



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월03일
(11) 등록번호 10-2369909
(24) 등록일자 2022년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/70 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 8/9789 (2017.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/70 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2021-0102594(분할)
(22) 출원일자 2021년08월04일
심사청구일자 2021년08월04일
(65) 공개번호 10-2021-0098915
(43) 공개일자 2021년08월11일
(62) 원출원 특허 10-2019-0170703
원출원일자 2019년12월19일
심사청구일자 2019년12월19일
(56) 선행기술조사문헌
Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences,
Vol.27 pp.1041-1048 (2014.07.01.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
재단법인 경기도경제과학진흥원
경기도 수원시 영통구 광교로 107 (이의동)
(72) 발명자
홍성수
경기도 화성시 봉담읍 와우로34번길 30, 116동
1004호(쌍용스윗닷홈아파트)
최춘환
경기도 용인시 기흥구 마북로 140, 102동 1102호
(마북동, 동양 파라곤아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 태웅

전체 청구항 수 : 총 5 항

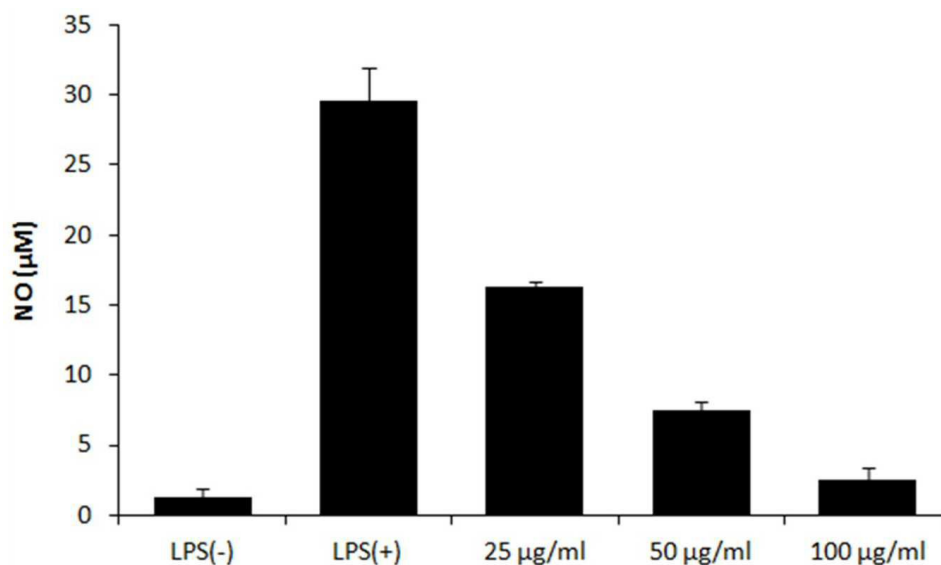
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 범포리 추출물을 이용한 항알러지용 조성물

(57) 요약

본 발명은, LPS(lipopolysaccharide)로 자극된 마우스 대식세포주(RAW 264.7 cells)에서 농도 의존적으로 NO 생성을 억제하는 활성을 가지고, IgE 및 항원(DNP-BSA)으로 활성화된 비만세포주 RBL-2H3(rat basophilic leukemia)에 처리될 때 탈과립을 억제하는 활성을 가진 범포리 추출물을 이용한 항염증용 조성물과 항알러지용 조성물을 개시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/9789 (2017.08)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/08 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/304 (2013.01)

A23V 2200/324 (2013.01)

(72) 발명자

차한나

경기도 수원시 영통구 애플타운로 101, 102동 1410호(이의동)

권혁진

경기도 화성시 동탄순환대로20길 45, 2134동 201호(목동, 동탄 금강펜테리움 센트럴파크IV)

안수지

경기도 수원시 장안구 금당로39번길 33, 107동 1001호(조원동, 주공뉴타운)

고혜진

경기도 안산시 단원구 당곡로 33, 프라움시티동 7층 102-706호(고잔동)

박영진

경기도 용인시 기흥구 기흥역로 58번길 10, 202동 3304호 (구갈동, 기흥역센트럴푸르지오)

명세서

청구범위

청구항 1

범꼬리(*Bistorta manshuriensis*)의 물과 에탄올 혼합용매 추출물을 유효성분으로 포함하는 항알러지용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 추출물은 범꼬리 전초의 70% 에탄올 추출물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 화장료 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 범꼬리(*Bistorta manshuriensis*) 추출물을 이용한 항알러지용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 염증은 물리적인 외상, 유해한 화학물질, 박테리아, 곰팡이, 바이러스에 의한 감염이나 생체 내 대사산물 중의 자극성 물질에 의하여 야기되는 병리적 상태에 대응하여 나타나는 국소적인 생체의 방어 반응이다. 염증은 손상된 조직과 이동하는 세포(migrating cells)로부터 생산되는 다양한 염증 매개 인자에 의하여 촉발된다. 염증 반응 시에는 염증 부위에 혈장이 축적되어 세균이 분비한 독성을 희석시키며, 혈류가 증가하고, 홍반, 통증, 부종, 발열 등의 증상이 수반되게 된다. 정상적인 경우에 생체는 염증 반응을 통하여 발병 요인을 중화시키거나 제거하고 상한 조직을 재생시켜서 정상적인 구조와 기능을 회복시키지만, 그렇지 못한 경우에는 만성 염증과 같은 질병 상태로 진행되기도 한다.

