(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0059906
(43) 공개일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/9068 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A23L 33/105 (2016.01) *A61K 31/12* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/9068 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-0143983
(22) 출원일자 2023년10월25일
심사청구일자 2023년10월25일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
오명숙
서울특별시 강동구 고덕로 333, 103동 2903호
허유진
서울특별시 마포구 마포대로24길 16, 109동 303호
최유진
서울특별시 동대문구 이문로 42-1, 308호
(74) 대리인
위병갑

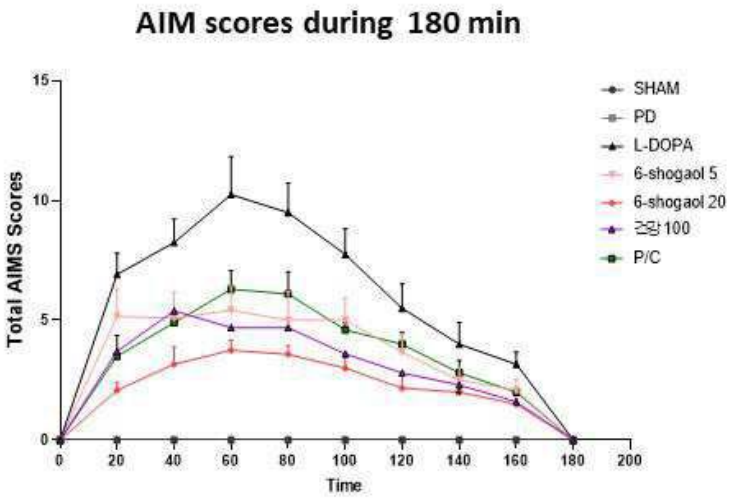
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **건강 추출물 또는 쇼가올을 유효성분으로 포함하는 도파민 유도 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은, 건강 추출물 또는 쇼가올을 유효성분으로 포함하는 도파민 유도 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올은, 도파민 유도 이상운동증 동물모델에서, 비정상 불수의 운동을 개선시키면서, 레보도파의 항파킨슨 효과도 유지시키는 것을 확인하였다. 또한, 뇌 내 선조체에서, 도파민 유도 이상운동증 관련 인자의 발현을 억제하여, 도파민 유도 이상운동증의 치료 및 예방에 효과적인 바, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A23L 33/105 (2016.08)
A61K 31/12 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

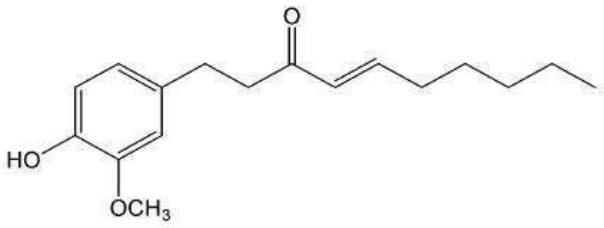
건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 쇼가올은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물인 것인, 조성물

[화학식 1]



.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 건강 추출물은 물, C1~C4의 저급 알콜, n-헥산, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 클로로포름, 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 용매로 추출되는 것인, 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 이상운동증은 도파민 유도 이상운동증(dopamine-induced dyskinesia)인 것인, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 도파민 유도 이상운동증 관련 인자의 발현을 억제시키는 것인, 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 도파민 유도 이상운동증 관련 인자는 p-CREB 또는 FosB인 것인, 조성물.

청구항 7

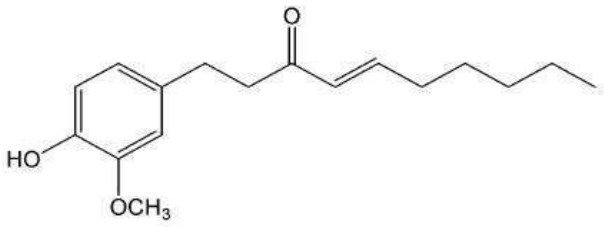
건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 쇼가올은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물인 것인, 조성물

[화학식 1]



.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 건강 추출물 또는 쇼가올을 유효성분으로 포함하는 도파민 유도 이상운동증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 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.

[0003] 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 유도 이상운동증은 도파민 요법을 처리한 파킨슨병 환자의 90%에서 나타나는 증상으로 이를 억제 또는 치료를 위한 효과적인 요법이 필요한 상황이다.

