	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0113201 (43) 공개일자 2012년10월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/045 (2006.01) A61K 36/906 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)		(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)
(21) 출원번호 10-2012-0035150	(22) 출원일자 2012년04월04일 심사청구일자 2012년04월04일	(72) 발명자 황재관 경기도 고양시 덕양구 화정동 870번지 은빛마을 553-1104 최유리 경기도 성남시 중원구 순환로461번길 18 김재경 서울특별시 강남구 개포로22길 42
(30) 우선권주장 1020110030536 2011년04월04일 대한민국(KR)		

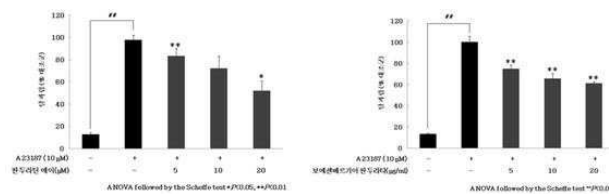
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 함유하는 아토피성 피부질환의 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 판두라틴 에이(panduratin A) 또는 이를 함유하는 보에센베르기아 판두라타(*Boesenbergia pandurata*) 추출물을 함유하는 아토피성 피부질환의 치료 및 개선용 조성물에 관한 것으로, 판두라틴 에이 또는 이를 함유하는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 비만세포의 아토피 유발물질의 분비를 감소시키는 효과가 우수하고 소양증을 억제하여 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 갖는 식품, 화장품, 의약품 및 사료첨가제로서 유용하다.

대표도

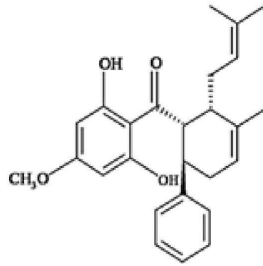


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1으로 표시된 판두라틴 에이(panduratin A) 또는 이를 함유하는 보에센베르기아 판두라타(*Boesenbergia pandurata*) 추출물을 함유하는 것을 특징으로 하는 아토피성 피부질환의 예방 및 치료용 조성물

[화학식 1]



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 판두라틴 에이는 보에센베르기아 판두라타로부터 추출된 것임을 특징으로 하는 조성물

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 아토피성 피부질환은 피부 건조증, 홍반, 각질화 및 표피두께 증가, 상처 및 소양증을 주 증상으로 하는 것을 특징으로 함

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 피부상처는 비만세포의 탈과립으로 인한 히스타민(histamine), 루코트리엔(leukotriene) 및 프로스타글란딘(prostaglandin) 분비에 따른 상처임을 특징으로 함

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 피부 소양증은 혈청 내 IgE의 증가로 인한 비만세포 및 비만세포의 탈과립 증가를 특징으로 함

청구항 6

제 3항에 있어서, 상기 피부 소양증은 비만세포의 증가 및 비만세포의 탈과립으로 인한 PAR-2의 활성화에 따른 소양증임을 특징으로 함

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아토피성 피부질환에 효과를 가지는 판두라틴 에이(panduratin A) 또는 보에센베르기아 판두라타(*Boesenbergia pandurata*) 추출물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 함유하는 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 갖는 식품, 화장품, 의약품 및 사료첨가제 조성물에 대한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명은 항아토피성 피부질환에 효과를 가지는 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 함유하는 알레르기, 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 갖는 식품, 화장품, 의약품 및 사료첨가제 조성물에 대한 것이다.

