	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0021181 (43) 공개일자 2014년02월20일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 36/346 (2006.01) A61K 36/34 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01)		(71) 출원인 연세대학교 원주산학협력단 강원도 원주시 흥업면 연세대길 1
(21) 출원번호	10-2012-0087125	(72) 발명자 김택중 강원 원주시 만대로 89, 204동 1703호 (무실동, 무실이편한세상아파트)
(22) 출원일자	2012년08월09일	박세진 강원도 원주시 연세대길 1번지 연세대학교 생명과 학기기술학부 미래관416호
심사청구일자	2012년08월09일	(74) 대리인 특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 14 항

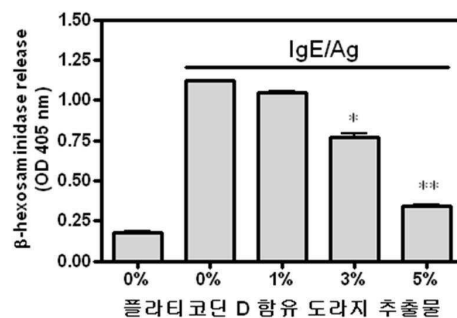
(54) 발명의 명칭 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 포함하는 알레르기 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 포함하는 알레르기 질환 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 알레르기를 유발하는 비만세포의 알레르기 유발물질의 분비 작용 억제, 아나필락틱 쇼크 억제 및 아토피 유발 동물모델에서 아토피 피부염 개선 효과를 확인함으로써 알레르기 증상을 완화하는 항알레르기 효과가 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	810007-03-2-SB220
부처명	농수산식품부
연구사업명	농림바이오기술산업화지원사업
연구과제명	도라지 성분에서 알레르기 천식 및 아토피 개선 유효 물질 규명
기 여 율	1/1
주관기관	연세대학교 원주산학협력단
연구기간	2011.11.01 ~ 2012.10.31

특허청구의 범위

청구항 1

폴라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

폴라티코딘 D는 전체 도라지 추출물 100 중량%에 대하여 0.5 중량% 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 폴라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 도라지를 물 또는 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올로 추출하고 발효시킨 후 원심분리하여 고형분을 제거한 후, 농축, 동결건조 과정을 거쳐 제조된 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 알레르기 질환은 알레르기성 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 천식, 알레르기성 중이염, 아나필락틱 쇼크(anaphylactic shock) 및 알레르기성 결막염으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 알레르기성 피부염은 아토피 피부염, 건선, 접촉성 알레르기 피부염 또는 두드러기인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 캡슐제, 정제, 분말제, 과립제, 산제, 시럽, 액제, 주사제, 또는 외용제의 형태인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

폴라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

식품 또는 음료인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 알레르기 질환은 알레르기성 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 천식, 알레르기성 중이염, 아나필락틱 쇼크(anaphylactic shock) 및 알레르기성 결막염으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 알레르기성 피부염은 아토피 피부염, 건선, 접촉성 알레르기 피부염 또는 두드러기인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 11

폴라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 화장품 조성물

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 화장품은 화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 비누, 바디 로션, 바디 오일, 바디 젤, 파운데이션, 립스틱, 마스크라, 메이크업 베이스, 샴푸, 린스, 헤어 컨디셔너 또는 헤어 젤인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 화장품 조성물

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 알레르기 질환은 알레르기성 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 천식, 알레르기성 중이염, 아나필락틱 쇼크(anaphylactic shock) 및 알레르기성 결막염으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 화장품 조성물

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 알레르기성 피부염은 아토피 피부염, 건선, 접촉성 알레르기 피부염 또는 두드러기인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 화장품 조성물

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 포함하는 알레르기 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 알레르기(Allergy) 반응은 무해한 항원, 즉 알러젠(Allergen)에 반응하여 생성된 IgE 항체를 지닌 개인이 계속 하여 동일 알러젠에 노출되었을 때 일어난다. 알러젠은 이미 노출된 조직에 있는 IgE 결합 비만세포를 활성화시켜, 알레르기의 특징적인 반응들을 연속적으로 일어나게 한다.

[0003] 비만세포 및 혈중 호염구는 여러 가지 알레르기 질환 즉, 알레르기성 비염, 알레르기성 아토피 피부염, 천식, 음식 알레르기 및 아나필락틱 쇼크 등을 유발하는 체내 세포로 알려져 있다. 이들 세포는 세포표면에 알레르기를 유발하는 항체인 IgE에 대한 수용체(FcεRI)를 가지고 있고, 그것은 알레르기를 유발하는 물질(항원 혹은 알러젠으로 불림)에 의해 자극을 받아 자신이 가지고 있는 다양한 알레르기를 유발시키는 물질을 세포 바깥으로 분비한다.

