



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0065633
(43) 공개일자 2020년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/202 (2006.01) A23L 33/12 (2016.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/202 (2013.01)
A23L 33/12 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0152287
(22) 출원일자 2018년11월30일
심사청구일자 2019년10월31일
기술이전 희망 : 기술양도

(71) 출원인
(주)솔빛피엔에프
경기도 고양시 덕양구 서오릉로 398(용두동)

(72) 발명자
손원록
서울특별시 은평구 진흥로 265, 204동 705호(불광동, 북한산래미안아파트)

정지훈
경기도 안양시 동안구 흥안대로223번길 47, 101동 1102호 (호계동, 샘마을아파트)

정태우
서울특별시 용산구 원효로31길 6-5, 302호 (원효로3가)

(74) 대리인
이희숙

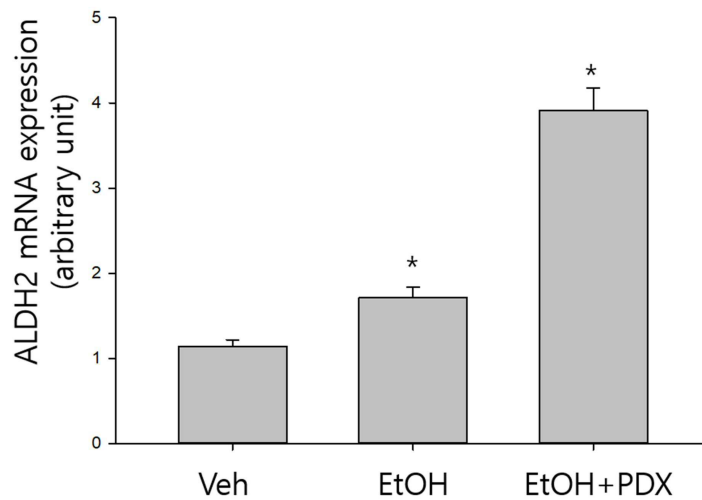
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 프로텍틴 DX을 포함하는 숙취해소용 조성물

(57) 요약

본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX, PDX)를 포함하는 숙취해소용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 PDX는 알코올 섭취시 ALDH2의 발현 또는 활성을 증가시키고, 혈중 아세트알데히드 수준을 감소시키며 알코올에 의한 육체의 기능저하를 회복시키는 효과가 있으므로, 숙취 예방, 숙취 증상의 완화, 개선 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 3/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/334 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

프로텍틴 DX(Protectin DX) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

프로텍틴 DX(Protectin DX)을 유효성분으로 포함하는 숙취해소용 기능성 조성물.

청구항 3

프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 숙취해소용 식품.

청구항 4

제 3항에 있어서,
상기 식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 액상, 음료 중 임의의 어느 하나의 형태인 식품.

청구항 5

프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 식품첨가제.

청구항 6

제 5항에 있어서,
상기 식품첨가제는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 액상 중 임의의 어느 하나의 형태인 식품첨가제.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX, PDX)를 포함하는 숙취해소용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 PDX를 포함하는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 숙취해소용 기능성 조성물, 식품 조성물 및 식품첨가제에 대한 것이다.

배경기술

[0003] 1980년대 이후 경제성장과 함께 알코올의 소비가 급증하였다. 1996년 성인 1인당 1일 평균 음주량은 맥주 6병이었다. 알코올은 뇌의 중추신경에 작용하여 기분을 좋게 하고 괴로움을 잊게 할 수 있어 고대에는 알코올이 모든 약물의 기본 부형제로 이용되었고, 그 후 점차 사교에 있어 큰 몫을 담당하고 있는 실정이다.

[0004] 그러나 과도한 음주는 불쾌감, 두통, 구토, 심신의 작업능력 감퇴, 위장통, 입이 마르는 증상 등의 음주 부작용인 숙취를 야기한다.

- [0005] 이러한 숙취 현상은 혈중의 에탄올(ethanol)이나 아세트알데히드(acetaldehyde)의 독작용에서 발생하는 것이다. 이들 물질의 독작용이 지속되면 피로감, 복부 팽만감, 구토 등의 증세가 나타나게 된다.
- [0006] 체내로 유입된 에탄올은 위장 또는 소장에서 흡수되어 혈관 내로 들어가서 간장으로 옮겨지게 된다. 간세포에는 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)가 있어 알코올을 아세트알데히드로 산화시키고, 상기 아세트알데히드는 간세포에 있는 아세트알데히드 탈수소효소(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)에 의해 아세트산으로 분해된다. 이는 전신의 근육이나 지방조직으로 옮겨져 최종적으로는 탄산가스와 물로 분해된다. 또한, 상기 아세트알데히드 탈수소효소에는 아세트알데히드가 저농도이더라도 산화를 개시하는 II 형과 아세트알데히드가 고농도가 되지 않으면 작용을 하지 않는 I 형이 있으나, 동양인은 일반적으로 II 형 아세트알데히드 효소가 결핍 또는 부족하기 때문에 아세트알데히드의 산화가 서양인에 비해 느린 편이다.
- [0007] 산화되지 못한 아세트알데히드 및/또는 에탄올은 정상적인 신진대사를 방해하여 다양한 숙취현상을 느끼게 한다.
- [0008] 간에서의 에탄올 분해는 산화반응을 통한 아세트알데히드로의 전환이 주가 된다. 이는 상기의 알코올 탈수소효소, 마이크로솜 에탄올 산화계(microsomal ethanol-oxidizing system, MEOS) 및 카탈라아제(catalase) 등 3가지 반응 효소계에 의해 진행되는 것으로 알려져 있다(K. Ebihara 등, Agri. Biol. Chem., 52, 1311, 1988).
- [0010] 한국은 과음 또는 잦은 음주의 음주 문화를 가지고 있어, 많은 사람들이 숙취를 제거할 수 있는 약물 또는 음료수에 높은 관심을 보이고 있다. 또한 소비자들의 생활이 윤택해짐에 따라서 기능성 음료 및 제품에 대한 관심이 증대되면서 이에 따른 제품들이 늘어나고 있는 추세이다.
- [0012] 한편, 프로텍틴 DX (Protectin DX, PDX)는 프로텍틴/뉴로프로텍틴 D1(Protectin/neuroprotectin D1)의 이성질체로서, 항염증 및 항당뇨성을 지닌 ω -3 지방산 DHA(docosahexaenoic acid)에서 유래된 것이다. PDX는 RNA 수출 기계를 통한 인플루엔자 바이러스 복제를 억제한다고 보고되었다. 그러나 알코올 섭취에 의해 발생된 숙취를 해소하는 효과에 대해서는 보고된 바 없다.

