



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0059365
(43) 공개일자 2020년05월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/74 (2006.01) A23K 10/30 (2016.01)
A23L 33/105 (2016.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 36/076 (2006.01) A61K 36/232 (2006.01)
A61K 36/233 (2006.01) A61K 36/234 (2006.01)
A61K 36/284 (2006.01) A61K 36/484 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/74 (2013.01)
A23K 10/30 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2018-0143714

(22) 출원일자 2018년11월20일

심사청구일자 2018년11월20일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

오명숙

서울특별시 강남구 삼성로 151 1동 305호 (대치동, 선경아파트)

허유진

서울특별시 마포구 마포대로24길 16 109동 303호

(74) 대리인

특허법인한얼

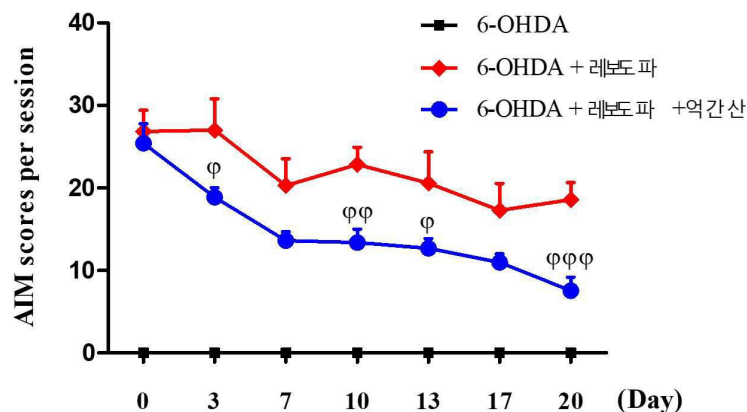
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **역간산을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 유효성분으로 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 약학 조성물, 역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 개선용 식품 조성물, 사료 조성물 및 역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 역간산은 레보도파의 파킨슨 병 치료효과에 영향을 주지 않는 동시에 도파민으로 유발된 비정상 불수의 운동을 치료하였으며, 레보도파에 의해 증가된 도파민 수용체, ERK, FosB의 수준을 정상군에 근접하게 감소시켰으므로, 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A23L 33/105 (2016.08)
A61K 31/198 (2013.01)
A61K 36/076 (2013.01)
A61K 36/232 (2013.01)
A61K 36/233 (2013.01)
A61K 36/234 (2013.01)
A61K 36/284 (2013.01)
A61K 36/484 (2013.01)
A61P 25/16 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 역간산은 조구등, 백출, 백복령, 당귀, 천궁, 시호 및 감초로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 이상운동증은 도파민으로 유발된 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물은 도파민 수용체 발현량을 감소시키는 것인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물은 ERK 인산화 수준을 감소시키는 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물은 FosB 발현량을 감소시키는 것인, 약학 조성물.

청구항 7

역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 8

역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료방법.

청구항 9

억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 사료조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물 및 레보도파를 포함하는, 이상운동증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 조성물 및 레보도파를 포함하는, 부작용이 감소된 파킨슨 병 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 억간산을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 약학 조성물, 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 개선용 식품 조성물, 사료 조성물 및 상기 약학 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 파킨슨병은 만성적이고 진행성을 나타내는 퇴행성 뇌질환으로서, 중뇌의 흑질(substantia nigra) 부위의 도파민 세포 사멸로 인한 수의 운동(voluntary movements) 저하를 보이는 것을 특징으로 한다. 대표적 파킨슨병 치료법으로 도파민 대체 요법이 있으며 그 중 도파민 전구체인 레보도파(levodopa)의 투여는 파킨슨병 치료에 가장 효과적이고 가장 일반적으로 사용되는 것으로 알려져 있다.

[0004] 그러나, 도파민 약물 요법은 흑질 부위의 도파민 세포 사멸을 촉진할 수 있으며, 다수의 환자의 경우 장기간 도파민 약물 요법으로 발생하는 이상운동증(불수의 운동, involuntary movements)과 같은 부작용을 호소한다. 특히 도파민 유발 이상운동증은 도파민 요법을 처리한 파킨슨병 환자의 90%에서 나타나는 증상으로 이를 억제 또는 치료를 위한 효과적인 요법이 필요한 상황이다.

[0005] 한편, 억간산은 복령(*Poria cocos* Wolf), 창출(*Atractylodes lancea* De Candolle), 조구등(*Uncaria sinensis* Haval), 일당귀(*Angelica acutiloba* Kitagawa), 천궁(*Cnidium officinale* Makino), 시호(*Bupleurum falcatum* Linne), 및 감초(*Glycyrrhiza uralensis* Fischer)로 구성되어 있으며, 전통의학에서 무력감, 불안, 떨림 등의 증상에 사용되어 온 처방으로, 현대에서는 본 처방을 파킨슨병, 알츠하이머병 등과 같은 퇴행성 뇌질환에 적용하고 있고 국내 파킨슨병에 가장 많이 적용되는 한약으로 알려져 있다.