[0004] 알레르기를 치료하는 다양한 방법들이 존재하나, 대부분의 현대의 알레르기 치료는 그 원인을 없애기보다는 증상을 완화하는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 대표적으로 알러젠에 의해 비만세포 등에서 분비된 히스타민이나 류코트리엔 등의 수용체에 대한 길항약들이 주를 이루고 이러한 약물들이 거대한 시장을 이루고 있다. 그러나 이러한 약물은 환자에게 투여 후 단기간 내에 내성을 보이기 때문에 일정기간이 지난 후 혹은 반복 투여 시 환자들의 증상을 호전시키지 못하는 경우가 많다. 이 외에 다른 치료 방법으로 알레르기 환자가 앓고 있는 알레르기에 대한 알러젠을 규명한 후 이를 소량씩 수년간 투여하여 그 알레르기를 점차 감소시키는 방법이 있다. 하지만 이 방법은 치료기간이 우선 수년이 걸리고, 아나필락틱 쇼크 등을 유발시킬 수 있다는 단점이 있다. 또한, 기타 DNA백신을 사용하는 방법, IgE가 비만세포의 수용체에 결합하는 것을 차단하는 치료법, 알레르기를 유발하는 사이토카인인 IL4에 대한 항체 치료법 등의 치료적 접근법이 있지만, 이러한 접근법들은 비용이 많이 들거나 아직 완전히 그 치료효과가 규명되지 않았다는 문제점이 있다.

[0005] 한편, 도라지(*Platycodon grandiflorum*)는 초롱꽃과(*Campanulaceae*)에 속하는 다년생 초본류로서 중국, 일본 및 우리나라 각지에 자생하고 있으며 예로부터 약용과 식용으로 이용되어 최근까지 널리 재배하여 생산되고 있다. 1940년도부터 현재까지 17종의 사포닌(saponin) 종류가 분리되었고 그 구조도 밝혀졌다. 이외에도 스테롤(sterol), 플라티코딘 D(Platycodin D) 등의 조성이 조사되어 있다. 기본적으로 감기, 천식, 폐결핵에 거담제로서 유용한 것으로 보고되고 있어서 기관지 천식 치료나 면역증강 및 활성화에 효능이 있는 것으로 밝혀지고 있다 [비특허문헌 1 내지 5] 도라지에서 약효를 나타내는 주 성분들 중 플라티코딘 D는 도라지 뿌리에 존재하는 트리테르펜 사포닌계(triterpenoid saponin) 화합물 중의 하나로 항염증 효과, 항비만 효과[비특허문헌 6, 7] 콜레스테롤 저하 효과[특허문헌 1]가 있는 것으로 보고되었다. 그러나, 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 항알레르기 및 항아토피 효과에 대해서는 어떠한 개시나 교시된 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 국내 특허 등록 제750333호

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Lee EB, Kor. J. Pharmacog. 5, 49-56.(1974)

(비특허문헌 0002) Kim SY et al., J. Korean Soc. Food Nutr. 22, 524-530.(1993)

(비특허문헌 0003) Chung JH et al., J. of the Kor. Agriculture Chemistry and Biotechnology. 40, 148-151.(1997)

(비특허문헌 0004) Chung JH., J. of the Kor. Agriculture Chemistry and Biotechnology. 40, 152-

156.(1997)

(비특허문헌 0005) Kim CH et al., Kor. J. Pharmacog. 6, 43-47.(1975)].

(비특허문헌 0006) Kim HD and Lee JW, Kor. J. Pharmacog. 3, 51-54.(1972)

(비특허문헌 0007) Kim HD et al., J. Korean Soc. Food Nutr. 21, 91-96.(1992)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 이에, 본 발명자들은 아토피성 피부질환, 알레르기성 비염, 천식 등 다양한 알레르기를 유발하는 비만세포로부터 알레르기 유발물질의 분비를 차단함으로써 그 질환을 치료할 수 있는 물질을 개발하고자 노력한 결과, 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물이 알레르기를 유발하는 비만세포의 알레르기 유발물질의 분비 작용 억제, 아나필락틱 쇼크 억제 및 아토피 유발 동물모델에서 아토피 피부염 개선 효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공하는데 있다.

[0010] 또한, 본 발명의 목적은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공하는데 있다.

