(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월09일
(11) 등록번호 10-2359443
(24) 등록일자 2022년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7048 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A23L 33/105 (2016.01) *A61K 36/82* (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) *A61K 8/97* (2017.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7048 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2017-0073264
(22) 출원일자 2017년06월12일
심사청구일자 2020년04월28일
(65) 공개번호 10-2018-0135304
(43) 공개일자 2018년12월20일
(56) 선행기술조사문헌
Masayuki Yoshikawa, et al., Chem.Pharm. Bull, 2008, 56(9), 1297-1303
Rie Mihara, et al., Tetrahedron Letters, 2004, 45, 5077-5080
Md. Maniruzzaman Manir, et al., Bioorganic&Medicinal Chemistry, 2012, 20, 2376-2381
Viola Szu-Yuan Lee, et al., Chem. Pharm. Bull., 2008, 56(6), 851-853

(73) 특허권자
(주)아모레퍼시픽
서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)
(72) 발명자
홍용덕
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원
김정기
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원
(74) 대리인
김영철, 임희택, 김 순 영

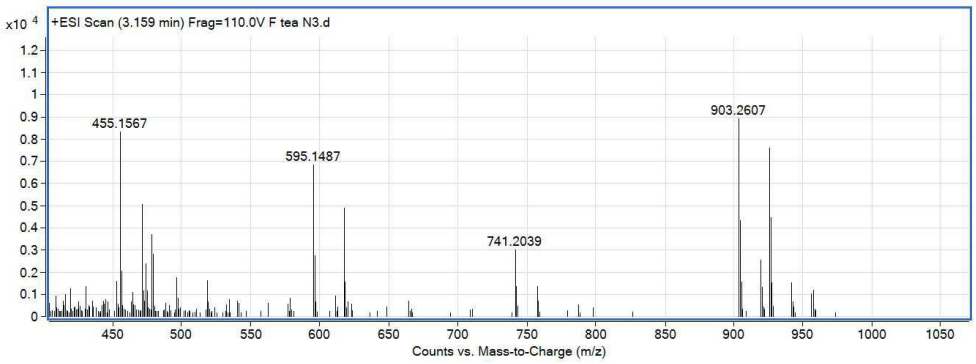
전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 **후발효차 유래의 신규한 캄페롤계 화합물을 포함하는 항염 조성물**

(57) 요 약

본 명세서는 후발효차에서 분리한 신규한 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 포함하는 항염 조성물에 관한 것이며, 항염증 관련 분야에서 널리 활용될 수 있을 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A23L 33/105 (2016.08)
A61K 36/82 (2013.01)
A61K 8/60 (2013.01)
A61K 8/97 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/324 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] (Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside]) 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 후발효차 추출물을 유효성분으로 포함하는 항염 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 추출은 열수, C_1 내지 C_6의 저급 알코올, 및 이들의 혼합 용매로부터 선택된 하나 이상의 용매에 의한 추출인, 항염 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 저급 알코올은 에탄올인, 항염 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 추출물은 추출 이후 케톤으로 분획한 분획물인, 항염 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 케톤은 아세톤인, 항염 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물 내 상기 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 함량은 상기 조성물 총중량 대비 0.00001 중량% 내지 10 중량%인, 항염 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물 내 후발효차 추출물의 함량은 상기 조성물 총 중량 대비 0.1 중량% 내지 90 중량%인, 항염 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 추출물은 상기 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물이 추출물 총 중량을 기준으로 0.00001 중량% 내지 20 중량% 포함된 것인, 항염 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물의 투여에 의한 상기 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 투여량은 0.00001mg/kg/일 내지 100mg/kg/일인, 항염 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 PGE_2 (Prostaglandin E_2), IL-6 (Interleukin 6) 및 IL-8 (Interleukin 8)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 생성을 억제하는, 항염 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 식품 조성물, 화장료 조성물, 또는 약학 조성물인, 항염 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 명세서는 신규한 캄페롤계 화합물을 포함하는 항염 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 염증은 세포나 조직이 어떠한 원인에 의해 손상을 받으면 그 반응을 최소화 하고 손상된 부위를 원상으로 회복시키려는 일련의 방어 목적으로 나타나는 것이며, 신경 및 혈관, 임파관, 체액 반응, 세포 반응을 일으켜 결과적으로 통증, 부종, 발적, 발열 등을 일으켜 기능장애를 유발하는 것이다. 염증을 유발하는 원인으로 외상, 동상, 화상, 방사능 등에 의한 물리적 요인과 산(acid)과 같은 화학물질에 의한 화학적 요인 및 항체 반응에 의한 면역학적 요인들이 있으며, 그 외에 혈관이나 호르몬 불균형에 의해서도 발생된다. 외부 자극으로 손상된 세포들이 분비한 여러 화학 매개 물질에 의해 혈관 확장이 일어나고, 투과성이 높아짐에 따라 항체, 보체, 혈장(plasma), 식균 세포들이 염증 부위로 몰려들게 된다. 이러한 현상이 홍반의 원인이 된다. 이러한 염증은 자외선이나 활성산소, 유리 라디칼 등의 산화적 스트레스 등이 염증성 인자를 활성화시켜 각종 질병 및 피부의 노화를 일으킨다. 염증의 특징 중 하나는 프로스타글란딘을 생성하는 시클로옥시게나제(COX) 및 류코트리엔을 생성하는 5-리폭시게나제 경로에 의해 대사되는 아라키돈산(arachidonic acid)의 산소첨가반응의 증가이다. 프로스타글란딘 및 류코트리엔은 염증의 매개체이다. 따라서 시클로옥시게나제 효소는 시클로옥시게나제-1 및 시클로옥시게나제-2의 2개의 형태가 있다. 후자의 형태, 즉 시클로옥시게나제-2는 염증 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 따라서 시클로옥시게나제-2 효소를 억제하는 것이 비가역적인 시클로옥시게나제-1 억제와 관련된 부작용 없이 염증을 감소시킬 수 있는 효과적인 방법일 수 있다.

