



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월29일

(11) 등록번호 10-2606763

(24) 등록일자 2023년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/34 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61Q 13/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/34 (2013.01)

A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2022-0144465

(22) 출원일자 2022년11월02일

심사청구일자 2022년11월02일

(56) 선행기술조사문헌

JP2003119490 A\*

JP2016003208 A\*

AVRAM ET AL., "The Study of Natural Compounds as Antidepressants by Bioinformatics Methods", BIOLOGY AND LIFE SCIENCES FORUM, Vol.7, No.10, 2021\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박태선

서울특별시 종로구 사직로8길 20, 101동 1103호(내수동, 경희궁 파크텔리스)

강위석

서울특별시 마포구 동교로27길 3-22, 201호(동교동)

최다빈

서울특별시 서대문구 연세로11길 29, 402호(창천동)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 2 항

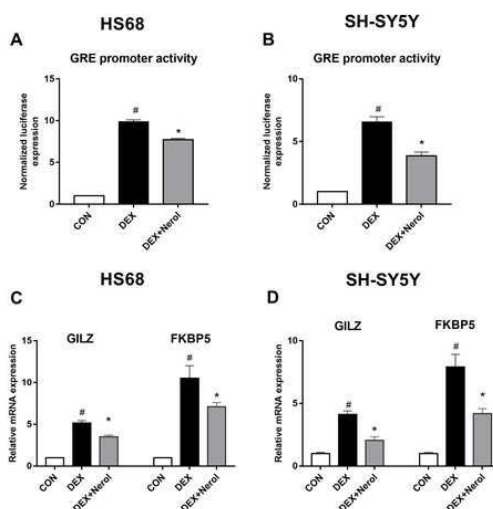
심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 네롤 화합물을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 개선 또는 완화용 조성물

## (57) 요약

본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 스트레스의 예방, 치료, 개선 또는 완화용 조성물에 관한 것으로서, 인간 피부 섬유아세포 및 인간 신경세포에서 스트레스 관련 유전자 발현을 현저히 억제함으로써, 스트레스를 원인으로 하는 신경질환 및 피부질환을 포함하는 다양한 스트레스성 질환을 개선 또는 완화시킬 수 있다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/045* (2013.01)

*A61P 43/00* (2018.01)

*A61Q 13/00* (2013.01)

*A61Q 19/00* (2013.01)

*A23V 2002/00* (2023.08)

*A23V 2200/31* (2013.01)

*A23V 2200/322* (2013.01)

*A23V 2250/30* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711157825
과제번호	2022R1A2C100667511
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	피부 후각수용체에 의해 매개되는 진피층 콜라겐 생성 조절체계 규명
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2022.03.01 ~ 2025.02.28

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 화장품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하여 프로콜라겐의 농도가 향상되는 스트레스성 피부질환의 개선용 화장품 조성물로서,

상기 스트레스성 피부질환은 피부 주름 또는 피부 탄력인 것을 특징으로 하는 화장품 조성물.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여, 인비트로(*in vitro*) 상에서 인간 피부 섬유아세포 및 인간 신경세포의 GRE 프로모터 활성을 감소시키고, GILZ 및 FKBP5 유전자의 mRNA 발현을 감소시키는 시약 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스를 예방, 치료, 개선 또는 완화시킬 수 있는 조성물에 관한 것이다.

[0001]