[0004] 한편, 건강은 생강(Zingiber officinale Roscoe)의 뿌리줄기를 말린 것으로, 특이한 냄새가 있고 약성은 맵고 뜨겁다. 가슴 배부위가 냉기가 돌며 은은하게 통증이 있고 배가 차고 소화가 안되며 구토, 설사를 하는 증상에 효과가 있다. 또한 맥이 약하고 팔다리가 차고 저리며 찬바람에 해수가 생기고, 호흡이 가빠질 때, 아랫배가 차고 이질 설사가 생길 때 사용한다. 약리효과는 위액분비촉진, 장관 연동작용 활성화, 소화촉진, 구토를 가라앉히며 심장을 흥분시켜 혈압을 상승하게 하고 혈액순환을 촉진한다. 또한 항염, 진통작용 억균작용이 있다.

[0005] 생강의 매운맛을 내는 성분 중 쇼가올은 화학식이 $C_{17}H_{24}O_3$로서 항암 · 항산화 작용이 있어 신경계 종양세포의 성장을 억제한다고 보고된바 있다. 특히 진저롤과 쇼가올 두 성분은 유전자가 활성 산소에 의해 손상 받기 전단계에서 활성산소를 제거한다. 즉, 생강은 활성 산소를 제거하는 항산화 효과가 우수하고 활성 산소에 의한 유전자 손상을 차단함으로써 항암효과를 나타내며 해열과 진통 및 강력한 항염증 효과가 있다. 또한, 진저롤과 쇼가올은 중추신경계를 진정시키고 위 점막을 자극하여 위액 분비를 증가시키고 소화 작용을 촉진하며 구토를 억제하는 기능이 있다. 쇼가올은 진저롤 보다 좀 더 강력한 항염증과 진통 효과가 있어 관절염에 효과적이며, 또한 진저롤과 쇼가올 등의 생강 성분은 강력한 살균 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 건강 추출물 또는 쇼가올이, 도파민 유도 이상운동증이 유도된 동물모델에서, 이상운동증을 개선하는 것을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품조성물 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올은, 도파민 유도 이상운동증 동물모델에서, 비정상 불수의 운동을 개선시키면서, 레보도파의 항파킨슨 효과도 유지시키는 것을 확인하였다. 또한, 뇌 내 선조체에서, 도파민 유도 이상운동증 관련 인자의 발현을 억제하는 것을 확인하여, 도파민 유도 이상운동증을 개선시키는 바, 관련 산업에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선 효과를 확인하기 위한, 실험 일정을 도식화한 것이다.

도 2는 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선을 시간경과에 따른 불수의 운동 지수로 나타낸 도이다.

도 3은 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선을 불수의 운동 지수로 정량화한 도이다.

도 4는 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 레보도파 항파킨슨 효과에 대한 영향을 Pole test로 확인하여 정량화한 도이다.

도 5는 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 레보도파 항파킨슨 효과에 대한 영향을 Cylinder test로 확인하여 정량화한 도이다.

도 6은 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 관련 인자인 p-CREB의 발현 억제를 확인한 도이다.

도 7은 본 발명의 건강 추출물 또는 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 관련 인자인 FosB의 발현 억제를 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명한다. 이하의 설명에 있어, 당업자에게 주지 저명한 기술에 대해서는 그 상세한 설명을 생략할 수 있다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다.

[0014] 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0015] 본 발명은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명에서 사용되는 용어 “예방”은 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 억제하거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0017] 본 발명에서 사용되는 용어 “치료”는 본 발명의 조성물의 투여로 특정 질환의 증상을 호전 또는 이롭게 변경시키는 모든 행위를 의미한다.

[0018] 본 발명의 약학 조성물에는 유효성분 이외에 보조제(adjuvant)를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보조제는 당해 기술분야에 알려진 것이라면 어느 것이나 제한 없이 사용할 수 있으나, 예를 들어 프로인트(Freund)의 완전 보

조제 또는 불완전 보조제를 더 포함하여 그 효과를 증가시킬 수 있다.

