



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월24일

(11) 등록번호 10-2147591

(24) 등록일자 2020년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/22 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)

A61K 8/37 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01) A61Q 13/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/22 (2013.01)

A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2019-0001355

(22) 출원일자 2019년01월04일

심사청구일자 2019년01월04일

(65) 공개번호 10-2020-0085164

(43) 공개일자 2020년07월14일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020080040356 A

Bioresource Technology, 99(9), 3908-3913, 2008.

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박태선

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

(74) 대리인

특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 4 항

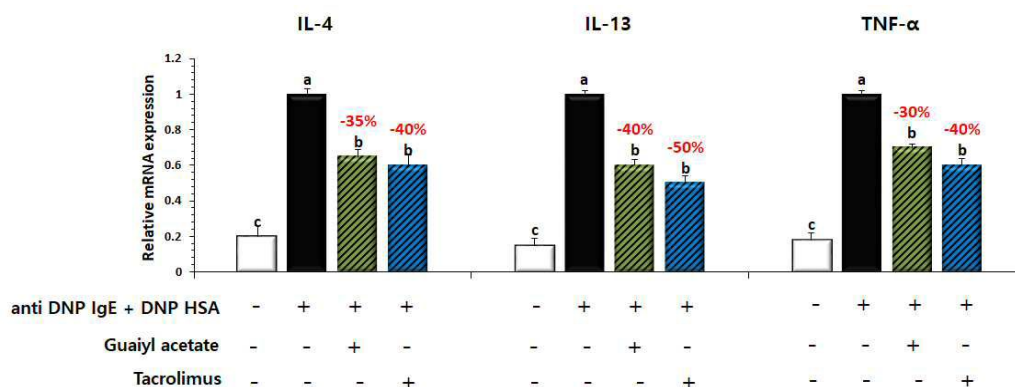
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 구아일아세테이트를 유효성분으로 포함하는 항알러지, 아토피 피부염 개선, 또는 피부 재생용 조성물

(57) 요약

본 발명은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate)를 유효성분으로 포함하는 항알러지, 아토피 피부염 개선, 또는 피부 재생용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 조성물, 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/37 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 37/08 (2018.01)
A61Q 13/00 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/304 (2013.01)
A23V 2200/318 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711071352 (2016R1A2B4016189)
부처명	교육과학기술부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업(핵심)
연구과제명	항비만 파이토케미칼의 약물표적으로 작용하는 후각수용체 규명연구
기 여 율	1/1
주관기관	연세대학교 산학협력단
연구기간	2016.06.01 ~ 2019.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서,

상기 알러지성 질환은 부종, 과민증(anaphylaxis), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 천식(asthma), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증, 곤충 알러지, 식품 알러지 및 약물 알러지로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 유효성분은 IL-4, IL-13, TNF- α , IL-1 β , IL-6 또는 IL-8의 발현을 감소시키는 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물로서,

상기 알러지성 질환은 부종, 과민증(anaphylaxis), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 천식(asthma), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증, 곤충 알러지, 식품 알러지 및 약물 알러지로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 조성물은 기능성 식품 조성물, 화장품 조성물 또는 향료 조성물인 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate)를 유효성분으로 포함하는 항알러지, 아토피 피부염 개선, 또는 피부 재생용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 조성물, 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 아토피란 '이상한, 비정상적인'을 뜻하는 고대그리스어 '아토피아'에서 유래되었다. 1923년 쿡(Cooke)과 코카(Coca)는 알레르기 항원에 대한 특이 면역항체 반응을 유전적으로 야기할 수 있는 경향을 '아토피'라고 처음 부르기 시작하였다. 세계적으로 꾸준히 증가하는 추세로 산업이 발달한 선진국일수록 발병률이 증가하고 있다.
- [0003] 아토피의 발병 원인은 아직까지 정확히 밝혀지지 않았으나 가족력, 식생활의 변화, 알레르기 항원의 침투, 피부 보호막의 이상 등 한 가지 요인에 국한되지 않고 여러 인자들이 함께 작용하여 발병한다. 주로 유·소아기에 발병하며 성인기에 지속되거나 시작 될 수도 있다. 아토피의 전형적인 증상은 손, 두피, 얼굴, 목, 팔꿈치 등에 나타나나 시기별로 나타나는 양상에 차이가 있다. 유아기의 증상은 피부가 거칠어지고 건조해지며 팔다리의 바깥쪽으로 피부염이 생기며, 뺨이나 이마 등에 흔히 나타나고 손으로 긁고 나면 진물이나 딱지가 앉게 된다. 소아기의 경우는 얼굴보다는 주로 팔과 다리와 목 등의 접히는 부위에 주로 나타나고 피부가 건조해진다. 사춘기 및 성인기에는 얼굴이나 손과 같은 부위의 피부가 두껍게 변하는 증상이 나타난다.
- [0004] 아토피 약물 치료제로는 국소 스테로이드, 국소 면역조절제, 전신 스테로이드, 전신 면역억제제, 항히스타민제가 사용된다. 국소 스테로이드제는 아토피 증상이 중증인 경우 사용하며 세균이나 바이러스 감염을 관리하는 것으로 가장 기본적인 방법이다. 그러나 스테로이드제는 1950년에 도입되어 수 년 동안 사용되어 왔지만 사용횟수와 농도, 기간 등에 따른 피부의 안전성과 내성의 문제점으로 인해 장기간의 사용이 제한되고 있다. 또한 피부의 위축(skin, atrophy), 모세혈관 확장증(telangiectasia), 스테로이드성 여드름(steroid acne) 등의 피부 부작용뿐만 아니라 HPA(hypothalamic-pituitary-adrenal)억제, 쿠싱증후군(Cushing's syndrome)과 같은 잠재적인 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 사용 시 충분한 주의가 필요하다.
- [0005] 국소 면역조절제 타크로리무스(tacrolimus), 피메크로리무스(pimecrolimus)는 기존의 국소 스테로이드제와 달리 장기간 사용 시에도 비교적 부작용의 가능성이 작으므로 병변 재발의 예방 목적으로 장기간에 걸쳐서 사용할 수 있다고 알려져 있어 경증의 아토피 치료와 유지 요법으로 사용하기에 적절하다. 그러나 타크로리무스는 신장기능 저하, 손떨림, 탈모 등의 부작용이 나타날 수 있으며, 피메크로리무스는 여드름, 화끈거림 뿐만 아니라 피부암, 림프종과 같은 심각한 부작용도 나타날 수 있다. 스테로이드제는 급성기의 악화 시에, 국소 면역조절제는 경증의 아토피 치료와 유지 요법으로 사용하기에 적절하나 아직까지 부작용에 대한 안전성은 확보되지 않아 대체가능한 보완제품의 필요성이 절실한 실정이다.
- [0006] 이에 본 출원인은 부작용이 적은 아토피 피부염 증상을 완화시키는 데 효과가 있는 소재를 개발하기 위해 노력한 결과, 구아일아세테이트(Guaiyl acetate)가 아토피 증상을 완화하고, 염증 반응을 개선시킨다는 점을 확인하고, 항알러지, 상처치유 효과가 있다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2018-0128602호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 구아일아세테이트 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 의약품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위한 것으로, 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0014] 본 발명의 일 양상에 따르면, 상기 알러지성 질환은 부종, 과민증(anaphylaxis), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 천식(asthma), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증, 곤충 알러지, 식품 알러지 및 약품 알러지로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0015] 본 발명의 일 양상에 따르면, 상기 유효성분은 IL-4(Interleukin-4), IL-13, TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β , IL-6 또는 IL-8의 발현을 감소시킴으로써 항알러지 효과, 아토피 피부염의 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.
- [0016] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 조성물은 건강기능식품 조성물, 화장품 조성물 또는 향료 조성물일 수 있다.
- [0018] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 의약품 조성물을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 화장품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0021] 본 발명의 구아일아세테이트를 유효성분으로 포함하는 조성물은 알러지 반응으로 인한 아토피 피부염의 개선 효과가 있으며, 염증 반응을 감소시킴으로써 다양한 알러지성 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 피부 재생 효과가 있어, 창상 치유용 의약품 또는 피부 재생용 기능성 화장품 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 구아일아세테이트를 처리한 비만세포에서 염증성 사이토카인 관련 분자들(IL-4, IL-13 및 TNF- α)의 발현변화를 나타내는 그래프이다(각 값은 3 개의 독립적 웰로부터 수득한 3 회의 평균 \pm SEM 임; 막대 위의 글자는 $P < 0.05$ 에서 통계적 유의적 차이를 나타낸 것임).