[0006] 억간산은 파킨슨병에 대하여 운동개선 효능이 있다고 보고되어 있으나 이상운동증에 대한 효능이 보고된 바가 없으며, 또한 억간산 구성 약재 추출물 또는 유효성분이 이상운동증에 대한 효능이 있는지에 대해서도 알려진 바가 없다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 이상운동증을 치료하기 위해 예의 연구 노력한 결과, 억간산이 레보도파에 의해 유발된 비정상 불수의 운동을 치료하고, 레보도파에 의해 증가된 도파민 수용체, ERK 인산화, FosB 수준을 감소시켜 최종적으로는 이상운동증에 대해 치료할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 하나의 목적은 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 하나의 목적은 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 약학 조성물 및 레보도파를 포함하는, 이상운동증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 약학 조성물 및 레보도파를 포함하는, 부작용이 감소된 파킨슨 병 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0016] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태는, 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명에서 용어, "억간산"은 전통의학 처방 중 하나로, 전통의학에서 무력감, 불안, 떨림 등의 증상에 사용되어 온 처방으로, 현대에서는 본 처방을 파킨슨병, 알츠하이머병 등과 같은 퇴행성 뇌질환에 적용하고 있으며 국내 파킨슨병에 가장 많이 적용되는 한약으로 알려져 있다.
- [0018] 상기 억간산은 파킨슨병에 운동개선 효능이 보고되어 있으나 도파민 유발 이상운동증에 대한 효능이 보고된 바가 없으며, 본 발명자들에 의해 최초로 규명되었다.
- [0020] 상기 억간산은 조구등, 백출, 백복령, 당귀, 천궁, 시호, 및 감초를 구성성분으로 하는 것으로서, 상기 성분 중 어느 하나를 빼거나 다른 성분을 더한 것이라 할지라도 이상운동증에 대한 치료 효과를 가지는 것이면, 본 발명의 범위에 제한 없이 포함될 수 있다.
- [0021] 본 발명에서 용어, "이의 구성성분"은 억간산을 구성하는 구성성분을 의미하는 것으로서, 구체적으로는 조구등, 백출, 백복령, 당귀, 천궁 또는 감초를 의미하며, 본 발명에서 사용되는 조구등, 백출, 백복령, 당귀, 천궁 또는 감초는 자연에서 채취 또는 재배하거나, 상업적으로 판매되는 것을 구입할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0022] 본 발명에서 용어, "추출물"은 하나 이상의 용매로 추출하여 수득한 추출물의 형태를 의미하는 것으로, 상기 추출물의 제조에 사용되는 용매로는 물, 탄소수 1(C_1) 내지 탄소수 4(C_4) 알코올, 바람직하게는 메탄올, 에탄올 또는 부탄올, 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 추출방법으로는 용매 추출, 열수 추출, 냉침 추출, 환류 냉각 추출, 초음파 추출, 또는 증기 추출 등의 방법을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0023] 본 발명에서 용어, "이상운동증"은 수의적인 움직임이 감소되고 불수의적인 움직임, 예컨대 틱이나 무도증 등이 나타나는 증상으로, 구체적으로는 도파민 수용체의 자극을 증가시키는 약물 등에 의하여 나타나는 이상운동증을 의미할 수 있다. 또한, 이러한 이상운동증은 상기 파킨슨병의 도파민 효능제의 부작용으로 종종 나타나나, 유일한 원인은 아니며, 이러한 이상운동증의 특징은 운동 장애, 예를 들어 느리고 비협동적인 불수의 운동의 출

현, 떨림, 경직 및 보행 장애를 포함하다.