- [0003] 현대사회는 점점 복잡해지고 산업과 문명의 발달로 인해 자연환경오염의 증가, 식생활의 변화, 스트레스의 가중 등으로 인해 알레르기성 질환이 매년 증가하고 있다. 대한 소아알레르기 호흡기학회에서 어린이 청소년 알레르기 질환 국제역학조사(ISAAC)' 설문지를 이용하여 조사한 바에 따르면 아토피성 피부질환은 1995년에는 초등학생의 16.3%, 중학생의 7.3%로 나타났는데 반해 2000년에는 각각 24.9%와 12.8%로 증가한 조건을 보이고 있다(Hong. S. J. et al., Korean J. Pediatr., 51:343-50, 2008).
- [0004] 비만세포 및 혈 중 호염구는 여러가지 알레르기(allergy) 질환 즉, 아토피 피부염, 알레르기성 비염, 천식, 음식 알레르기 및 아나필락틱 쇼크 등을 유발하는 주요체내 세포로 알려져 있다. 이들 세포는 세포표면에 알레르기 유발하는 항체인 IgE에 대한 수용체(FcRI)를 가지고 있고, 그것은 알레르기를 유발하는 물질(항원, allergen)에 의해 자극을 받아 자신이 가지고 있는 히스타민(histamine), 트립타아제(tryptase), 루코트리엔(leukotriene) 등 다양한 알레르기를 유발, 심화시키는 물질들을 세포 바깥으로 분비한다(Kim K. et al., Eur. J. Pharmacol., 581:191-203, 2008). 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 Fc 수용체에 대한 항원, 안티(anti)-IgE, 렉틴(lectin) 등의 결합, 아나필락톡신(anaphylatoxin) 등의 자극, 칼슘 이오노포어(calcium ionophore), compound 48/80, 코데인(codeine) 등 합성피질 자극 호르몬과 같은 약물에 의해 야기된다(Altman L. C. et al., Med. Clin. N. Am., 65:941-57, 1981).
- [0005] 아토피성 피부질환으로 인한 피부손상 시 상처치유는 손상을 받은 직후로부터 시작되는데, 이러한 피부손상의 치유(wound healing)는 표피와 진피의 손상을 받은 표피가 벗겨져 있으며 신경말단이 노출되어 통증이 심하고, 촉촉한 상처표면을 갖게 된다. 기저막이 노출되어 있으면서 표피가 소실된 상처에서는 상처표면이 밝은 선홍빛을 띤다. 피부손상 회복에서 주요 구성요소는 초기 염증반응, 상피세포의 증식과 이주, 정상적인 세포 기증이 회복된 표피층의 복구로 이루어져있다. 진피가 소실된 상처일 경우에는 상피세포 회복과 동시에 결합조직의 복구도 함께 일어난다(Eming S. A., et al., J. Invest. Dermatol. 127(3):514-25, 2007). 상처회복을 위한 과정에서 가장먼저 혈관형성반응이 일어나게 되고 응고인자가 활성화됨으로서 히스타민, 프로스타글란딘(prostaglandin)과 같은 물질의 방출되어 주변혈관들이 확장된다. 이로 인해 혈관 울혈이 생기고 장액성 삼출물이 상처의 기저부로 흘러들어가게 되어 상처에 홍반, 부종, 열감, 삼출물, 통증 등의 증상이 나타나는데 이러한 증상이 지속되게 되면 치유기간이 연장될 뿐 아니라 큰 흉터가 남게된다(Eming S. A., et al., J. Invest. Dermatol. 127(3):514-25, 2007).
- [0006] 또한 최근 아토피성 피부질환과 관련하여 소양증에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 아토피성 피부질환 환자의 소양증에 PAR-2 (protease activated receptor-2)가 깊게 관여하는 것으로 연구되고 있다(Yu Zhu. et al., Int. Immunol., 9:1332-36, 2009). PAR-2는 각질형성세포를 포함한 여러 가지 세포에서 발현되는 G protein coupled receptor의 일종으로 트립신(trypsin), 비만세포 유래 트립타아제 등 세린 프로테아제(serine protease)에 의해 활성화되어 종양괴사인자-(TNF-a), 히스타민, substance P 등의 분비를 촉진, 소양증을 유발하는 것으로 알려져 있다(Shpacovitch V. et al., J. Leukocyte Biol., 83:1309-22, 2008). 트립타아제는 감각 신경, 인체각질형성세포 및 비만세포의 막에서 PAR-2 수용체를 활성화 한다. 감각신경에서 PAR-2의 활성화는 뉴로키닌 A, VIP (vaso intestinal peptide), substance P, CGRP 및 소마토스타틴과 같은 신경전달인자의 분비를 유도(Steinhoff et al., J. Invest. Dermatol., 126: 1705-18, 2006)하고 이들 신경전달인자는 소양증을 야기하는 것으로 알려져 있다(Yosipovitch et al., Cosm. Toil., 120: 55-8, 2005). 또한 이들 신경전달인자는 비만세포 활성화에 의한 신호증폭을 가능하게 하여 아토피성 피부질환의 심화를 유발한다.
- [0007] 현재 아토피를 포함한 알레르기를 치료하는 다양한 방법들이 존재하며, 대부분의 치료는 그 원인을 없애기보다는 증상을 완화하는 방향으로 연구가 진행되고 있다. 대표적으로 알레르겐에 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 일정기간 지난 후 혹은 반복 투여시 환자들의 증상을 호전시키지 못하는 경우가 많다. 따라서 본 발명에서는 비만세포 및 동물실험 등에서 아토피성 피부질환 개선 및 소양증 유발인자의 분비를 원천적으로 차단함으로써 환자에게서 일어나는 항히스타민제 등의 부작용이 없는 아토피 치료제를 개발하고자 하였다.
- [0008] 이 외에 다른 치료 방법으로는 알레르기 환자가 앓고 있는 알레르기에 대한 알레르겐을 규명 후 이를 소량씩 수년간 투여하여 그 알레르기를 점차 감소시키는 방법이 있다. 하지만 이 방법은 우선 수년의 치료기간이 필요하고, 아나필락틱 쇼크 등을 유발시킬 수 있다는 단점이 있다. 다음으로 DNA백신을 사용하는 방법, IgE가 비만세포의 수용체에 결합하는 것을 차단하는 치료법, 그리고 알레르기를 유발 하는 사이토카인인 인터루킨(IL)-4에 대한 항체 치료법 등의 치료적 접근법이 있다. 하지만 이러한 접근법들은 비용이 많이 들거나 아직 완전히 그

치료효과가 규명되지 않았다는 단점이 있다(Sehgal V. N. et al., Skinmed. 8:335-44, 2010).

[0009] 이에 본 발명자들은 인간에게 불편함을 주거나 치명적인 아토피를 유발하는 비만세포로부터 아토피성 피부질환 유발물질의 분비를 차단하고, 세포실험과 동물실험에서 아토피 피부질환 및 소양증을 억제함으로써 그 질환을 치료할 수 있는 물질을 비교적 안전성이 보장되어있는 전통약재로부터 확보하고자 예의 노력한 결과, 천연물로부터 오랫동안 사용해오던 다양한 전통약재를 선택하여 실험해 오던 중 판두라틴 에이 및 보에센베르기아 판두라타 추출물이 비만세포에서 아토피 유발물질의 분비를 억제하고 인체각질형성세포에서 PAR-2의 발현을 억제하며 동물실험에서 아토피 피부질환 및 소양증 개선을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

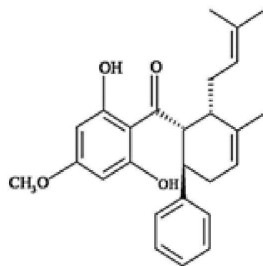
[0010] 본 발명의 목적은 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 함유하는 아토피성 피부질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 세포실험에서 아토피성 피부질환 유발물질의 분비를 차단하고 PAR-2의 발현을 억제하며 동물실험에서 아토피성 피부질환을 개선함으로써 항아토피성 피부질환 효과를 나타내는 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 판두라틴 에이로 이를 함유하는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 유효성분으로 포함하며 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 뛰어난 효과가 있다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 상기 화학식 1은 판두라틴 에이로 공지의 방법을 이용하여 합성 또는 분리, 정제될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 판두라틴 에이는 보에센베르기아 판두라타로부터 추출되어 분리된 것일 수 있다.

[0016] 보에센베르기아 판두라타는 생강과(Zingiberaceae) 식물의 일종으로, 동남아시아에서 자생하는 약용식물로 알려져 있으며 뿌리부위는 감기, 장염, 피부 질환 및 요도 통증에 널리 사용되고 있다. 보에센베르기아 판두라타로부터 분리된 판두라틴 에이는 항암(Yun J. M. et al., Carcinogenesis, 27:1454-64, 2006) 항염증(Yun J. M. et al., Planta Med., 69:1102-8, 2003), 항균(Rukayadi Y. et al., Biol. Pharm. Bull., 33:1489-93, 2003), 항비만(Kim D. et al., Diabetes Obes. Metab., 2011) 효과가 있는 것으로 보고된 바가 있으나, 본 발명의 이전에는 항 아토피성 피부질환 효과에 대해 알려진 바가 없었다.