[0011] 또한, 본 발명의 목적은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 개선용 화장품 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 해결하기 위한 수단으로서, 본 발명은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0013] 상기 목적을 해결하기 위한 다른 수단으로서, 본 발명은 또한 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0014] 상기 목적을 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명은 또한 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환의 예방 및 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 알레르기를 유발하는 비만세포의 알레르기 유발물질의 분비 작용 억제, 아나필락틱 쇼크 억제 및 아토피 유발 동물모델에서 아토피 피부염 개선 효과를 확인함으로써 알레르기 증상을 완화하는 항알레르기 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 농도에 따른 비만세포의 알레르기 유발물질 분비 억제 효과를 나타낸 것이다.

도 2는 아나필락틱 동물모델에서의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 항알레르기 효과를 나타낸 것이다.

도 3는 DBCB로 유도된 아토피 유발 동물모델에서의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물에 의한 아토피 개선 효과를 나타낸 것이다.

도 4는 DBCB로 유도된 아토피 유발 동물모델에서의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 Scratching behavior 효과를 나타낸 것이다.

도 5는 DBCB로 유도된 아토피유발 동물모델에서의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 홍반(Erythma), 가려움과 건조피부(Pruritus & Dry skin), 부종과 혈종(Edema & Excoriation), 짓무름(Erosion), 태선화(Lichenification)와 같은 5가지 항목을 평가한 관능 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명자들은 도라지 추출물 중에서도 플라티코딘 D가 일정 함량 포함되어 있는 도라지 추출물에서 알레르기 질환 예방 및 치료 효과가 월등히 우수함을 확인하였다.
- [0018] 따라서, 본 발명에서는 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0019] 상기 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 도라지를 물 또는 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올로 추출하고 발효시킨 후 원심분리하여 고형분을 제거한 후, 농축, 동결건조 과정을 거쳐 제조될 수 있다.
- [0020] 이러한 과정을 거친 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 플라티코딘 D가 0.5 내지 10 중량%(바람직하게는 0.7 내지 7 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 5 중량%)가 함유되어 있고, 비만세포의 알레르기 유발물질의 분비작용 억제, 아나필락틱 쇼크 억제 및 아토피 동물 모델에서의 아토피 개선 효과를 확인하여 알레르기 증상을 완화하는 항알레르기 효과를 증명하였다.
- [0021] 따라서, 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 알레르기 질환의 예방 또는 치료에 유효성분으로 포함될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 알레르기 질환 예방 또는 치료용 조성물은, 특히, 알레르기를 유발하는 비만세포의 알레르기 유발물질의 분비 작용 억제 작용과 아나필락틱 쇼크 억제 작용을 하며, 상기 알레르기 질환은 알레르기성 피부염, 알레르기성 비염, 알레르기성 천식, 알레르기성 중이염, 아나필락틱 쇼크(anaphylatic shock) 및 알레르기성 결막염으로 구성된 군에서 선택되는 알레르기 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0023] 상기 알레르기성 피부염은 이에 제한되는 것은 아니나, 아토피 피부염, 건선, 접촉성 알레르기 피부염 또는 두드러기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 질환일 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 약학적 투여 형태는 플라티코딘 D 외에도 플라티코딘 D의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.
- [0025] 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제(연고제, 패취제, 겔제), 좌제 및 멸균 주사용액 비경구 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에이스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐리롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용액, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용액, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴

리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 웨텡솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween)61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 1일 0.0001 내지 50 mg/kg 또는 0.001 내지 50 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0027] 본 발명은 또한 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

[0028] 본 명세서에서 "건강기능식품"이란, 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있다.

[0029] 이와 같이 하여 얻어지는 본 발명의 건강기능식품은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 알레르기성 질환을 예방 또는 개선하는 효과를 기대할 수 있어 매우 유용하다.

[0030] 본 발명은 알레르기 질환의 예방 및 개선 효과를 나타내는 상기 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 및 식품학적 으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 건강기능식품을 제공한다. 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강 기능성 식품류 등이 있다. 또한, 알레르기 질환의 예방 효과를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 양은 전체 식품 중량의 0.01 내지 5 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ml를 기준으로 0.02 내지 2 g 또는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0031] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 함유하는 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등의 추가 성분을 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토오스, 수크로오스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 솔비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제인 타우마틴, 스테비아 추출물, 예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등; 및 합성 향미제, 예를 들어 사카린, 아스파르탐 등을 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 1 내지 10 g, 바람직하게는 약 5 내지 6 g이다.