[0019] 본 발명에 따른 약학 조성물은 유효성분을 약학적으로 허용된 담체에 혼입시킨 형태로 제조될 수 있다. 여기서, 약학적으로 허용된 담체는 제약 분야에서 통상 사용되는 담체, 부형제 및 희석제를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 이용할 수 있는 약학적으로 허용된 담체는 이들로 제한되는 것은 아니지만, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0020] 본 발명의 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

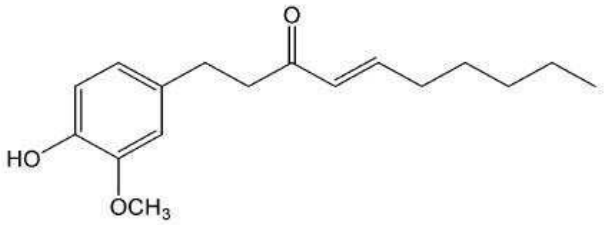
[0021] 제제화할 경우에는 통상 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 그러한 고형 제제는 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카르보네이트, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 일반적으로 사용되는 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수용성용제, 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 약학 조성물은 개체에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식이 예상될 수 있는데, 예를 들면 경구, 정맥, 근육, 피하, 복강내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0023] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은 개체의 연령, 체중, 성별, 신체 상태 등을 고려하여 선택된다. 상기 약학 조성물 중 포함되는 유효성분의 농도는 대상에 따라 다양하게 선택할 수 있음은 자명하며, 바람직하게는 약학 조성물에 0.01 ~ 5,000 ㎍/ml의 농도로 포함되는 것이다. 그 농도가 0.01 ㎍/ml 미만일 경우에는 약학 활성이 나타나지 않을 수 있고, 5,000 ㎍/ml를 초과할 경우에는 인체에 독성을 나타낼 수 있다.

[0024] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 쇼가올은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물인 것일 수 있다.

[0025] [화학식 1]

[0026] 

[0027] 상기 화학식 1의 화합물은 쇼가올 또는 6-쇼가올로도 칭해지며, 그 화학명이 (E)-1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)덱-4-엔-3-온[(E)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)dec-4-en-3-one]으로 상기 화학식 1의 구조를 갖는다.

[0028] 상기 쇼가올은 건강으로부터 분리될 수 있으며, 예들 들어, 유럽특허 제EP1506958호 등을 비롯한 다양한 합성방법이 공지되어 있다.

[0029] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 더 포함할 수 있다.

[0030] 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염" 은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것 없이 인간 및 하급 동물의 조직과 접촉에 사용되는 것이며 합리적인 장점/단점 비에 비례하는 이들 염을 의미한다. 예를 들어, S. M. Berge et al.는, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 상세하게 약제학적으로 허용가능한 염을 설명하고 있으며, 참조로서 여기 통합되어 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당한 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한, 무독성 산부가염의 예들은, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나, 또는

이온 교환과 같은 당해 기술분야에서 사용된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로 펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르에이트 염, 및 이와 유사한 것을 포함한다.

[0031] 적당한 염기로부터 유도된 염은, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}알킬)_4$ 염을 포함한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 게다가 약제학적으로 허용가능한 염은, 적당할 때, 무독성 암모늄, 4기 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 상대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0032] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 건강 추출물은 물, C1~C4의 저급 알콜, n-헥산, 에틸 아세테이트, n-부탄올, 클로로포름, 및 이들의 혼합용매로 이루어진 군에서 선택된 용매로 추출되는 것일 수 있고, 건강 및 용매가 1 : 10으로 혼합되어 추출되는 것일 수 있다.

[0033] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 이상운동증은 도파민 유도 이상운동증(dopamine-induced dyskinesia)인 것일 수 있다.

[0034] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 도파민 유도 이상운동증은, 레보도파(Levodopa)로 유도되는 것일 수 있다.

[0035] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 조성물은 도파민 유도 이상운동증 관련 인자의 발현을 억제시키는 것일 수 있고, 도파민 유도 이상운동증 관련 인자는 p-CREB 또는 FosB인 것일 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 건강 추출물 또는 쇼가올(shogaol)을 유효성분으로 포함하는 이상운동증(dyskinesia) 예방 또는 개선용 식품조성물 제공한다.

[0038] 본 발명에서 사용되는 용어 “개선”은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[0039] 본 발명의 식품 조성물은 본 발명의 유효성분을 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0040] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제 (타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 상기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.