도 2는 구아일아세테이트를 처리한 각질형성세포에서 염증성 사이토카인 관련 분자들(IL-1 β , IL-6 및 IL-8)의 발현변화를 나타내는 그래프이다(각 값은 3 개의 독립적 웰로부터 수득한 3 회의 평균 \pm SEM 임; 막대 위의 글

자는 $P < 0.05$ 에서 통계적 유의적 차이를 나타낸 것임).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명자들은 구아일아세테이트가 아토피 증상을 완화시키며, 세포의 면역반응으로 인해 분비되는 염증성 사이토카인인 IL-4, IL-13, TNF- α , IL-1 β , IL-6 또는 IL-8의 발현을 유의적으로 감소시키는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

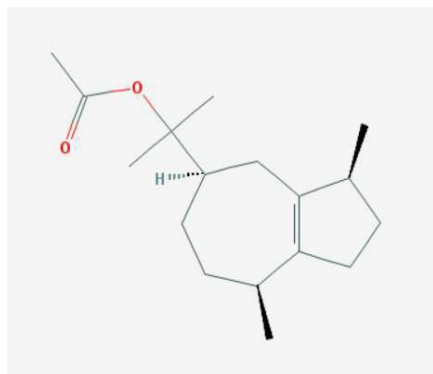
[0025] 본 발명은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0026] 구체적으로 상기 구아일아세테이트(Guaiyl acetate)의 분자식은 $C_{17}H_{28}O_2$ 로 분자 구조는 하기 [화학식 1]과 같으며, 분자량은 264.40 g/mol이다. 구아일아세테이트는 Guaicwood acetate, Guaiol acetate 등의 이명으로도 불리운다. 구아일아세테이트는 황색의 점성을 가진 액체성분이고 끓는점은 333.7 $^{\circ}C$ 이다.

[0027] 구아일아세테이트는 Guaiacwood(과이어목), Basil(바질) 등에 주로 함유되어 있는 성분이다. 구아일아세테이트는 European Chemicals Agency(ECHA), Food and Drug Association(FDA)에 착향료 및 식품첨가물로 안전하다고 승인되어 있다.

[0028] 구아일아세테이트의 생리활성에 관해서는 보고된 바 없다.

[0029] [화학식 1]



[0030]

[0031] 본 발명의 구아일아세테이트는 상기 구아일아세테이트와 동일한 효능을 갖는 범위 내에서 구아일아세테이트 수화물, 구아일아세테이트 유도체 등을 포함할 수 있고, 이의 용매 화합물이나 입체 이성질체 또한 포함할 수 있다.