[0003] 녹차는 잎 상태의 엽차 형태, 또는 보다 깊은 향취를 느끼기 위해 발효 상태의 차로 음용한다. 발효 녹차는 녹차 잎에 산화 처리를 수행한 것을 의미하며, 차 잎에 존재하는 산화 효소에 의하여 산화시킨 발효차, 차 잎에 존재하는 효소가 아닌 별도의 미생물에 의하여 발효시킨 후발효차를 포함한다. 발효 정도에 따라 약발효차, 반발효차, 완전발효차 등으로 구분할 수 있다. 예를 들어, 발효 녹차는 발효 형태 및 정도에 따라, 녹차, 우롱차, 홍차, 보이차 등과 같은 다양한 명칭으로 불리워진다.

[0004] 발효 상태의 차는 엽차와 비교하여 향취에 있어 차이를 나타낼 뿐만 아니라, 구체적 발효 공정 및 미생물의 종류 등에 따라 유효 성분의 종류 및 함량에 있어서 큰 차이를 나타낼 수 있다. 이와 같이 다양한 화합물이 생성, 분리될 수 있다는 점 때문에, 녹차를 이용한 미지의 신규 화합물 분리 및 동정을 위한 다양한 노력이 지속되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-0975199호

발명의 내용

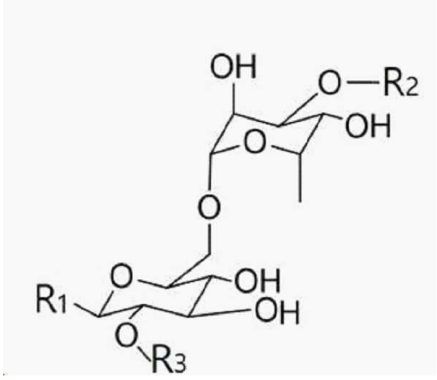
해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 일 측면에서, 후발효차 유래의 신규한 화합물을 항염증 용도로 이용할 수 있도록 하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 광학 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 후발효차 추출물을 유효성분으로 포함하는 항염 조성물을 제공한다.

[0008] [화학식 1]

[0009] 

[0010] 상기 화학식 1에서 R_1은 $C_{15}H_9O_6$ 이며, R_2는 $C_6H_{11}O_5$이며, R_3는 $C_9H_7O_2$일 수 있다.