- [0024] 상기 용어 "도파민 효능제"는 도파민 수용체 자극을 증가시키는 임의의 작용제를 의미한다. 구체적으로 도파민 효능제는 레보도파, 레보도파 데카르복실라제, 모노아민 옥시다제 B, 브로모크립틴, 페르글리드, 프라미펙솔, 로피니롤, 카베르골린, 아포모르핀 또는 리수리드 일 수 있다.
- [0025] 본 발명에서 도파민 유발 이상운동증은 구체적으로 파킨슨병에 대한 레보도파 장기투여로 인한 이상운동증 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명에서 용어, "레보도파(levodopa)"는 항파킨슨계의 성질을 가진 도파민의 아미노산 전구체이다. 레보도파는 혈액 순환 장벽을 통과할 수 있으며, 도파 디카르복실라아제에 의해 도파민으로 변환될 수 있다. 상기 레보도파는 L-3,4-디하이드로시페닐알라닌 roxyphenylalanine [L-3,4- dihydroxyphenylalanine]의 IUPAC 명을 가진다. 이로 인해 레보도파는 파킨슨병 환자에게 투여시 뇌내의 혈관에 들어가 도파민으로 변환되고 도파민 수용체를 자극하여 파킨슨병에서 보이는 내생적 도파민의 고갈을 막는 방법을 통해 파킨슨 병을 치료하는 효과를 갖는다.
- [0027] 구체적으로, 레보도파로 치료받은 파킨슨병 환자는 종종 감소된 파킨슨병 증상을 갖지만, 이들은 서 있거나 심지어 앉아 있는 것을 유지하기가 점점 더 곤란해지는 것을 경험한다. 지속적인 레보도파의 사용 후에는 환자의 대부분에서 이러한 이상운동증이 발병한다. 이상운동증은 레보도파를 이용한 치료 주기 동안 어느 시점에든 나타날 수 있다.
- [0028] 본 발명의 구체적인 일 양태는 레보도파(L-DOPA) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과의 병용치료에 사용 되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0029] 억간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물은 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 병용하여 사용됨으로써, 보다 효과적인 도파민 유발 이상운동증의 예방 또는 치료, 보다 구체적으로 레보도파 장기투여로 인한 파킨슨병의 이상운동증의 예방 또는 치료를 가지고 올 수 있다.
- [0030] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 6-OHDA로 파킨슨병을 유도한 마우스에 레보도파를 투여한 결과, 파킨슨병에 의해 나타나는 증상인 운동장애를 치료하는 것을 확인하였다 (도 1).
- [0031] 상기 레보도파 유발 이상운동증은 파킨슨병을 치료하기 위해 레보도파를 장기간 사용한 환자에서 나타나는 증상 중 하나로, 레보도파를 4 내지 6년간 복용한 사람의 40%, 9 내지 15년 복용한 사람의 90%가 상기 이상운동증을 경험한 것으로 나타났다. 레보도파 유발 이상운동증은 발생하는 기전이 명확하게 알려져 있지 않으나, 최근 파킨슨병의 동물실험모델에서 NMDA (N - methyl-D-aspartate) 길항체가 레보도파에 의해 유발된 이상운동증을 경감시킨다는 보고가 있었고, 사람을 대상으로 한 연구에서도 NMDA 길항체인덱스트로메트로판(dextromethorphan) 과 그것의 대사물인덱스트로판(dextrophan)이 레보도파에 의해 유발된 운동합병증을 완화시킨다는 보고가 있었다 (Papa SM et al., 1996; Verhagen ML et al., 1996).
- [0032] 본 발명에서 상기 억간산 또는 이의 구성성분 중 하나 이상의 추출물은 도파민 수용체 발현량을 감소시키고, ERK 인산화 수준과 FosB 발현량을 감소시키는 것일 수 있다. 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 6-OHDA에 의해 파킨슨병이 유도된 마우스에 레보도파를 투여한 후 억간산을 투여하여 도파민 수용체 발현량을 측정된 결과, 레보도파 만을 투여한 실험군 대비 레보도파 투여 후 억간산을 투여한 실험군에서 도파민 수용체의 발현량이 정상군에 근접하게 감소한 것을 확인하였다 (도 7).
- [0033] 또한, 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 6-OHDA에 의해 파킨슨병이 유도된 마우스에 레보도파를 투여한 후 억간산을 투여하여 ERK의 인산화 수준을 측정된 결과, 레보도파 만을 투여한 실험군 대비 레보도파 투여 후 억간산을 투여한 실험군에서 ERK의 인산화 수준이 정상군에 근접하게 감소한 것을 확인하였다 (도 8).
- [0034] 또한, 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 6-OHDA에 의해 파킨슨병이 유도된 마우스에 레보도파를 투여한 후 억간산을 투여하여 FosB 발현량을 측정된 결과, 레보도파 만을 투여한 실험군 대비 레보도파 투여 후 억간산을 투여한 실험군에서 FosB 발현량이 정상군에 근접하게 감소한 것을 확인하였다 (도 9).
- [0036] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명에 따른 억간산을 포함하는 조성물의 투여로 레보도파 유발 이상운동증의 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.
- [0037] 본 발명에서 용어, "치료"는 본 발명에 따른 억간산을 포함하는 조성물의 투여로 상기 레보도파 유발 이상운동

증의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다.

- [0039] 본 발명에서 사용된 용어 "약학 조성물"이란, 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각의 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 점안투여하기 적합한 형태, 예를 들어, 점안제, 크림제, 연고제, 겔제 또는 로션제로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 통상적으로 금속염, 유기염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있다. 예를 들어, 금속염으로는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등이 될 수 있고; 유기염기와의 염으로는 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염이 될 수 있으며; 무기산과의 염으로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염이 될 수 있고; 유기산과의 염으로는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염이 될 수 있으며; 염기성 아미노산과의 염으로는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등과의 염이 될 수 있고; 산성 아미노산과의 염으로는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염이 될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 억간산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 80%, 구체적으로 0.01 내지 70%, 더욱 구체적으로 0.01 내지 60 중량%로 포함할 수 있으나, 이상운동증 예방 또는 치료 효과를 나타내는 한, 이에 제한되지 않는다.
- [0042] 상기 본 발명의 조성물은, 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 레보도파 유발 이상운동증 예방 또는 치료용 약학 조성물의 형태로 제조될 수 있는데, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다.
- [0043] 본 발명에서, 상기 약학 조성물에 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, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0044] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 상업 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 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 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구, 비경구, 직장, 국소, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 등으로 투여할 수 있으며, 약학 조성물의 유효성분은 투여받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 이의 1일 투여 용량은 예를 들어 0.1 mg/g/일 내지 100 mg/g/일, 보다 구체적으로는 5 mg/g/일 내지 50 mg/g/일이 될 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