## 배경 기술

- [0002] 세계보건기구는 정신건강을 '개인이 자신의 능력을 인식하고, 삶의 일상적 스트레스에 대처할 수 있고, 생산적으로 일을 할 수 있으며, 지역사회에 기여할 수 있는 안녕한 상태' 라고 정의하였다. 여기서 말하는 스트레스란 생체의 균형을 깨뜨리는 내외적인 자극에 의해 일어나는 유기체 내의 변화를 말하는 것으로서, 스트레스 연구의 선구자인 Selye는 스트레스를 요구에 대한 생체의 비특이적 반응이라 정의하였고, 전형적인 스트레스 반응의 하나로 부신피질로부터 당질 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 분비를 생체 스트레스 반응의 성립에 중요한 인자로 보았다.
- [0003] 스트레스의 원인이 되는 자극은 물리적, 심리적, 생리적 자극으로 분류된다. 상기 물리적 자극은 자연계에 존재하는 기온, 자외선 등을 의미하며, 상기 심리적 자극은 정신적인 고통, 분노, 불안, 긴장 등을 의미하고, 상기 생리적 자극은 세균이나 바이러스, 알레르기 물질 등을 의미한다. 특히 심리적 자극에 의한 우울함, 불안, 불면, 식욕감퇴 등의 증상이 반복되면 우울증(depression), 불안증(anxiety), 수면 장애(sleep disorder)와 같은 질병을 유발한다.
- [0004] 과도한 정신적 스트레스를 받는 경우에는 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)으로 이어지는 순환계를 통하여 혈액으로의 호르몬 분비가 이루어진다. 뇌의 시상하부에서 부신피질 자극 호르몬 방출인자(corticotropin releasing factor, CRF)가 생성되고, 이는 뇌하수체에서 발현되는 CRF 수용체와 결합하여 부신피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormon, ACTH)을 방출하게 한다. 상기 ACTH는 혈액 및 림프절을 통해 부신에 도착하게 되어 코르티솔(cortisol) 등 당질코르티코이드(glucocorticoid)의 분비를 촉진하며, 혈액으로 분비된 당질코르티코이드는 신체 각 기관으로 전달되게 된다.
- [0005] 각 조직에서 글루코코르티코이드(당질코르티코이드)는 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 결합하고 그를 활성화시킴으로써 효과를 나타낸다. 구체적으로, 활성화된 GR은 핵 내로 전위되고, 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element: GRE)로 일컬어지는 DNA의 특이적 프로모터 서열에 결합한다. GR/DNA 복합체는 GRE를 활성화시킴을 통해, 프로모터에 GRE 조절부분을 가진 다양한 하위 mRNA를 전사시켜 스트레스 반응을 매개한다. 글루코코르티코이드 반응성 유전자의 대표적인 예는 GILZ (Glucocorticoid-induced leucine zipper) 및 FK506 binding protein 5 (FKBP5) 등이 있다.
- [0006] 반복적인 스트레스로 인한 코르티솔 호르몬의 지속적인 분비는 이의 혈중 농도를 높이며, 신경세포에 작용하는 경우 신경세포를 손상시켜 불안증, 우울증, 수면장애 등의 스트레스성 정신질환을 유도한다. 이는 또 다시 정신적 스트레스의 원인이 되어, 우울한 증상을 발생시키는 악순환이 계속된다.
- [0007] 극심한 정신적 스트레스에 의해 코르티솔 분비 조절 기능이 상실되면 코르티솔 분비가 과도하게 분비되어 신경계 전반에 걸쳐 뇌 위축 및 손상이 야기되고 이로 인해 심각한 우울증 증세 및 자살 발생 가능성이 보고되고 있다.
- [0008] 피부 또한 스트레스가 작용하는 중요한 조직 중 하나로 여겨지고 있다. 피부는 크게 표피층과 진피층 및 상피 두 층 사이의 모낭으로 구성된다. 상기 표피층과 모낭에서는 케라틴을 생성하여 외부환경으로부터 조직을 보호하고, 진피층에서는 콜라겐을 생성하여 피부의 구조를 유지시킨다.
- [0009] 또한, 이러한 피부 구조는 생물학적 노화, 정신적 스트레스뿐만 아니라 외부 자극에 의한 스트레스 등에 의해서 악화되는데, 최근 자외선이 강해지고 미세먼지가 심해지는 등 환경이 변화함에 따른 스트레스로 인한 피부 노화의 비중이 점점 증가하고 있는 추세이다. 이후 이러한 스트레스 호르몬들이 진피에서 콜라겐을 합성을 감소시키는 등의 피부 노화를 일으킬 수 있다고 보고되어왔다(Chen et al., *Inflammation & Allergy*, 13(3):177-190, 2014 Gras et al., *Experimental Dermatology*, 10: 28-34, 2001).
- [0010] 따라서, 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환 또는 스트레스성 감염성 질환에 대한 예방, 치료, 개선 또는 완화 효과를 가지는 조성물이 요구되고 있다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제1855737호

(특허문헌 0002) 일본 공개특허 제2019-0522707호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0012] 본 발명의 목적은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스를 개선 또는 완화시킬 수 있는 화장료 조성물을 제공하는데 있다.
- [0013] 또한, 본 발명의 다른 목적은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스를 개선 또는 완화시킬 수 있는 식품 조성물을 제공하는데 있다.
- [0014] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스성 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 약제학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0015] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스를 완화시킬 수 있는 향료 조성물을 제공하는데 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0016] 상기한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 스트레스를 개선 또는 완화시킬 수 있는 화장료 조성물은 네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 화장품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [0017] 상기 화장료 조성물은 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환 또는 스트레스성 감염성 질환에 대한 개선 또는 완화 효과를 가질 수 있다.
- [0018] 상기 스트레스성 신경질환은 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 불안장애(anxiety disorder) 및 공황장애(panic disorder)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0019] 상기 스트레스성 피부질환은 스트레스성 피부염, 아토피 피부염, 만성단순태선(lichen simplex chronicus), 원형탈모증, 양진(prurigo), 스트레스성 피부노화, 스트레스성 여드름 및 급성 수포성 수부 습진(Acute vesiculobullous hand eczema)으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0020] 또한, 상기한 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 스트레스의 개선 또는 완화용 식품 조성물은 네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [0021] 상기 식품 조성물은 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환 또는 스트레스성 감염성 질환에 대한 개선 또는 완화 효과를 가질 수 있다.
- [0022] 또한, 상기한 또 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물은 네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분을 함유할 수 있다.
- [0023] 또한, 상기한 또 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 스트레스 완화용 향료 조성물은 네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 향료학적으로 허용되는 염을 유효성분을 포함할 수 있다.
- [0024] 상기 향료 조성물은 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환 또는 스트레스성 감염성 질환에 대한 완화 효과를 가질 수 있다.