[0003] 최근 분자생물학의 발달로 분자적 수준에서 염증 반응에 대한 많은 연구가 이루어져 있다.

[0004] 염증 반응에는 다양한 생화학적 현상이 관여하지만, 특히 대식세포(Macrophage)는 화학적 자극 등에 의하여 산화질소(NO)와 IL-1 β , TNF- α , IL-6 등의 염증성 사이토카인을 생성하여 염증반응에서 중요한 역할을 한다고 알

려져 있다(Ito T., et al., Curr Drug Traget Inflamm Allergy, 2(3):257-265, 2003).

- [0005] 산화질소는 산화질소의 합성효소(nitric oxide synthase, NOS)의 작용에 의하여 L-아르기닌(L-arginine)으로부터 합성되는데, NOS는 몇 가지 이소 형태가 존재한다. 뇌에 존재하는 bNOS(brain NOS), 신경계에 존재하는 nNOS(neuronal NOS), 혈관 내피계에 존재하는 eNOS(endothelial NOS) 등은 체내에서 항상 일정수준으로 발현되고 있으며, 이들에 의해 소량 생성되는 일산화질소(NO)는 혈압 조절 작용, 신경 전달 작용, 학습, 기억 등과 관련된 다양한 생리 반응을 수행함으로써 인체의 항상성 유지에 중요한 역할을 수행한다. 이에 반하여 어떤 자극에 의하여 그 발현이 유도되는 iNOS(induced NOS)는 NO를 과다 생성하며, iNOS에 의해 과다 생성된 산화질소는 수퍼옥사이드(superoxide)와 반응하여 퍼옥시니트라이트(peroxynitrite)를 형성하고 이는 강력한 산화제로 작용하여 세포에 손상을 입힘으로써 염증과 암을 포함한 다양한 병리적 과정에 관여한다(Gupta SC et al., Exp Biol Med., 236:658-671, 2011; Riehemann et al., FEBS Lett., 442:89-94, 1999; Stamler et al., Science, 258:1898-1902, 1992).
- [0006] 한편 시클로옥시게나제(cyclooxygenase, COX)는 COX의 기능과 함께 하이드로퍼옥시다제(hydroperoxidase, HOX) 활성을 가지고 아라키돈산으로부터 중간체인 PGG₂와 PGH₂를 합성하며, 이들 화합물로 PGE₂, PGF₂, PGD₂, 프로스타시클린 및 트롬복산A₂(thromboxane A₂, TxA₂)를 생성하는데, COX에는 2종류의 이소 형태가 존재한다. COX-1은 대부분의 조직에 항상 발현되어 세포 보호 작용에 필요한 프로스타글란딘(PGs)을 합성하는 데 반하여, COX-2는 염증 반응 시 신속히 그 발현이 유도되어 PGE₂ 등을 생성함으로써 염증 반응을 일으키는 데 중요한 역할을 수행한다(Weisz A., Biochem. J., 316:209-215, 1996; Miller M. J. et al., Mediators of inflammation, 4:387-396, 1995; Appleton L. et al., Adv. Pharmacol., 35:27-28, 1996).
- [0007] 현재 항염증제로서 널리 사용되고 있는 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 위장관 장애, 간장애, 신장애 등의 심각한 부작용을 야기한다고 알려져 있다(Rainsford KD., Subcell biochem., 42:3-27, 2007; Guruprasad P. Aithal., Rheumatology., 7:139-150, 2011; Praveen P. N. Rao et al., Pharmaceuticals., 3:1530-1549, 2010). 따라서 항염 활성을 가지면서 부작용이 적은 천연의 물질로부터 효과가 지속적인 새로운 약물을 찾고자 하는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.
- [0008] 알러지(Allergy)는 그리스어의 '변한다'는 의미의 'allos'와 '작용'의 의미인 'ergo'가 결합되어 생성된 합성어로 생체 이상 반응의 뜻을 가지고 있다. 어원이 이러하듯, 알러지는 보통 사람에게서는 아무런 반응도 나타내지 않은 물질인 알러지원(allergen)이 선천적 또는 후천적 면역기능의 이상으로 특정 사람에는 두드러기, 가려움, 콧물, 기침 등의 과민반응을 일으키는 것을 말한다. 전형적인 알러지원은 꽃가루, 약물, 식물성 섬유, 세균, 곰팡이, 집먼지진드기, 음식물(난알부민, 우유단백질, 땅콩), 염색약, 화학 물질 등이 있으며, 최근 실내 생활의 증가, 신소재 화학물질 등과 같은 알러지 유발 물질의 증가, 환경오염, 스트레스로 인한 면역기능 저하, 그리고 식생활의 변화 등으로 이러한 알러지 질환은 전세계적으로 증가하고 있는 추세이다.
- [0009] 알러지 반응은 I형 anaphylaxis형, II형 세포용해형, III형 면역복합체형, IV형 세포중개형, V형 자극성 과민 반응형의 5가지 유형으로 분류되는데, 대부분은 제 I 형에 속하며, 일반적으로 알러지 반응이라 하면 제 I 형과 동일한 의미로 사용된다(Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology 6th eds. U.S.A.. Mosby. 2001:323-383).
- [0010] 대표적인 알러지 질환으로는 아토피성 피부염, 기관지 천식, 알러지성 비염, 알러지성 각막염, 피부 두드러기 등이 있으며, 이들 알러지 질환에는 비만세포(mast cell)가 중요한 작동세포로 알려져 있다(Wills-Karp M., et al., Science, 282:2258-61, 1998; Grunig G., et al., Science, 282:2261-2263, 1998). 비만세포는 피부, 호흡기, 림프관 주위, 위장관의 점막, 혈관 주위, 뇌 등 전신의 장기에 널리 분포하고 있는 세포이다(Ishizaka T., et al. J. Immunol. 119:1589, 1997).
- [0011] 알러지 반응은 이러한 비만세포 표면의 IgE 고친화성 수용체 (FcεRI)에 결합되어 있는 IgE에 알러지원이 결합할 때 세포내 신호전달경로의 활성화를 통해 유도된다. 구체적으로 알러지원이 생체에 침입하면 T-조력세포(T-helper cell)와 B 세포가 순차적으로 활성화되어 IgE가 생성된다. 생체에 침입한 알러지원은 항원제시세포에 의해 인지되며, 이 항원제시세포는 알러지원 제시를 통해 Th0(T helper cell type 0)를 Th2 세포로 분화시킨다. 이렇게 분화된 Th2 세포는 IL-4, IL-5 및 IL-13과 같은 사이토카인을 분비하며, 이들은 골수에서의 산성백혈구 발달을 촉진시켜 염증이 발생한 조직으로 산성백혈구를 유도할 뿐만 아니라, B세포에 작용하여 IgE 및 IgG1의 생성을 유도한다.
- [0012] 이렇게 생성된 IgE는 비만세포막의 고친화성 IgE 수용체(FcRI α)에 결합하고 여기에 진드기, 꽃가루 등의 알러지원이 결합하여 가교를 이루면 수용체 (FcRI α)가 응집한다. 수용체(FcRI α)의 가교 및 응집에 의하여 비만세