[0017] 본 발명에 따른 하나의 실시예에서, 상기 보에센베르기아 판두라타 추출물은 유기 용매 추출물이나 보에센베르기아 판두라타를 압착하여 얻은 오일로부터 얻을 수 있다.

[0018] 상기 용매로는 정제수(water), 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 이소프로판올(isopropanol), 부탄올(butanol), 아세톤(acetone), 에테르(ether), 벤젠(benzene), 클로로포름(chloroform), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 메틸렌클로라이드(methylenechloride), 헥산(hexane), 시클로헥산(cyclohexane), 석유에테르(petroleum ether) 또는 이들의 혼합물 등의 다양한 용매들이 가능하며, 바람직하게는 에탄올을 사용할 수 있다. 이외에도 상기 보에센베르기아 판두라타를 유효성분으로 추출하기에 적절한 용매는

별다른 제한 없이 사용 가능하다.

- [0019] 보에센베르기아 판두라타 추출물로부터 판두라틴 에이의 분리 및 정제는 실리카겔(silica gel)이나 활성 알루미나(alumina)등의 각종 흡성수지를 충전한 컬럼 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 등을 단독으로 혹은 병행하여 사용할 수 있으나, 판두라틴 에이의 추출 및 분리정제 방법이 반드시 상기 방법에 한정되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 실시예에서는 보에센베르기아 판두라타의 추출물로 부터 화학식 1의 판두라틴 에이를 추출, 분리하였다(실시예 1, 2 참조).
- [0021] 본 발명의 다른 실시예에서는 분리된 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타를 A23187 및 PMA에 의해 활성화된 비만세포에 처리한 결과, 비만세포의 탈과립이 증가하고 아토피 유발물질인 히스타민, 트립타아제 및 지질매개체의 분비가 감소하는 것을 확인할 수 있었다(실시예 3, 4, 5, 6 참조).
- [0022] 본 발명의 다른 실시예에서는 분리된 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타를 PAR-2 활성화 물질인 SLIGRL이 처리된 인체각질형성세포에 처리한 결과 소양증의 주요인자인 PAR-2의 발현이 감소하는 것을 확인할 수 있었다(실시예 7 참조).
- [0023] 본 발명의 다른 실시예에서는 분리된 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타를 아토피 유발 물질인 옥사졸론을 무모생쥐의 등에 처리하여 아토피 피부염을 유도한 결과 아토피성 피부염의 특징인 경피수분 손실도, 흉터형성, 짓무름, 홍반, 부종 등이 감소하였고 비만세포의 탈과립을 유발시키는 IgE의 수치 및 소양증의 주요인자인 PAR-2의 발현이 감소하였다. 또한 아토피로 유도된 무모생쥐의 두꺼워졌던 표피가 감소하였으며 비만세포 및 면역세포의 침윤정도가 감소하였다. (실시예 8, 9, 10, 11 참조).
- [0024] 따라서, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 판두라틴 에이 또는 상기 판두라틴 에이를 함유하는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 유효성분으로 포함하는 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 갖는 식품, 화장품, 의약품 및 사료첨가제 조성물로 적용될 수 있다.

발명의 효과

- [0025] 상기와 같이 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 포함하는 항아토피성 피부질환 조성물은 비만세포의 탈과립 및 그에 따른 아토피 유발물질의 분비를 억제하고 PAR-2의 발현을 억제함으로써 아토피성 피부질환의 예방 및 치료에 우수한 효능을 갖는 식품, 화장품, 의약품 및 사료 첨가제로서 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1은 활성화 된 비만세포에서 탈과립(베타 헥소스아미니다이즈)에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 측정한 결과이다.
- 도 2는 활성화 된 비만세포에서 히스타민 분비에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 히스타민 분비 억제효과를 나타낸 결과이다.
- 도 3은 활성화 된 비만세포에서 히스타민 분비에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 트립타아제 분비 억제효과를 나타낸 결과이다.
- 도 4는 활성화 된 비만세포에서 지질매개체인 프로스타글란딘 및 루코트리엔 분비에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 나타낸 결과이다.
- 도 5는 인체 각질형성세포에서 활성화된 PAR-2에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 나타낸 결과이다.
- 도 6는 아토피가 유도된 쥐의 경피수분 손실도에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 증가효과를 나타낸 결과이다.
- 도 7는 아토피가 유도된 쥐의 홍반에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 감소효과를

나타낸 결과이다.

도 8는 아토피가 유도된 쥐의 피부염 수치에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 감소 효과를 나타낸 결과이다.

도 9는 아토피가 유도된 쥐의 IgE 수치에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 감소 효과를 나타낸 결과이다.

도 10는 아토피가 유도된 쥐의 PAR-2에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 감소 효과를 나타낸 결과이다.

도 11는 아토피가 유도된 쥐의 표피 두께 및 면역세포 침윤에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 나타낸 결과이다.

도 12는 아토피가 유도된 쥐의 표피 두께 및 비만세포 침윤에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 나타낸 결과이다.

도 13는 아토피가 유도된 쥐의 흉터, 짓무름, 홍반, 부종에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 나타낸 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 실시예 1. 판두라틴 에이를 함유하는 보에센베르기아 추출물의 제조

[0029] 건조시킨 보에센베르기아 판두라타를 믹서로 분쇄한 다음, 분쇄한 보에센베르기아 판두라타 시료 100 g을 에탄올 500 ml에 넣고 50 에서 30분간 교반하면서 추출하였다. 추출된 시료는 와트만(Whatman) 여과지로 여과하고, 여과된 추출액을 진공 회전 농축기로 농축하여 용매성분을 제거한 후 동결건조하여 물성분을 제거함으로써 보에센베르기아 판두라타 추출물을 얻었다.