### 발명의 효과

- [0025] 본 발명의 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 스트레스의 예방, 치료, 개선 또는 완화용 조성물은 인간 피부 섬유아세포 및 인간 신경세포에서 스트레스 관련 유전자 발현을 현저히 억제함으로써, 스트레스를 원인으로 하는 신경질환 및 피부 질환을 포함하는 다양한 스트레스성 질환을 예방, 치료, 개선 또는 완화시킬 수 있다.
- [0026] 본 발명의 조성물은 스트레스의 예방, 치료, 개선 또는 완화 효과가 우수하여 화장료 조성물, 식품 조성물, 약제학적 조성물 또는 향료 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.
- [0027] 또한, 본 발명의 조성물은 착향료와 식품 첨가물로 안전하다고 승인된 천연유래 화합물을 유효성분으로 하므로

장기 투여 시에도 부작용이 적기 때문에, 대부분이 만성질환인 다양한 스트레스성 질환에 대한 효율적으로 이용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0028] 도 1A는 인간 피부 섬유아세포(HS68)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물(네롤)을 각각 처리 후 GRE 프로모터의 활성을 나타낸 그래프이며; 도 1B는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GRE 프로모터의 활성을 나타낸 그래프이고; 도 1C는 인간 피부 섬유아세포(HS68)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GILZ 및 FKBP5 유전자 발현양을 측정한 그래프이며; 도 1D는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GILZ 및 FKBP5 유전자 발현양을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

도 2는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 세포 생존율을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

도 3은 피부 섬유아세포(HS68)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 프로콜라겐을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

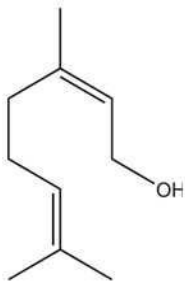
[0029] 본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 허용되는 염을 유효성분으로 포함하여 스트레스를 예방, 치료, 개선 또는 완화시킬 수 있는 조성물에 관한 것이다.

[0031] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0032] 본 발명의 스트레스의 개선 또는 완화용 조성물은 네롤(Nerol) 화합물 또는 이의 화장품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함한다.

[0033] 상기 네롤(Nerol) 화합물은 시스제라니올(cis-Geraniol), 네릴알코올(Neryl alcohol) 등의 이명으로도 불리우는 모노테르펜(Monoterpenoid)계 화합물로서, 분자식은  $C_{10}H_{18}O$ 이고 분자량은 154.25 g/mol이며, 하기 [화학적 1]로 표시된다.

[0034] [화학적 1]



[0035]

[0036] 상기 네롤은 옅은 황색의 투명한 액체로서 녹는점은  $-15^{\circ}\text{C}$ 이고, 끓는점은  $227.5^{\circ}\text{C}$ 이며, 물에 잘 녹지 않으나 대부분의 유기용매에는 잘 녹는 성질을 갖는다. 상기 네롤은 장미유, 오렌지유 및 라벤더유 등 식물성 정유에 함유되어 있으며, 장미향과 달콤한 과일향취를 만들어내는 향기성분으로서, 주로 향수, 비누, 샴푸 및 화장품 향료로 사용된다. FDA에도 착향제로서 식품 첨가물로 등재되어 있으며, FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association)와 JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)에 각각 착향료와 식품 첨가물로 안전하다고 승인되어 있다.

[0037] 상기 네롤의 독성시험에서 랫트를 대상으로 네롤을 각각 2,560, 4,000, 6,250 및 9,800 mg/kg으로 경구투여 한 결과,  $LD_{50}$  값은 4,500 mg/kg bw 이상으로 그 안전성이 입증되었다(European Chemicals Agency, ECHA).

[0038] 본 발명의 네롤 화합물 및 이의 염은 인간 피부 섬유아세포 및 인간 신경세포에서 스트레스 관련 유전자의 발현을 현저히 억제시킴으로써, 스트레스를 원인으로 하는 신경질환 및 피부 질환을 포함하는 다양한 스트레스성 질환을 개선 또는 완화시킬 수 있다.

[0039] 구체적으로, 본 발명의 조성물은 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환 또는 스트레스성 감염성 질환에 대

하여 개선 또는 완화 효과를 갖는다.

- [0040] 본 명세서에서 용어 “스트레스성 신경질환(Stress-related Neurological Disorder)”은 개체가 스트레스 상황 하에 노출됨으로써 뇌, 척추 및 이들을 연결하는 신경계에 기능 이상을 유발하는 일체의 질환을 의미하며, 예를 들어 우울증, 수면장애, 불안장애, 공황장애, 피로증후군, 두통, 신경변성 질병, 알츠하이머, 식이장애, 신경성 식욕부진, 알코올 금단 증후군 및 스트레스성 정신질환을 포함한다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 조성물로 개선 또는 완화될 수 있는 스트레스성 신경질환은 우울증(depressive disorder), 수면장애(sleep disturbance), 불안장애(anxiety disorder) 및 공황장애(panic disorder)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0041] 본 명세서에서 용어 “스트레스성 피부질환(Stress-related Skin Neurological Disorder)”은 개체가 스트레스 상황 하에 노출됨으로써 피부조직에 다양한 손상이 가해지는 질환으로서, 심리적 요인이 피부조직 손상의 주 원인인 경우 뿐 아니라 보조 원인으로서 다른 원인에 의한 피부질환을 더욱 악화시키거나 진행을 촉진시키는 모든 병적 상태를 포괄하는 의미이다. 전체 피부질환의 약 40%가 스트레스와 직접적으로 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며, 지속적인 스트레스는 치료 효과 또한 떨어뜨리므로, 스트레스성 피부질환에서 스트레스 반응의 억제는 만성질환의 근원적인 치료에 핵심이 된다. 스트레스를 원인으로 하는 피부질환에는 예를 들어 건선, 여드름, 비늘선, 발진, 스트레스성 피부염, 아토피 피부염, 만성단순태선(lichen simplex chronicus), 원형탈모증, 양진(prurigo), 스트레스성 피부노화, 스트레스성 여드름 및 급성 수포성 수부 습진(Acute vesiculobullous hand eczema)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 보다 구체적으로는, 본 발명의 조성물로 개선 또는 완화될 수 있는 스트레스성 피부질환은 스트레스성 피부염, 아토피 피부염, 만성단순태선(lichen simplex chronicus), 원형탈모증, 양진(prurigo), 스트레스성 피부노화, 스트레스성 여드름 및 급성 수포성 수부 습진(Acute vesiculobullous hand eczema)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0043] 본 명세서에서 용어 “화장품학적으로 허용되는 염”은, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 화장품학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 그 종류에 대한 구체적인 예는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효성분으로서의 상기 네롤 화합물 및 이의 화장품학적으로 허용되는 염 이외에 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예컨대 향산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제뿐만 아니라 담체도 포함될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0046] 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.
- [0047] 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.
- [0048] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0049] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 예특실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등