포는 활성화되어 세포질 내의 칼슘이온(Ca^{++}) 농도 등이 상승한다. 칼슘이온 농도의 상승은 세포막의 콜레스테롤이나 세포골격계 등 여러 종류의 세포 내 조절인자에 작용하여 과립을 세포막에 이동시킴과 동시에 과립의 공포화, 과립 상호의 융합 및 과립과 세포막의 융합 등을 거쳐 탈과립을 일으킨다. 탈과립이 되면 히스타민(histamine)과 같이 비만세포 내에 미리 저장되어 있는 화학전달물질(preformed mediator)이 유리됨과 동시에 새로 합성된 프로스타글란딘(prostaglandin), 류코트리엔(leukotriene) 등이 함께 분비된다. 탈과립으로 유리되는 화학전달물질에는 혈관확장, 혈관투과성 항진, 기관지 평활근의 수축이나 분비항진 등의 작용을 갖는 히스타민, 세로토닌(serotonin) 및 류코트리엔 이외에 호산구나 호중구 등 염증 세포의 주화성 인자로 작용하는 NCF, ECF, PAF등이 있어서 알러지 반응이 일어나게 된다(Ennis M, et al., Br J Pharmacol 70:329-334, 1980; Metcalfe DD, et al., Crit Rev Immunol 3:23-74, 1981; Miyajima I, et al., J Clin Invest 99:901-914, 1997; Church MK, et al., J Allergy Clin Immunol 99:155-160, 1997; Jones DA, et al., J Biol Chem 268:9049-9054, 1993).

[0013] 따라서 비만세포의 활성화를 억제하거나, 히스타민 방출을 억제하는 물질 등은 알러지의 유효한 치료약이 될 수 있다.

[0014] 현재 항알러지 약물로서는 항히스타민제(alkylamines, desloratadine 등), 비만세포 안정화제(cromoglycate 등), 류코트리엔 차단제(montelukast 등), 항-IgE 항체(Omalizumab) 등이 사용되고 있다. 그러나 이러한 약물은 그 효과가 일시적인 경우가 대부분이고 부작용이 심한 경우도 많다. 따라서 알러지 질환의 예방 및 개선효과를 가지면서 부작용이 적고 효과가 지속적인 새로운 물질의 개발이 여전히 필요하다고 할 수 있으며, 특히 천연물은 상대적으로 독성이 적은 장점을 가진다.

[0015] 본 발명은 범꼬리 추출물물의 항염증 활성을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명의 목적은 범꼬리 추출물을 이용한 항염증용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은 범꼬리 추출물을 이용한 항알러지용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0018] 본 발명의 다른 목적이나 구체적인 목적은 이하에서 제시될 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 아래의 실시예 및 실험예에서 확인되는 바와 같이, 범꼬리 추출물이 특별한 세포독성을 보이지 않으면서 LPS(lipopolysaccharide)로 자극된 마우스 대식세포주(RAW 264.7 cells)에서 농도 의존적으로 NO 생성을 억제하고, IgE 및 항원(DNP-BSA)으로 활성화된 비만세포주 RBL-2H3(rat basophilic leukemia)에 처리될 때 탈과립을 억제함을 확인함으로써 완성된 것이다.

[0020] 전술한 바를 고려할 때, 본 발명은 일 측면에 있어서 범꼬리 추출물을 유효성분으로 포함하는 항염증용 조성물로 파악할 수 있고, 다른 측면에 있어서는 범꼬리 추출물을 유효성분으로 포함하는 항알러지용 조성물 또는 항히스타민용 조성물로 파악할 수 있다.