[0032] 상기 외에 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 및 천연 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이때, 첨가제의 비율은 그다지 중요하지는 않지만 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 100 중량부 당 0 내지 약 10 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0033] 본 발명은 또한 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물을 유효성분으로 포함하는 알레르기 질환 예방 또는 개선용 화장료 조성물에 관한 것이다.

[0034] 상기 화장료 조성물은 피부 점착 타입의 화장료 제형, 예를 들어, 기초제품 화장료(화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 비누), 바디제품 화장료(바디 로션, 바디 오일, 바디 젤, 비누), 색조제품 화장료(파운데이션, 립스틱, 마스크라, 메이크업 베이스), 두발제품 화장료(샴푸, 린스, 헤어 컨디셔너, 헤어 젤) 등을 가질 수 있다. 또한, 경피 투여형 제형, 예를 들어, 연고제, 액제, 드레싱제, 패취제 또는 스프레이제 등을 가질 수 있다.

- [0035] 상기 화장료 조성물은 화장료의 건조중량에 대하여 0.05 내지 10.0 중량% 함량으로 배합하여 사용할 수 있다.
- [0036] 또한, 상기 화장료 조성물은 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁 화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속 이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.
- [0037] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0038] **실시예 1: 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 제조방법**
- [0039] 표준화된 1 중량%, 3 중량%, 5 중량% 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 (주) 비엔씨바이오팜으로부터 공급받았으며, 구체적인 제조는 다음과 같다.
- [0040] 도라지 원료를 물(정제수), 에탄올 또는 메탄올을 이용하여 2회 이상 추출하고 여기서 얻어진 추출물을 발효 후 원심분리하여 고형분을 제거한 다음 농축하고 동결건조 하여 용매가 제거된 각각의 추출물을 확보하였다. 추출 물로부터 단일 활성성분을 분리정제하기 위하여 위에서 얻어진 추출물을 물로 완전히 녹인 다음 RP-18, Diaion HP-20, 그리고 이온 교환 겔 컬럼(Ion exchange gel column)을 이용하여 각 분획 별 활성을 확인한 후 활성을 보이는 분획만을 얻어내었고, 추가 HPLC 과정을 통해 각 단일 활성성분을 분리 정제하였다.
- [0041] ○ 분석기기
- [0042] - HPLC system : Agilent 1260 series
- [0043] - Column : kinetex C18 column (2.6 μ m, 4.6mm x 100mm, Phenomenex, Germany)
- [0044] - 검출기 : Alltech ELSD 2000
- [0045] ○ HPLC 및 ELSD 조건
- [0046] 시료는 Agilent 1260 series HPLC를 이용하여 분석하였다. 컬럼은 C18column (2.6 μ m, 4.6mm x 100mm, Phenomenex, Germany)을 사용하였으며, 이동상은 0.15% 포름산(A), 아세트오니트릴(B), 메탄올(C)를 사용하였고, 다음과 같은 조건으로 기울기용매흐림(gradient flow) 방법으로 대상물질인 플라티코딘 D를 분석하였다. 기울기 용매흐림 완료 후 컬럼의 안정화를 위해 10분간 0.15% 포름산(A) : 아세트오니트릴(B) : 메탄올(C) = 75 : 20 : 5 (v/v) 로 post-run을 실시하였다. 이때, 시료의 주입량 및 유속은 20 μ l 와 0.6ml/min 로 조정하였다.
- [0047] 플라티코딘 D 시료의 검출은 ELSD 검출기를 이용하였으며, 이때 건조가스는 질소를 사용하였으며 유속 및 온도는 1.5L/min 및 80 $^{\circ}$ C 로 설정하여 플라티코딘 D 를 정량하였다
- [0048] ○ 플라티코딘 D 표준품의 표준정량곡선
- [0049] 플라티코딘 D는 상용 표준품(Futuro lab.사)을 정확히 계량하여 50% 메탄올에 용해시킨 다음 HPLC/ELSD를 이용, 표준정량곡선을 그려 플라티코딘 D 함량을 확인하였다. 플라티코딘 D 상용 표준품으로부터 구한 표준정량곡선의 검량선 계산식은 $y=17.757x-643.76$ ($R^2=0.999$)로 양호한 직선성을 나타내었다. 시험물질의 표준화를 위하여 각 시료를 50% 메탄올에 20 mg/ml이 되도록 용해한 다음 불순물을 제거하고 (0.45 μ m filter) HPLC/ELSD 검출을 실시하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부 표준물질의 피크 면적에 대한 플라티코딘 D 의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 표준곡선으로부터 추출물 내의 플라티코딘 D 농도를 구하여 제품을 표준화하였다
- [0050] **실시예 2: 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 비만세포에 대한 알레르기 유발물질 분비 억제효과 확인**
- [0051] 실시예 1의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물이 체내에서 알레르기를 유발하는 비만세포로부터 알레르기 유발물질의 분비를 억제시키는 효과가 있는지 확인하기 위하여, RBL-2H3 세포[Funaba, M. et al., Cell Biol. Int., 27:879-85, 2003; Jeong, H.J. et al., Cytokine, 18:252-9, 2002]를 항생제와 10% 우혈청이 보충된 최소배지