- [0047] 본 발명의 다른 하나의 양태는, 역간산 또는 이의 구성성분 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0048] 또한, 본 발명은 역간산 또는 이의 구성성분 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [0049] 본 발명에서 용어, "역간산", "이의 구성성분", "추출물", 및 "이상운동증"은 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0050] 본 발명의 식품 조성물은 식품학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0051] 상기 사료 조성물은 사료학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0052] 본 발명의 역간산을 포함하는 조성물을 첨가할 수 있는 식품의 종류에는 별다른 제한이 없으며, 예를 들어 각종 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있다. 상기 식품 조성물에는 이상운동증 치료 효과에 방해가 되지 않는 다른 성분을 추가할 수 있으며, 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 통상의 식품과 같이 여러 가지 생약 추출물, 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0053] 상기 식품보조첨가제는 각 제형의 식품 조성물을 제조하는데 첨가되는 것으로서 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다. 예를 들어 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 포함되지만, 상기 예들에 의해 그 종류가 제한되는 것은 아니다.
- [0054] 이때, 상기 식품에 포함되는 추출물의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 식품 조성물의 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함될 수 있다.
- [0055] 식품이 음료인 경우에는 100 ml를 기준으로 1 내지 30g, 바람직하게는 3 내지 20g의 비율로 포함될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신 (niacin), 비오틴 (biotin), 폴레이트 (folate), 판토텐산 (panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연 (Zn), 철 (Fe), 칼슘 (Ca), 크롬 (Cr), 마그네슘 (Mg), 망간 (Mn), 구리 (Cu) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다. 또한, 방부제 (소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제 (표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제 (부틸히드록시아니솔 (BHA), 부틸히드록시톨루엔 (BHT) 등), 착색제 (타르색소 등), 발색제 (아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제 (아황산나트륨), 조미료 (MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료 (돌신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료 (바닐린, 락톤류 등), 팽창제 (명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제 (호료), 피막제, 검 기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물 (food additives)을 첨가할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용된다.
- [0056] 본 발명의 식품 조성물은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는, 역간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료방법을 제공한다.
- [0059] 본 발명에서 용어, "역간산", "이의 구성성분", "추출물" 및 "이상운동증"은 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0060] 본 발명에서 사용되는 용어, "개체"란, 이상운동증이 발병되었거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미할 수 있다. 상기 동물은 인간뿐만 아니라 이와 유사한 증상의 치료를 필요로 하는 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개, 고양이 등의 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0061] 본 발명의 상기 예방 또는 치료 방법은 구체적으로, 이상운동증이 발병하였거나 발병할 위험이 있는 개체에 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명에서 사용된 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것

을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

- [0064] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는, 상기 약학 조성물 및 레보도파를 포함하는, 이상운동증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0065] 또한, 본 발명의 또 다른 하나의 양태는, 상기 약학 조성물 및 레보도파를 포함하는, 부작용이 감소된 파킨슨 병 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0066] 본 발명에서 용어, "약학 조성물"은 상기에서 설명한 바와 같으며, 구체적으로는 약간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 조성물일 수 있다. 또한, "레보도파" 및 "이상운동증"은 상기에서 설명한 바와 같다.
- [0067] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, 6-OHDA로 파킨슨병을 유도한 마우스에서 레보도파와 약간산을 병용투여할 경우, 레보도파 만을 투여한 실험군과 비교하여 파킨슨병에 의한 운동장애 치료 효과가 감소하지 않는 것을 확인하였다 (도 1).
- [0068] 또한, 본 발명의 다른 일 실시예에서는, 6-OHDA로 파킨슨병을 유도한 마우스에서 레보도파를 투여한 후 약간산을 투여한 경우, 레보도파 만을 투여한 실험군과 비교하여 비정상 불수의 운동의 수준이 감소하는 것을 확인하였다 (도 3 내지 6).
- [0069] 따라서, 본 발명에 따른 약간산 또는 이의 구성성분 중 어느 하나 이상의 추출물을 포함하는 조성물은 레보도파의 파킨슨병 치료효과를 저해하지 않는 동시에 도파민 유발 이상운동증을 감소시킬 수 있으므로, 레보도파와 병용하여 이상운동증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있으며, 나아가 부작용이 감소된 파킨슨 병 치료용 조성물로도 사용될 수 있음을 시사하는 것이다.