발명의 내용

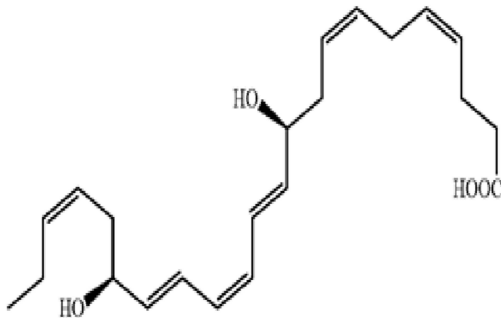
해결하려는 과제

- [0014] 이에 본 발명의 발명자들은 우수한 숙취해소 효과를 가진 물질을 탐색한 결과, Protectin/neuroprotectin D1의 이성질체인 프로텍틴 DX가 알코올 섭취시 알코올의 독성을 해소시키고, 증가된 혈중 아세트알데히드의 농도를 감소시키며 저하된 심신의 작업능력을 회복시키는 효과를 가짐을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0016] 따라서 본 발명의 목적은 프로텍틴 DX(Protectin DX) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0018] 또한 본 발명의 다른 목적은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 유효성분으로 포함하는 숙취해소용 기능성 조성물을 제공하는 것이다.
- [0020] 또한 본 발명의 또 다른 목적은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 숙취해소용 식품을 제공하는 것이다.
- [0022] 또한 본 발명의 또 다른 목적은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 식품첨가제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0024] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 유효성분으로 포함하는 숙취해소용 기능성 조성물을 제공한다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 숙취해소용 식품을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 식품첨가제를 제공한다.
- [0032] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0034] **본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX, PDX) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.**
- [0036] 본 발명의 상기 약학 조성물은 PDX를 유효성분으로 포함하는 조성물일 수도 있고, 유효성분으로서 PDX로 구성되는 조성물일 수도 있으며, 또는 유효성분으로서 PDX가 필수적으로 구성되는 조성물일 수도 있다.
- [0038] 본 명세서에서 용어 ‘~을 포함하는(comprising)’ 이란 ‘함유하는(including)’ 또는 ‘특징으로 하는(characterized by)’ 과 동일한 의미로 사용되며, 본 발명에 따른 조성물 또는 방법에 있어서, 구체적으로 언급되지 않은 추가적인 구성 성분 또는 방법의 단계 등을 배제하지 않는다. 또한 용어 ‘로 구성되는(consisting of)’ 이란 별도로 기재되지 않은 추가적인 요소, 단계 또는 성분 등을 제외하는 것을 의미한다. 용어 ‘필수적으로 구성되는(essentially consisting of)’ 이란, 조성물 또는 방법의 범위에 있어서, 기재된 물질 또는 단계와 더불어 이의 기본적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 물질 또는 단계 등을 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0040] 본 발명의 ‘프로텍틴 DX(Protectin DX, PDX)’ 은 오메가-3 지방산, 즉 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid, DHA)로부터 유래된 리폭시게나제 (lipoxygenase: LOX) 대사 산물이며, 프로텍틴 D1의 이성질체이다. 상기 프로텍틴 DX는 10R, 17S-디히드록시 (dihydroxy)-4Z, 7Z, 11E, 13Z, 15E, 19Z-도코사헥사엔산 (docosahexaenoic acid)으로서, 하기 화학식 1의 구조를 갖는 것일 수 있다.

화학식 1



[0041]

[0043]

또한 상기 PDX는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기에서 '약학적으로 허용되는'이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 비독성의 조성물을 말하여, 상기 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의하여 형성된 산 부가 염이 바람직하다. 상기 유리산은 유기산과 무기산을 사용할 수 있다. 상기 유기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플로오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 글루탐산 및 아스파르트산을 포함한다. 또한, 상기 무기산은 이에 제한되는 것은 아니나 염산, 브롬산, 황산 및 인산을 포함한다.

[0044]

더불어 상기 PDX는 또한 그의 용매화물 (solvate)의 형태일 수 있다. 상기 "용매화물"이란 하나 이상의 용질 분자, 즉 PDX 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 용매 분자에 의해 형성되는 복합체 또는 집합체를 의미한다. 용매화물은 예를 들면 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세트산과 형성된 복합체 또는 집합체일 수 있다.