이 이용될 수 있다.

- [0050] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지 방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설표숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0052] 또한, 본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 스트레스의 개선 또는 완화용 식품 조성물을 제공한다.
- [0053] 본 발명의 네롤 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 이용하여 개선 또는 완화될 수 있는 스트레스 상태 또는 스트레스성 질환에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.
- [0054] 본 명세서에서 용어 “식품학적으로 허용되는 염”은, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하는 염 중에서도 식품 조성물에 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 그 구체적인 예는 상술한 “화장품학적으로 허용되는 염”의 예를 포함한다.
- [0055] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 제조되는 경우, 유효성분으로서 본 발명의 화합물뿐만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 탄수화물, 조미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 탄수화물의 예로는 포도당, 과당 등의 단당류; 말토 스, 수크로스 등의 이당류 및 텍스트린, 사이클로텍스트린 등과 같은 다당류 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 향미제로서 천연 향미제[타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 유효성분인 네롤 화합물 및 이의 식품학적으로 허용되는 염 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출액 등을 추가로 포함시킬 수 있다.
- [0057] 또한, 본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 향료학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 스트레스 완화용 향료 조성물을 제공한다.
- [0058] 본 발명의 네롤 화합물 또는 이의 향료학적으로 허용되는 염을 이용하여 완화될 수 있는 스트레스 상태 또는 스트레스성 질환에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.
- [0059] 본 명세서에서 용어 “향료학적으로 허용되는 염”은, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하는 염 중에서도 향료 조성물에 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 그 구체적인 예는 상술한 “화장품학적으로 허용되는 염”의 예를 포함한다.
- [0061] 또한, 본 발명은 네롤 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 스트레스성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0062] 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료될 수 있는 스트레스성 질환은 스트레스성 신경질환, 스트레스성 피부질환, 스트레스성 심혈관 질환 및 스트레스성 감염성 질환으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0063] 스트레스를 쉽게 받는 사람은 그렇지 않은 사람보다 심혈관 질환 발병률이 3배 높은 것으로 보고되고 있으며, 심혈관에 특이적인 병변이 없고 혈중 지질 농도 또는 염증 지표가 정상인 사람도 심리적인 스트레스에 장기간 노출될 경우 심근경색을 일으킬 수 있는데 이를 ‘스트레스성 심근증’이라 한다. 또한 스트레스 호르몬인 코르티솔이 흥선과 임파선에서 생성되는 림프구 수를 감소시켜 면역기능을 약화시키면 바이러스, 박테리아 등 각종 병원체에 쉽게 감염된다.
- [0064] 따라서, 혈장 및 피부를 비롯한 다양한 조직에서의 코르티솔을 현저히 감소시키는 유전자를 발현시키는 본 발명의 조성물은 스트레스가 원인이 되는 심혈관 질환 및 감염성 질환에 대한 효율적인 치료 조성물로 이용될 수 있다.
- [0065] 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설표산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설표산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설표산, 벤젠설표산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0066] 본 명세서에서 용어 “예방”은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병



에 걸릴 가능성이 있는 대상체에서 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미한다.

- [0067] 본 명세서에서 용어 “치료”는 (a) 질환, 질병 또는 증상의 발전의 억제; (b) 질환, 질병 또는 증상의 경감; 또는 (c) 질환, 질병 또는 증상을 제거하는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물을 대상체에 투여하면 스트레스 환경 하에서의 행동지표를 현저히 개선시키고 혈장 코르티코스테론 농도를 유의하게 감소시키며 스트레스 관련 유전자의 발현을 저하시킴으로써 스트레스성 질환의 증상의 발전을 억제하거나, 이를 제거하거나 또는 경감시키는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 그 자체로 이들 질환 치료의 조성물이 될 수도 있고, 혹은 다른 약리 성분과 함께 투여되어 상기 질환에 대한 치료 보조제로 적용될 수도 있다. 이에, 본 명세서에서 용어 “치료” 또는 “치료제”는 “치료 보조” 또는 “치료 보조제”의 의미를 포함한다.
- [0068] 본 명세서에서 용어 “투여” 또는 “투여하다”는 본 발명의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말한다.
- [0069] 본 발명에서 용어 “치료적 유효량”은 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하고자 하는 개체에게 조성물 내의 약리성분이 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 정도로 함유된 조성물의 함량을 의미하며, 이에 “예방적 유효량”을 포함하는 의미이다.
- [0070] 본 명세서에서 용어 “대상체”는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함한다. 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.
- [0071] 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.
- [0072] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 구체적으로는 경구, 정맥, 피하 또는 복강 투여될 수 있다.
- [0073] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 성인 기준으로 0.001-100 mg/kg 범위 내이다.
- [0074] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0076] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.
- [0077] **실시예 1.**
- [0078] 네롤(Nerol) 화합물을 사용하였다.
- [0080] **<시험예>**
- [0081] 세포주 및 배양방법
- [0082] 실험에 사용된 인간 피부 섬유아세포(Human foreskin fibroblast; Hs68)와 인간 신경세포(SH-SY5Y)는 American Type Culture Collection(Manassas, VA, USA)에서 구매하였으며, Dulbecco's Modified Eagle Medium(Gibco, Grand Island, NY, USA) 배지에 10% fetal bovine serum(Gibco)과 1% penicillin/streptomycin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)을 첨가한 배양액을 이용하여 37 °C, 5% CO<sup>2</sup> 조건이 유지되는 인큐베이터에서 배