[0021] 본 명세서에서, "범꼬리 추출물"이란 추출 대상인 범꼬리 잎, 가지, 지상부, 근경, 뿌리, 지하부 또는 이들의 혼합물을 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알콜(메탄올, 에탄올, 부탄올 등), 메틸렌클로라이드, 에틸렌, 아세톤, 헥산, 에테르, 클로로포름, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 또는 이들의 혼합 용매를 사용하여 침출하여 얻어진 추출물, 이산화탄소, 펜탄 등 초임계 추출 용매를 사용하여 얻어진 추출물 또는 그 추출물을 분획하여 얻어진 분획물을 의미하며, 추출 방법은 활성물질의 극성, 추출 정도, 보존 정도를 고려하여 냉침, 환류, 가온, 초음파 방사, 초임계 추출 등 임의의 방법을 적용할 수 있다. 분획된 추출물의 경우 추출물을 특정 용매에 현탁시킨 후 극성이 다른 용매와 혼합·정제시켜 얻은 분획물, 상기 조추출물을 실리카겔 등이 충전된 칼럼에 흡착시킨 후 소수성 용매, 친수성 용매 또는 이들의 혼합 용매를 이동상으로 하여 얻은 분획물을 포함하는 의미이다. 또한 상기 추출물의 의미에는 동결건조, 진공건조, 열풍건조, 분무건조 등의 방식으로 추출 용매가 제거된 농축된 액상의 추출물 또는 고형상의 추출물이 포함된다. 바람직하게는 추출용매로서 물, 탄소수 1 내지 4의 알콜 또는 이들의 혼합 용매를 사용하여 얻어진 추출물, 더 바람직하게는 추출용매로서 물과 탄소수 1 내지 4의 알콜의 혼합 용매를 사용

하여 얻어진 추출물을 의미한다.

- [0022] 또 본 명세서에서 "유효성분"이란 단독으로 목적하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체와 함께 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.
- [0023] 또 본 명세서에서, "항염증"은 아래에서 정의되는 염증성 질환의 개선(증상의 경감), 치료, 그러한 질환의 발병 억제 또는 지연을 포함하는 의미이다.
- [0024] 또 본 명세서에서, 상기 "염증성 질환"이란 외부의 물리·화학적 자극 또는 박테리아, 곰팡이, 바이러스, 각종 알레르기 유발 물질 등 외부 감염원의 감염 또는 자가면역에 대한 국부적 또는 전신적 생체 방어 반응으로 특정되는 염증 반응이 일으키는 병리적 증상으로서 정의될 있다. 이러한 염증 반응은 각종 염증 매개 인자와 면역세포와 관련된 효소(예컨대 iNOS, COX-2 등) 활성화, 염증 매개 물질의 분비(예컨대, NO, TNF- α , IL-6 등의 분비), 체액 침윤, 세포 이동, 조직 파괴 등의 일련의 복합적인 생리적 반응을 수반하며, 홍반, 통증, 부종, 발열, 신체의 특정 기능의 저하 또는 상실 등의 증상에 의해 외적으로 나타난다. 상기 염증성 질환은 급성, 만성, 궤양성, 알레르기성 또는 과사성을 띌 수 있으므로, 어떠한 질환이 상기와 같은 염증성 질환의 정의에 포함되는 한 그것이 급성이든지, 만성이든지, 궤양성이든지, 알레르기성이든지 또는 과사성이든지를 불문한다. 구체적으로 상기 염증성 질환에는 천식, 알레르기성 및 비-알레르기성 비염, 만성 및 급성 비염, 만성 및 급성 위염 또는 장염, 궤양성 위염, 급성 및 만성 신장염, 급성 및 만성 간염, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐섬유증, 과민성 대장증후군, 염증성 통증, 편두통, 두통, 허리 통증, 섬유 근육통, 근막 질환, 바이러스 감염(예컨대, C형 감염), 박테리아 감염, 곰팡이 감염, 화상, 외과적 또는 치과적 수술에 의한 상처, 프로스타글라딘 E 과다 증후군, 아테롬성 동맥 경화증, 통풍, 관절염, 류머티스성 관절염, 강직성 척추염, 호지킨병, 췌장염, 결막염, 홍채염, 공막염, 포도막염, 피부염(아토피성 피부염 포함), 습진, 다발성 경화증 등이 포함될 것이다.
- [0025] 또 본 명세서에서, "항알러지"는 아래에서 정의되는 알러지 질환의 개선(증상의 경감), 치료, 그러한 질환의 예방(발병 억제 또는 지연)을 포함하는 의미이다.
- [0026] 또 본 명세서에서, "알러지 질환"은 비만세포의 탈과립 등 비만세포의 활성화가 매개된 알러지 반응으로 인하여 초래되는 병리적 증상을 의미하며, 이러한 알러지 질환에는 아토피 피부염(atopic dermatitis), 천식(asthma), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 알러지성 접촉성 피부염(allergic contact dermatitis), 알러지성 각막염 등이 포함된다.
- [0027] 본 발명의 항염증용 조성물과 항알러지용 조성물은 그 유효성분을 구체적 용도, 제형 등에 따라 치료를 의도하는 염증성 질환의 개선 활성, 알러지성 질환의 개선 활성 등을 나타낼 수 있는 한 임의의 양(유효량)으로 포함할 수 있는데, 통상적인 유효량은 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 0.001 중량 % 내지 15 중량 % 범위 내에서 결정될 것이다. 여기서 "유효량"이란 그 적용 대상인 포유동물 바람직하게는 사람에게 의료 전문가 등의 제언에 의한 투여 기간 동안 본 발명의 조성물이 투여될 때, 염증성 질환, 알러지성 질환 등의 개선, 치료, 또는 그러한 병리적 증상의 발병 억제/지연 등 의도한 의료적·약리학적 효과를 나타낼 수 있는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 조성물은 유효성분 이외에, 항염증 효과, 항알러지 효과의 상승·보강을 위하여 또는 피부 보호 활성(자외선에 의한 피부 손상 억제, 피부 보습 등) 등 유사활성의 부가를 통한 복용이나 섭취의 편리성을 증진시키기 위하여, 당업계에서 이미 안전성이 검증되고 해당 활성을 갖는 것으로 공지된 임의의 화합물이나 천연 추출물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0029] 이러한 화합물 또는 추출물에는 각국 약전(한국에서는 "대한민국약전"), 각국 건강기능식품공전(한국에서는 식약처 고시인 "건강기능식품 기준 및 규격"임) 등의 공정서에 실려 있는 화합물 또는 추출물, 의약품의 제조·판매를 규율하는 각국의 법률(한국에서는 "약사법"임)에 따라 품목 허가를 받은 화합물 또는 추출물, 건강기능식품의 제조·판매를 규율하는 각국 법률(한국에서는 「건강기능식품에관한법률」임)에 따라 개별적으로 기능성을 인정받은 화합물 또는 추출물이 포함된다. 예컨대 한국 건강기능식품공전상의 '관절염 개선' 기능성을 가진 MSM(dimethylsulfonylmethane), '관절염 개선' 기능성과 '피부 보습' 기능성을 가진 N-아세틸글루코사민 등과, 한국 「건강기능식품에관한법률」에 따라 '과민 면역반응 완화'로 개별적으로 기능성을 인정받은 *Enterococcus faecalis* 가열 처리 건조 분말, 구아바 잎 추출물 등의 복합물, 다래 추출물, 소엽 추출물, 피카오프레토 분말 등의 복합물, PLAG(1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetyl-rac-glycerol) 등과, '과민피부상태 개선'으로 개별적으로 기능성을 인정받은 *L. sakei* Probio 65, 감마리놀렌산 함유 유지, 과채 유래 유산균인 *L. plantarum* CJLP133, 프로바이오틱스 ATP 등이 이러한 화합물 또는 추출물에 해당할 것이다.