[0045]

상기 프로텍틴 DX는 또한 그의 입체이성질체의 형태일 수 있다. 상기 입체이성질체는 거울상 이성질체 (enantiomer) 및 부분입체이성질체(diastereomer)와 같은 모든 입체이성질체를 포함한다. 상기 화합물은 입체이성질체의 순수 형태 (stereoisomerically pure form) 또는 하나 이상의 입체이성질체의 혼합물, 예를 들면 라세미 혼합물일 수 있다. 특정 입체이성질체의 분리는 당해 분야에 공지된 통상의 방법 중 하나에 의해 수행될 수 있다.

[0046]

더불어 본 발명의 PDX는 화학적으로 합성하거나, 상업적으로 구입할 수 있다.

[0048]

본 발명의 일실시예에서 알코올을 경구투여한 쥐에 PDX를 투여한 경우, 알코올 독성을 해소하기 위한 간내 ALDH2(II 형 아세트알데히드)의 mRNA 발현 및 활성이 유의하게 증가한 것을 확인하였다(실시예 1, 도 1 및 도 2 참고).

[0050]

본 발명의 다른 실시예에서 PDX를 농도의존적으로 처리한 마우스의 간세포에서 ALDH2 mRNA 발현을 확인한 결과, 농도가 증가함에 따라 ALDH2 mRNA 발현이 증가하는 것을 확인하였다. 따라서 PDX가 숙취를 예방할 수 있음을 확인하였다(실시예 2 및 도 3 참고).

[0052]

본 발명의 또 다른 실시예에서 알코올을 경구투여하고 2시간이 지난 후, PDX를 투여한 실험군의 혈중 아세트알데히드 수준이 대조군에 비해 유의하게 감소된 것을 확인하였다(실시예 3 및 도 4 참고).

[0054]

특히, 본 발명의 일실시예에 따르면, PDX를 투여한 실험군의 혈중 알코올 농도는 알코올만 경구투여한 실험군과 큰 차이가 없었다. 따라서 PDX는 ALDH2의 활성을 증가시켜, 아세트알데히드만 해소시킴을 알 수 있다(실시예 3

및 도 5 참고).

- [0055] 최근 영국 바스대학교 연구진에 의하여 과음 후 혈중 알코올 농도가 0%가 되더라도 숙취는 해소되지 않는다는 연구 결과가 보고된 바 있다(SOCIETY FOR THE STUDY OF ADDICTION, 2018 Aug 25, Gunn C et al.). 따라서 혈중 알코올의 농도보다 혈중 아세트알데히드의 농도가 숙취에 더 영향을 미침을 알 수 있다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 실시예에서 알코올을 경구투여한 마우스의 약리행동 측정(Social activity)을 수행한 결과, 알코올만 투여한 마우스의 약리행동은 정상 대조군에 비해 현저히 감소된 것을 확인하였으나, PDX를 투여한 경우 유의하게 증가된 것을 확인하였다(실시예 4, 도 6 및 도 7 참고).
- [0059] 따라서 상기 결과들을 통해, PDX는 알코올 섭취시 ALDH2의 발현 또는 활성을 증가시키고, 혈중 아세트알데히드 수준을 감소시키며 알코올에 의한 육체의 기능저하를 유의하게 회복시키므로 숙취의 예방 또는 치료에 뛰어난 효과를 지님을 알 수 있다. 특히 본 발명에 따른 조성물은 ALDH2의 활성이 부족한 동양인의 숙취 해소에 큰 도움을 줄 수 있다.
- [0061] 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.
- [0062] 약학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여용 담체는 락토오스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 또한 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코스 및 글리콜 등을 포함할 수 있다. 또한, 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 그 밖의 약학적으로 허용되는 담체로는 다음의 문헌에 기재되어 있는 것을 참고로 할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995).
- [0064] 본 발명의 약학 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있다. 예를 들어, 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구적인 투여방법으로는 이에 제한되는 것은 아니나, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장내 투여될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 약학 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화할 수 있다. 제형화할 경우에는 하나 이상의 완충제(예를 들어, 식염수 또는 PBS), 항산화제, 정균제, 킬레이트 화제(예를 들어, EDTA 또는 글루타치온), 충전제, 증량제, 결합제, 아췌반트(예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드), 현탁제, 농후제 습윤제, 봉해제 또는 계면활성제, 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0068] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 액제, 겔제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액 또는 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분 등 포함), 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 덱스트로오스(dextrose), 솔비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 자일리톨(xylitol), 에리스리톨 말티톨(Erythritol maltitol), 셀룰로즈(cellulose), 메틸 셀룰로즈(methyl cellulose), 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose) 및 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스(Hydroxypropyl methylCellulose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 예컨대, 활성성분을 고체 부형제와 배합한 다음 이를 분쇄하고 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물로 가공함으로써 정제 또는 당의정제를 수득할 수 있다.
- [0069] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물 또는 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0070] 또한, 경우에 따라 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 나트륨 알기네이트 등을 봉해제로 첨가할 수