[0032] 상기 구아일아세테이트의 수득방법은 특별히 한정되지 않으며, 상기 구아일아세테이트를 함유하고 있는 식물로부터 분리하거나, 공지된 제법을 사용하여 화학적으로 합성하거나, 시판되는 것을 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명에서, 용어 "화장품학적으로 허용 가능한 염", "식품학적으로 허용 가능한 염", "약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "이의 염"은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염일 수 있다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올 (예를 들어, 글리콜 모노메틸 에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[0034] 상기 유리산으로는 무기산 또는 유기산을 사용할 수 있다. 상기 무기산의 비제한적인 예로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다. 상기 유기산의 비제한적인 예로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산 (fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산(galacturonic acid), 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산 (glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로아이오딕산 등을 사용할 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나

2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

- [0035] 또한, 상기 구아일아세테이트는 염기를 사용하여 화합물학적으로 또는 식품학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 상기 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 바람직하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염 (예를 들어, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0036] 상기 구아일아세테이트의 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 구아일아세테이트의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 모두 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 구아일아세테이트의 염으로는 하이드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 화합물학적으로 허용 가능한 염으로는 하드로브로마이드, 황산, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트 (토실레이트)염 등을 들 수 있으며 당업계에서 알려진 염의 제조 방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [0037] 본 발명에서 "알러지성 질환"이란 외부 항원에 대한 신체 내 면역 반응이 과도하게 나타나는 알러지(allergy) 반응에 의해 발병하는 질환을 의미하는 것으로서, 구체적으로 부종, 과민증(anaphylaxis), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 천식(asthma), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 접촉성 피부염, 두드러기, 소양증, 곤충 알러지, 식품 알러지 및 약물 알러지로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 질환일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0038] 본 발명에서 "아토피 피부염"은 알러지성 질환 중의 하나로서 가려움증, 피부 건조, 피부 두께 증가, 특징적인 습진과 같은 증상을 동반하는 피부 질환이다.
- [0039] 본 발명에 따른 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 구아일아세테이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것이라면 그 함량을 특별히 제한하지는 않으나, 바람직하게 상기 구아일아세테이트의 용량은 0.1 μM 내지 1000 μM 의 농도로 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 이때, 구아일아세테이트가 상기 농도 범위 미만인 경우, 바람직한 예방 또는 치료 효과를 발휘하기 어려운 문제점이 있고, 구아일아세테이트가 상기 농도 범위를 초과하는 경우, 세포독성을 포함한 독성의 우려사항이 있을 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구제 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화되어 사용할 수 있고, 제형화를 위하여 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다.
- [0041] 상기 담체 또는, 부형제 또는 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한 다양한 화합물 혹은 혼합물을 들 수 있다.
- [0042] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0043] 경구 투여를 위한 고형제제는 상기 구아일아세테이트에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 제조할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다.
- [0044] 경구를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용하는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0045] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용성제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤젤라틴 등을 사용할 수 있다.
- [0046] 본 발명에 따른 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자

의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서는 1일 0.0001 내지 2,000 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 2,000 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어서 투여할 수도 있다. 다만, 상기 투여량에 의해서 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

- [0047] 본 발명에 따른 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유 동물에 다양한 경로로 투여할 수 있다. 투여의 모든 방식은 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해서 투여할 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 유효성분을 포함하는 조성물은 면역 반응으로 인해 과도하게 분비되는 IL-4, IL-13, TNF- α , IL-1 β , IL-6 또는 IL-8의 발현을 감소시킴으로써 알러지 질환 또는 아토피 피부염 증상을 개선하고 예방할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 일 실시예에서는, 구아일아세테이트 처리 결과, 세포의 면역반응으로 분비되는 염증성 사이토카인인 IL-4, IL-13, TNF- α , IL-1 β , IL-6 및 IL-8의 발현이 현저히 감소한 것을 확인함으로써 구아일아세테이트가 과도한 면역 반응을 억제하고 염증을 치료할 수 있음을 할 수 있었다(도 1, 도 2).
- [0050] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물을 제공한다.
- [0051] 상기 구아일아세테이트의 구체적인 내용은 전술한 바와 같다.
- [0052] 본 발명의 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 조성물은 건강기능식품 조성물, 화장품 조성물 또는 향료 조성물일 수 있다.
- [0053] 본 발명에서 용어 "건강기능식품"은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 '기능성'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품 조성물은 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 항알러지 효과 또는 아토피 피부염 증상 완화 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.
- [0054] 본 발명에 따른 알러지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 건강기능식품에 있어서, 상기 구아일아세테이트를 건강기능식품의 첨가물로 사용하는 경우 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적합하게 결정할 수 있다.
- [0055] 건강기능식품의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.
- [0056] 상기 식품의 종류에는 특별히 제한은 없고, 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함할 수 있다.
- [0057] 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 상기 구아일아세테이트는 원료 100 중량부에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가할 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 또한 본 발명은 천연물로부터의 분획물을 이용하는 점에서 안전성 면에서 문제가 없으므로 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다.
- [0058] 본 발명에 따른 기능성식품 중 음료는 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스, 같은 디사카라이드 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르트암과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명에 따른 음료 100 mL당 약 0.01 ~ 0.04

g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g일 수 있다.