양되었다.

[0083] 통계 분석

[0084] 모든 실험결과는 평균  $\pm$  표준오차로 표시하였고, SPSS Statistics (version 25.0, Chicago, IL, USA)를 사용하여 독립표본 t-검정(student's t-test)을 실시하여  $p < 0.05$  수준에서 유의성을 검증하였다.

[0086] 시험예 1. 스트레스 완화효과 측정

[0087] 네롤 화합물의 스트레스 완화효과를 확인하기 위해 스트레스 반응을 매개하는 GRE 프로모터의 활성과 그 하위 반응성 유전자(GILZ 및 FKBP5)의 mRNA 발현량을 측정하였다.

[0088] GRE Luciferase 발현 평가

[0089] 스트레스 호르몬인 덱사메타손(Dexamethasone) 처리에 따른 GRE 프로모터의 활성 정도는 dual luciferase 분석을 통해 확인하였다. 인간 피부 섬유아세포(HS68) 또는 인간 신경세포(SH-SY5Y)를  $2.0 \times 10^4$  cells/well의 농도로 12 well plate에 24시간 배양한 후 lipofectamine 3000 reagent(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)를 이용하여 GRE가 포함된 벡터를 HS68 세포와 SH-SY5Y 세포에 형질주입하고 24시간 배양하였다. 이후 기존 배지를 제거하고 phosphate buffered saline (PBS)로 세척한 후 덱사메타손( $1 \mu\text{M}$ ), 덱사메타손( $1 \mu\text{M}$ )에 실시예 1의 화합물( $100 \mu\text{M}$ )을 추가한 혼합물을 각각 배지에 첨가하여 24시간 동안 배양하였다. 이후 세포를 용해시키고 Dual-glo Luciferase assay system(Promega, Madison, WI, USA) 시약을 사용하여 luminometer(BMG LABTECH, Ortenberg, Germany)를 통해 발광신호를 측정하였다.

[0090] Real-Time quantitative PCR (RT-qPCR) 분석

[0091] HS68 세포와 SH-SY5Y 세포를  $1.0 \times 10^5$  cells/well의 농도로 6 well plate에 24시간 배양한 뒤, 덱사메타손( $1 \mu\text{M}$ )과 덱사메타손( $1 \mu\text{M}$ )에 실시예 1의 화합물( $100 \mu\text{M}$ )을 추가한 혼합물을 각각 배지에 첨가하여 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 PBS를 이용하여 세척한 다음 Trizol reagent(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 total RNA를 추출하였다. 분리된 RNA는 cDNA synthesis kit(Takara, Shiga, Japan)를 사용하여  $42^\circ\text{C}$ 에서 2분,  $37^\circ\text{C}$ 에서 15분,  $85^\circ\text{C}$ 에서 5초 동안 반응시켜 cDNA로 합성되었다. cDNA를 주형으로 하여 iQ SYBR green supermix(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)  $10 \mu\text{L}$ 와 각각의 프라이머 세트( $1 \mu\text{M}$ )를 첨가하였고, CFX Connect Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)을 사용하여 Real-Time quantitative PCR(RT-qPCR)을 수행하였다.

[0092] 각각의 프라이머 염기서열은 Genbank에 등록된 유전자 염기서열을 토대로 제작되었다(표 1). PCR은 초기변성( $95^\circ\text{C}$ , 2 min), 변성( $95^\circ\text{C}$ , 30 sec), 결합 및 신장반응( $57^\circ\text{C}$ , 30 sec) 순서로 2 step으로 35 cycle 진행되었다. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)를 사용하여 각 유전자의 정량적 발현 수준을 보정하였다.