있으며, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0072] 비경구적으로 투여하는 경우 본 발명의 약학적 조성물은 적합한 비경구용 담체와 함께 주사제, 경피 투여제 및 비강 흡입제의 형태로 당 업계에 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 상기 주사제의 경우에는 반드시 멸균되어야 하며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염으로부터 보호되어야 한다. 주사제의 경우 적합한 담체의 예로는 이에 한정되지는 않으나, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 혼합물 및/또는 식물유를 포함하는 용매 또는 분산매질일 수 있다. 보다 바람직하게는, 적합한 담체로는 헵스 용액, 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline) 또는 주사용 멸균수, 10% 에탄올, 40% 프로필렌 글리콜(propylene glycol) 및 5% 텍스트로오스와 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 상기 주사제를 미생물 오염으로부터 보호하기 위해서는 파라벤(paraben), 클로로부탄올(Chlorobutanol), 페놀(phenol), 소르빈산(Sorbic acid), 티메로살(thimerosal) 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 주사제는 대부분의 경우 당 또는 나트륨 클로라이드와 같은 등장화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0074] 경피 투여제의 경우 연고제, 크림제, 로션제, 젤제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제, 에어로졸 등의 형태가 포함된다. 상기에서 '경피 투여'는 약학적 조성물을 국소적으로 피부에 도포하여 약학적 조성물에 함유된 유효한 양의 활성성분이 피부 내로 전달되는 것을 의미한다.

[0076] 흡입 투여제의 경우, 본 발명의 PDX를 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여, 가압 캡 또는 연무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 흡입기 또는 취입기에 사용되는 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 화합물, 및 락토오스(lactose) 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화할 수 있다. 비경구 투여용 제형은 모든 제약 화학에 일반적으로 공지된 처방서인 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, 1975. Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, Chapter 87: Blaug, Seymour)에 기재되어 있다.

[0078] 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 PDX를 유효량으로 포함할 때 바람직한 근육 질환 예방 및 치료 효과를 제공할 수 있다. 본 명세서에서, '유효량'이라 함은 음성 대조군에 비해 그 이상의 반응을 나타내는 양을 말하며 바람직하게는 숙취 증상을 완화 또는 해소시키기에 충분한 양을 말한다. 본 발명의 약학적 조성물에 PDX가 0.01 내지 99.99% 포함될 수 있으며, 잔량은 약학적으로 허용 가능한 담체가 차지할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 PDX의 유효량은 조성물이 제품화되는 형태 등에 따라 달라질 것이다.

[0080] 본 명세서에서 '치료'란 치료되는 개체 또는 세포의 자연적 과정을 변경시키려는 임상적 시술을 의미하며, 임상적 병리의 예방을 위해서도 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질병의 발생 또는 재발 억제, 증상의 완화, 질병의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 질병 진행 속도의 감소, 질병 상태의 개선, 호전, 완화 또는 개선된 예후 등을 포함한다. 또한 용어 '예방'은 질병의 발병을 억제시키거나 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0082] 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 바람직하게 본 발명의 약학적 조성물의 바람직한 전체 용량은 1일당 환자 체중 1kg 당 약 0.01 μ g 내지 10,000mg, 가장 바람직하게는 0.1 μ g 내지 500mg일 수 있다. 그러나 상기 약학적 조성물의 용량은 제제화 방법, 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면

본 발명의 조성물의 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[0084] 나아가, 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 본 발명에 따른 PDX와 유사한 기능을 나타내는 유효 성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 추가적인 성분을 포함하게 되면 본 발명에 따른 조성물의 숙취 예방 또는 치료 효과가 더욱 증진될 수 있을 것이다. 상기 성분 추가 시에는 복합 사용에 따른 제품의 안전성, 제형화의 용이성, 유효성분들간의 안정성을 고려할 수 있다.

[0086] 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 또한 PDX를 유효성분으로 포함하는 외용제의 제형으로 제공할 수 있다.

[0087] 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 피부 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.

[0089] 본 발명의 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 피부 외용제로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제 등의 제형일 수 있다.

[0091] 또한, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 유효성분으로 포함하는 숙취해소용 기능성 조성물을 제공한다.

[0093] 더불어 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 숙취해소용 식품을 제공한다.

[0095] 본 발명에 따른 식품 조성물은 알코올 섭취에 의한 숙취 증상의 완화, 개선 또는 해소에 사용될 수 있다.

[0096] 본 발명의 식품 조성물은 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health food) 등의 모든 형태를 포함하며, 인간 또는 가축을 비롯한 동물을 취식대상으로 한다. 상기 유형의 식품 조성물은 당 업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.

[0098] 상기 유형의 식품 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다. 일반 식품으로는 이에 한정되지 않지만 음료(알콜성 음료 포함), 과일 및 그의 가공식품(예: 과일통조림, 병조림, 잼, 마야말레이드 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(예: 햄, 소시지 콘비이프 등), 빵류 및 면류(예: 우동, 메밀국수, 라면, 스파게이트, 마카로니 등), 과즙, 각종 드링크, 쿠키, 젓, 유제품(예: 버터, 치즈 등), 식용식물 유지, 마아가린, 식물성 단백질, 레토르트 식품, 냉동식품, 껌, 각종 조미료(예: 된장, 간장, 소스 등) 등에 상기 PDX를 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 영양보조제로는 이에 한정되지 않지만 캡슐, 타블렛, 환 등에 PDX를 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 건강기능식품으로는 이에 한정되지 않지만 예를 들면, 상기 PDX 자체를 차, 주스 및 드링크의 형태로 제조하여 음용(건강음료)할 수 있도록 액상화, 과립화, 캡슐화 및 분말화하여 섭취할 수 있다. PDX와 숙취 개선 효과가 있다고 알려진 공지의 활성 성분과 함께 혼합하여 조성물의 형태로 제조할 수 있다.