- [0059] 상기 외에 본 발명에 따른 알려지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제를 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 알려지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 제한되지 않으나 본 발명의 기능성식품 100 중량부 대비 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0060] 본 발명에서 사용되는 용어, "화장료 조성물"은 상기 화합물을 포함하는 조성물로서 그 제형은 어떠한 형태라도 가능하다. 이러한 제형의 예를 들면 상기 조성물을 이용하여 제조된 화장료는 영양크림, 아이크림, 마사지크림, 클렌징 크림과 같은 크림류, 팩류, 영양로션과 같은 로션류, 에센스류, 유연화장수, 영양화장수와 같은 화장수류, 파우더류, 파운데이션류 및 메이크업 베이스류 등이고, 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 이러한 제형 중 어떠한 형태로도 제조되어 상용화될 수 있으며, 상기 예들에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명에 따른 화장료 조성물에는 통상의 화장료 제조 방법으로 제형화할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 화장료는 스킨로션, 스킨 소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지 크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 에센스, 팩, 마스크팩, 마스크시트, 비누, 샴푸, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션, 바디클렌저, 유액, 프레스파우더, 루스파우더 및 아이섀도로 구성된 그룹에서 선택된 어느 하나의 제형을 가지는 것일 수 있다.
- [0061] 본 발명의 화장료 조성물은 구아일아세테이트 또는 이의 염에 더하여 부형제, 담체 등 기타 첨가제를 포함할 수 있으며, 일반 피부 화장료에 배합되는 보통의 성분을 필요한 만큼 적용 배합하는 것이 가능하다.
- [0062] 구체적으로, 본 발명의 화장료 조성물은 경피 침투 강화제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어, 경피 침투 강화제란 피부의 혈관세포 내로 원하는 성분이 높은 흡수율로 침투할 수 있게 해주는 조성물이다. 바람직하게는 레시틴 화장품에 사용되는 다른 인지질 성분, 리포솜 성분 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.
- [0063] 또한, 유상 성분으로서 주로 사용될 수 있는 오일로는 식물성 오일, 광물성 오일, 실리콘유 및 합성유 중에서 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다. 보다 구체적으로, 미네랄오일, 사이크로메치콘, 스쿠알란, 옥틸도데실 미리스테이트, 올리브오일, 비티스 비니페라 씨드 오일, 마카다미아너트오일, 글리세릴옥타노에이트, 캐스터오일, 에칠헥실 이소노나노에이트, 디메치콘, 사이크로펜타실록산 및 설피라워씨드 오일 등을 사용할 수 있다.
- [0064] 또한, 유화 능력을 보강하기 위하여 계면활성제, 고급 알콜 등을 0.1 내지 5 중량% 첨가할 수 있다. 이러한 계면 활성제로는 비이온 계면활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제, 인지질 등과 같은 통상적인 계면활성제를 사용할 수 있으며, 구체적으로, 소르비탄세스퀴놀리에이트, 폴리솔베이트 60, 글리세릴 스테아레이트, 친유형 글리세릴스테아레이트, 소르비탄올리에이트, 소르비탄 스테아레이트, 디이에이-세틸포스페이트, 소르비탄스테아레이트/ 슈크로스코코에이트, 글리세릴스테아레이트/폴리에틸렌글라이콜-100 스테아레이트, 세타아레스-6 올리에이트, 아라키딜알코올/베헤닐알코올/아라키딜 글루코사이드, 폴리프로필렌글라이콜-26-부테스-26/폴리에틸렌글라이콜-40 하이드로제네이티드 캐스터오일 등을 사용할 수 있다. 고급 알콜로는 탄소수가 12 내지 20인 알코올, 예컨대 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 옥틸도데칸올, 이소스테아릴 알코올 등을 단독으로 또는 1종 이상 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0065] 수상 성분은 수상의 점도 또는 경도를 조절하기 위하여 카보머, 잔탄검, 벤토나이트, 마그네슘알루미늄실리케이트, 셀룰로오스검, 텍스트린 팔미테이트 등과 같은 1종 이상의 점증제를 0.001 내지 5 중량% 더 첨가할 수 있다.
- [0066] 또한, 본 발명의 화장료 조성물에는 필요에 따라 고급 지방산, 비타민 등의 약효 성분과 자외선 차단제, 산화방지제(부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리스르빈산, 토코페릴아세테이트, 부틸레이티드하이드록시톨루엔 등), 방부제(메칠파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 페녹시에탄올, 이미다졸리디닐우레아, 클로르페네신 등), 착색제, pH 조절제(트리에탄올아민, 씨트릭에씨드, 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등), 보습제(글리세린, 솔비톨, 프로필렌 글라이콜, 부틸렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 디글리세린, 베타인, 글리세레스-26, 메칠글루세스-20 등), 윤활제 등의 성분을 더 첨가할 수 있다.

- [0067] 또한, 본 발명의 향료 조성물은 피부에 필수 영양소를 보조적으로 제공할 수 있는 물질을 추가로 포함하는데, 바람직하게는 천연향, 화장품향, 또는 한약재가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 보조제를 함유할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 향료 조성물에서 구아일아세테이트 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염의 유효 함량은 특별히 제한되지 않으며, 조성물 전체 중량에 대하여 0.0001 내지 20 중량%로 포함되는 것일 수 있다. 향료 내에 0.0001 중량% 미만의 구아일아세테이트 또는 이의 염은 그 용량이 소량이어서 주름 개선 효과가 없을 수 있으며, 20 중량% 이상의 구아일아세테이트 또는 이의 염은 기존에 알려진 독성을 나타낼 수 있다.
- [0069] 본 발명의 용어 "향료 조성물"은 향수, 화장품, 입욕제 등의 피부 외용 기재나 식품, 의약품 등에 배합될 수 있고, 배합량은 당업계에 통상적인 기술에 따라, 목적하는 효과를 이루기 위해 적절하게 선택하여 배합할 수 있다.
- [0070] 본 발명의 향료 조성물의 제형은 특별하게 제한되지 않지만, 분말, 과립, 액상 스프레이, 고형 및 젤 타입의 제형 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0071] 상기 향료 조성물은 향수를 포함하는 화장용품, 목욕비누를 포함하는 비누세정용품, 유리 크리너를 포함하는 실내청소용품, 자동차용 방향제를 포함하는 방향용품, 허브타입 입욕제를 포함하는 목욕용품, 문구류를 포함하는 향기상품, 오피스용 방향제를 포함하는 환경용품 또는 합성수지를 포함하는 공업용품을 제조하는데 사용할 수 있다.
- [0072] 본 발명의 향료 조성물은 향료 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 그 유효성분인 구아일아세테이트를, 본 발명의 향료 조성물이 구체화되는 제품 형태에 따라 0.00001 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.00001 중량% 내지 1.0 중량%, 더 바람직하게는 0.00001 중량% 내지 0.5 중량%의 범위로 함유할 수 있다.
- [0073] 상기에서 향료 조성물이 구체화되는 제품 형태는 비누, 화장품, 입욕제, 아로마 오일 등을 포함하며, 구체적으로 바디 로션, 샴푸, 헤어 린스, 헤어 컨디셔너, 헤어 트리트먼트, 발한 억제제, 스킨 로션, 스킨 크림, 방취제, 향수(스프레이제 또는 훈증제), 립스틱, 립크림, 입욕제 등을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0074] 이들 제품은 혈행 촉진제, 소염제, 보습제, 수렴제, 무기 염, 유기 염, 오일성 성분, 계면활성제, 생약류, 색소, 향료, 황, 탕화(sinter deposit), 살균제 등과 같은 각종 부가제를 함유할 수 있다.
- [0075] 특히 본 발명의 향료 조성물은 메이크업 제품, 스킨 로션, 스킨 크림 등의 화장품 제형의 피부 외용제로 사용되는 경우가 일반적일 것인데, 이 경우에는 이들 화장품 제형에 통상적으로 사용되는 성분들을 함유할 수 있다.
- [0076] 특히 본 발명의 향료 조성물은 그 유효성분인 구아일아세테이트가 아토피 피부염 개선 활성을 가진다는 점에서 입욕제에 혼입되어 사용되는 것이 바람직하나. 이 경우 유효성분은 입욕제 총 중량을 기준으로 할 때 바람직하게는 0.00001 중량% 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.0001 내지 0.1 중량%의 범위로 포함될 수 있다. 본 발명의 향료 조성물이 입욕제에 혼입되어 사용되는 경우 그 입욕제는 목욕물에 0.015 내지 15 ppm의 농도로 첨가되어 사용될 수 있다.
- [0077] 입욕제는 본 발명의 향료 조성물의 유효성분 이외에 무기 염, 유기산, 오일성 성분 등을 함유할 수 있다.
- [0078] 무기염으로서 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 붕사, 황산나트륨, 황화나트륨, 세스퀴탄산나트륨, 질산나트륨, 티오황산나트륨, 폴리인산나트륨, 인산나트륨, 산화칼슘, 산화마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 염화칼륨, 황화칼륨 등을 예시할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다. 이들 무기 염은 입욕제 총 중량을 기준으로 5 중량% 이상, 바람직하게는 10 중량% 이상으로 입욕제에 첨가될 수 있다.
- [0079] 유기산으로서 석신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산 등을 예시할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상의 혼합물로 사용될 수 있다. 이들 유기산은 입욕제 총 중량을 기준으로 할 때 0.1 내지 50 중량%의 범위로 입욕제에 첨가될 수 있다.
- [0080] 오일성 성분으로서 왁스, 탄화수소, 고급 지방산, 고급 알콜, 에스테르, 실리콘 오일 등을 들 수 있다.
- [0081] 입욕제는 또한 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 기타 성분들을 추가로 함유할 수 있다. 이러한 성분들로서는 붕산, 메타규산, 규산 무수물과 같은 무기산; 회향풀, 은행, 생강, 감귤 껍질, 쥐오줌풀 뿌리, 박하, 인삼, 귀리 등의 생약재 분말; 콜타르 염료, 클로로필, 리보플라빈, 사프플라워, 안트라퀴논과 같은 인체에 무해한 것으로 확인된 천연 색소; 비타민 A, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E 등의 비타민류; 황, 운모 분말, 백토

