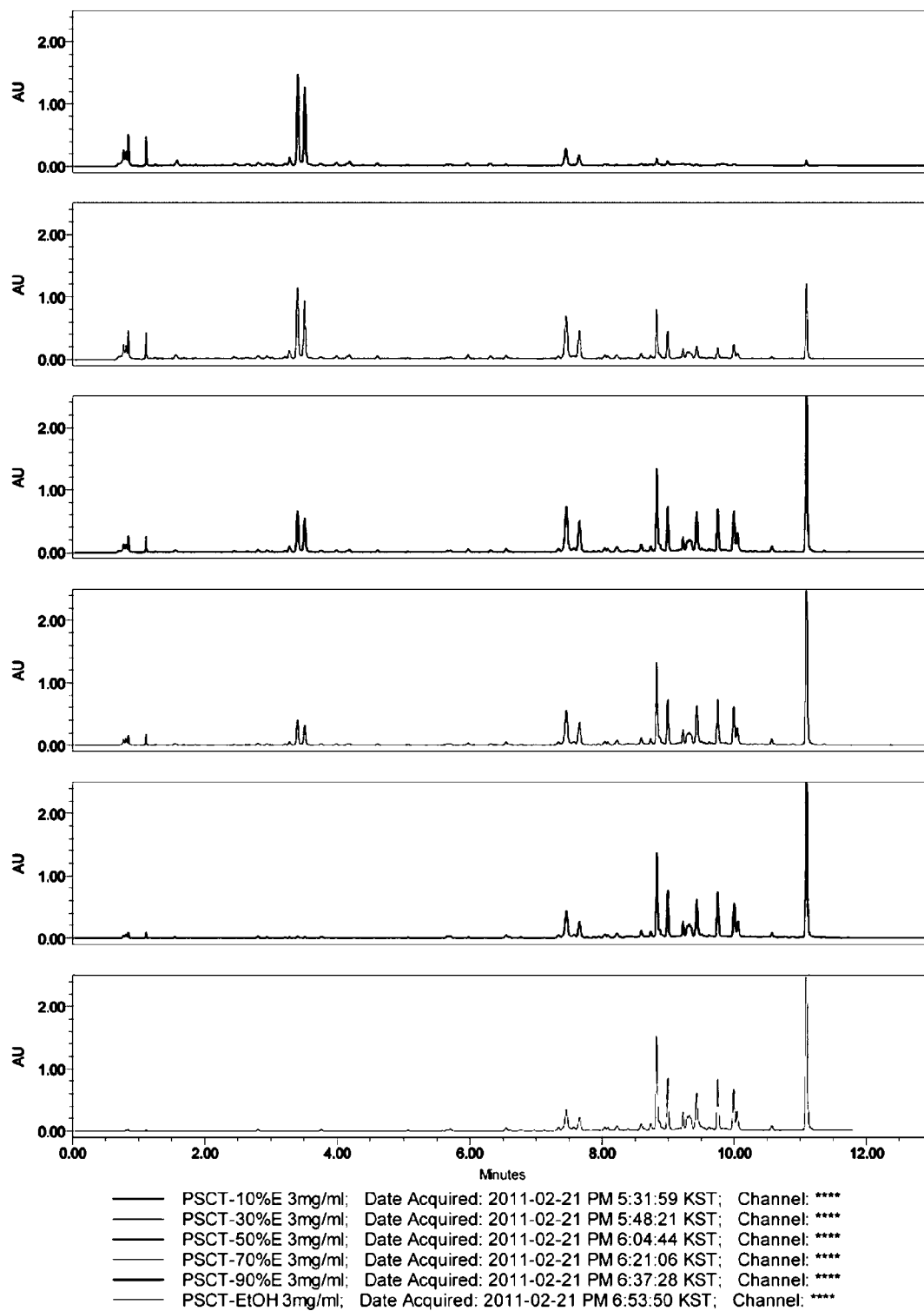
1) 열수 추출물



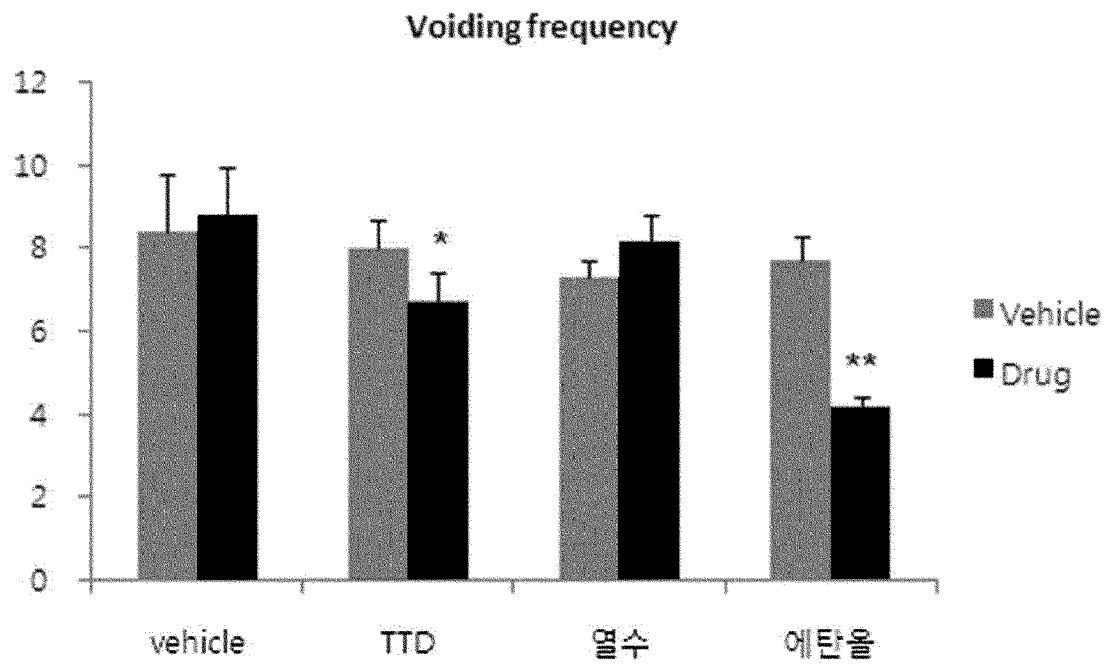
2) 50 부피% 에탄올 수용액 추출물