[0030] 실시예 2. 판두라틴 에이의 분리 및 구조결정

[0031] <2-1> 판두라틴 에이의 분리

[0032] 상기 실시예 1에서 얻은 농축된 보에센베르기아 판두라타 추출물과 에틸아세테이트를 혼합하여 에틸아세테이트 용해성 성분을 추출하고, 에틸아세테이트를 감압 하에서 제거하여 에틸아세테이트 용해성 성분을 농축하였다. 그 후, 실리카겔을 6 15 cm로 충전한 컬럼에 상기 농축된 성분을 적재하고 헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트를 15:5:1.5 (v/v/v)의 비율로 혼합한 용매시스템을 이용하여 분취하였다. 상기 분취 순서에 따라서 총 6개의 분획으로 나누어 각각의 분획을 농축 건조하였다. 6개의 분획 중 3번 분획(분획 3)을 헥산, 에틸아세테이트, 메탄올을 각각 18:2:1 (v/v/v)의 전개 용매로 이용하여 박층 크로마토그래피(TLC, silica gel 60F254, Merck)를 수행하여 분취한 순서에 따라서 총 3개의 분획으로 나누어 농축 건조하였다. 최종적으로 상기 3개의 분획 중 2번 분획(분획 32)을 이용하여 리사이클링 고성능 액체크로마토그래피(recycling HPLC, column: W252, 20.0 mm i.d. 500 mm L)를 수행하고 분취 순서에 따라서 총 2개의 분획으로 나누어 각각의 분획을 농축 건조하였다. 최종적으로 상기 2개의 분획 중 2번 분획(분획 322)을 농축 건조시켜 순수한 단일 활성 물질을 분리하였다.

[0033] <2-2> 판두라틴 에이의 구조결정

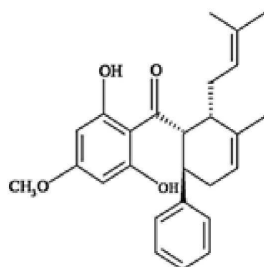
[0034] 상기 실시예 <2-1>에서 분리된 단일 활성물질의 구조결정을 위하여 ^1H NMR 스펙트럼과 ^{13}C NMR 스펙트럼을 각각 500 MHz 와 125 MHz (용매: CDCl_3)에서 측정하였다. 수득된 ^{13}C NMR 스펙트럼과 ^1H NMR 스펙트럼의 결과를 토대로 ^1H 의 상관관계와 ^1H ^{13}C 의 상관관계를 측정하기 위하여 ^1H ^{13}C COSY 스펙트럼과 ^1H ^{13}C HSQC 스펙트럼을 측정하고, 탄소공명을 통해 나오는 파장으로 각각의 탄소 신호를 구별하여 그 결과를 측정하였다.

[0035] 또한 상기 분리된 단일물질의 질량분석을 위해 EI/MS를 측정하였다. 본 화합물은 EI/MS에서 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 가 m/z 407에서 관측되어 분자량이 406로 판명되었고, 분자식은 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 였다.

[0036] 이상의 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H ^{13}C COSY, ^1H ^{13}C HSQC 및 EI/MS에 대한 결과와 기준에 발표된 연구보고(Woo, W. S. et

al., Phytochemistry, 26: 1542-43, 1987)를 비교 분석하여 동정한 결과, 상기 실시예 <2-1>에서 분리된 단일 물질은 (2,6-디히드록시-4-메톡시페닐)[3-메틸-2-(3-메틸부트-2-에닐)-5-페닐시클로헥스-3-에닐]메타논으로서, 하기 화학식 1로 표시되는 판두라틴 에이 화합물로 확인되었다.

[화학식 1]



실시예 3. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 활성화된 비만세포의 탈과립에 미치는 영향

본 발명자들은 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 체내에서 알레르기를 유발하는 비만세포 (RBL-2H3 세포)로부터 비만세포의 과립 내 존재하는 알레르기 유발물질의 분비 억제효과를 조사하였다(Jeong, H. J. et al., Cytokine, 18:252-9, 2002). RBL-2H3 세포는 항생제와 10% 우혈청이 보충된 최소배지에서 배양되었다. 분비실험을 하기 위하여 세포를 트립신에 의해 수거한 후, 24-well 배양기에 well당 200,000개의 세포를 상기 최소배지에서 배양하였다. 상기 배양된 세포를 PIPES 완충액(25 mM PIPES, pH 7.2, 159 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.4 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 5.6 mM glucose, 및 0.1% BSA)으로 치환한 후, 각각 5, 10, 20 M 농도의 판두라틴 에이 또는 각각 5, 10, 20 g/ml 농도의 보에센베르기아 판두라타 추출물과 1시간 동안 배양 하였다. 1 시간 후 A23187을 최종농도 10 M 농도로 첨가하여 30 분간 자극을 유도하였다. 알레르기 유도물질의 분비정도는 배지 중에 분비된 탈과립의 표식자인 베타 헥소스아미니데이즈 (-hexosaminidase)의 활성을 p-nitrophenyl-acetyl--D-glucosaminide로부터 유리된 p-nitrophenol의 양으로 결정하였다(Funaba M. et al., Cell Biol. Int., 27:879-85, 2003). 실험 결과, 도 1에 나타난 것과 같이, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 비만세포의 탈과립 수치가 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

실시예 4. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 활성화된 비만세포의 히스타민 분비에 미치는 영향

비만세포로부터 유리되어 혈관확장 및 소양증에 관여하여 아토피를 악화시키는 주요인자인 히스타민 분비 억제능을 측정하기위해 상기 실시예1과 같이 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 및 A23187을 처리한 비만세포에서 배지 중으로 분비된 히스타민의 분비량을 Oxford Biomedical Research 제품을 통해 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 히스타민에 대한 억제능은 농도 의존적으로 증가됨을 알 수 있었다.

실시예 5. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 활성화된 비만세포의 트립타아제 분비에 미치는 영향

비만세포로부터 유리되고 각질형성세포의 PAR-2를 활성화 시켜 소양증을 유발하는 주요인자인 트립타아제 분비 억제능을 측정하기위해 상기 실시예1과 같이 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 및 A23187을 처리한 비만세포에서 배지 중으로 분비된 트립타아제의 분비량을 Assay Design 제품을 통해 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 트립타아제에 대한 억제능은 농도 의존적으로 증가됨을 알 수 있었다.