[0041] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분인 추출물 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0042] 본 발명의 기능성 식품 조성물은 이상운동증의 예방 또는 치료 목적으로, 정제, 캅셀, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공될 수 있다. 본 발명에서 '건강기능성 식품 조성물'이라 함은 건강기능식품에 관한 법률

제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 '식품 첨가물 공전'에 수재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다. 예를 들어, 정제 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분을 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다. 캅셀 형태의 건강기능식품 중 경질 캅셀제는 통상의 경질 캅셀에 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충진하여 제조할 수 있으며, 연질 캅셀제는 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캅셀기제에 충진하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캅셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분과 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다. 과립 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분의 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.

[0044] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0046] **<제조예 1> 건강 추출물의 준비**

[0047] 건강 100 g을 분쇄하고 1L의 70% 에탄올(1 : 10 w/v)에 침지하여 2시간 동안 환류 추출을 후, 여과하여 여액을 분리하였다. 그 후 여과된 여액을 감압 농축하여 용매를 제거한 뒤 동결건조를 통해 수분을 완전히 제거하여 건강 추출물을 수득하였다.

[0049] **<실시예 1> 도파민 유도 이상운동증 동물모델 제작**

[0050] 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선 효과를 확인하기 위하여, 도파민 유도 이상운동증 동물모델(레보도파 유도 이상운동증 동물모델)을 제작하였다. 구체적으로, 6-hydroxydopamine으로 파킨슨병이 유도된 마우스 모델에, 레보도파(Levodopa, L-DOPA)를 4주간 투여하여 레보도파 유도 이상운동증을 유발하였다. 그 후 건강 추출물 100 mg/kg 또는 쇼가올 5 및 20 mg/kg을 2주간 투여하여, 레보도파 유도 이상운동증에 대한 건강 추출물 또는 쇼가올의 효과를 확인하였다. 대조군으로는 1) 정상 마우스인 SHAM 군; 2) 파킨슨병 유발 마우스인 PD 군; 3) 파킨슨병 마우스에 레보도파를 투여하여 레보도파 유도 이상운동증이 유도된 L-DOPA 군; 및 4) 양성 대조군인 아만타딘을 투여한 P/C 군;을 이용하였다. 구체적인 실험 과정은 도 1에 나타내었으며, 각 실험군에 대한 정보는 표 1에 나타내었다.

표 1

[0051]

그룹명	설명
SHAM	정상 마우스
PD	파킨슨병 유발 마우스
L-DOPA	레보도파 유도 이상운동증 유발 마우스
6-shogaol 5	레보도파 유도 이상운동증 유발 마우스 + 쇼가올 5 mg/kg 투여
6-shogaol 20	레보도파 유도 이상운동증 유발 마우스 + 쇼가올 20 mg/kg 투여

건강 100	레보도파 유도 이상운동증 유발 마우스 + 건강 추출물 100 mg/kg 투여
P/C	레보도파 유도 이상운동증 유발 마우스 + 아만타딘 40 mg/kg (레보도파 유도 이상운동증 양성대조군)

[0053] **<실시예 2> 건강 추출물 및 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선 효과 확인**

[0054] 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올의 도파민 유도 이상운동증 개선 효과를 확인하기 위하여, 비정상 불수의 운동 평가(Abnormal involuntary movement test)를 수행하였다. 구체적으로, 레보도파 유도 이상운동증이 발현된 시점으로부터, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여하고, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여한지, 14일 차에 불수의 운동을 측정하였다. 불수의 운동은 레보도파 투여 후 180분 간 20분 간격으로 1분씩(모니터링 기간) 평가하였으며, 평가 기준은 3가지 하위유형으로 분류하였다: 축 (axial: 목 및 상체의 대측성 이상긴장 상태), 사지 (limb: 병변 옆쪽의 대퇴 사지의 떨림) 및 비정형성 (oroligual: 진공 턱 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). 180분 간 측정한 AIM 점수로 그래프를 제작한 후 X축/Y축과 그래프로 이루어진 도형의 면적(Area Under Curve, AUC)을 계산하여, 불수의 운동을 평가하였다. 그 결과를 하기 표 2 및 표 3에 나타내었다.