분말, 황토 분말, 쌀겨 탄화물, 살균제, 방부제 등을 들 수 있다.

[0082] 이러한 입욕제는 과립, 정제, 액제, 산제 등의 임의의 성상으로 제조될 수 있다.

[0083] 또한, 본 발명은 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 상처 치유 또는 피부 재생 촉진용 약학적 조성물, 의약품 조성물 및 화장품 조성물을 제공한다.

[0084] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0085] **실시예 : 비만세포 및 각질형성세포에 구아일아세테이트(Guaiyl acetate) 처리 후 염증 관련 사이토카인의 분비 및 발현 평가**

[0086] 1-1. 실험방법

[0087] 1) 비만세포 세포배양

[0088] 비만세포(rat basophilic leukemia cell line, RBL-2H3)는 ATCC사(Manassas, VA, USA)로부터 구매하여 사용하였다. 10% heat-inactivated FBS(feta bovine serum)(Gibco BRL, USA)과 1% 페니실린(penicillin) 및 스트렙토마이신(streptomycin; Gibco BRL, USA)을 포함한 DMEM(Dulbecco modified eagle medium)(Gibco BRL, USA) 배양액에서 세포를 배양하였다. 세포는 37℃, 5% CO₂ 조건하에서 배양하여 실험하였다. 비만세포를 10% FBS를 포함한 DMEM에 현탁시킨 후 6 웰 플레이트(well plate; Corning, USA)에 1×10⁶ cells/ml의 세포수가 되도록 분주하였다.

[0089] 그 후 anti DNP(dinitrophenyl)-IgE(30 ng/ml)로 감작하고 37℃, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 동안 배양하였다. PBS(phosphate buffered saline)로 2회 세척한 다음 DNP-HSA(dinitrophenylated human serum albumin; 10 μg/ml)를 4시간 동안 처리하여 면역반응을 유도하였다. 또한 구아일아세테이트(Guaiyl acetate)에 의한 아토피 개선효능을 평가하기 위해 anti DNP(dinitrophenyl)-IgE를 처리하여 24시간 배양한 비만세포에 구아일아세테이트 100 μM를 처리하여 1시간 동안 배양한 다음 DNP-HSA로 면역반응을 유도하였다. 정상세포의 경우 구아일아세테이트 처리세포와 동일한 조건에서 구아일아세테이트 대신 DMSO로, 양성대조세포의 경우 구아일아세테이트 대신 타크로리무스(Tacrolimus) 10 μM로 처리하여 1시간 동안 배양한 후 DNP-HSA로 면역반응을 유도하였다.

[0090] 2) 각질형성세포 세포배양

[0091] 각질형성세포(human keratinocyte cell line, HaCaT)는 ATCC사(Manassas, VA, USA)로부터 구매하여 사용하였다. 세포의 배양을 위하여 10% FBS(fetal bovine serum)와 항생제가 들어있는 DMEM 배양액을 사용하였다. 배양 용기는 75T-플라스크(flask)와 6 웰 플레이트를 사용하였으며 5% CO₂ 가 공급되는 37℃ 배양기에서 배양하였다. 배양액은 3~4일마다 교환해 주며 세포가 과다하게 증식되었을 때는 계대배양 하였다. 분주된 HaCaT 세포(5×10⁵/well)를 24시간 배양한 후 PBS로 세척하였다. 각질형성세포에 면역반응을 유도하기 위해 FBS를 넣지 않은 DMEM 배지에 TNF-α(tumor necrosis factor-α)(10 ng/ml) 및 IFN-γ(interferon gamma)(10 ng/ml)를 함께 처리하여 24 시간동안 배양하였다. 이때 구아일아세테이트에 의한 면역반응 개선효능을 평가하기 위해 구아일아세테이트 100 μM을 동시에 처리하였으며, 정상세포의 경우 구아일아세테이트 대신 DMSO를, 양성대조세포의 경우 구아일아세테이트 대신 타크로리무스 10 μM를 면역반응 유도물질과 동시에 처리하고 24시간 동안 배양하였다.