[0100] 본 발명의 식품 조성물이 건강음료 조성물로 이용되는 경우, 상기 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드(monosaccharide); 말토스, 수크로스과 같은 디사카라이드(disaccharide); 덱스트린(dextrin), 사이클로덱스트린(cyclodextrin)과 같은 폴리사카라이드(polysaccharide); 자일리톨, 소르비톨, 예

리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴(thaumatin), 스테비아(stevia) 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐(aspartame)과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

[0102] 본 발명에 따른 숙취해소용 식품 조성물에 함유되는 PDX의 양은 숙취 증상의 완화, 개선 또는 해소 작용을 달성하기에 유효한 양으로 특별히 한정되는 것은 아니나, 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%인 것이 바람직하다.

[0104] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물이 건강식품으로 이용되는 경우, 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0106] 또한, 본 발명은 프로텍틴 DX(Protectin DX)을 포함하는 것을 특징으로 하는 식품첨가제를 제공한다.

[0108] 상기 식품첨가제는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 액상 중 임의의 어느 하나의 형태로 제조될 수 있으며, 당업계에서 통상적으로 사용되는 식품보조첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제 등을 추가로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0110] 본 발명은 PDX의 숙취해소 효과를 확인한 것으로, 상기 PDX는 알코올 섭취시 ALDH2의 발현 또는 활성을 증가시키고, 혈중 아세트알데히드 수준을 감소시키며 알코올에 의한 육체의 기능저하를 회복시키는 효과가 있으므로, 상기 PDX는 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 숙취해소용 기능성 조성물, 식품 또는 식품첨가제로 유용하게 활용될 수 있으며, 특히 ALDH2의 활성이 부족한 동양인의 숙취해소에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0112] 도 1은 알코올을 경구투여한 마우스 모델에 PDX를 투여한 후, ALDH2 mRNA 발현을 확인한 결과이다.
 도 2는 알코올을 경구투여한 마우스 모델에 PDX를 투여한 후, ALDH2의 활성을 확인한 결과이다.
 도 3은 간세포에 PDX를 농도의존적으로 처리한 후, ALDH2 mRNA 변화를 확인한 결과이다.
 도 4는 알코올을 경구투여한 마우스 모델에 PDX를 투여한 후, 혈중 아세트알데히드 농도를 확인한 결과이다.
 도 5는 알코올을 경구투여한 마우스 모델에 PDX를 투여한 후, 혈중 알코올 농도를 확인한 결과이다.
 도 6은 알코올을 경구투여한 마우스 모델의 약리행동(investigation: 쿵쿵거림, cross over: 케이지에 4등분한 후 분면간 통과, contact: 기어오름) 횟수(frequency)를 측정한 결과이다.
 도 7은 알코올을 경구투여한 마우스 모델의 약리행동의 총합을 총 사회활동(total social activities)으로 정의하고 이를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0113] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

- [0115] **실험방법**
- [0116] **Realtime-PCR**
- [0117] 마우스(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군)로부터 간세포를 수득하여 이로부터 RNA를 추출하였다. 이때 PDX는 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 꼬리혈관으로 4주간 투여하였고 알코올은 3g/kg로 40% 알코올을 경구투여하였다.
- [0118] 또는 정상대조군의 간으로부터 간세포(primary hepatocytes)를 추출한 후 이에 PDX를 농도의존적(0, 0.5 또는 2 μM)으로 24시간 동안 처리하고 이로부터 RNA를 추출하였다.
- [0119] 각 실험군으로부터 페놀/클로로포름(Phenol/chloroform)을 사용하여 RNA를 추출하고 이를 역전사하여 cDNA를 합성하였다. cDNA의 유전자 발현 정도는 Applied Biosystems 700 서열 검출 시스템 (Foster City, CA, USA) 상에서, 형광 TaqMan 5' 뉴클레아제 분석을 사용하여 qPCR로 분석하였다. 이 때, 합성된 cDNA, MMP-2 및 MMP-9 특이적인 프라이머 세트, 2 \times TaqMan 마스터 혼합물 및 20 \times premade TaqMan 유전자 발현 분석 (Applied Biosystems) 키트를 이용하였다.
- [0120] qPCR 조건은 다음과 같이 수행하였다: 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분, 95 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15초 및 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1분, 40회 반복.
- [0121] ALDH2 mRNA 수준은 마우스 베타-액틴(beta-actin) 값으로 정규화하였다. ALDH2 및 베타-액틴 특이적인 프라이머 세트는 각각 상업적으로 판매하는 것을 사용하였다(ALDH2: Mm00477469_m1, # 4331182, 베타-액틴: Hs01060665_g1, # 4331182, ThermoFisher; Fremont, CA, USA).
- [0123] **ALDH2 활성도 측정**
- [0124] 총 ALDH2의 활성도는 상업적으로 판매하는 kit (Biovision)를 사용하여 측정하였다. NADH로 표준을 설정하였다. 50 mg의 각 실험군(정상대조군, 알코올을 경구투여한 실험군, 알코올을 경구투여하고 PDX를 투여한 실험군)의 간조직을 빠르게 갈아서 200 μl 의 차가운 ALDH 분석 버퍼(assay buffer)와 ice에서 10분간 반응시킨 후, 13000 rpm의 속도로 5분동안 원심분리를 수행하였다. 그런 후 상층액 50 μl 와 반응 버퍼(reaction buffer) 50 μl 와 혼합하고 상온에서 5분간 방치한 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.
- [0126] **혈청내 아세트알데히드 측정**
- [0127] 각 실험군(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군)의 혈청내 아세트알데히드 농도는 상업적으로 판매하는 kit (Abnova)를 사용하여 측정하였고 알데히드로 표준을 설정하였다. 각 실험군의 혈청 50 μl 와 분석 버퍼 50 μl 를 혼합하고 어두운 환경의 실온에서 1시간을 방치한 후, 550 nm에서 흡광도를 측정하여 표준 흡광도를 비교하였고, 절대치를 산출하였다.
- [0129] **혈청내 알코올 측정**
- [0130] 각 실험군(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군)의 혈중 알코올 농도를 측정하였다. 알코올 경구투여 8시간 후, 각 실험군의 혈청내 알코올 농도는 rapid analyzer (GL5, Analox Instruments, Lunenburg, MA)를 사용하여 측정하였다.
- [0132] **약리행동 측정 (Social activity)**
- [0133] 각 실험군(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군)의 알코올에 의한 신체의 기능저하를 확인하였다. 알코올을 마우스에 투여한 후 16시간 후, 다양한 행동양태 (investigation: 쿵쿵거림, cross over: 케이지에 4등분하여 분면간 통과, contact: 기어오름)의 횟수 (frequency)를 측정하였다. 다양한 행동양태의 총합을 total social activities로 정의하고 이를 그래프로 나타내었다.