- [0030] 이러한 화합물 또는 천연 추출물은 본 발명의 항염증용 조성물에 그 유효성분과 함께 하나 이상 포함될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 항염증용 조성물은 구체적인 양태에 있어서, 식품 조성물로서 파악할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 식품 조성물은 어떠한 형태로도 제조될 수 있으며, 예컨대 차, 주스, 탄산음료, 이온음료 등의 음료류, 우유, 요구르트 등의 가공 유류, 껌류, 떡, 한과, 빵, 과자, 면 등의 식품류, 정제, 캡슐, 환, 과립, 액상, 분말, 편상, 페이스트상, 시럽, 겔, 젤리, 바 등의 건강기능식품 제제류 등으로 제조될 수 있다.
- [0033] 또 본 발명의 식품 조성물은 법률상·기능상의 구분에 있어서 제조·유통 시점의 시행 법규에 부합하는 한 임의의 제품 구분을 댈 수 있다. 예컨대 한국 「건강기능식품에관한법률」에 따른 건강기능식품이거나, 한국 「식품위생법」의 식품공전(식약처 고시 「식품의 기준 및 규격」)상 각 식품유형에 따른 과자류, 두류, 다류, 음료류, 특수용도식품 등일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 식품 조성물에는 그 유효성분 이외에 식품첨가물이 포함될 수 있다. 식품첨가물은 일반적으로 식품을 제조, 가공 또는 보존함에 있어 식품에 첨가되어 혼합되거나 침윤되는 물질로서 이해될 수 있는데, 식품과 함께 매일 그리고 장기간 섭취되므로 그 안전성이 보장되어야 한다. 식품의 제조·유통을 규율하는 각국 법률(한국에서는 「식품위생법」임)에 따른 식품첨가물공전에는 안전성이 보장된 식품첨가물이 성분 면에서 또는 기능 면에서 한정적으로 규정되어 있다. 한국 식품첨가물공전(식약처 고시 「식품첨가물 기준 및 규격」)에서는 식품첨가물이 성분 면에서 화학적 합성품, 천연 첨가물 및 혼합 제제류로 구분되어 규정되어 있는데, 이러한 식품첨가물은 기능 면에 있어서는 감미제, 풍미제, 보존제, 유허제, 산미료, 점증제 등으로 구분된다.
- [0035] 감미제는 식품에 적당한 단맛을 부여하기 위하여 사용되는 것으로, 천연의 것이거나 합성된 것 모두 본 발명의 조성물에 사용할 수 있다. 바람직하게는 천연 감미제를 사용하는 경우인데, 천연 감미제로서는 옥수수 시럽 고형물, 꿀, 수크로오스, 프룩토오스, 락토오스, 말토오스 등의 당 감미제를 들 수 있다.
- [0036] 풍미제는 맛이나 향을 좋게 하기 위하여 사용될 수 있는데, 천연의 것과 합성된 것 모두 사용될 수 있다. 바람직하게는 천연의 것을 사용하는 경우이다. 천연의 것을 사용할 경우에 풍미 이외에 영양 강화의 목적도 병행할 수 있다. 천연 풍미제로서는 사과, 레몬, 감귤, 포도, 딸기, 복숭아 등에서 얻어진 것이거나 녹차잎, 둥굴레, 대잎, 계피, 국화 잎, 자스민 등에서 얻어진 것일 수 있다. 또 인삼(홍삼), 죽순, 알로에 베라, 은행 등에서 얻어진 것을 사용할 수 있다. 천연 풍미제는 액상의 농축액이나 고형상의 추출물일 수 있다. 경우에 따라서 합성 풍미제가 사용될 수 있는데, 합성 풍미제는 에스테르, 알콜, 알데하이드, 테르펜 등이 이용될 수 있다.
- [0037] 보존제로서는 소듐 소르브산칼슘, 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 벤조산칼륨, EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산) 등이 사용될 수 있고, 또 유허제로서는 아카시아검, 카르복시메틸셀룰로스, 잔탄검, 펙틴 등을 들 수 있으며, 산미료로서는 연산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 인산, 글루콘산, 타르타르산, 아스코르브산, 아세트산, 인산 등이 사용될 수 있다. 산미료는 맛을 증진시키는 목적 이외에 미생물의 증식을 억제할 목적으로 식품 조성물이 적정 산도로 되도록 첨가될 수 있다.
- [0038] 점증제로서는 현탁화 구현제, 침강제, 겔형성제, 팽화제 등이 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 식품 조성물은 전술한 바의 식품첨가물 이외에, 기능성과 영양성을 보충, 보강할 목적으로 당업계에 공지되고 식품첨가물로서 안전성이 보장된 생리활성 물질이나 미네랄류를 포함할 수 있다.
- [0040] 그러한 생리활성 물질로서는 녹차 등에 포함된 카테킨류, 비타민 B1, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 B12 등의 비타민류, 토코페롤, 디벤조일티아민 등을 들 수 있으며, 미네랄류로서는 구연산 칼슘 등의 칼슘 제제, 스테아린 산마그네슘 등의 마그네슘 제제, 구연산철 등의 철 제제, 염화 크롬, 요오드칼륨, 셀레늄, 게르마늄, 바나듐, 아연 등을 들 수 있다.
- [0041] 본 발명의 식품 조성물에는 전술한 바의 식품첨가물이 제품 유형에 따라 그 첨가 목적을 달성할 수 있는 적량으로 포함될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 식품 조성물에 포함될 수 있는 기타의 식품첨가물과 관련하여서는 각국 식품공전이나 식품첨가물 공전을 참조할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 조성물은 다른 구체적인 양태에 있어서는 약제학적 조성물로 파악될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 투여 경로에 따라 경구용 제형 또는 비경구용 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 투여 경로는 국소 경