표 1

[0093]

유전자	프라이머 서열 (5' → 3')	
GILZ (Glucocorticoid-induced leucine zipper)	F	TCCTGTCTGAGCCCTGAAGAG
	R	AGCCACTTACACCGCAGAAC
FKBP5 (FK506 binding protein 5)	F	AGAGCTTCGAAAAGGCCAAAG
	R	CGCCTGCATGTATTTGCCTC
COL1A1 (collagen type I alpha 1 chain)	F	TTGCTCCCCAGCTGTCTTAT
	R	AGACCACGAGGACCAGAGG
GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)	F	AAATCAAGTGGGGCGATGC
	R	AGGGGGCAGAGATGATGACC

[0095] 도 1A는 인간 피부 섬유아세포(HS68)에 덱사메타손, 덱사메타손과 실시예 1의 혼합물(네롤)을 각각 처리 후 GRE 프로모터의 활성을 나타낸 그래프이며; 도 1B는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 덱사메타손, 덱사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GRE 프로모터의 활성을 나타낸 그래프이고; 도 1C는 인간 피부 섬유아세포(HS68)에 덱사메타손, 덱사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GILZ 및 FKBP5 유전자 발현량을 측정한 그래프이며; 도 1D는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 덱사메타손, 덱사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 GILZ 및

FKBP5 유전자 발현양을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

[0096] 도 1A 내지 도 1B에 도시된 바와 같이, GRE 프로모터 활성은 인간 피부 섬유아세포(HS68)와 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 각각 텍사메타손(DEX; 1  $\mu$ M)을 처리 시 CON군에 비해 유의적으로 증가한 반면, DEX(1  $\mu$ M)과 네롤(실시예 1, 100  $\mu$ M)을 함께 처리하는 경우에는 텍사메타손(DEX) 단독 처리한 경우에 비해 유의하게 감소하는 것을 확인하였다.

[0097] 또한 도 1C 내지 도 1D에 도시된 바와 같이, GILZ 및 FKBP5의 유전자 발현양을 RT-qPCR을 통해 확인한 결과, 인간 피부 섬유아세포(HS68)와 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 각각 텍사메타손(1  $\mu$ M)을 처리 시 GILZ 및 FKBP5 유전자들의 발현양이 CON군에 비해 유의적으로 증가하였고, DEX(1  $\mu$ M)와 네롤(실시예 1, 100  $\mu$ M)을 함께 처리한 경우에는 텍사메타손(DEX) 단독 처리에 비해 유의적으로 GILZ 및 FKBP5 유전자들의 발현양이 감소하는 것을 확인하였다.

## [0099] 시험예 2. 세포독성 측정

[0100] 스트레스가 신경세포에 미치는 영향 및 실시예 1 화합물의 스트레스 완화효과를 알아보기 위하여 Cell Counting Kit-8(CCK-8) assay 법을 바탕으로 cell viability를 측정하였다. 인간 신경세포(SH-SY5Y) 세포를  $3.0 \times 10^3$  cells/well의 농도로 96 well plate에 24시간 배양하였다. 이후 텍사메타손(1  $\mu$ M)과 텍사메타손(1  $\mu$ M)에 실시예 1(100  $\mu$ M)을 추가한 혼합물을 각각의 배지에 첨가하여 48시간 동안 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 CCK-8(Dojindo, Tokyo, Japan)가 포함된 새 배지로 교체한 후, 37  $^{\circ}$ C에서 약 2시간 동안 추가로 배양하고, 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존능의 대표적 지표인 세포 내 탈수소효소(Dehydrogenase)의 환원 정도를 측정하였다.

[0101] 도 2는 인간 신경세포(SH-SY5Y)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 세포 생존율을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

[0102] 도 2에 도시된 바와 같이, 인간 신경세포(SH-SY5Y)의 세포생존능은 CON군에 비해 텍사메타손(DEX) 단독 처리한 경우에서 유의적으로 감소한 반면, DEX(1  $\mu$ M)과 네롤(실시예 1, 100  $\mu$ M)을 함께 처리한 경우에는 텍사메타손(DEX)으로 인해 감소한 세포생존능이 유의적으로 향상되는 것을 확인하였다.

## [0104] 시험예 3. 프로콜라겐 농도 측정

[0105] 프로콜라겐 농도를 측정하기 위하여 피부 섬유아세포(HS68)를 12 well plate에  $2 \times 10^4$  cells/well 씩 분주한 후, 텍사메타손(1  $\mu$ M)과 텍사메타손(1  $\mu$ M)에 실시예 1의 혼합물(100  $\mu$ M)을 추가한 혼합물을 각각 배지에 첨가하였다. 48시간 동안 배양한 후, procollagen type I C-peptide (PIP) ELISA kit(Takara Bio, Japan)을 이용하여 배지로 분비된 프로콜라겐 양을 측정하였다.

[0106] 도 3은 피부 섬유아세포(HS68)에 텍사메타손, 텍사메타손과 실시예 1의 혼합물을 각각 처리 후 프로콜라겐을 측정한 그래프이다. CON은 DMSO(dimethyl sulfoxide)로 처리한 군이다.

[0107] 도 3에 도시된 바와 같이, 텍사메타손(DEX) 단독 처리군은 CON군에 비해 프로콜라겐 양을 유의적으로 감소시켰으며, 텍사메타손(DEX)과 네롤(실시예 1, 100  $\mu$ M)을 함께 처리한 군은 텍사메타손 단독 처리군에 비하여 프로콜라겐 양이 유의적으로 증가한 것을 확인하였다.