실시예 6. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 활성화된 비만세포의 지질매개체 분비에 미치는 영향

비만세포로부터 유리되어 아토피성 피부질환 및 소양증을 심화시키는 주요인자인 프로스타글란딘 및 류코트리엔의 분비 억제능을 측정하기위해 상기 실시예1과 같이 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 및 A23187을 처리한 비만세포에서 배지 중으로 분비된 프로스타글란딘 및 류코트리엔의 분비량을 Sapphire 제품을 통해 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 프로스타글란딘 및 류코트리엔에 대한 억제능은 농도 의존적으로 증가됨을 알 수 있었다.

[0047] **실시예 7. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 인체각질형성세포에서 PAR-2 발현에 미치는 영향**

[0048] 비만세포에서 유리된 트립타아제에 의해 활성화 되어 피부내 소양증을 유발하는 PAR-2 발현에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 알아보기 위해 RT-PCR 및 웨스턴 블롯을 실시하였다.

[0049] 우선 PAR-2의 mRNA 발현량을 알아보기 위해 RT-PCR을 수행하였다. 6 well plate에서 각각 0.1, 0.5, 1 M 농도의 판두라틴 에이 또는 각각 0.5, 1, 5 g/ml 농도의 보에센베르기아 판두라타 추출물과 PAR-2 agonist인 SLIGRL을 12시간동안 처리한 인체각질형성세포(HaCaT 세포)를 trizol reagent (Invitrogen)로 용해시켰다. 용해된 시료를 1.5 ml e-tube에 옮긴 후, 클로로포름(chloroform)을 200 l 넣어 섞고, 12,000 g에서 20분 동안 원심분리하여 얻은 상층액과 이소프로판올(isopropanol)을 1:1로 섞은 후 12,000 g에서 20 분간 원심분리하여 RNA를 완전히 침전시킨 뒤, 에탄올로 세 번 씻어주고 DEPC-water 30 l에 녹여서 total RNA를 얻었다. PCR (polymerase chain reaction)은 58, 60초, 62, 60 초, 58, 60초를 30회 반복하였다. Human PAR-2의 primer는 forward 5-GTTGATGGCAGCATCCACGTC-3(서열번호 9), reverse 5-GTACAGGGCATAGACATGGC-3(서열번호 10)이다. 또한 PAR-2의 세포내 단백질 발현량을 확인하기 위해 웨스턴 블롯을 실시하였다. 우선 상기와 같은 방법으로 처리된 인체각질형성세포를 proteinase inhibitor cocktail이 포함된 RIPA 완충용액으로 용해시켰다. 상기시료를 5분간 끓인 후, 동량의 단백질(20 g)을 10% SDS-PAGE로 전기영동하여 분리하였다. 전기영동 후 분리된 단백질을 니트로셀룰로스 막으로 전달하고 웨스턴 블롯을 수행하였다. 1차 항체반응은 4에서 16 시간 수행하고 TBST 완충용액으로 회당 20분씩 3회 이상 세척하였다. 이때, 본 발명에서 사용된 1차 항체의 종류와 희석률은 PAR-2 (1:1000)이다. 2차 항체반응은 상기 1차 항체반응을 수행한 막에 2차 항체(anti-mouse or anti-rabbit horseradish)를 넣고 상온에서 2시간 동안 반응하였다. 이때 2차 항체의 희석률은 1:5000으로 하였다. 2차 항체반응 수행 후, enhanced chemiluminescence kit (Amersham)를 사용하여 대상 단백질을 검색하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 PAR-2의 mRNA 및 단백질 발현이 농도 의존적으로 억제됨을 알 수 있었다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 우수한 소양증 억제효과가 있는 소재임이 증명되었다.

[0050] **실시예 8. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 아토피를 유도한 무모생쥐에서 아토피성 피부염 수치에 미치는 영향**

[0051] 아토피를 유도한 무모생쥐에서 아토피성 피부염 수치에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 알아보기 위해 경피수분 손실도, 홍반수치, 피부염수치를 측정하였다. 우선 쥐는 5주령의 암컷 무모생쥐를 사용하였다. 1주간 적응시킨 후 실험을 진행하였다. 동물 실험은 연세대학교 동물관리 및 사용위원회 승인을 받고 진행하였다. 1주의 적응기간 이후에, 쥐를 2주간 1주일에 3번씩 0.5% 옥사졸론을 등에 처리하여 감작시켰다. 2주간의 아토피 유도이후에 56마리의 쥐를 8군으로 나누었다 : 1군 4주간 옥사졸론을 처리하지 않은 대조군, 2군 4주간 옥사졸론을 처리한 대조군, 3군 4주간 옥사졸론을 처리하고 판두라틴 에이 10mg/kg/day를 경구투여한 군, 4군 - 4주간 옥사졸론을 처리하고 판두라틴 에이 25mg/kg/day를 경구투여한 군, 5군 - 4주간 옥사졸론을 처리하고 보에센베르기아 판두라타 50mg/kg/day를 경구투여한 군, 6군 - 4주간 옥사졸론을 처리하고 보에센베르기아 판두라타 150mg/kg/day를 경구투여한 군, 7군 - 4주간 옥사졸론을 처리하고 텍사메타손 2.5mg/kg/day를 경구투여한 군, 8군 - 4주간 옥사졸론을 처리하고 타크롤리무스 1mg/kg/day를 경구투여한 군. 쥐는 4주 동안 2틀에 한번씩 0.2%옥사졸론을 처리하여 아토피를 유도하였다. 4주 동안 1주일에 한 번씩 흉터, 짓무름, 홍반, 부종 4가지 증상을 0 (없음), 1 (약간 있음), 2 (적당히 있음), 3 (매우 많음)의 점수를 매긴 후 통계 처리하여 피부염 수치를 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 아토피 피부염 수치가 감소됨을 알 수 있었다. 4주 간의 경구 투여 및 아토피 피부염 유도 후, 쥐를 희생하기 전에 경피수분 손실도, 홍반수치를 측정하였다. 경피 수분 손실도의 경우 Tewameter TM 300 (Courage & Khazaka, Cologne, Germany)를 통해서, 홍반 수치의 경우 Mexameter MX 18 (Courage & Khazaka)를 통해서 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 경피수분 손실도 및 홍반수치가 억제됨을 알 수 있었다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 우수한 아토피 피부염 개선효과가 있는 소재임이 증명되었다.