[0135] **실시예 1: PDX 투여에 따른 마우스의 ALDH2 mRNA 발현 변화 확인**

[0136] 실험군별(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군) 마우스의 간내 ALDH2 mRNA 발현을 확인한 결과, **도 1** 및 **도 2**와 같이 PDX 투여시 ALDH2 mRNA의 발현과 활성이 증가된 것을 확인하였다. 특히 정상대조군보다 발현과 활성이 월등히 증가된 것을 확인하였다. 따라서 본 발명의 PDX는 알코올의 독성을 해소하기 위한 ALDH2의 발현을 증가시키는 효과가 뛰어난 것을 확인하였다.

[0138] **실시예 2: PDX 투여에 따른 간세포내 ALDH2 mRNA 발현 변화 확인**

[0139] 정상대조군 마우스의 간세포를 추출한 후, 이에 PDX를 농도의존적으로 처리한 후, ALDH2 mRNA 발현 변화를 확인한 결과, **도 3**에 나타낸 바와 같이, 농도의존적으로 ALDH2 mRNA 발현이 증가된 것을 확인하였다. 이를 통해 알코올 섭취 전 PDX를 투여한다면 숙취를 예방할 수 있음을 알 수 있었다. 이는 특히 ALDH2 활성이 부족한 동양인의 숙취 예방에 탁월한 효과를 보일 것으로 판단되었다.

[0141] **실시예 3: PDX 투여에 따른 혈중 아세트알데히드 및 알코올 농도 변화 확인**

[0142] 실험군별(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군) 마우스의 혈중 아세트알데히드의 농도를 확인한 결과, **도 4**와 같이, 알코올 투여에 의하여 정상대조군에 비해 혈중 아세트알데히드 농도가 증가하였지만, PDX를 투여한 경우 혈중 농도가 현저히 감소된 것을 확인하였다. 이와 반대로 혈중 알코올의 농도를 확인한 결과, **도 5**와 같이 PDX를 투여하였음에도 혈중 알코올의 농도는 큰 변화를 보이지 않았다. 따라서 PDX는 아세트알데히드만 표적으로 하는 것을 알 수 있었다. 숙취의 경우, 혈중 알코올보다 혈중 아세트알데히드 농도의 영향을 많이 받으므로, PDX는 아세트알데히드의 농도 저하 효과를 통해 뛰어난 숙취해소 효과를 보임을 확인하였다.

[0144] **실시예 4: PDX 투여에 따른 알코올에 의한 운동 기능저하 회복 능력 확인**

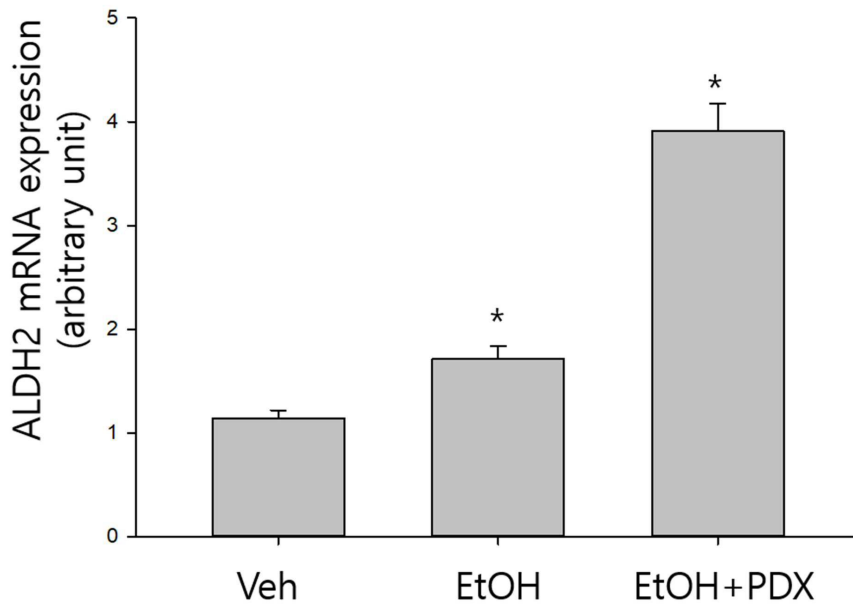
[0145] 실험군별(정상대조군, 알코올만 경구투여한 실험군, PDX를 투여 후 알코올을 경구투여한 실험군) 마우스의 약리 행동(investigation: 쿵쿵거림, cross over: 케이지에 4등분한 후 분면간 통과, contact: 기어오름)을 측정하여 이를 **도 6** 및 **도 7**에 나타내었다. 그 결과 알코올에 의하여 약리행동의 빈도가 감소되었으나, PDX를 투여시 유의하게 회복됨을 확인하였다.