[0011] 또한, 본 발명은 다른 측면에서, 상기 조성물은 PGE_2 (Prostaglandin E_2), IL-6 (Interleukin 6) 및 IL-8 (Interleukin 8)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 생성을 억제하는 조성물일 수 있다.

발명의 효과

[0012] 본 발명은 일측면에서, 후발효차에서 분리한 신규 화합물을 항염증 분야에 이용할 수 있도록 함으로써, 후발효차 관련 산업 및 항염증 관련 분야 등에서 널리 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 MS 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^{1}H-NMR(핵자기공명) 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^{13}C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^{1}H-^{13}C HSQC(Heteronuclear Single Quantum Coherence) 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^{1}H-^{13}C HMBC(Heteronuclear Multiple-Bond Coherence) 스펙트럼을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0016] 본 명세서에서 “후발효”는 차 잎에 존재하는 효소가 아닌 별도의 미생물 또는 물질에 의하여 발효시키는 것을 포함한다. 후발효차는 상기 방식에 의해 녹차를 발효시킨 것을 포함한다.

[0017] 본 명세서에서 "추출물"이라 함은, 천연물로부터 그 안의 성분을 뽑아냄으로써 얻어진 물질이라면, 뽑아내는 방법이나 성분의 종류와 무관하게 모두 포함한다. 예컨대, 물이나 유기 용매를 이용하여 천연물로부터 용매에 용

해되는 성분을 추출해 낸 것, 천연물의 특정 성분, 예컨대 오일과 같은 특정 성분만을 추출하여 얻어진 것, 그렇게 얻어진 것을 또다시 특정 용매 등을 이용하여 분획한 분획물 등을 모두 포함하는 광의의 개념이다.

[0018] 본 명세서에서 “분획물”은 어떤 용매를 이용하여 특정 물질이나 추출물을 분획한 것 또는 분획하고 남은 것, 그리고 이들을 특정 용매로 다시 추출한 것을 포함한다. 분획 방법 및 추출방법은 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 어떤 방법도 가능하다.

[0019] 본 명세서에서 "이성질체"는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른 이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.

[0020] 본 명세서에서 "본래 순수(essentially pure)"란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체와 관련하여 사용한 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체를 예로 들 수 있는 구체적인 화합물이 약 90% 이상, 바람직하게는 약 95% 이상, 보다 바람직하게는 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 99% 이상, 보다 더욱 더 바람직하게는 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.

[0021] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능"이란 통상의 의약적 복용량(medicinal dosage)으로 이용할 때 상당한 독성 효과를 피함으로써, 동물, 더 구체적으로는 인간에게 사용할 수 있다는 정부 또는 이에 준하는 규제 기관의 승인을 받을 수 있거나 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전에 기재된 것으로 인지되는 것을 의미한다.

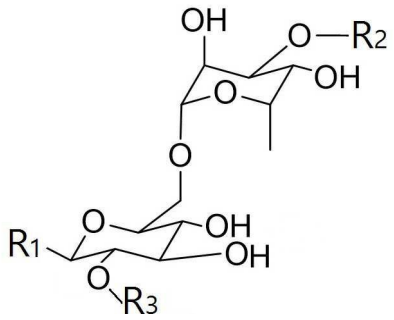
[0022] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일측면에 따른 염을 의미한다. 상기 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로파이온산, 헥사노산, 시클로펜테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산, 2-히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.

[0023] 본 명세서에서 “수화물(hydrate)”은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

[0024] 본 명세서에서 “용매화물”은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[0026] 본 발명은 일측면에서, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 후발효차 추출물을 유효성분으로 포함하는 항염 조성물을 제공한다.

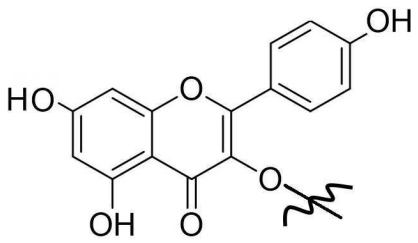
[0027] [화학식 1]

[0028] 

[0029] 상기 화학식 1에서 상기 화학식 1에서 R_1은 $C_{15}H_9O_6$ 이며, R_2는 $C_6H_{11}O_5$이며, R_3는 $C_9H_7O_2$일 수 있다.

[0030] 일 구현 예에 의하면, 상기 R_1은 하기 화학식 2의 화합물일 수 있다.