[0108]

[0109] 하기에 본 발명의 분말을 함유하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

## [0110] 제제예 1. 산제의 제조

[0111] 실시예 1의 화합물 500 mg

[0112] 유당 100 mg

[0113] 탈크 10 mg

[0114] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

## [0116] 제제예 2. 정제의 제조

[0117]	실시예 1의 화합물	300 mg
[0118]	옥수수전분	100 mg
[0119]	유당	100 mg
[0120]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0121]	상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.	
[0123]	<u>제제예 3. 캡슐제의 제조</u>	
[0124]	실시예 1의 화합물	200 mg
[0125]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0126]	락토오스	14.8 mg
[0127]	마그네슘 스테아레이트	0.2 mg
[0128]	통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.	
[0130]	<u>제제예 4. 주사제의 제조</u>	
[0131]	실시예 1의 화합물	600 mg
[0132]	만니톨	180 mg
[0133]	주사용 멸균 증류수	2974 mg
[0134]	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	26 mg
[0135]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플 당 상기의 성분 함량으로 제조한다.	
[0137]	<u>제제예 5. 액제의 제조</u>	
[0138]	실시예 1의 화합물	4 g
[0139]	이성화당	10 g
[0140]	만니톨	5 g
[0141]	정제수	적량
[0142]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100g으로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0144]	<u>제제예 6. 과립제의 제조</u>	
[0145]	실시예 1의 화합물	1,000 mg
[0146]	비타민 혼합물	적량
[0147]	비타민 A 아세테이트	70 μg
[0148]	비타민 E	1.0 mg
[0149]	비타민 B1	0.13 mg
[0150]	비타민 B2	0.15 mg
[0151]	비타민 B6	0.5 mg
[0152]	비타민 B12	0.2 μg
[0153]	비타민 C	10 mg
[0154]	비오틴	10 μg

[0155]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0156]	엽산	50 $\mu$ g
[0157]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0158]	무기질 혼합물	적량
[0159]	황산제1철	1.75 mg
[0160]	산화아연	0.82 mg
[0161]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0162]	제1인산칼륨	15 mg
[0163]	제2인산칼슘	55 mg
[0164]	구연산칼륨	90 mg
[0165]	탄산칼슘	100 mg
[0166]	염화마그네슘	24.8 mg
[0167]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 과립제에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 과립제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	
[0169]	<u>제제예 7. 기능성 음료의 제조</u>	
[0170]	실시예 1의 화합물	1,000 mg
[0171]	구연산	1,000 mg
[0172]	올리고당	100 g
[0173]	매실농축액	2 g
[0174]	타우린	1 g
[0175]	정제수를 가하여	전체 900 mL
[0176]	통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1 시간 동안 85 ℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 기능성 음료 조성물 제조에 사용한다.	
[0177]	상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.	
[0179]	본 발명을 적용하기에 적합한 화장료 조성물의 제조예를 제시하기로 한다.	
[0180]	<u>제조예 8: 화장수</u>	
[0181]	실시예 1의 화합물을 포함하는 화장료 중 화장수의 제조예는 하기 표 2와 같다.	

**표 2**

[0182]	성분	함량(중량%)
	실시예 1	5.0
	글리세린	6.0
	1,3-부틸렌글라이콜	3.0
	피이지1500	1.0
	알란토인	0.1
	DL-판테놀	0.3
	EDTA-2Na	0.02
	벤조페논-9	0.04
	소듐하이알루로네이트	5.0

에탄올	10.0
폴리소르베이트20	0.2
방부제, 향, 색소	미량
증류수	잔량
합계	100

[0183] 제조예 9: 로션

[0184] 실시예 1의 화합물을 포함하는 화장료 중 로션의 제조예는 하기 표 3과 같다.

표 3

[0185]

성분	함량(중량%)
실시예 1	3.0
프로필렌글리콜	6.0
글리세린	4.0
트리에탄올아민	1.2
토코페릴아세테이트	3.0
유동 파라핀	5.0
스쿠알란	3.0
마카다미너트오일	2.0
폴리소르베이트 60	1.5
소르비탄세스퀴올레이트	1.0
카르복시비닐폴리머	1.0
방부제, 향, 색소	미량
증류수	잔량
합계	100

[0186] 제조예 10: 영양 크림

[0187] 실시예 1의 화합물을 포함하는 화장료 중 영양 크림의 제조예는 하기 표 4와 같다.

표 4

[0188]

성분	함량(중량%)
실시예 1	1.0
친유형 모노스테아린산글리세린	1.5
세테아릴 알코올	1.5
스테아린산	1.0
폴리소르베이트 60	1.5
소르비탄 스테아레이트	0.6
이소스테아릴이소스테아레이트	5.0
스쿠알란	5.0
광물유	35.0
디메치콘	0.5
하이드록시에칠셀룰로오스	0.12
글리세린	6.0
트리에탄올아민	0.7
방부제, 향, 색소	미량
증류수	잔량
합계	100

[0189] 제조예 11: 에센스

[0190] 실시예 1의 화합물을 포함하는 화장료 중 에센스의 제조예는 하기 표 5와 같다.



표 5

[0191]

성분	함량(중량%)
실시예 1	1.5
글리세린	10.0
베타인	5.0
PEG 1500	2.0
알란토인	0.1
DL-판테놀	0.3
EDTA-2Na	0.02
벤조페논-9	0.04
하이드록시에칠셀룰로오스	0.1
소듐하이알루로네이트	8.0
카르복시비닐폴리머	0.2
트리에탄올아민	0.18
옥틸도데칸올	0.3
옥틸도데세스-16	0.4
에탄올	6.0
방부제, 향, 색소	미량
증류수	잔량
합계	100

[0192]

제조예 12: 마스크 팩용 유액

[0193]

실시예 1의 화합물을 포함하는 화장료 중 마스크 팩용 유액의 제조예는 하기 표 6과 같다.