[0052] **실시예 9. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 아토피를 유도한 무모생쥐에서 혈청 내 IgE 수치에 미치는 영향**

[0053] 아토피를 유도한 무모생쥐에서 아토피성 피부염 수치에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 알아보기 위해 비만세포의 탈과립을 유도하는 혈청 내 IgE 수치를 측정하였다. 혈청은 쥐를

희생하기 하루 전날에 안와채혈을 통해서, 쥐를 희생한 이후에는 심장채혈을 통해서 혈액을 획득한 후, 10분 간 3000rpm으로 원심분리 시킨 다음 상등액을 취하여 혈청을 획득하였다. 혈청은 80 에서 보관하여 사용하였다. 혈청 내 IgE 수치는 IgE enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Immunology Consultants Lab, Newberg, OR, USA)를 통하여 측정하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 혈청 내 IgE 수치가 감소함을 알 수 있었다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 우수한 소양증 억제효과가 있는 소재임이 증명되었다.

[0054] **실시예 10. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 아토피를 유도한 무모생쥐에서 PAR-2 발현에 미치는 영향**

[0055] 아토피를 유도한 무모생쥐에서 피부내 소양증을 유발하는 PAR-2 발현에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 알아보기 위해 RT-PCR을 실시하였다. 옥사졸론으로 아토피를 유도한 쥐에서 판두라틴 에이 10 또는 25mg/kg/day을 경구투여한 군 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 50 또는 150mg/kg/day을 경구투여한 군의 등 조직을 균질기로 갈아서 1.5 ml e-tube에 일정량을 옮긴 후 trizol reagent (Invitrogen)로 용해시켰다. 용해된 시료에 클로로포름(chloroform)을 200 l를 넣어 섞고, 12,000 g에서 20분 동안 원심분리하여 얻은 상층액과 이소프로판올(isopropanol)을 1:1로 섞은 후 12,000 g에서 20 분간 원심분리하여 RNA를 완전히 침전시킨 뒤, 에탄올로 세 번 씻어주고 DEPC-water 30 l에 녹여서 total RNA를 얻었다. PCR (polymerase chain reaction)은 58, 60초, 62, 60 초, 58, 60초를 30회 반복하였다. Mouse PAR-2의 primer는 forward 5-CCTGGCCATGTACCTGATCT-3(서열번호 9), reverse 5-GACACTTCGGCAAAGGAGAG-3(서열번호 10)이다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 PAR-2의 mRNA 발현이 억제됨을 알 수 있었다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 우수한 소양증 억제효과가 있는 소재임이 증명되었다.

[0056] **실시예 11. 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물이 아토피를 유도한 무모생쥐에서 표피 두께 및 면역세포의 침윤에 미치는 영향**

[0057] 아토피를 유도한 무모생쥐에서 표피 두께 및 면역세포의 침윤에 대한 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물의 억제효과를 알아보기 위해 조직 염색을 실시하였다. 쥐를 희생 한 후, 옥사졸론으로 아토피를 유도한 쥐에서 판두라틴 에이 10 또는 25mg/kg/day을 경구투여한 군 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 50 또는 150mg/kg/day을 경구투여한 군의 등 조직의 일부를 떼어 10% 포르말린으로 고정시켜 파라핀 블록을 만들었다. 고정시킨 후, 포피의 두께 변화, 비만 세포 및 면역세포의 침윤정도를 측정하기 위해 hematoxylin-eosin 또는 toluidine blue 염색을 실시하였다. 그 결과, 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물에 의해 표피 두께, 비만세포 또는 면역세포의 침윤정도가 농도 의존적으로 감소됨을 알 수 있었다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물은 우수한 소양증 억제효과가 있는 소재임이 증명되었다.

[0058] <제형예 1 - 화장품>

[0059] <1-1 ~ 1-2> 영양화장수(밀크로션)

[0060] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 1의 영양화장수 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 영양화장수를 제조하였다.

표 1

영양화장수(밀크로션)

[0061]

배합성분 (중량%)	제형예1-1	제형예 1-2
판두라틴 에이	2.0	-
보에센베르기아 판두라타 추출물	-	2.0
스쿠알란	5.0	5.0
밀납	4.0	4.0
폴리솔베이트 60	1.5	1.5
솔비탄세스퀴올레이트	1.5	1.5
유동파라핀	0.5	0.5

카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	5.0	5.0
글리세린	3.0	3.0
부틸렌글리콜	3.0	3.0
프로필렌글리콜	3.0	3.0
카르복시비닐폴리머	0.1	0.1
트리에탄올아민	0.2	0.2
방부제, 색소, 향료	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0062] <1-3 ~ 1-4> 유연화장수(스킨로션)

[0063] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 2의 유연화장수 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 유연화장수를 제조하였다.

표 2

[0064] 유연화장수(스킨로션)

배합성분 (중량%)	제형예 1-3	제형예 1-4
판두라틴 에이	2.0	-
보에센베르기아 판두라타 추출	-	2.0
글리세린	3.0	3.0
부틸렌글리콜	2.0	2.0
프로필렌글리콜	2.0	2.0
카르복시비닐폴리머	0.1	0.1
PEG 12 노닐페닐에테	0.2	0.2
폴리솔베이트 80	0.4	0.4
에탄올	10.0	10.0
트리에탄올아민	0.1	0.1
방부제, 색소, 향료1	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0065] <1-5 ~ 1-6> 영양크림

[0066] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 3의 영양크림 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 영양크림을 제조하였다.

표 3

[0067] 영양크림

배합성분 (중량%)	제형예 1-5	제형예 1-6
판두라틴 에이	2.0	-
보에센베르기아 판두라타 추출물	-	2.0
폴리솔베이트 60	1.5	1.5
솔비탄세스퀴올레이트	0.5	0.5
PEG60 경화피마자유	2.0	2.0
유동파라핀	10	10
스쿠알란	5.0	5.0
카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	5.0	5.0
글리세린	5.0	5.0
부틸렌글리콜	3.0	3.0
프로필렌글리콜	3.0	3.0
트리에탄올아민	0.2	0.2
방부제	적량	적량
색소	적량	적량
향료	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0068] <1-7 ~ 1-8> 마사지크림

[0069] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 4의 마사지크림 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 마사지크림을 제조하였다.