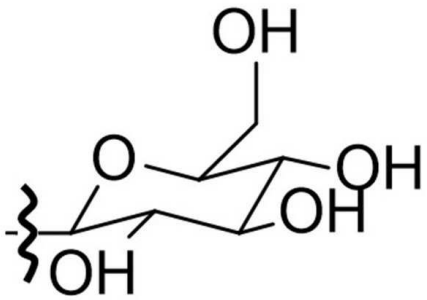
[0031] [화학식 2]



[0032]

[0033] 다른 구현 예에 의하면, 상기 R_2는 하기 화학식 3의 화합물일 수 있다.

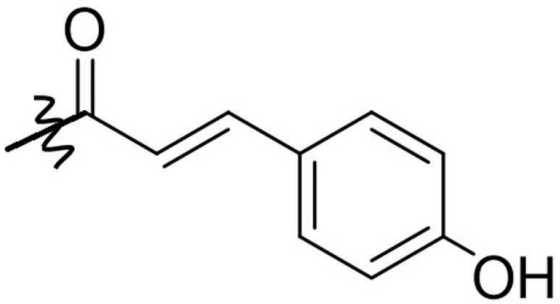
[0034] [화학식 3]



[0035]

[0036] 상기 R_3는 하기 화학식 4의 화합물일 수 있다.

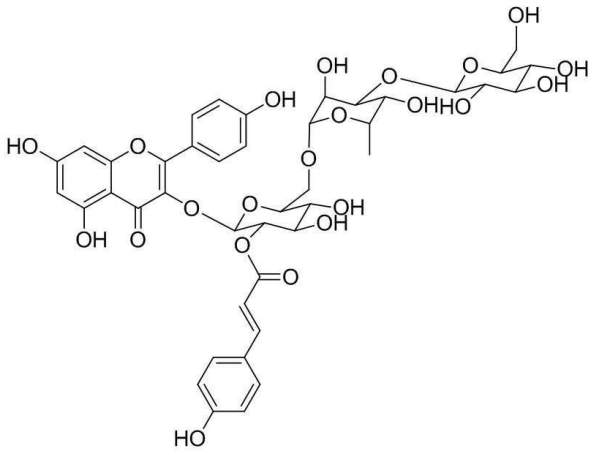
[0037] [화학식 4]



[0038]

[0039] 다른 구현 예에 의하면, 상기 화합물은 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드](Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside])일 수 있다. 상기 화합물은 하기 화학식 5와 같이 표시할 수 있다.

[0040] [화학식 5]

[0041] 

[0042] 본 발명의 일 측면에 따르면, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 이들의 용매화물을 제조하는 방법은 합성, 천연물에서의 분리 등을 포함할 수 있다.

[0043] 다른 구현 예에 의하면, 상기 후발효는 균주 접종에 의한 것일 수 있고, 상기 균주는 사카로마이세스속(Saccharomyces sp.), 바실러스속(Bacillus sp.) 락토바실러스속(Lactobacillus sp.) 및 루코노스톡속(Leuconostoc mesenteroides sp.)으로부터 선택되는 균주일 수 있고, 바람직하게는 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*), 락토바실러스 카세이(*Lactobacillus casei*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtlis*), 락토바실러스 불가리우스(*Lactobacillus bulgarius*) 및 루코노스톡 메센테로이데스(*Leuconostoc mesenteroides*)로부터 선택될 수 있다. 또 다른 구현 예에 의하면, 상기 후발효차는 녹차를 후발효시킨 것일 수 있다.

[0044] 본 발명은 일 측면에서, 상기 화합물은 본 발명자들이 후발효차에 대한 지속적인 연구 끝에 발굴한 화합물로서, 상기 화합물들이 PGE_2 (Prostaglandin E_2), IL-6 (Interleukin 6) 및 IL-8 (Interleukin 8)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 생성을 억제하는 효능이 있음을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 일 측면에 따른 상기 화합물들을 이용하여 염증을 억제, 예방, 치료, 또는 개선하는 용도로 상기 화합물들을 사용할 수 있음을 입증하였다.