에서 배양하였다.

[0052] 분비실험을 하기 위하여 세포를 트립신에 의해 수거한 후, 24-웰 배양기에 웰당 200,000개의 세포를 200 ng/ml DNP-특이성 IgE와 같이 배양하였다. 상기 배양된 세포를 PIPES 완충액(25 mM PIPES, pH 7.2, 119 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.4 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5.6 mM glucose, 및 0.1% BSA)으로 세척한 다음, 항원을 첨가하기 전에 30 분 동안 전 배양하였다. 전 배양 후 항원을 최종 농도 25 ng/ml로 첨가하여 자극을 유도하였다. 알레르기 유도 물질의 분비 정도는 배지 중에 분비된 탈과립의 표식자인 헥소사미니다아제(hexosaminidase)의 활성을 p-니트로 페닐아세틸-β-D-글루코사미니드(p-nitrophenylacetyl-β-D-glucosaminide)로부터 유리된 p-니트로페닐(p-nitrophenol)의 양으로 결정하였다.

[0053] 항원에 의한 비만세포로부터 아토피를 포함하는 알레르기 유발물질의 분비에 대한 플라티코딘 D 1 중량%, 3 중량%, 5 중량% 함유 도라지 추출물 100 μg/ml로 희석하여 탈과립의 억제효과를 확인한 결과, 본 발명에 따른 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물은 비만세포 RBL-2H3의 알레르기 유발물질의 분비를 3 중량%, 5 중량%에서 농도 의존적으로 억제함을 확인하였다[도 1].

[0054] 실시예 3: 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 아나필락틱 동물모델에서 효과 확인

[0055] 전신성 알레르기 반응성 아나필락틱 쇼크 동물모델은 항원을 마우스에 200 μg을 피하 주사함으로써 얻을 수 있었다. 항원 투여 30분 전에 플라티코딘 D 1 중량%, 3 중량%, 5 중량% 함유 도라지 추출물을 투여하여 아나필락틱 쇼크 억제 효과를 확인하고, 그 결과는 도 2에 나타내었다. 이를 통해 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물이 시험관에서뿐만 아니라 동물 모델에서도 알레르기 질환을 억제하는 데 우수한 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0056] 실시예 4: 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물의 아토피 유발 동물모델에서 효과 확인

[0057] DNCB(2,4-dinitrochlorobenzene)로 유도된 아토피 유발 동물모델에서 플라티코딘 5% 함유 도라지 추출물을 도포하여 아토피 억제 효과를 확인하고, 그 결과는 도 3에 나타내었다. 각각의 Mice는 개별적으로 깨끗한 플라스틱 케이지에서 생활하게 하여, sensitization 이후 2주 동안 60분씩 격일 단위로 mice의 행동을 동영상 촬영하였다. Scratching behavior는 등쪽 부위를 물어뜯거나 뒷발로 긁는 등의 행동양식을 횟수로서 측정하였다. 그 결과, 플라티코딘 5% 함유 도라지 추출물에 의해 Scratching behavior가 감소됨을 확인하였다[도 4].

[0058] 또한, Skin severity 측정 평가 방법은 아토피성 피부염에서 일반적으로 사용되는 임상적 육안 평가법으로서 아토피 피부염의 심각성 정도를 홍반(Erythma), 가려움과 건조피부(Pruritus & Dry skin), 부종과 혈종(Edema & Excoriation), 깎임(Erosion), 태선화(Lichenification)와 같은 5가지 항목을 각각 평가한 점수의 총합으로 나타낸다. 각각의 항목에 대하여 증상 없음(0점), 증상 약함(1점), 보통(2점), 심함(3점)으로 채점한 후, 5 항목의 점수를 합산함으로써 최소 0점에서 최고 15점 사이의 평가점수를 부여하였다. 그 결과, 2주 동안 플라티코딘 5% 함유 도라지 추출물을 처리하였을 경우, 4회차 도포 이후부터 DNCB군에 비해서 점차 그 score가 감소되는 것을 확인할 수 있었다[도 5]. 또한, 이를 통해 본 발명의 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물이 시험관에서뿐만 아니라 질병동물 모델에서도 알레르기 질환을 억제하는데 우수한 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[0059] 실시예 5: 독성 시험