표 4

[0070] 마사지크림

배합성분 (중량%)	제형예 1-7	제형예 1-8
판두라틴 에이	1.0	-
보에센베르기아 판두라타 추출물	-	1.0
밀납	10.0	10.0
폴리솔베이트 60	1.5	1.5
PEG 60 경화피마자유	2.0	2.0
솔비탄세스퀴올레이트	0.8	0.8
유동과라핀	40.0	40.0
스쿠알란	5.0	5.0
카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	4.0	4.0
글리세린	5.0	5.0
부틸렌글리콜	3.0	3.0
프로필렌글리콜	3.0	3.0
트리에탄올아민	0.2	0.2
방부제, 색소, 향료	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0071] <1-9 ~ 1-10> 팩

[0072] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 5의 팩 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 팩을 제조하였다.

표 5

[0073] 팩

배합성분 (중량%)	제형예 1-9	제형예 1-10
판두라틴 에이	1.0	-
보에센베르기아 판두라타 추출물	-	1.0
폴리비닐알콜	13.0	13.0
소듐카르복시메틸셀룰로오스	0.2	0.2
글리세린	5.0	5.0
알란토인	0.1	0.1
에탄올	6.0	6.0
PEG 12 노닐페닐에테르	0.3	0.3
폴리솔베이트 60	0.3	0.3
방부제, 색소, 향료	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0074] <1-11 ~ 1-12> 젤

[0075] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물을 하기 표 6의 젤 제형 비율대로 하여 통상적인 방법에 따라 젤을 제조하였다.

표 6

[0076]

젤

배합성분 (중량%)	제형예 1-11	제형예 1-12
판두라틴 에이	0.5	-
보에센베르기아 판두라타 추출물	-	0.5
에틸렌디아민초산나트륨	0.05	0.05
글리세린	5.0	5.0
카르복시비닐폴리머	0.3	0.3
에탄올	5.0	5.0
PEG 60 경화피마자유	0.5	0.5
트리에탄올아민	0.3	0.3
방부제, 색소, 향료	적량	적량
정제수	to 100	to 100

[0077]

<제형예 2 - 식품>

[0078]

<2-1> 건강식품의 제조

[0079]

상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 1000 , 비타민 A 아세테이트 70 , 비타민 E 1.0 , 비타민 B1 0.13 , 비타민 B2 0.15 , 비타민 B6 0.5 , 비타민 B12 0.2 , 비타민 C 10 , 비오틴 10 , 니코틴산아미드 1.7 , 엽산 50 , 판토텐산 칼슘 0.5 , 황산제1철 1.75 , 산화아연 0.82 , 탄산마그네슘 25.3 , 제1인산칼슘 15 , 제2인산칼슘 55 , 구연산칼륨 90 , 탄산칼슘 100 , 염화마그네슘 24.8 를 혼합하여 제조할 수 있으며, 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.

[0080]

<2-2> 건강음료의 제조

[0081]

상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 1000 , 구연산 1000 , 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g에 정제수를 가하여 전체 900 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간동안 85에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 건강음료 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0082]

<2-3> 츄잉껌

[0083]

껌 베이스 20 중량%, 설탕 76.9 중량%, 향료 1 중량% 및 물 2 중량%와 상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 0.1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 츄잉껌을 제조하였다.

[0084]

<2-4> 캔디

[0085]

설탕 60 중량%, 물엿 39.8 중량% 및 향료 0.1 중량%와 상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 0.1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 캔디를 제조하였다.

[0086]

<2-5> 비스킷

[0087]

박력 1급 25.59 중량%, 중력 1급 22.22 중량%, 정백당 4.80 중량%, 식염 0.73 중량%, 포도당 0.78 중량%, 팜 쇼트닝 11.78 중량%, 암모늄 1.54 중량%, 중조 0.17 중량%, 중아황산나트륨 0.16 중량%, 쌀가루 1.45 중량%, 비타민 B0.0001 중량%, 비타민 B0.0001 중량%, 밀크향 0.04 중량%, 물 20.6998 중량%, 전지분유 1.16 중량%, 대용분유 0.29 중량%, 제1인산칼슘 0.03 중량%, 살포염 0.29 중량% 및 분무유 7.27 중량%와 상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 1 중량%를 배합하여 통상의 방법으로 비스킷을 제조하였다.

[0088]

<제형예 3 - 의약품>

[0089]

<3-1> 산제

[0090]

상기 <실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 50 mg, 결정셀룰로오즈 2 g을 혼합한 후 통상의 산제 제조방법에 따라서 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0091]

<3-2> 정제

[0092]

<실시에 1>~<실시에 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 50 , 결정셀룰로오즈 400 , 스

테아린산 마그네슘 5 을 혼합한 후 통상의 정제 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0093] <3-3> 캡슐제

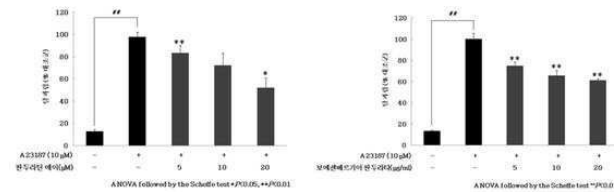
[0094] 상기 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 30 , 유청단백질 100 , 결정셀룰로오스 400 , 스테아린산 마그네슘 6 을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0095] <3-4> 주사제

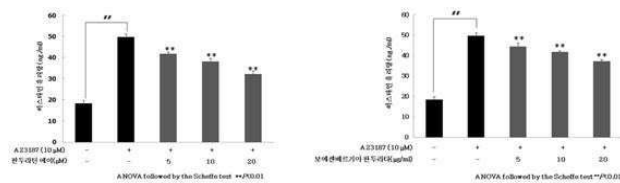
[0096] 통상의 주사제 제조방법에 따라 활성성분을 주사용 증류수에 용해하고 pH를 약 7.5로 조절한 다음 <실시예 1>~<실시예 2>의 판두라틴 에이 또는 보에센베르기아 판두라타 추출물 100 , 주사용 증류수, pH 조절제 를 혼합하여 2 용량의 앰플에 충전하고 멸균시켜서 주사제를 제조하였다.