발명의 효과

- [0071] 본 발명에 따른 약간산은 레보도파의 파킨슨 병 치료효과에 영향을 주지 않는 동시에 비정상 불수의 운동을 치료하였으며, 레보도파에 의해 증가된 도파민 수용체, ERK, FosB의 수준을 정상군에 근접하게 감소시켰으므로, 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0073] 도 1은 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 로타로드 시험을 통한 수동운동능력을 측정 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 앞발 사용 횟수 측정 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 총 AIM 점수를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 Axial AIM 점수를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 Limb AIM 점수를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 Orolingual AIM 점수를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투여군의 선조체 부위에서의도파민 수용체 발현량 측정 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 약간산 투

여군의 선조체 부위에서의 ERK 인산화 수준 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

도 9는 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군의 선조체 부위에서의 FosB 발현량 측정 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1. 억간산 제조

본 발명의 억간산은 쓰무라사에서 구입하여 사용하였다.

실시예 2. 억간산 투여시 레보도파의 운동 장애 치료 효능 변화 측정

레보도파의 파킨슨 병 치료효과가 억간산의 병용투여에 의해 영향을 받는지 확인하기 위해, 병용투여시의 효과 변화를 분석하였다.

6-OHDA 유발된 파킨슨병 마우스에서 발생한 운동장애에 대하여 레보도파의 치료 효능이 억간산의 병용투여에 의해 영향을 받는지 알아보기 위해, 마우스에 대하여 로타로드 시험을 통한 수동운동능력을 측정하였다. 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군에서 각각 로타로드 기구에서 운동하는 시간을 측정하였다. 구체적으로, 로타로드 기구에서 3분간 트레이닝을 시킨 후 측정 RPM에서 운동하는 시간 (최대 3분)을 측정하였다.

그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 6-OHDA 유도군에서 정상군에 비해 운동시간이 현저히 줄어드는 것을 확인하였으며, 레보도파 투여에 의해 증가되는 것을 확인함으로써 레보도파의 파킨슨병 운동장애 치료 효능을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 함께 투여하더라도 운동장애에 대한 레보도파의 파킨슨병 치료 효과를 유지시키는 것을 확인하였다

또한, 마우스에 대하여 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군에서 각각 실린더를 이용하여 앞발 사용 횟수를 측정하였다. 구체적으로, 실린더에서 3분간 왼쪽 앞발과 왼쪽앞발로 실린더 벽면을 짚는 횟수를 측정한 다음 전체 앞발 사용 횟수에서 오른쪽 다리의 짚는 횟수의 퍼센트를 산정하였다.

그 결과, 도 2에 나타난바와 같이, 6-OHDA 유도군에서 정상군에 비해 왼쪽다리의 짚는 횟수가 현저히 줄어드는 것을 확인하였으며, 레보도파 투여에 의해 증가되는 것을 확인함으로써 레보도파의 파킨슨병 운동장애 치료 효능을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 함께 투여하더라도 운동장애에 대한 레보도파의 파킨슨병 치료 효과를 유지시키는 것을 확인하였다.

실시예 3. 억간산의 레보도파 유발 이상운동증 치료 효과 분석

3-1. 레보도파 투여 후 억간산 투여에 따른 비정상 불수의 운동 변화 측정

6-OHDA 유발된 파킨슨병 마우스에서 억간산을 사용하여 레보도파 유도 이상운동증의 치료 여부를 알아보기 위해, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군에서 20일간 비정상 불수의 운동 (Abnormal involuntary movements, AIM)을 측정하였다. 구체적으로, 레보도파 유발 이상운동증이 발현된 시점으로부터 억간산을 투여하는 21일동안 3일 간격으로 불수의 운동을 측정하였다. 불수의 운동은 레보도파 투여 후 180분 간 20분 간격으로 1분씩 (모니터링 기간) 평가하였으며, 평가 기준은 3 가지 하위유형으로 분류하였다: 축 (axial: 목 및 상체의 대측성 이상긴장 상태), 사지 (limb: 병변 옆쪽의 대퇴 사지의 떨림) 및 비정형성 (oroligual: 진공 톱 운동 및 혀 돌기). 각 하위유형은 0에서 4까지의 심각도 척도로

점수를 매겼다(0: 없음, 1: 가끔, 2: 자주, 3: 연속, 4: 연속적이고 외부 자극에 의해 방해되지 않음). 총 AIM 점수는 각 하위유형의 점수 합계에 해당한다.

[0091] 그 결과, 도 3 내지 6에 나타난 바와 같이, 총 AIM 점수뿐만 아니라 각 하위 유형 모두 레보도파 투여에 의해 AIM 점수가 증가되는 것을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 병용투여 시 20일 동안 AIM 점수가 현저히 저하되는 것을 확인하였다.