[0092] 3) 트리졸 방법(Trizol method)을 이용한 RNA 분리 및 real-time PCR (quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction)

[0093] 면역반응을 유도한 비만세포의 상층액을 제거한 후 1 ml의 트리졸을 넣고 2분간 방치한 후 클로로포름(chloroform)을 넣고 10초간 볼텍싱(vortexing)하고 5,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상층액을 취하여 동량의 이소프로판올(isopropanol)을 혼합하여 흔들어 주었다. 13,000 rpm에서 25분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 펠릿(pellet)은 DEPC(diethyl pyrocarbonate)-DW 20 μl에 녹여 -20℃에 보관하였다가 실험에 사용하였다. RT-PCR은 one-step RT-PCR PreMixkit(iNtRON Biotechnology, Korea)를 사용하여 45℃에서 30분, 94℃에서 5분간 반응시킨 후 94℃에서 30초간 변성(denaturation)시키고, 55℃에서 30초간 어닐링(annealing)시킨 다음, 72℃에서 1분간 신장(extension)시키는 사이클(cycle)을 32회 반복한 뒤, 마지막 신장(extension)은 72℃에서

5분간 수행하고 PiQ SYBR green supermix (Bio-Rad)와 CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)을 사용하여 정량적 PCR을 수행하였으며, 이때 사용된 프라이머 서열(primer sequence)은 [표 1]에 제시된 바와 같다.

표 1

RT-PCR에 사용된 프라이머 서열

Gene description	Primers	Sequences (5'→3')	Annealing temperature (℃)	PCR product (bp)
IL-4	F	CAGGGTGCTTCGCAAATTTTAC	55	104
	R	ACCGAGAACCCAGACTTGTT		
IL-13	F	GGTGGCCTCACCTCCCAAG	60	234
	R	GATGACACTGCAGTTGGAGATGCTG		
TNF- α	F	CAGCCGATTTGCCACTTCATA	60	168
	R	TCCTTAGGGCAAGGGCTCTT		
IL-1β	F	TTACAGTGGCAATGAGGATGA	57	250
	R	TGTAGTGGTGGTCGGAGATT		
IL-6	F	CCTGAGAAAGGAGACATGTAACAAGA	58	460
	R	TGGAAGGTTCAGGTTGTTTCTG		
IL-8	F	CTGGCCGTGGCTCTCTTG	65	292
	R	TTAGCACTCCTTGGCAAACTG		
β-actin	F	ACCGTGAAAAGATGACCCAG	60	619
	R	TGTCAGCTGTGGTGGTGAAG		

1-2. 실험결과

1) 비만세포에서의 염증성 사이토카인 생성 변화

anti DNP(dinitrophenyl)-IgE로 감작하고 DNP-HSA로 면역반응을 유도한 대조세포에서는 정상 비만세포에 비해 염증성 사이토카인인 IL-4, IL-13 및 TNF-α의 발현이 유의적으로 증가하였다. 한편, anti DNP(dinitrophenyl)-IgE 및 DNP-HSA에 의한 면역반응을 유도하면서 구아일아세테이트 또는 타크로리무스를 처리한 결과, 면역반응으로 인해 증가된 염증성 사이토카인(IL-4, IL-13 및 TNF-α)의 발현이 모두 유의하게 감소되었다(도 1).

2) 각질형성세포에서의 염증성 사이토카인 생성 변화

TNF-α 및 IFN-γ로 면역반응을 유도시킨 대조세포에서는 정상 각질형성세포에 비해 염증성 사이토카인인 IL-1β, IL-6 및 IL-8의 발현이 유의적으로 증가하였다. 한편, TNF-α 및 IFN-γ과 함께 구아일아세테이트 또는 타크로리무스를 함께 각질형성세포에 처리한 결과, 면역반응으로 인해 증가된 염증성 사이토카인(IL-1β, IL-6 및 IL-8)의 발현이 모두 유의하게 감소되었다(도 2).

이하, 본 발명에 따른 상기 구아일아세테이트를 유효성분으로 함유하는 의약품, 식품 또는 화장품의 제조예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다. 상기 알려지성 질환 또는 아토피 피부염의 예방 및 치료(또는 예방 및 개선 효과)가 우수한 성분을 가지고 하기와 같은 조성성분 및 조성비에 따라 제조예 1 내지 3의 의약품, 식품 또는 화장료 조성물을 통상적인 방법에 따라서 제조하였다.