표 2

[0055]

AIM score test	SHAM		PD		L-DOPA		6-shogaol 5		6-shogaol 20		건강 100		P/C	
	평균	표준오차	평균	표준오차	평균	표준오차	평균	표준오차	평균	표준오차	평균	표준오차	평균	표준오차
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	6.92	0.89	5.17	1.12	2.08	0.30	3.70	0.66	3.50	0.87
40	0	0	0	0	8.25	0.98	5.08	1.10	3.17	0.71	5.40	0.48	4.90	0.36
60	0	0	0	0	10.25	1.59	5.42	1.02	3.75	0.42	4.70	0.88	6.30	0.78
80	0	0	0	0	9.50	1.23	5	1.20	3.58	0.36	4.70	0.83	6.10	0.92
100	0	0	0	0	7.75	1.07	5	0.92	3	0.44	3.60	0.91	4.60	0.30
120	0	0	0	0	5.50	1.02	3.67	0.76	2.17	0.52	2.80	0.76	4	0.49
140	0	0	0	0	4	0.90	2.50	0.53	2	0.51	2.30	0.44	2.80	0.52
160	0	0	0	0	3.17	0.51	2.08	0.43	1.50	0.55	1.60	0.38	2	0.20
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

표 3

[0056]

Area under curve	SHAM	PD	L-DOPA	6-shogaol 5	6-shogaol 20	건강 100	P/C
평균	0.00	0.00	276.75	169.58	106.25	144.0	171.00
표준오차	0.00	0.00	26.00	22.61	12.02	15.56	13.67

[0058] 그 결과, 도 2 및 표 2에 나타낸 바와 같이, AIM 지수는 레보도파 투여 후 180분간 시간 경과에 따라 L-DOPA 군에서 현저히 증가하여, 60에서 가장 증가 하였으나, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여한 군에서는, 180분간 L-DOPA 군과 비교하여, 모든 시간대에서 AIM 지수가 유의적으로 감소한 것을 확인하였다.

[0060] 또한, 도 3 및 표 3에 나타낸 바와 같이, SHAM 군 및 PD 군과 비교하여, L-DOPA 군에서는 Area under curve 지수가 현저히 증가하였으나, 쇼가올 및 건강 추출물을 투여하면, 증가된 Area under curve가 유의적으로 감소하여, 쇼가올 및 건강 추출물이, 레보도파로 유도된 불수의 운동을 개선시키는 것을 확인하였다.

[0062] **<실시예 3> 건강 추출물 및 쇼가올의 레보도파 항파킨슨 효과에 대한 영향 확인**

[0063] 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올이 레보도파의 항파킨슨 효과에 영향을 주는지 확인하였다. 구체적으로 Pole test 및 Cylinder test를 이용하여, 레보도파의 항파킨슨 효과에 대한 건강 추출물 및 쇼가올 작용 효과를 확인하였으며, 2주간의 건강 추출물 및 쇼가올 투여에 따른 Pole test 및 Cylinder test를 수행하였다. Pole test 및 Cylinder 결과는 하기 표 4 및 표 5에 나타내었다.

표 4

[0064]

Pole test (% of SHAM)	SHAM	PD	L-DOPA	6-shogaol 5	6-shogaol 20	건강 100	P/C
평균	100.00	144.67	106.85	142.19	89.57	113.24	168.76
표준오차	0.70	0.61	0.86	2.20	1.42	2.30	3.25

표 5

[0065]

Cylinder trst (% of SHAM)	SHAM	PD	L-DOPA	6-shogaol 5	6-shogaol 20	건강 100	P/C
평균	100.00	78.92	99.61	100.62	105.79	102.78	100.56
표준오차	0.74	1.30	0.75	1.70	1.74	4.44	1.01

[0067] 그 결과, 도 4 및 표 4에 나타낸 바와 같이, Pole test에서, SHAM 군과 비교하여, PD 군에서는 Pole test 지수가 증가하였으나, L-DOPA 군에서는 유의적으로 감소하는 것을 확인하였으며, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여한 군에서도, L-DOPA 군과 유의한 수준으로 지수가 감소한 것을 확인하여, 건강 추출물 및 쇼가올이 레보도파의 항파킨슨 효과를 유지시키는 것을 확인하였다.

[0069] 또한, 도 5 및 표 5에 나타낸 바와 같이, Cylinder test에서, SHAM 군과 비교하여, PD 군에서는 Cylinder test 지수가 유의적으로 감소하였으나, L-DOPA 군에서는 유의적으로 증가하였으며, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여한 군에서는, L-DOPA 군과 유사한 수준으로 지수가 증가하여, 레보도파의 항파킨슨 효과를 건강 추출물 및 쇼가올 추출물이 유지시키는 것을 확인하였다.