[0060] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물에 대한 독성을 알아보기 위하여, 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 1 ~ 100 mg을 24 마리의 생쥐에게 복강 내 투여하여 행동관찰 후 24시간 생존 여부를 확인하였다. 그 결과, 100 mg을 투여한 6 마리 중 3 마리가 생존하고 나머지 3 마리는 희생당하였음을 알 수 있었다. 반면에, 100 mg 미만의 용량을 투여한 생쥐의 경우는 모두 생존하였으며, 행동 관찰상 약물을 투여하지 않았던 생쥐와 비교하여 통계학상의 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

[0061] 제제예 1: 산제의 제조

[0062] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 20 mg

- [0063] 유당 100 mg
- [0064] 탈크 10 mg
- [0065] 상기의 성분들을 혼합하고, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

- [0066] **제제예 2: 정제의 제조**
- [0067] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10 mg
- [0068] 옥수수 전분 100 mg
- [0069] 유당 100 mg
- [0070] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [0071] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.

- [0072] **제제예 3: 캡슐제의 제조**
- [0073] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10 mg
- [0074] 결정성 셀룰로오스 3 mg
- [0075] 락토오스 14.8 mg
- [0076] 마그네슘 스테아레이트 2 mg
- [0077] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

- [0078] **제제예 4: 주사제의 제조**
- [0079] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10 mg
- [0080] 만니톨 180 mg
- [0081] 주사용 멸균 증류수 2794 mg
- [0082] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg
- [0083] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플(2 mL)당 상기의 성분 함량으로 주사제를 제조하였다.

- [0084] **제제예 5: 액제의 제조**
- [0085] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10 mg
- [0086] 이성화당 10 g
- [0087] 만니톨 5 g
- [0088] 정제수 적량
- [0089] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고, 레몬향을 적당량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 100 mL로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조하였다.

- [0090] **제제예 6: 연고제의 제조**
- [0091] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 5 g

- [0092] 세틸팔미테이트 20 g
- [0093] 세탄올 40 g
- [0094] 스테아릴알코올 40 g
- [0095] 미리스테인소프로필 80 g
- [0096] 모노스테아린산 소르비탄 20 g
- [0097] 폴리솔베이트 60 g
- [0098] 파라옥시안식향산 프로필 1 g
- [0099] 파라옥시안식향산 메틸 1 g
- [0100] 인산 및 정제수 적량
- [0101] 통상의 연고제 제조방법에 따라 상기 성분으로 연고제를 제조하였다.

- [0102] **제제예 7: 건강 음료의 제조**
- [0103] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10 mg
- [0104] 비타민 C 15 g
- [0105] 비타민 E(분말) 100 g
- [0106] 젖산철 19.75 g
- [0107] 산화아연 3.5 g
- [0108] 니코틴산아미드 3.5 g
- [0109] 비타민 A 0.2 g
- [0110] 비타민 B1 0.25 g
- [0111] 비타민 B2 0.3 g
- [0112] 물 적량
- [0113] 통상의 건강 음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85 ℃에서 교반 가열 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2L-용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하여 건강 음료를 제조하였다.
- [0114] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층이나 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

- [0115] **제제예 8: 에센스의 제조**
- [0116] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 10.0 mg
- [0117] 글리세린 3.0 mg
- [0118] EDTA 0.05 mg
- [0119] 벤조페논-9 0.04 mg
- [0120] 카르복시비닐 폴리머 0.2 mg
- [0121] 트리에탄올아민 0.18 mg
- [0122] 옥시도테세스-25 0.6 mg
- [0123] 글리세릴모노스테아레이트 1.0 mg