[제조예 1] 약학적 조성물의 제조

<1-1> 산제의 제조

구아일아세테이트 20 mg

유당수화물 100 mg

탈크 10 mg

상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0107]	<1-2> 정제의 제조
[0108]	구아일아세테이트 10 mg
[0109]	옥수수전분 100 mg
[0110]	유당수화물 100 mg
[0111]	스테아르산마그네슘 2 mg
[0112]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
[0113]	<1-3> 캡셀제의 제조
[0114]	구아일아세테이트 10 mg
[0115]	미결정 셀룰로오스 3 mg
[0116]	유당수화물 14.8 mg
[0117]	스테아르산마그네슘 0.2 mg
[0118]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡셀제의 제조방법에 따라서 젤라틴캡슐에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.
[0119]	<1-4> 주사제의 제조
[0120]	구아일아세테이트 10 mg
[0121]	만니톨 180 mg
[0122]	주사용 멸균 증류수 2974 mg
[0123]	인산일수소나트륨 26 mg
[0124]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1앰플당(2mL) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.
[0125]	<1-5> 액제의 제조
[0126]	구아일아세테이트 10 mg
[0127]	이성화당 10 mg
[0128]	만니톨 5 mg
[0129]	정제수 적량
[0130]	레몬향 적량
[0131]	상기의 성분을 통상의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 정제수를 가하여 전체 100mL로 조절한 후 멸균시켜 갈색병에 충전하여 액제를 제조한다.
[0132]	[제조예 2] 건강식품의 제조
[0133]	<2-1> 건강보조식품의 제조
[0134]	구아일아세테이트 10 mg
[0135]	비타민 혼합물 적량
[0136]	비타민 A 아세테이트 70 μ g
[0137]	비타민 E 1.0 mg
[0138]	비타민 B ₁ 0.13 mg
[0139]	비타민 B ₂ 0.15 mg
[0140]	비타민 B ₆ 0.5 mg

- [0141] 비타민 B₁₂ 0.2 μ g
- [0142] 비타민 C 10 mg
- [0143] 비오틴 10 μ g
- [0144] 니코틴산아미드 1.7 mg
- [0145] 엽산 50 μ g
- [0146] 판토텐산 칼슘 0.5 mg
- [0147] 무기질 혼합물 적량
- [0148] 황산제1철 1.75 mg
- [0149] 산화아연 0.82 mg
- [0150] 탄산마그네슘 25.3 mg
- [0151] 제1인산칼륨 15 mg
- [0152] 제2인산칼슘 55 mg
- [0153] 구연산칼륨 30 mg
- [0154] 탄산칼슘 100 mg
- [0155] 염화마그네슘 24.8 mg
- [0156] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.
- [0157] <2-2> 건강음료의 제조
- [0158] 구아일아세테이트 10 mg
- [0159] 비타민 C 15 g
- [0160] 비타민 E(분말) 100 g
- [0161] 젖산철 19.75 g
- [0162] 산화아연 3.5 g
- [0163] 니코틴산아미드 3.5 g
- [0164] 비타민 A 0.2 g
- [0165] 비타민 B1 0.25 g
- [0166] 비타민 B2 0.3 g
- [0167] 정제수 정량
- [0168] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.
- [0169] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [0170] [제조예 3] 화장료 조성물의 제조
- [0171] 하기에 본 발명의 추출물을 함유하는 화장료 조성물의 제조예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

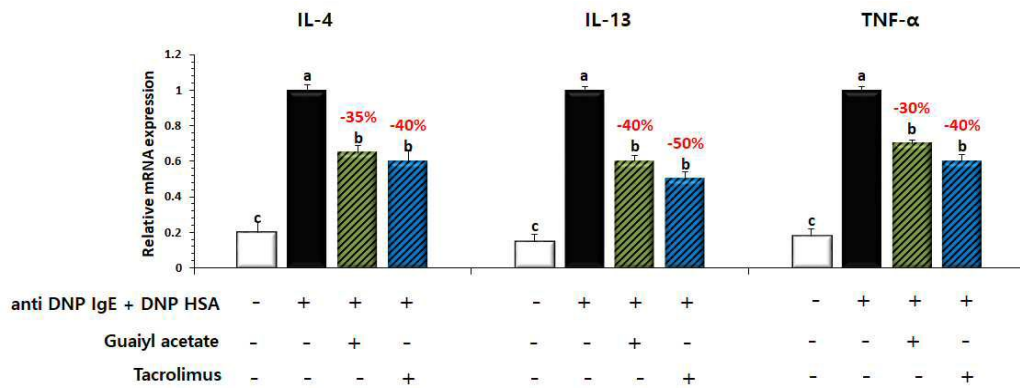
[0172]	
[0173]	<3-1> 영양화장수(밀크로션)
[0174]	구아일아세테이트 2.0 중량%
[0175]	스쿠알란 5.0 중량%
[0176]	밀납 4.0 중량%
[0177]	폴리솔베이트60 1.5 중량%
[0178]	솔비탄세스퀴올레이트 1.5 중량%
[0179]	유동파라핀 0.5 중량%
[0180]	카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
[0181]	글리세린 3.0 중량%
[0182]	부틸렌글리콜 3.0 중량%
[0183]	프로필렌글리콜 3.0 중량%
[0184]	카르복시비닐폴리머 0.1 중량%
[0185]	트리에탄올아민 0.2 중량%
[0186]	방부제, 색소, 향료 적량
[0187]	정제수 to 100 중량%
[0188]	상기의 배합비는 비교적 영양화장수에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
[0189]	
[0190]	<3-2> 유연화장수(스킨로션)
[0191]	구아일아세테이트 2.0 중량 %
[0192]	글리세린 3.0 중량 %
[0193]	부틸렌글리콜 2.0 중량 %
[0194]	프로필렌글리콜 2.0 중량 %
[0195]	카르복시비닐폴리머 0.1 중량 %
[0196]	PEG 12 노닐페닐에테르 0.2 중량 %
[0197]	폴리솔베이트80 0.4 중량 %
[0198]	에탄올 10.0 중량 %
[0199]	트리에탄올아민 0.1 중량 %
[0200]	방부제, 색소, 향료 적량
[0201]	정제수 to 100 중량 %
[0202]	상기의 배합비는 비교적 유연화장수에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
[0203]	
[0204]	<3-3> 영양크림
[0205]	구아일아세테이트 2.0 중량 %