도면

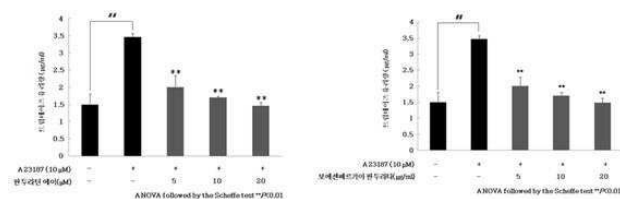
도면1



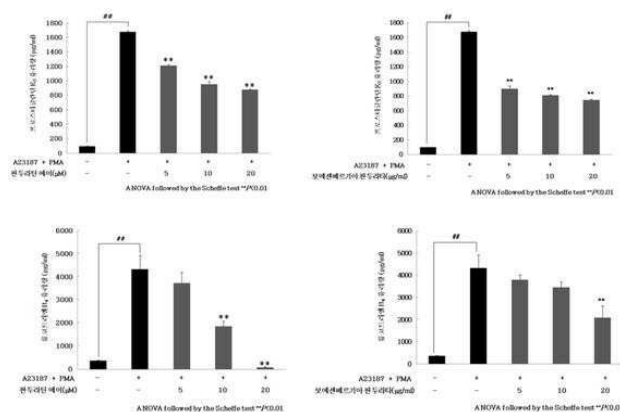
도면2



도면3



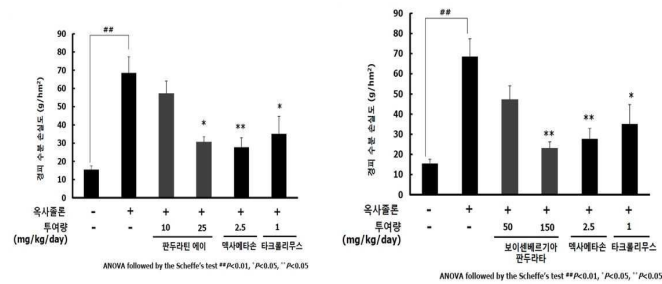
도면4



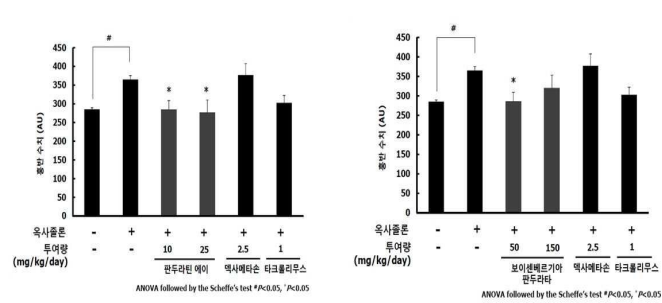
도면5



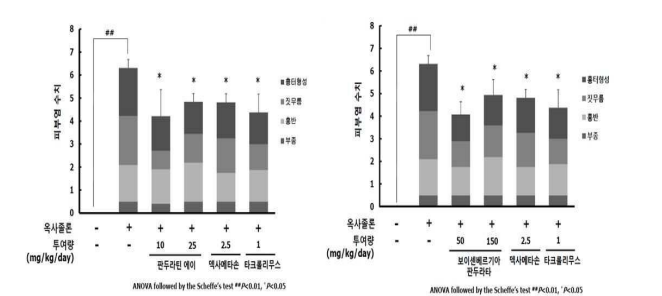
도면6



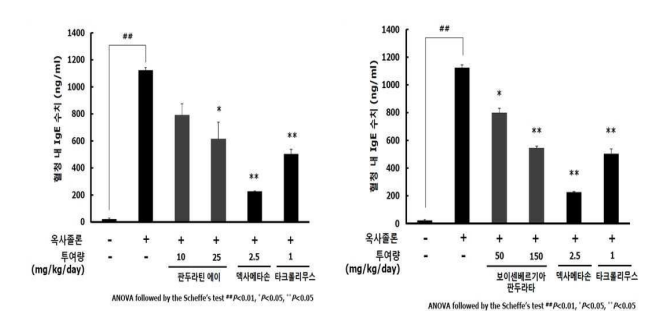
도면7



도면8



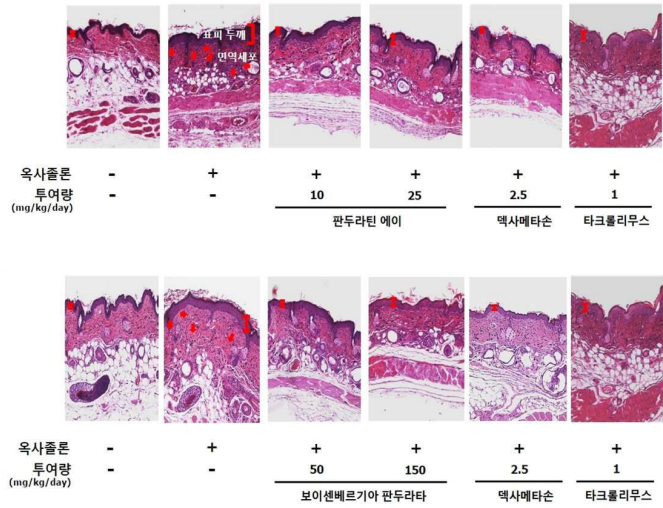
도면9



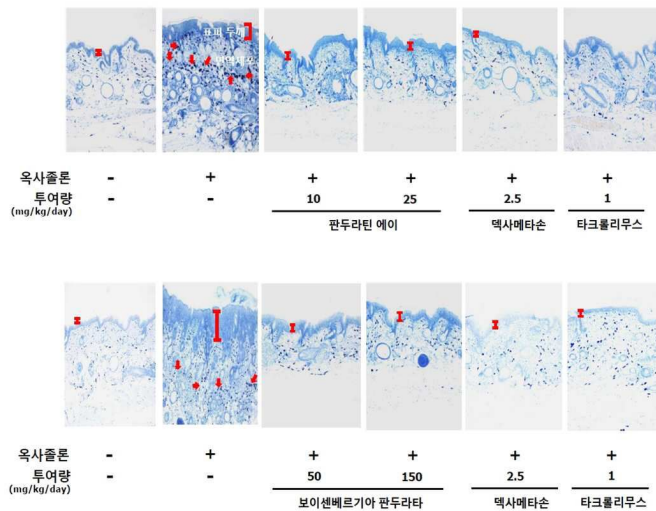
도면10



도면11



도면12



도면13