표 6

[0194]

성분	함량(중량%)
실시예 1	1.0
폴리비닐알코올	15.0
셀룰로오스 겔	0.15
글리세린	3.0
PEG 1500	2.0
사이클로텍스트린	0.15
DL-판테놀	0.4
알란토인	0.1
글리시리진산모노암모늄	0.3
니코틴아마이드	0.5
에탄올	6.0
PEG 40 경화 피마자유	0.3
방부제, 향, 색소	미량
증류수	잔량
합계	100

[0196]

본 발명을 적용하기에 적합한 향료 조성물의 제조예를 제시하기로 한다.

[0197]

제조예 8: 선향

표 7

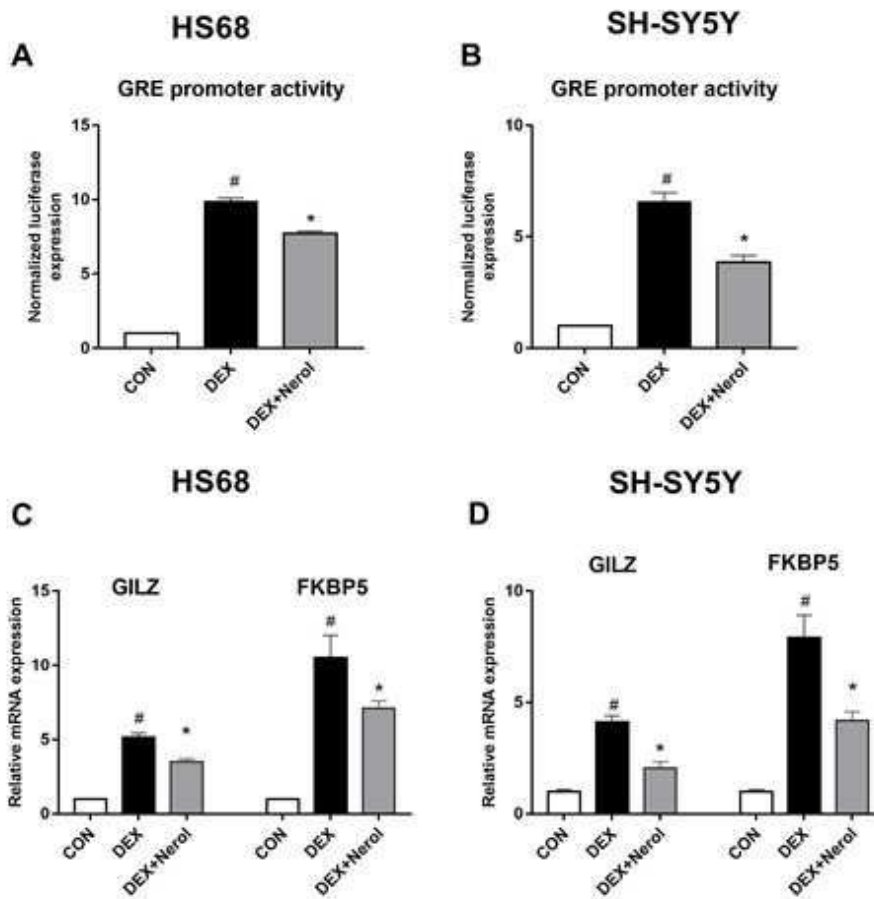
[0198]

성분	함량(중량%)
실시예 1	5.0
황칠	5.0
티크나무	5.0
소나무 목피	5.0
솔방울	5.0
용뇌	5.0

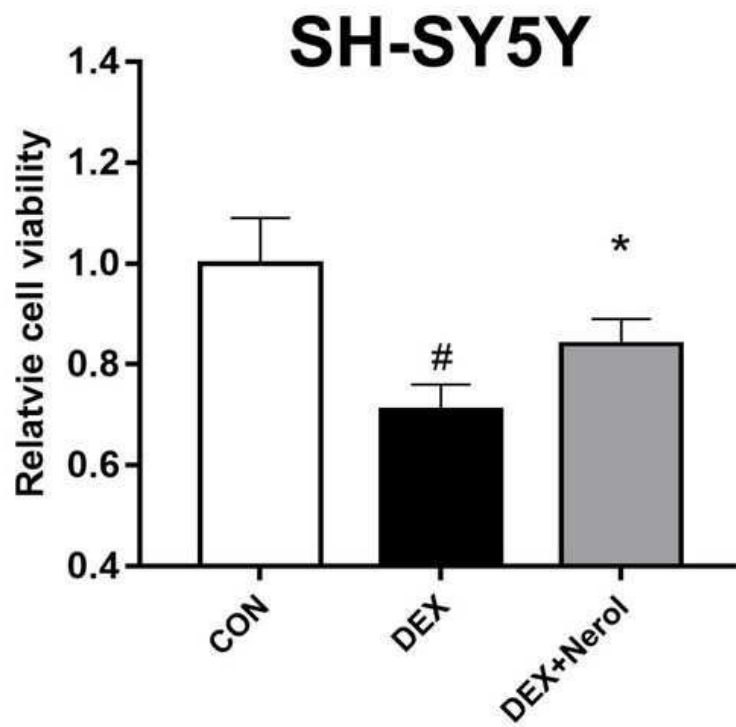
느릅나무	10.0
치차추출물	1.0
증류수	잔량
합계	100

도면

도면1



도면2



도면3