로, 경구 경로, 정맥 내 경로, 근육 내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하는 임의의 적절한 경로일 수 있으며, 두 가지 이상의 경로를 조합하여 사용할 수도 있다. 두 가지 이상 경로의 조합의 예는 투여 경로에 따른 두 가지 이상의 제형의 약물이 조합된 경우로서 예컨대 1차로 어느 한 약물은 정맥 내 경로로 투여하고 2차로 다른 약물은 국소 경로로 투여하는 경우이다.

[0045] 약학적으로 허용되는 담체는 투여 경로나 제형에 따라 당업계에 주지되어 있으며, 구체적으로는 "대한민국약전"을 포함한 각국의 약전을 참조할 수 있다.

[0046] 본 발명의 약제학적 조성물이 경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 현탁액, 웨이퍼 등의 제형으로 제조될 수 있다. 이때 적합한 담체의 예로서는 락토스, 글루코스, 슈크로스, 텍스트로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨 등의 당류, 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분 등의 전분류, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 맥아, 젤라틴, 탈크, 폴리올, 식물성유, 에탄올, 그리세롤 등을 들 수 있다. 제제화할 경우 필요에 따라적절한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 희석제 등을 포함시킬 수 있다. 적절한 결합제로서는 전분, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페리스트, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 글루코스, 옥수수 감미제, 소듐 알지네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 들 수 있고, 윤활제로서는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 초산나트륨, 염화나트륨, 실리카, 탈컴, 스테아르산, 그것의 마그네슘염과 칼슘염, 폴리테틸렌글리콜 등을 들 수 있으며, 붕해제로서는 전분, 메틸 셀룰로스, 아가(agar), 벤토나이트, 잔탄 검, 전분, 알긴산 또는 그것의 소듐 염 등을 들 수 있다. 또 희석제로서는 락토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스, 글라이신 등을 들 수 있다.

[0047] 본 발명의 약제학적 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제 및 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 수성 등장 용액 또는 현탁액을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline)나 주사용 멸균수, 5% 텍스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 경피 투여제로 제제화할 경우 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니멘트제, 에어로졸제 등의 형태로 제제화할 수 있다. 비강 흡입제의 경우 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 등의 적합한 추진제를 사용하여 에어로졸 스프레이 형태로 제제화할 수 있으며, 좌제로 제제화할 경우 그 담체로는 위텡솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 폴리에틸렌글리콜류, 카카오지, 라우린지, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트류, 소르비탄 지방산 에스테르류 등을 사용할 수 있다.