[0092] 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 레보도파에 의해 유발되는 비정상 불수의 운동을 치료할 수 있음을 확인하였다.

[0094] 3-2. 레보도파 투여 후 억간산 투여에 따른 도파민 수용체 발현량 변화 측정

[0095] 6-OHDA 유발된 파킨슨병 마우스에서 억간산을 사용하여 레보도파 유도 이상운동증의 치료 여부를 알아보기 위해, 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군의 선조체 부위에서의 도파민 수용체 1 (D1 receptor) 발현량을 측정하였다. 구체적으로, 6-OHDA를 주입한 부위와 반대 부위에서의 D1 receptor 발현량을 웨스턴 블랏법 (Western blot)을 이용하여 측정하였다.

[0096] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, 레보도파 투여에 의해 D1 receptor의 발현이 증가되는 것을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 병용투여 시 D1 receptor 발현이 정상군 정도로 저하되는 것을 확인하였다.

[0097] 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 도파민 수용체의 발현량을 감소시킴으로써 레보도파 유발 이상운동증을 치료할 수 있음을 시사한다.

[0099] 3-3. 레보도파 투여 후 억간산 투여에 따른 ERK 인산화 수준 변화 측정

[0100] 6-OHDA 유발된 파킨슨병 마우스에서 억간산을 사용하여 레보도파 유도 이상운동증의 치료 여부를 알아보기 위해, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군의 선조체 부위에서의 Extracellular signal-Regulated Kinase (ERK)의 인산화 정도를 측정하였다. 구체적으로, 6-OHDA를 주입한 부위와 반대 부위에서의 ERK 인산화 정도를 웨스턴 블랏법 (Western blot)을 이용하여 측정하였다.

[0101] 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, 레보도파 투여에 의해 ERK 인산화가 증가되는 것을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 병용투여 시 ERK 인산화 정도가 정상군 정도로 저하되는 것을 확인하였다.

[0102] 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 ERK 인산화 수준을 감소시킴으로써 레보도파 유발 이상운동증을 치료할 수 있음을 시사한다.

[0104] 3-4. 레보도파 투여 후 억간산 투여에 따른 FosB 발현량 변화 측정

[0105] 6-OHDA 유발된 파킨슨병 마우스에서 억간산을 사용하여 레보도파 유도 이상운동증의 치료 여부를 알아보기 위해, 정상군, 6-OHDA 유도군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여군, 6-OHDA 유도 후 레보도파 투여 및 억간산 투여군의 선조체 부위에서의 FosB의 발현량을 측정하였다. 구체적으로, 6-OHDA를 주입한 부위와 반대 부위에서의 FosB의 발현량을 웨스턴 블랏법 (Western blot)을 이용하여 측정하였다.

[0106] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, 레보도파 투여에 의해 FosB의 발현량이 증가되는 것을 확인하였고, 억간산 500 mg/kg을 레보도파와 병용투여 시 FosB의 발현이 정상군 정도로 저하되는 것을 확인하였다.

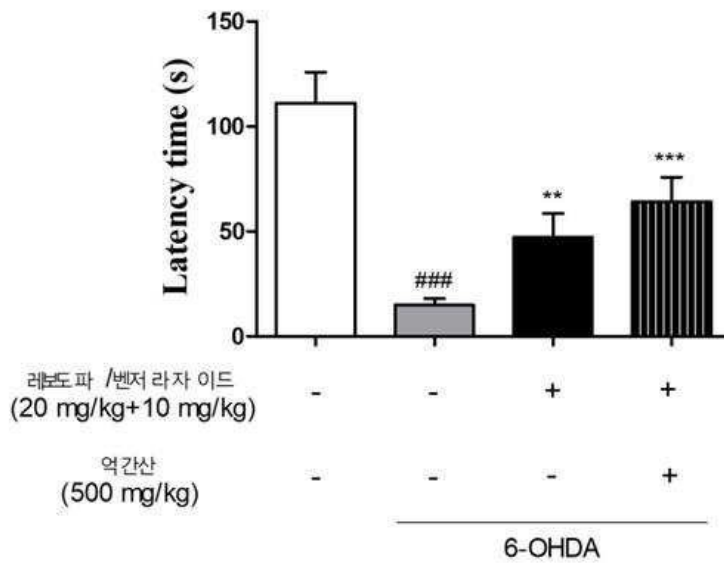
[0107] 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 FosB의 발현량을 감소시킴으로써 레보도파 유발 이상운동증을 치료할 수 있음을 시사한다.

[0109] 종합하면, 본 발명에 따른 억간산은 레보도파에 의해 유발되는 비정상 불수의 운동을 치료할 수 있으며, 레보도파에 의해 영향을 받는 도파민 수용체, ERK, 또는 FosB의 수준 변화를 정상군에 근접하게 개선하는 것을 확인하여, 억간산이 레보도파 유발 이상운동증 치료 효과를 가지는 것을 확인할 수 있었다.