[0045] 일 구현 예에서, 상기 추출은 물, 열수, C_1 내지 C_6의 저급 알코올, 및 이들의 혼합 용매로부터 선택된 하나 이상의 용매에 의한 추출일 수 있고, 다른 구현 예에 의하면, 상기 저급 알코올은 당업계에서 일반적으로 사용될 수 있는 알코올 단독 또는 혼합물일 수 있으며, 바람직하게는 에탄올일 수 있다.

[0046] 본 발명의 다른 측면에 의하면, 상기 추출물은 추출 이후 케톤으로 분획한 분획물일 수 있다.

[0047] 다른 구현 예에 의하면, 상기 케톤은 아세톤, 카르본(carvon), 풀레곤(pulegone), 이소론기폴라논(isolongifolanone), 2-헵타논, 2-펜타논, 3-헥사논, 3-헵타논, 4-헵타논, 2-옥타논, 3-옥타논, 2-노나논, 3-노나논, 2-운데카논, 2-트리데카논, 메틸이소프로필케톤, 에틸이소아밀케톤, 부틸리덴 아세톤, 메틸헵테논, 디메틸옥테논, 게라닐 아세톤, 파르네실 아세톤, 2,3-펜타디온, 2,3-헥사디온, 3,4-헥사디온, 2,3-헵타디온, 아밀시클로펜타논, 아밀시클로펜테논, 2-시클로펜틸 시클로펜타논, 헥실시클로펜타논, 2-n-헵틸시클로펜타논, cis-쟈스몬, 디히드로쟈스몬, 메틸코릴론, 2-tert-부틸시클로헥사논, p-tert-부틸시클로헥사논, 2-sec-부틸시클로헥사논, 셀러리 케톤, 크립톤, p-tert-펜틸시클로헥사논, 메틸시클로시트론, 네론, 4-시클로헥실-4-메틸-2-펜타논, 옥사이드 케톤, 에목시 프론, 메틸나프틸케톤, α-메틸아니살아세톤, 아니실 아세톤, p-메톡시 페닐 아세톤, 벤질리덴 아세톤, p-메톡시아세토페논, p-메틸아세토페논, 프로피오페논, 아세토페논, α-다이나스콘(Dynascone), 일리톤(lritone), 아이오논(ionone), 슈도아이오논(Pseudoionone), 메틸아이오논, 메틸일리톤, 2,4-디-tert-부틸시클로헥사논, 알릴아이오논, 2-아세틸-3,3-디메틸노르보르난, 베르베논, 펜콘(fenchon), 시클로펜타데카논, 시클로헥사데세논 등을 포함할 수 있고, 당업계에서 일반적으로 사용될 수 있는 용매로서의 케톤류 및 이들의 혼합물을 모두 포함할 수 있으며, 바람직하게는 아세톤일 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 측면에 의하면, 상기 조성물 내 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 함량은 상기 조성물 총 중량 대비 0.00001 중량% 내지 10 중량%일 수

있다. 상기 함량은 상기 조성물 총 중량 대비 0.00001중량% 이상, 0.00005중량% 이상, 0.0001중량% 이상, 0.0005중량% 이상, 0.001중량% 이상, 0.005중량% 이상, 0.01중량% 이상, 0.05중량% 이상, 0.1중량% 이상, 0.5중량% 이상, 1중량% 이상, 2중량% 이상, 3중량% 이상, 4중량% 이상, 5중량% 이상, 6중량% 이상, 7중량% 이상, 8중량% 이상, 또는 9중량% 이상일 수 있다. 또한, 10중량% 이하, 9중량% 이하, 8중량% 이하, 7중량% 이하, 6중량% 이하, 5중량% 이하, 4중량% 이하, 3중량% 이하, 2중량% 이하, 1중량% 이하, 0.5중량% 이하, 0.1중량% 이하, 0.05중량% 이하, 0.01중량% 이하, 0.005중량% 이하, 0.001중량% 이하, 0.0005중량% 이하, 0.0001중량% 이하, 0.00005중량% 이하, 또는 0.00003중량% 이하일 수 있다.