[0048] 약제학적 조성물의 구체적인 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.

[0049] 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.001mg/kg ~ 10g/kg 범위, 바람직하게는 0.001mg/kg ~ 1g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

[0050] 본 발명의 조성물은 또 다른 구체적인 양태에 있어서, 화장료 조성물로 파악할 수 있다. 본 발명의 항염증용 조성물이 화장품 조성물로 파악될 경우 그 용도는 염증성 피부 트러블 억제, 염증성 피부 자극 완화 등의 용도로 이해될 수 있고, 본 발명의 항알러지용 조성물이 화장품 조성물로 파악될 경우 그 용도는 알러지성 피부 트러블 억제, 알러지성 피부 자극 완화 등의 용도로 이해될 수 있다.

[0051] 본 발명의 조성물이 화장료 조성물로 파악될 경우에도 그 화장료 조성물은 그 용도상, 법률상 임의의 제품 구분을 떨 수 있으며, 구체적으로 피부 트러블 개선, 아토피 피부염 개선 등의 용도를 가진 기능성 화장품, 비기능성 일반 화장품 등일 수 있다. 제품 형태에 있어서도 임의의 제품 형태를 떨 수 있는데, 구체적으로 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 스프레이 등의 제품 형태를 떨 수 있다. 구체적인 제품 형태에 있어서는 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형 등일 수 있다.

- [0052] 본 발명의 화장료 조성물은 그 유효성분 이외에 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들, 예컨대, 안정화제, 용해화제, 계면활성제, 비타민, 색소 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 및 담체를 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [0055] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되는데, 구체적으로 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 등이 이용될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 화장료 조성물은 항염증 활성, 항알러지 활성을 나타내는 유효성분을 포함하는 것을 제외하고는 당업계에 통상적으로 행하여지는 화장료 조성물의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.

발명의 효과

- [0059] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따르면 범꼬리 추출물을 이용한 항염증용 조성물과 항알러지용 쏘어물을 제공할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 조성물은 염증성 질환, 알러지성 질환의 개선 등의 용도, 염증성 또는 알러지성 피부 자극의 완화 용도 등으로 식품, 화장품, 약품 등으로 제품화될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도 1은 범꼬리 추출물의 NO 생성 억제 활성 평가 결과이다.
- 도 2는 범꼬리 추출물의 탈파립 억제 활성 평가 결과이다.
- 도 3은 범꼬리 추출물의 세포독성 평가 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0062] 이하 본 발명을 실시예 및 실험예를 참조하여 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이러한 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0063] <실시예> 범꼬리 추출물의 제조

- [0064] 범꼬리 (전조) 건조분말에 10배 중량의 70% 에탄올을 첨가하여 실온에서 24시간 침출한 뒤 와트만(whatman paper) 여과지 No.2로 여과한 후, 상기 여과액을 감압농축하고 동결 건조하여 고형상의 범꼬리 추출물을 제조하였다.

[0065] <실험예> 항염증 활성 실험 및 항알러지 활성 실험

[0066] <실험예 1> 항염증 활성 실험

- [0067] 실험에 사용한 Raw 264.7 마우스 대식세포는 ATCC(American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)로부터 구입하였다. Raw 264.7 마우스 대식세포를 96 well plate에 3×10^4 /well의 세포수로 분주한 후 37℃, 5%

CO2 조건에서 24시간 배양시켰다.

[0068] 이후, 비유도군(none mitogenic group)을 제외한 나머지 well에 내독소로 작용하여 NO synthesis mitogen으로 쓰이는 Lipopolysaccharide를 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 1시간동안 처리하여 NO synthesis를 유도하였다. 범꼬리 에탄올 추출물은 100, 200, 300, 400 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 각 배양에 처리하였고, 24시간 배양시킨 후 NO 분비 억제 정도를 확인하였다. 산화질소(NO)는 배양 상층액과 해당 정량시약을 1:1의 중량비로 혼합한 후 540nm 흡광도를 이용하여 NO분비 억제효능을 측정하였다.

[0069] 결과를 도 1에 나타내는 한편, 엘라스타아제 50% 저해 농도인 IC₅₀에 대해서는 아래 표 1에 나타내었다. 결과는 각 농도별 3회 반복 실험에 따른 결과이다.

표 1

[0070]	시료	IC ₅₀ (ug/ml)
	범꼬리 추출물	29.42
	L-NMMA (양성대조군)	37.24

[0071] 도 1 및 상기 표에서 확인되듯이, 범꼬리 추출물은 농도 의존적으로 산화질소를 감소시키는 효과를 보였으며, 시료의 IC₅₀은 29.42 $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 양성대조군인 L-NMMA의 IC₅₀은 37.24 $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다.