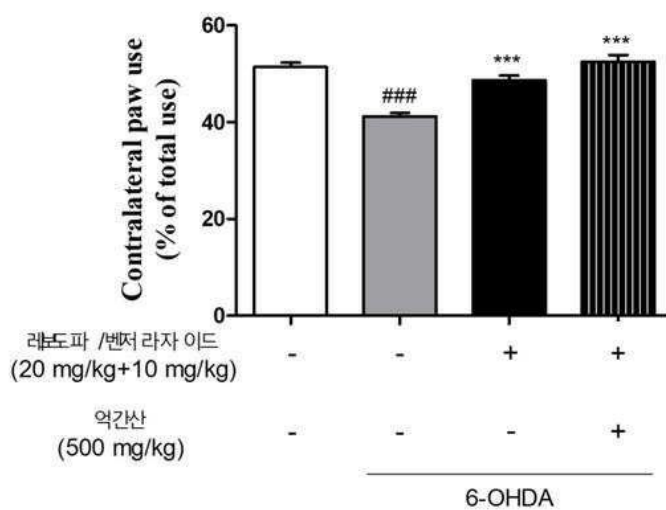
[0111] 본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시들 이외에 본 발명의 기술적 사상이나 필수적 구성을 변경하지 않는 범위내에서 보다 다양한 변형이 가능하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로 설명하고 예시한 것과 다른 방식으로 실시될 수 있으며, 이는 본 발명의 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자이면 이해할 수 있는 사항이다.