[0049] 본 발명의 다른 측면에 의하면, 상기 조성물 내 후발효차 추출물의 함량은 상기 조성물 총 중량 대비 0.1 중량% 내지 90 중량%일 수 있다. 상기 함량은 상기 조성물 총 중량 대비 0.1중량% 이상, 1중량% 이상, 5중량% 이상, 10중량% 이상, 15중량% 이상, 20중량% 이상, 25중량% 이상, 30중량% 이상, 35중량% 이상, 40중량% 이상, 45중량% 이상, 50중량% 이상, 55중량% 이상, 60중량% 이상, 65중량% 이상, 70중량% 이상, 75중량% 이상, 80중량% 이상, 또는 85중량% 이상일 수 있다. 또한, 90중량% 이하, 85중량% 이하, 80중량% 이하, 75중량% 이하, 70중량% 이하, 65중량% 이하, 60중량% 이하, 55중량% 이하, 50중량% 이하, 45중량% 이하, 40중량% 이하, 35중량% 이하, 30중량% 이하, 25중량% 이하, 20중량% 이하, 15중량% 이하, 10중량% 이하, 5중량% 이하, 1중량% 이하, 또는 0.5중량% 이하일 수 있다.

[0050] 본 발명의 또 다른 측면에 의하면, 상기 추출물은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물이 추출물 총 중량을 기준으로 0.00001중량% 이상, 0.00005중량% 이상, 0.0001중량% 이상, 0.0005중량% 이상, 0.001중량% 이상, 0.005중량% 이상, 0.01중량% 이상, 0.05중량% 이상, 0.1중량% 이상, 0.5중량% 이상, 1중량% 이상, 3중량% 이상, 5중량% 이상, 7중량% 이상, 10중량% 이상, 12중량% 이상, 15중량% 이상, 또는 18중량% 이상 포함된 것일 수 있다. 또한, 20중량% 이하, 15중량% 이하, 12중량% 이하, 10중량% 이하, 7중량% 이하, 5중량% 이하, 3중량% 이하, 1중량% 이하, 0.5중량% 이하, 0.1중량% 이하, 0.05중량% 이하, 0.01중량% 이하, 0.005중량% 이하, 0.001중량% 이하, 0.0005중량% 이하, 0.0003중량% 이하, 0.00005중량% 이하, 또는 0.00003중량% 이하 포함된 것일 수 있다. 바람직하게는, 상기 추출물은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물이 추출물 총 중량을 기준으로 0.00001 중량% 내지 20 중량% 포함된 것일 수 있다.

[0051] 본 발명의 또 다른 측면에 의하면, 상기 조성물의 투여에 의한 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물의 투여량은 0.00001mg/kg/일 내지 100mg/kg/일일 수 있다. 상기 투여량은 0.00001mg/kg/일 이상, 0.0001 mg/kg/일 이상, 0.001mg/kg/일 이상, 0.005mg/kg/일 이상, 0.01mg/kg/일 이상, 0.05mg/kg/일 이상, 0.1mg/kg/일 이상, 0.5mg/kg/일 이상, 1mg/kg/일 이상, 5mg/kg/일 이상, 10mg/kg/일 이상, 15mg/kg/일 이상, 20mg/kg/일 이상, 25mg/kg/일 이상, 30mg/kg/일 이상, 35mg/kg/일 이상, 40mg/kg/일 이상, 45mg/kg/일 이상, 50mg/kg/일 이상, 55mg/kg/일 이상, 60mg/kg/일 이상, 65mg/kg/일 이상, 7mg/kg/일 이상, 75mg/kg/일 이상, 80mg/kg/일 이상, 85mg/kg/일 이상, 90mg/kg/일 이상, 또는 95mg/kg/일 이상일 수 있다. 또한, 상기 투여량은 100mg/kg/일 이하, 95mg/kg/일 이하, 90mg/kg/일 이하, 85mg/kg/일 이하, 80mg/kg/일 이하, 75mg/kg/일 이하, 70mg/kg/일 이하, 65mg/kg/일 이하, 60mg/kg/일 이하, 55mg/kg/일 이하, 50mg/kg/일 이하, 45mg/kg/일 이하, 40mg/kg/일 이하, 35mg/kg/일 이하, 30mg/kg/일 이하, 25mg/kg/일 이하, 20mg/kg/일 이하, 15mg/kg/일 이하, 10mg/kg/일 이하, 5mg/kg/일 이하, 1mg/kg/일 이하, 0.5mg/kg/일 이하, 0.1mg/kg/일 이하, 0.05mg/kg/일 이하, 0.01mg/kg/일 이하, 0.005mg/kg/일 이하, 0.003mg/kg/일 이하, 0.001mg/kg/일 이하, 0.0005mg/kg/일 이하, 0.0001mg/kg/일 이하, 0.00005mg/kg/일 이하 일 수 있다.