산업상 이용가능성

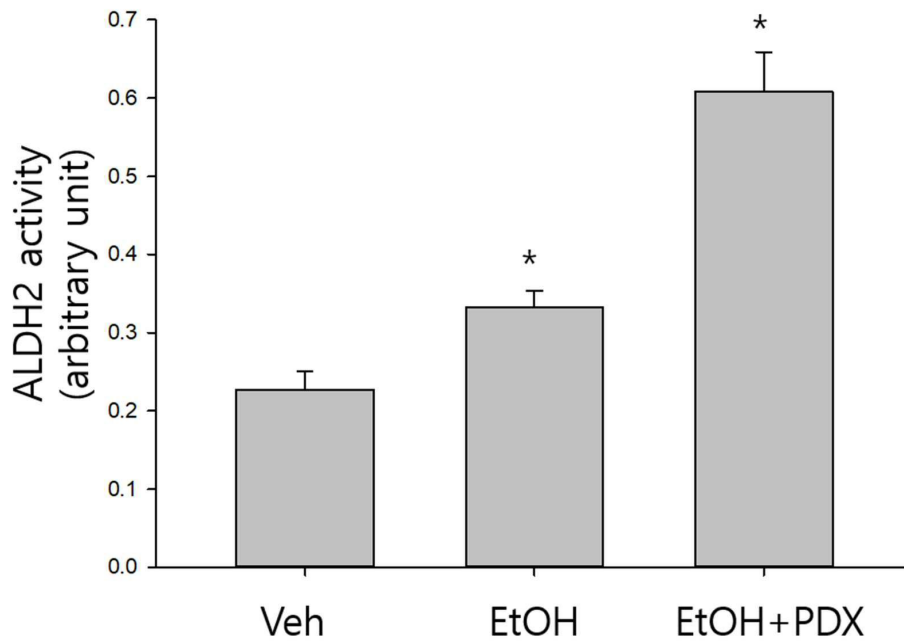
[0147] 이상 살펴본 바와 같이, 본 발명의 PDX는 알코올 섭취시 ALDH2의 발현 또는 활성을 증가시키고, 혈중 아세트알데히드 수준을 감소시키며 알코올에 의한 육체의 기능저하를 회복시키는 효과가 있으므로, 숙취 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 숙취해소용 기능성 조성물, 식품 또는 식품첨가제로 유용하게 활용될 수 있으며, 특히 ALDH2의 활성이 부족한 동양인의 숙취해소에 유용하게 활용될 수 있다.