도면

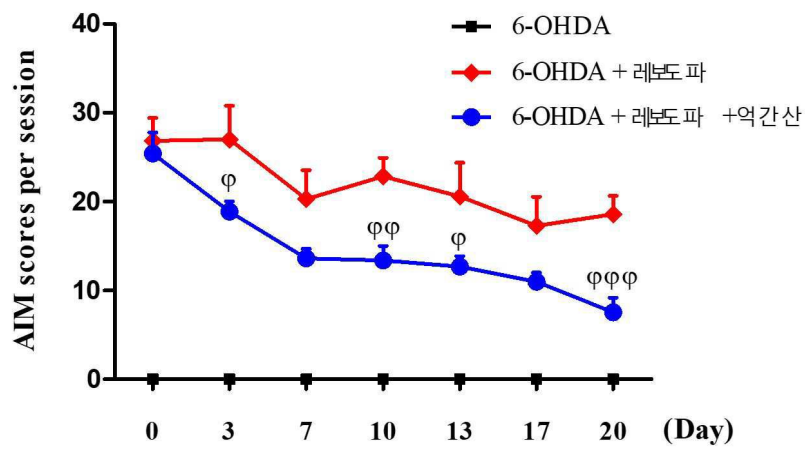
도면1



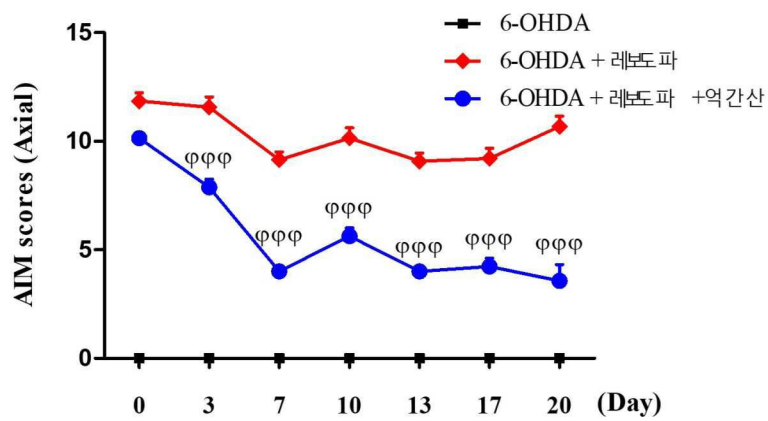
도면2



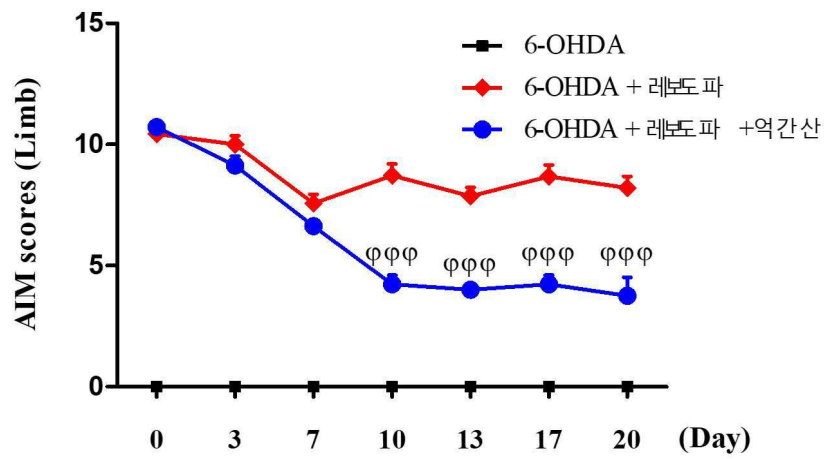
도면3



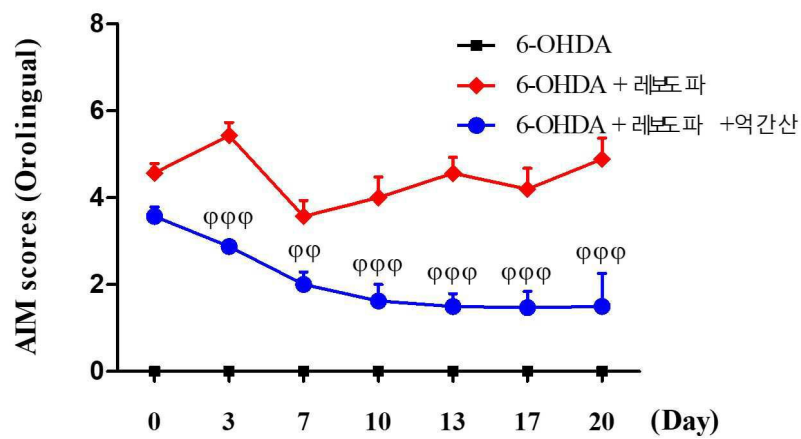
도면4



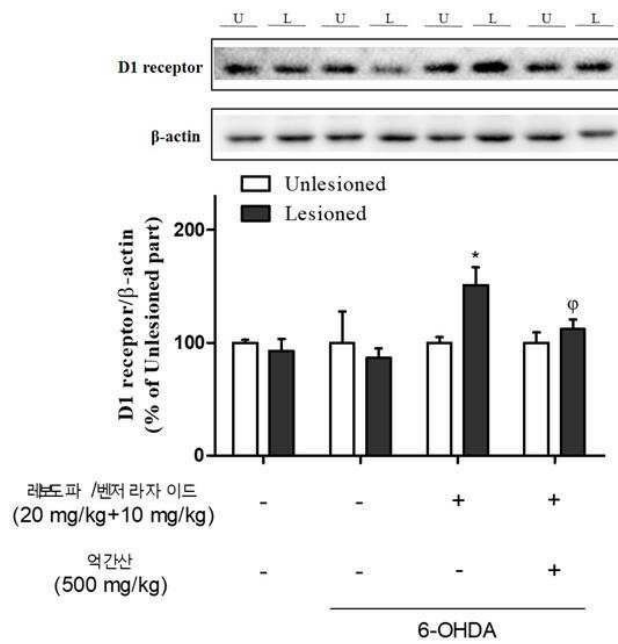
도면5



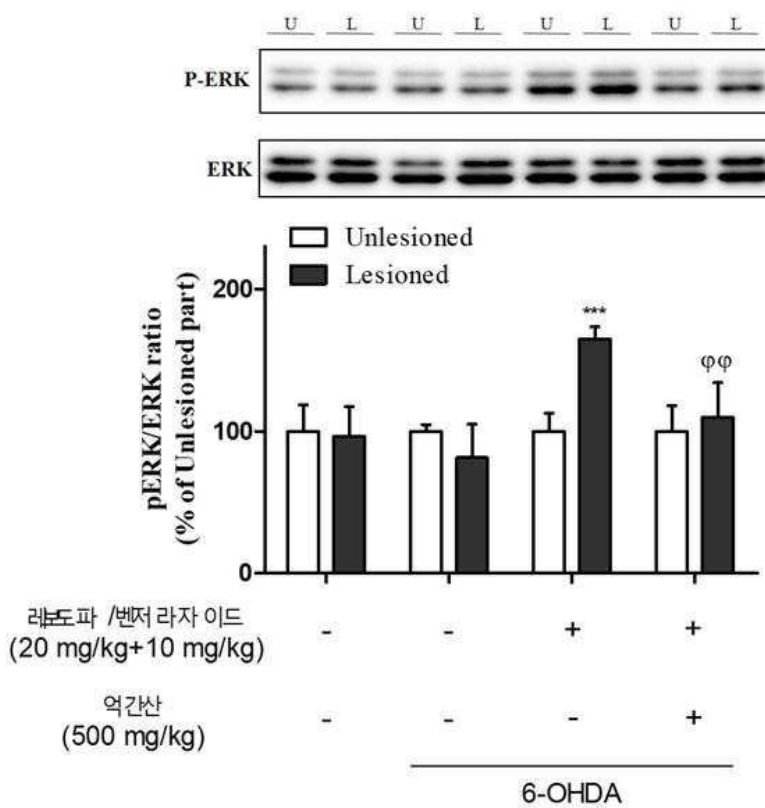
도면6



도면7



도면8



도면9