[0071] 따라서, 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올은 레보도파의 항파킨슨 효과를 유지시키면서도, 레보도파 유도 이상운동증을 개선시킬 수 있음을 확인하였다.

[0073] **<실시예 4> 건강 추출물 및 쇼가올의 레보도파 유도 이상운동증 관련 인자 조절 효과 확인**

[0074] 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올이, 레보도파 유도 이상운동증과 관련된 선조체(Striatum) 내 인자의 발현을 조절하는지 확인하였다. 구체적으로, 상기 실시예 1의 각 군의 마우스를 인도적으로 희생하고, 뇌 내 선조체 조직을 수득하였다. 그 후 레보도파 유도 이상운동증과 관련된 인자인 p-CREB 및 FosB의 발현을 웨스턴블랏 분석으로 분석하였다. 이상운동증 관련 인자의 발현 확인 결과는, 하기 표 6, 및 표 7에 나타내었다.

표 6

[0075]

p-CREB in ST (% of PD)	PD	L-DOPA	6-shogaol 5	6-shogaol 20	건강 100	P/C
평균	100.00	142.89	148.41	110.55	93.88	87.01
표준오차	11.26	16.05	16.12	14.44	14.56	16.29

표 7

[0076]

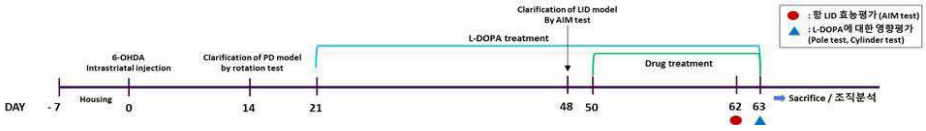
FosB in ST (% of PD)	PD	L-DOPA	6-shogaol 5	6-shogaol 20	건강 100	P/C
평균	100.00	130.00	125.40	99.33	93.03	104.40
표준오차	44.16	29.35	38.33	49.38	19.58	40.04

[0078] 그 결과, 상기 표 6 및 표 7에 나타낸 바와 같이, PD 군과 비교하여, L-DOPA 군에서는 p-CREB 및 FosB의 발현이 유의적으로 증가하여, 레보도파 투여에 따른 이상운동증 인자의 발현이 증가하였으나, 건강 추출물 또는 쇼가올을 투여한 군에서는, 증가된 p-CREB 및 FosB의 발현이 유의적으로 감소한 것을 확인하여(도 6 및 도 7), 건강 추출물과 쇼가올이, 레보도파 유도 이상운동증을 개선시키는 것을 확인하였다.

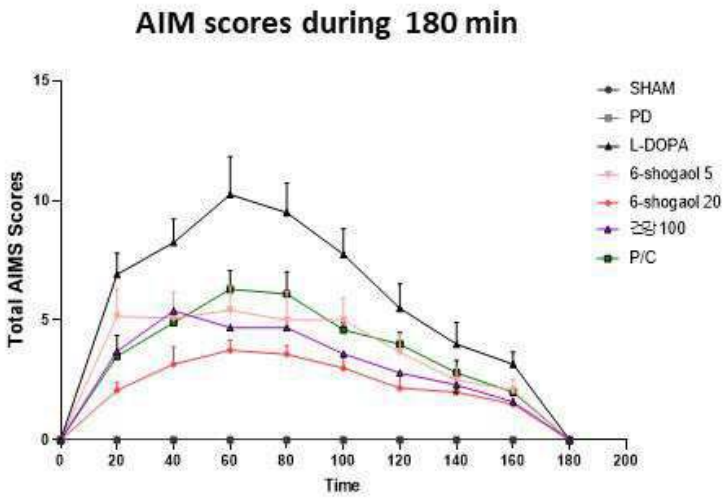
[0080] 따라서, 본 발명의 건강 추출물 및 쇼가올은, 도파민 유도 이상운동증 동물모델에서, 비정상 불수의 운동을 개선시키면서, 레보도파의 항파킨슨 효과도 유지시키는 것을 확인하였다. 또한, 뇌 내 선조체에서, 도파민 유도 이상운동증 관련 인자의 발현을 억제하는 것을 확인하여, 도파민 유도 이상운동증을 개선시키는 것을 확인하였다.