도면

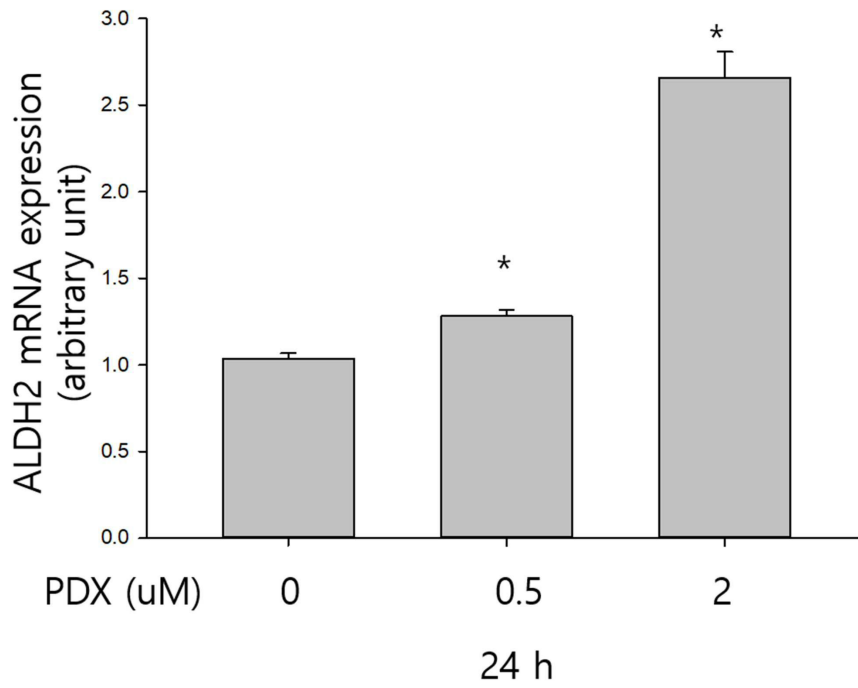
도면1



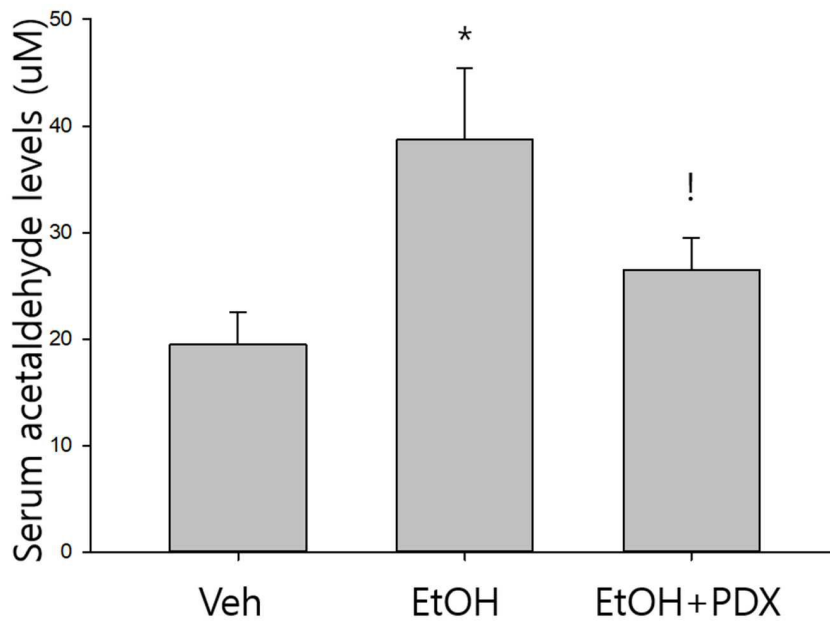
도면2



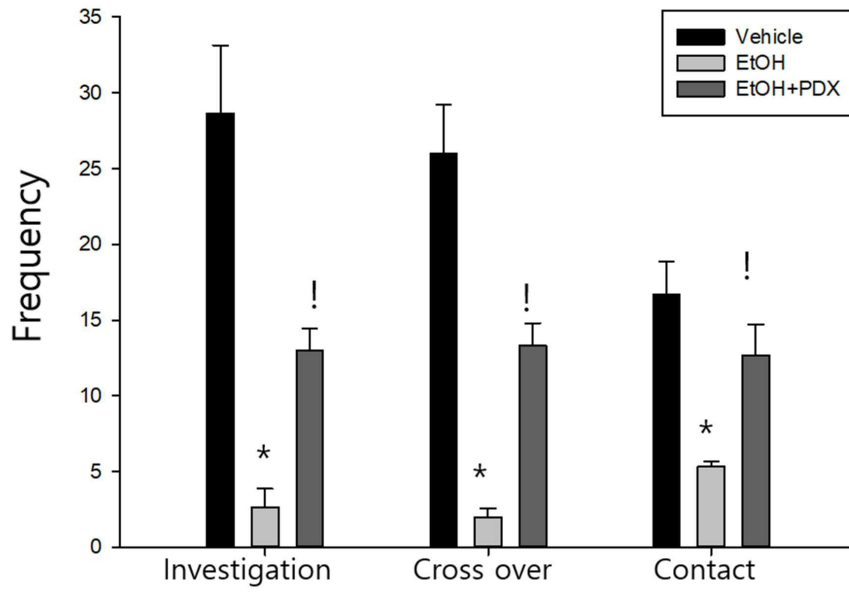
도면3



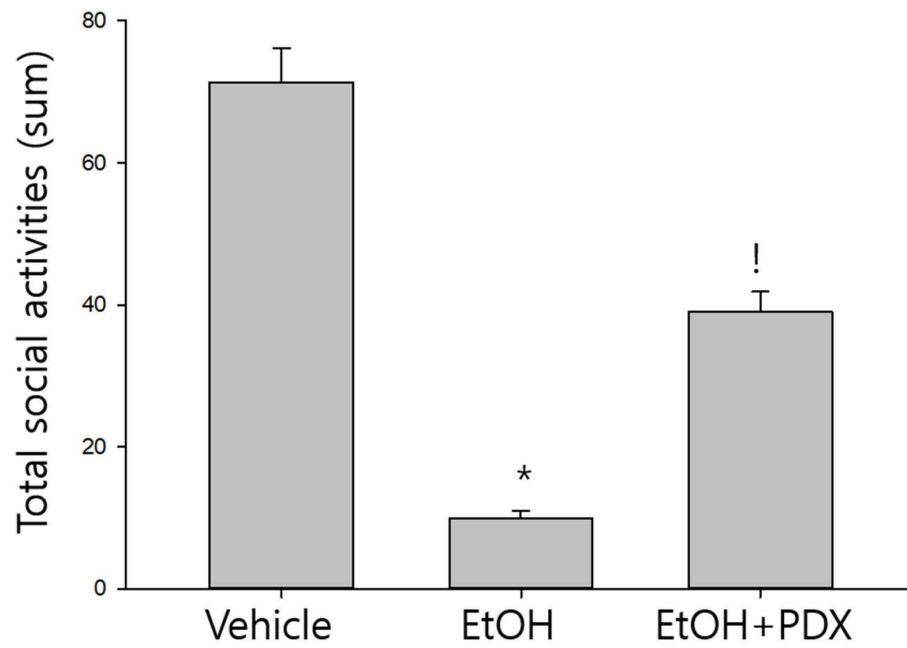
도면4



도면5



도면6



도면7