[0052] 일 구현 예에 의하면, 상기 염증은 PGE_2 (Prostaglandin E_2), IL-6 (Interleukin 6) 및 IL-8 (Interleukin 8)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 생성이나 증가에 기인한 것일 수 있다.

[0053] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 조성물은 식품 조성물, 화장료 조성물, 또는 약학 조성물일 수 있다.

[0054] 본 발명의 일 측면에 따른 식품 조성물은 건강식품 조성물일 수 있고, 상기 건강식품 조성물에 있어서, 상기 화합물의 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 투여하고자 하는 대상의 연령, 건강 상태, 합병증 등 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다.

[0055] 본 발명의 일 측면에 따른 건강식품 조성물은 건강기능식품일 수 있고, 그 뿐만 아니라, 예를 들어 츄잉껌, 캐러멜 제품, 캔디류, 빙과류, 과자류, 빵류 등의 각종 식품류, 청량 음료, 미네랄 워터, 알코올 음료 등의 음료 제품과 같이 어떠한 형태의 가공식품도 포함하고, 비타민이나 미네랄 등을 포함하는 기능성 식품류일 수 있다.

[0056] 상기 외에, 본 발명의 일 측면에 따른 건강식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(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 포함할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 일 측면에 따른 건강식품 조성물들은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않으나 본 발명의 일 측면에 따른 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 50 중량부의 범위에서 포함되는 것이 일반적이다.

[0057] 본 발명의 일 측면에 따른 화장료 조성물은 예를 들어 피부용, 손발톱용 및/또는 모발용 조성물로서, 유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수, 영양크림, 마사지크림, 아이크림, 아이에센스, 에센스, 클렌징크림, 클렌징로션, 클렌징폼, 클렌징워터, 팩, 파우더, 보디로션, 보디크림, 보디에센스, 보디세정제, 염모제, 샴푸, 린스, 정발제, 양모제, 연고, 젤, 크림, 패취, 분무제 및 피부 접착타입 등의 제형을 가질 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0058] 또한, 각각의 제형에 있어서 상기한 필수성분 이외에 다른 성분들은 기타 외용제의 종류 또는 사용목적 등에 따라 당업자가 어려움 없이 적합하게 선정하여 배합할 수 있다.

[0059] 상기 화장료 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 용액, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀젼, 유상에 수상을 분산시켜 얻은 에멀젼, 현탁액, 고체, 겔, 분말, 페이스트, 마이크로 니들, 포말(foam) 또는 에어로졸 조성물의 제형으로 제공될 수 있다. 이러한 제형의 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0060] 본 명세서에 따른 화장료 조성물에는 본 명세서의 화합물, 추출물 또는 분획물 이외에 기능성 첨가물 및 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분이 추가로 포함될 수 있다. 상기 기능성 첨가물로는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스핑고 지질 및 해초 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 성분을 포함할 수 있다. 본 명세서에 따른 화장료 조성물은 주 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서, 바람직하게는 주 효과에 상승 효과를 줄 수 있는 다른 성분들을 포함할 수 있다. 또한 본 명세서에 따른 화장료 조성물은 보습제, 에몰리언트제, 계면 활성제, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, pH 조정제, 유기 및 무기안료, 향료, 냉감제 또는 제한제를 더 포함할 수 있다. 상기 성분의 배합량은 본 명세서의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 당업자가 용이하게 선정 가능하며, 그 배합량은 조성물 전체 중량을 기준으로 0.001 내지 10 중량%, 구체적으로 0.01 내지 3 중량%일 수 있다.

[0061] 또 다른 구현 예에 의하면, 상기 조성물은 피부 외용제 조성물일 수 있다. 피부 외용제 조성물은 화장료, 구강제, 세정제, 약학 및 의약외품 등의 조성물이 될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 피부 외용제는 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바가 없다.