도면

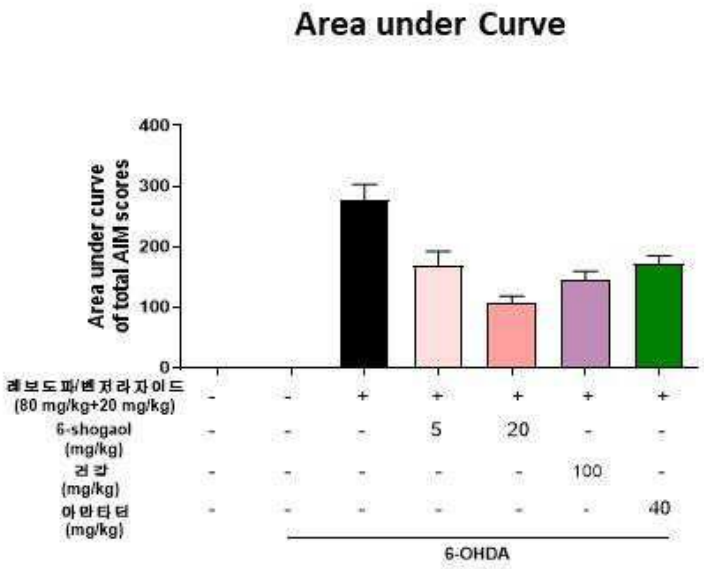
도면1



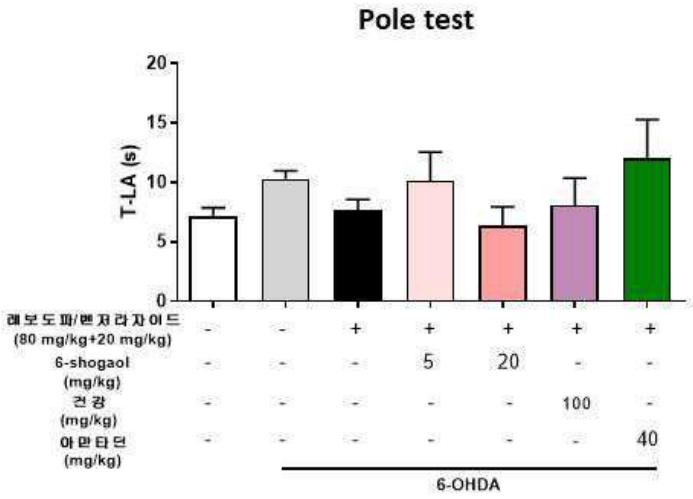
도면2



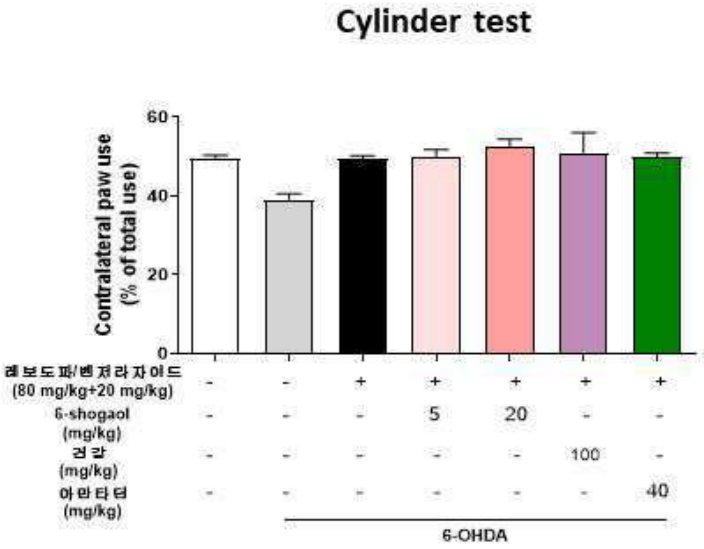
도면3


Area under Curve
Area under curve of total AIM scores
400
300
200
100
0
레보도파/벤저라자이드 (80 mg/kg+20 mg/kg) - - + + + + +
6-shogaol (mg/kg) - - - 5 20 - -
건강 (mg/kg) - - - - - 100 -
아만타딘 (mg/kg) - - - - - - 40
6-OHDA