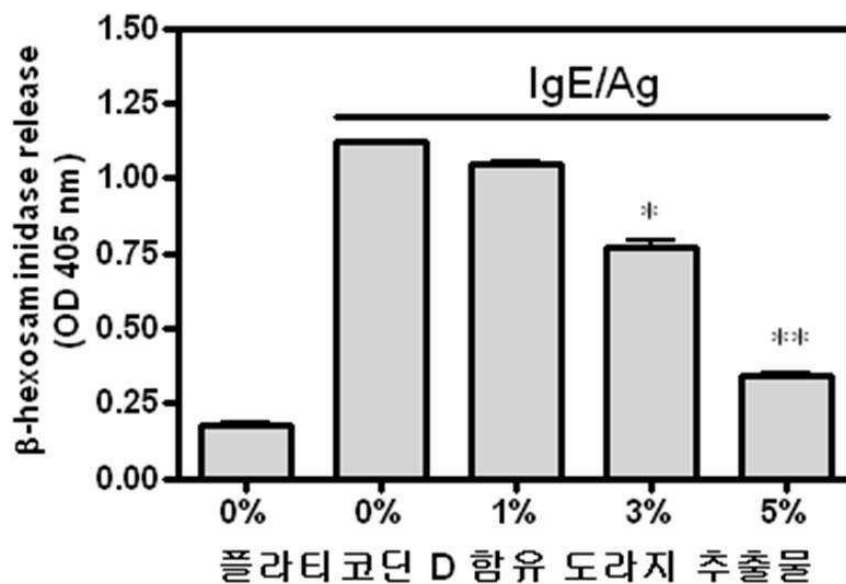
- [0124] 방부제 0.01 mg
- [0125] 향료 0.01 mg
- [0126] 정제수 적량
- [0127] 통상의 에센스 제조방법에 따라 상기와 같은 조성으로 에센스를 제조하였다.

[0128] **제제예 9: 비누의 제조**

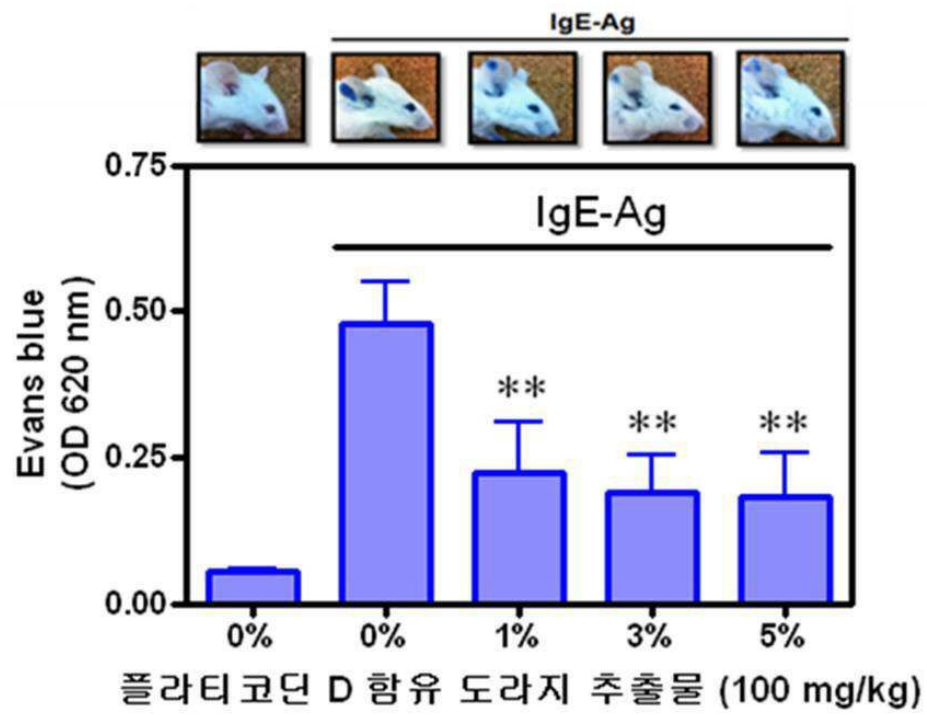
- [0129] 플라티코딘 D 함유 도라지 추출물 분말 15 중량%
- [0130] 해양 심층수 35 중량%
- [0131] 왁스 15 중량%
- [0132] 글리세린/지방산 에스테르 5 중량%
- [0133] 인산 알루미늄 1 중량%
- [0134] 인산 제2철 1 중량%
- [0135] 소르비톨 26 중량%
- [0136] 토크페롤 2 중량%
- [0137] 상기 조성으로 통상의 비누 제조방법에 따라 비누를 제조하였다.