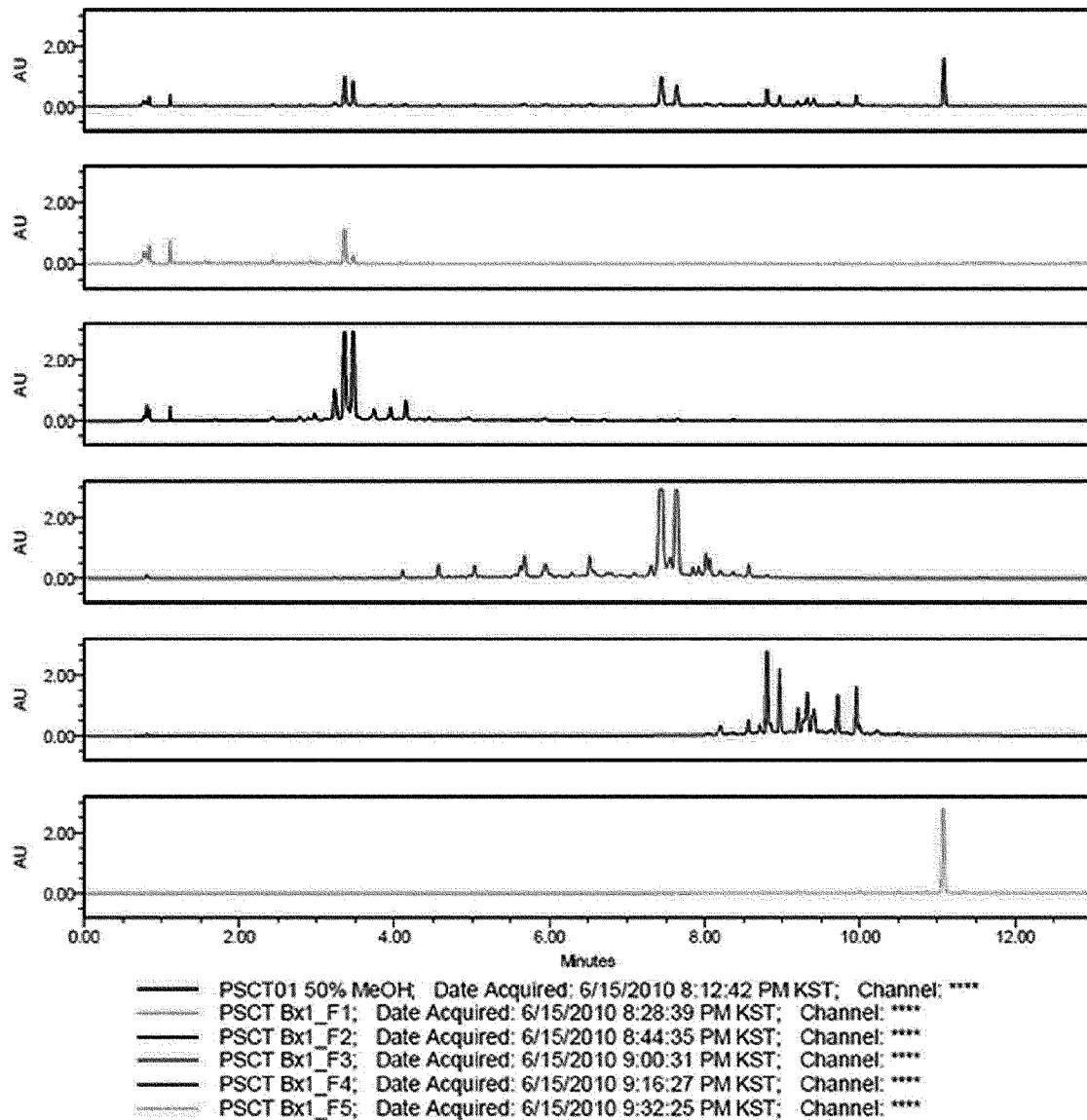
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