- [0206] 폴리솔베이트60 1.5 중량 %
- [0207] 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량 %
- [0208] PEG60 경화피마자유 2.0 중량 %
- [0209] 유동과라핀 10 중량 %
- [0210] 스쿠알란 5.0 중량 %
- [0211] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량 %
- [0212] 글리세린 5.0 중량 %
- [0213] 부틸렌글리콜 3.0 중량 %
- [0214] 프로필렌글리콜 3.0 중량 %
- [0215] 트리에탄올아민 0.2 중량 %
- [0216] 방부제 적량
- [0217] 색소 적량
- [0218] 향료 적량
- [0219] 정제수 to 100 중량 %
- [0220] 상기의 배합비는 비교적 영양크림에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0221]
- [0222] <3-4> 마사지크림
- [0223] 구아일아세테이트 1.0 중량 %
- [0224] 밀납 10.0 중량 %
- [0225] 폴리솔베이트60 1.5 중량 %
- [0226] PEG 60 경화피마자유 2.0 중량 %
- [0227] 솔비탄세스퀴올레이트 0.8 중량 %
- [0228] 유동과라핀 40.0 중량 %
- [0229] 스쿠알란 5.0 중량 %
- [0230] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 4.0 중량 %
- [0231] 글리세린 5.0 중량 %
- [0232] 부틸렌글리콜 3.0 중량 %
- [0233] 프로필렌글리콜 3.0 중량 %
- [0234] 트리에탄올아민 0.2 중량 %
- [0235] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0236] 정제수 to 100 중량 %
- [0237] 상기의 배합비는 비교적 마사지크림에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0238]
- [0239] <3-5> 팩

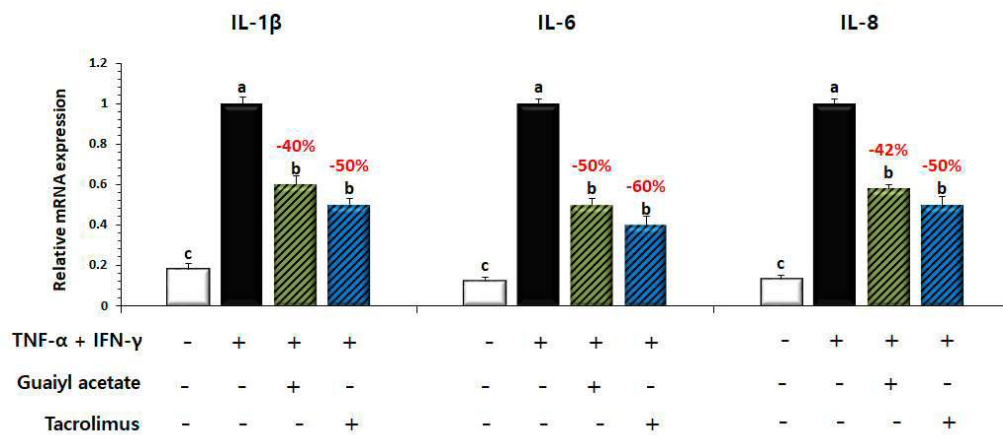
- [0240] 구아일아세테이트 1.0 중량 %
- [0241] 폴리비닐알콜 13.0 중량 %
- [0242] 소듐카르복시메틸셀룰로오스 0.2 중량 %
- [0243] 글리세린 5.0 중량 %
- [0244] 알란토인 0.1 중량 %
- [0245] 에탄올 6.0 중량 %
- [0246] PEG 12 노닐페닐에테르 0.3 중량 %
- [0247] 폴리솔베이트60 0.3 중량 %
- [0248] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0249] 정제수 to 100 중량 %
- [0250] 상기의 배합비는 비교적 껍에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0251]
- [0252] <3-6> 젤
- [0253] 구아일아세테이트 0.5 중량 %
- [0254] 에틸렌디아민초산나트륨 0.05 중량 %
- [0255] 글리세린 5.0 중량 %
- [0256] 카르복시비닐폴리머 0.3 중량 %
- [0257] 에탄올 5.0 중량 %
- [0258] PEG 60 경화피마자유 0.5 중량 %
- [0259] 트리에탄올아민 0.3 중량 %
- [0260] 방부제, 색소, 향료 적량
- [0261] 정제수 to 100 중량 %
- [0262] 상기의 배합비는 비교적 젤에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0263]
- [0264] 상기 배합비는 비교적 화장료 조성물에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 외의 색채 화 장품을 포함하는 다양한 용도의 화장품에 적용될 수 있는 것이고, 그 효능에 따라 인체에 얹게 도포하여 바를 수 있는 약제 즉, 연고로 제조에 이용될 수 있으며 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호 도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [0265]
- [0266] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명 의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해 할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> COMPOSITION INCLUDING GUAIYL ACETATE AS ACTIVE INGREDIENTS FOR ANTI-ALLERGY, IMPROVEMENT OF ATOPIC DERMATITIS, OR SKIN REGENERATION
- <130> 1065066
- <160> 14
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 22
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> IL-4_F primer

<400>	1	
cagggtgctt cgcaaatttt ac		22
<210>	2	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-4_R primer	
<400>	2	
accgagaacc ccagacttgt t		21
<210>	3	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-13_F primer	
<400>	3	
ggtggcctca cctccccaag		20
<210>	4	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-13_R primer	
<400>	4	
gatgacactg cagttggaga tgctg		25
<210>	5	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	TNF-alpha_F primer	
<400>	5	
cagccgattt gccacttcat a		21
<210>	6	
<211>	20	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> TNF-alpha_R primer
 <400> 6
 tccttagggc aagggtcttt 20
 <210> 7
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-1beta_F primer
 <400> 7

 ttacagtggc aatgaggatg a 21
 <210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-1beta_R primer
 <400> 8
 tgtagtggtg gtcggagatt 20
 <210> 9
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-6_F primer
 <400> 9
 cctgagaaaag gagacatgta acaaga 26
 <210> 10
 <211> 23
 <212> DNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> IL-6_R primer
 <400> 10
 tggaagggtc aggttggttt ctg 23
 <210> 11

<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-8_F primer	
<400>	11	
	ctggccgtgg ctctcttg	18
<210>	12	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	IL-8_R primer	
<400>	12	
	ttagcactcc ttggcaaac tg	22
<210>	13	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	beta-actin_F primer	
<400>	13	
	accgtgaaaa gatgaccag	20
<210>	14	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	beta-actin_R primer	
<400>	14	
	tgtcagctgt ggtggtgaag	20