[0072] <실험예 2> 항알러지 활성의 실험

[0073] Rat basophilic leukemia 셀 라인인 RBL-2H3 세포주를 15% FBS, 100 unit/ml의 페니실린과 스트렙토마이신을 포함하는 MEM 배지와 37℃, 5% CO₂ 조건에서 24 well plate에 2×10⁵/well로 분주한 후 24시간 배양하였다. 상등액을 제거 후 25 ng/ml anti-DNP IgE가 포함된 MEM 배지를 넣고 4시간 배양하였다. 배양 후 PIPES buffer (25 mM PIPES, 119 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 0.4 mM MgCl₂, 40 mM NaOH, 5.6 mM glucose, 0.1% BSA)로 두 번 세척하고 PIPES buffer를 넣고 10분 동안 배양하였다. 배양 후 실시예의 시료를 농도별로 20분간 처리 후 DNP-BSA를 넣고 20분간 반응시켰다. Ice에 10분간 방치하여 반응을 종결시킨 후 상등액을 96 well plate에 넣고, 1 mM P-니트로페닐-아세틸-β-D-글루코사미니드를 넣은 후 37℃에서 1시간 반응시켰다. stop solution(0.1 M NaHCO₃, 0.1 M Na₂CO₃)을 넣고 반응을 종결시킨 후 405 nm 파장대에서 ELISA 리더로 흡광도를 측정하였다. 양성 대조군으로는 ketotifen을 사용하였다. 결과를 시료 무처리군 대비 백분율로 도 1에 나타내었고 50 %의 억제 활성에 해당하는 농도 IC₅₀ 값을 구하여 아래의 표 2에 나타내었다. 양성대조군으로 ketotifen을 사용하였다.

표 2

[0074]	시료	IC ₅₀ (ug/ml)
	범꼬리 추출물	74.7
	Ketotifen (양성대조군)	31.97

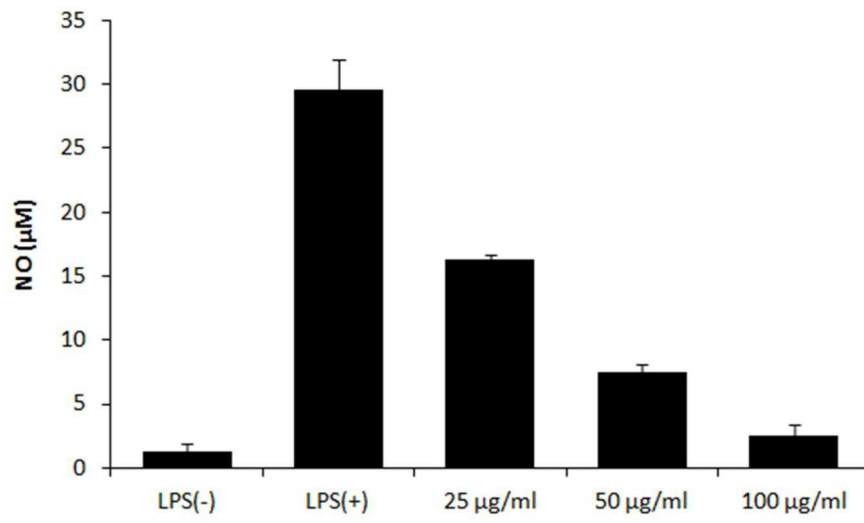
[0075] 도 2 및 표 2에서 확인되듯이, 범꼬리 추출물은 농도 의존적으로 탈과립 억제 활성을 보였고, 시료의 IC₅₀은 74.7 $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 양성대조군인 ketotifen의 IC₅₀은 31.97 $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다.

[0076] <실험예 3> 마우스 대식세포주에서 MTT assay를 통한 세포독성 평가

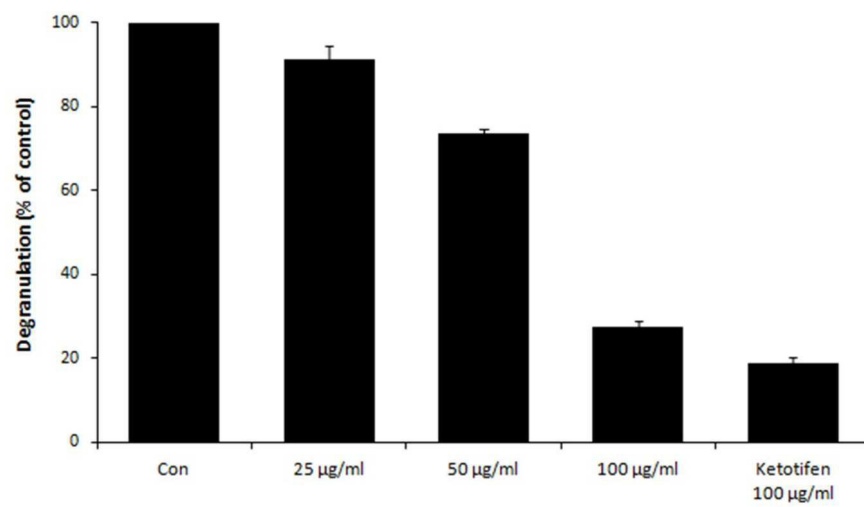
[0077] 세포독성은 MTT법으로 측정하였다. 구체적으로 96 well plate 내에 남아있는 배지를 제거하고 5mg/ml MTT solution이 10% 포함된 serum free 배지를 well당 각각 100ul씩 넣고 37℃, 5% CO₂ incubator에 넣어 2시간 동안 반응시켰다. 배지를 제거하고 난 뒤, DMSO를 100 μl /well로 넣어 Shaker에서 15분간 용해시켜 ELISA reader를 이용해 540nm에서 흡광도를 측정하여 세포 생존율을 구하여 시료의 독성 유무를 확인하였다. 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3을 참조하여 보면 최고 처리 농도인 100 $\mu\text{g/ml}$ 에서도 특별한 세포독성을 보이지 않았다.

도면

도면1



도면2



도면3