도면

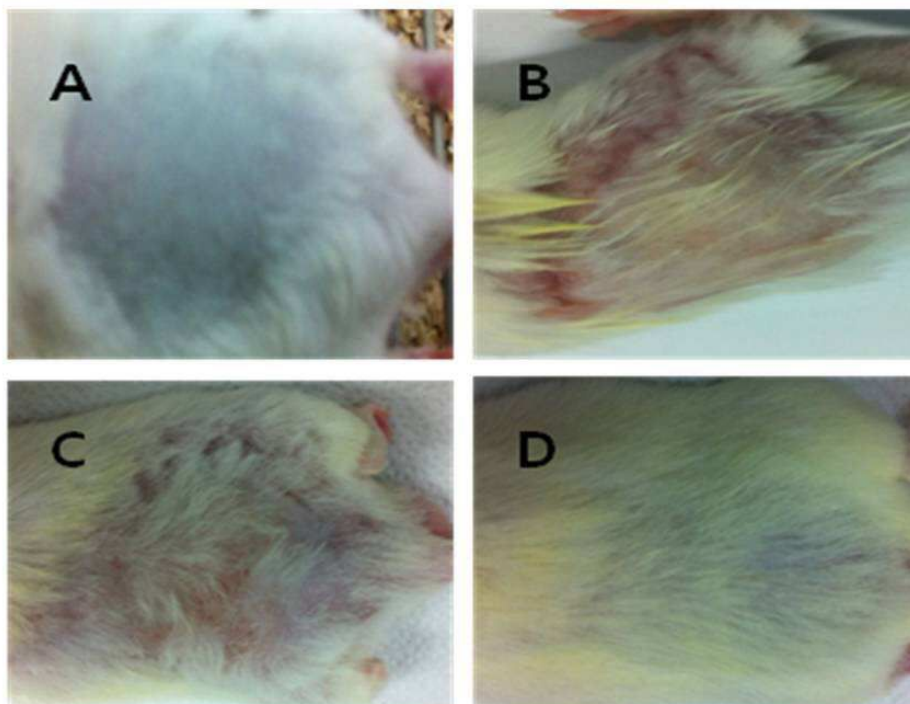
도면1



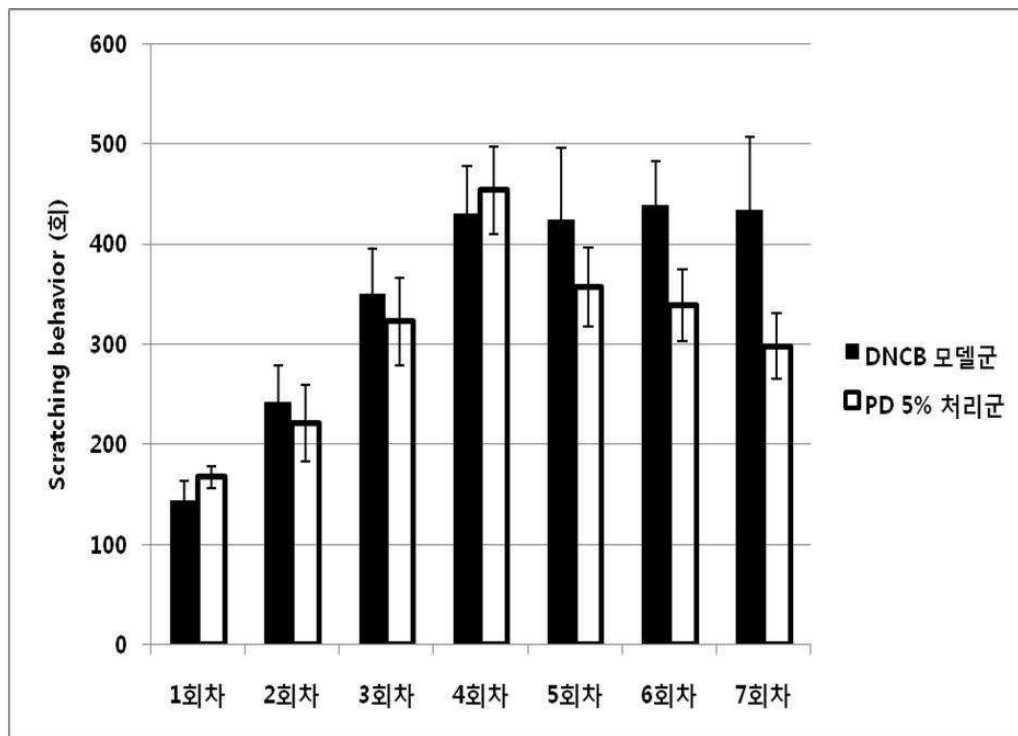
도면2



도면3



도면4



도면5