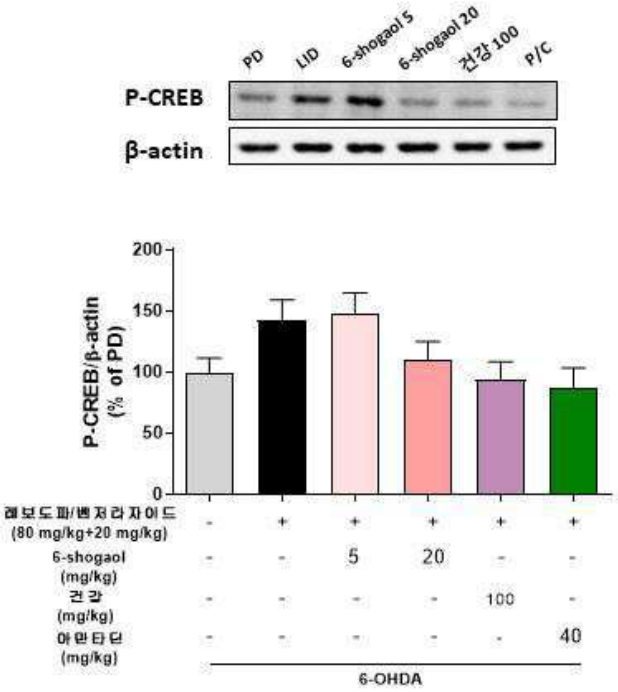
도면4


Pole test
T-LA (s)
20
15
10
5
0
레보도파/벤저라자이드 (80 mg/kg+20 mg/kg) - - + + + + +
6-shogaol (mg/kg) - - - 5 20 - -
건강 (mg/kg) - - - - - 100 -
아만타딘 (mg/kg) - - - - - - 40
6-OHDA

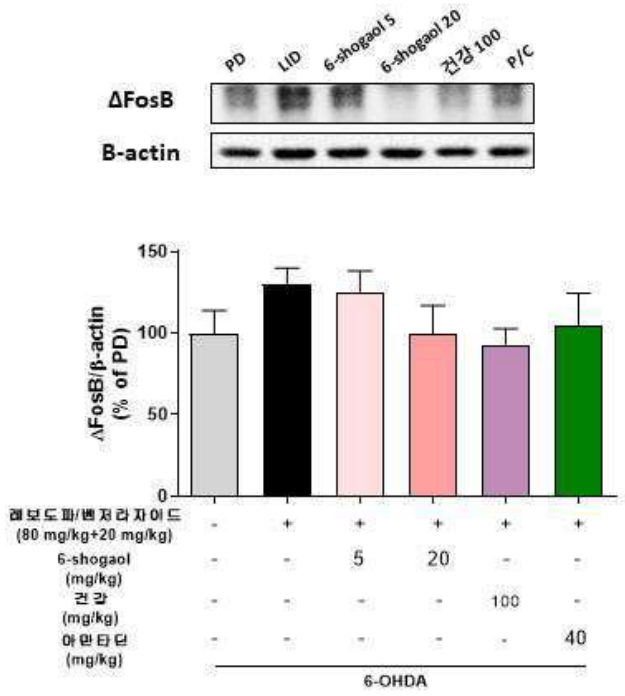
도면5


Cylinder test
Contralateral paw use (% of total use)
60
40
20
0
레보도파/벤제라자이드 (80 mg/kg+20 mg/kg)
6-shogaol (mg/kg)
건강 (mg/kg)
아만타딘 (mg/kg)
- - + + + + +
- - - 5 20 - -
- - - - - 100 -
- - - - - - 40
6-OHDA

도면6


PD
LID
6-shogaol 5
6-shogaol 20
건강 100
P/C
P-CREB
β-actin
P-CREB/β-actin (% of PD)
200
150
100
50
0
레보도파/벤제라자이드 (80 mg/kg+20 mg/kg)
6-shogaol (mg/kg)
건강 (mg/kg)
아만타딘 (mg/kg)
- + + + + +
- - 5 20 - -
- - - - 100 -
- - - - - 40
6-OHDA

도면7


PD
LID
6-shogaol 5
6-shogaol 20
건강 100
P/C
ΔFosB
B-actin
ΔFosB/β-actin (% of PD)
150
100
50
0
레보도파/벤제라자이드 (80 mg/kg+20 mg/kg)
6-shogaol (mg/kg)
건강 (mg/kg)
아만타딘 (mg/kg)
6-OHDA