[0062] 또한, 본 명세서의 피부 외용제 조성물은 특별한 목적을 위한 기능성의 염(salt) 및 pH 조절을 위한 pH 조절제 중에서 선택된 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 이때, 상기 염은 이온 차폐, 보습, 자외선 차단 등을 위한 무기염, 유기염 및/또는 유기-무기염으로부터 선택될 수 있다. 구체적인 예를 들어, 상기 염은 소듐클로라이드(NaCl), 인산나트륨(Na3PO4) 및 염화칼슘(CaCl2) 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 pH 조절제는 산(aicd)이나 염기(base)로부터 선택되며, 예를 들어 염산, 황산, 주석산, 구연산, 인산, 초산, 락틱액시드, 소듐락테이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 알킬 아민, 알칸올 아민 및 암모니아 등으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0063] 본 명세서의 피부 외용제 조성물은 화장료, 약학 또는 의약외품 조성물일 수 있는데, 상기 화장료, 약학 또는 의약외품 조성물은 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있다. 상기 조성물은, 로션, 크림, 연고 또는 젤 등으로 제형화될 수 있다. 상기 피부 외용제 조성물은, 경피 투여되는 것이 바람직하다.

[0064] 상기 약학 또는 의약외품 조성물의 유효성분의 투여량은 치료 받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있다. 일반적으로 상기 유효성분의 투여량은 0.00001mg/kg/일 내지 15 mg/kg/일 범위일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0065] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 약학 조성물은 경구, 비경구, 직장, 국소, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 등으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 제형은 정제(錠劑), 환제(丸劑), 연질 및 경질 캅셀제, 과립제

(顆粒劑), 산제, 세립제, 액제, 유탁제(乳濁濟) 또는 펠렛제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위한 제형은 용액제, 현탁제, 유액제, 겔, 주사제, 점적제, 좌제(坐劑), 패취 또는 분무제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 제형은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 계면활성제, 부형제, 수화제, 유화 촉진제, 현탁제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제, 착색제, 향신료, 안정화제, 방부제, 보존제 또는 기타 상용하는 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0066] 본 발명의 일 측면에 따른 상기 약학 조성물의 적용량 또는 투여량은 투여 받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있다.

[0067] 상기 식품 조성물의 제형은 특별히 한정되지 않으나, 예를 들어, 정제, 과립제, 환제, 분말제, 드링크제와 같은 액제, 캐러멜, 겔, 바, 티백 등으로 제형화될 수 있다. 각 제형의 식품 조성물은 유효 성분 이외에 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 성분들을 제형 또는 사용 목적에 따라 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있으며, 다른 원료와 동시에 적용할 경우 상승 효과가 일어날 수 있다.

[0068] 상기 조성물은 단순 섭취, 음용, 주사 투여, 스프레이 투여 또는 스퀴즈 투여 등 다양한 방법으로 투여될 수 있다.

[0070] 이하, 실시예, 실험예, 및 제형예를 들어 본 명세서의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 명세서에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐, 본 명세서의 범주 및 범위가 하기 예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0072] [실시예 1] 후발효차 시료의 제조

[0073] 녹차(*Camellia sinensis var. Yabukita*) 잎으로 만든 녹차에 물을 첨가하여 수분 함량을 40중량%으로 조정하였다. 여기에 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtillis*) 5×10^6cfu/g을 접종하고, 50℃에서 3일간 발효시킨 후 80℃에서 4일간 발효시켰다.

[0074] 상기 숙성된 차 시료를 15초 동안 분쇄하고, 메쉬 사이즈 1mm의 스테인리스 체로 걸렀다. 이후 분쇄된 50mg을 1.5ml Eppendorf tube 넣고 1ml의 탈이온수를 첨가하여 60℃ 항온 수조에서 30분간 일정 속도로 교반한 후, 25℃ 13,000rpm에서 15분간 원심분리하였다. 건조시킨 발효 녹차 추출물에서 물에 녹지 않는 부분만을 분리하였다.

[0076] [실시예 2] 분획물 수득 및 화합물 분리

[0077] 상기 후발효차 시료 150g을 아세톤으로 분획하여 카테킨 유도체 및 카페인을 제거하고 다른 화합물들이 농축된 가용물을 수득하였다. 상기 아세톤 가용물 40 g에 대해서 일차적으로 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 이용하여, 클로로포름:메탄올의 5:1 (v/v) 혼합물을 용매로 분획물을 얻었다.

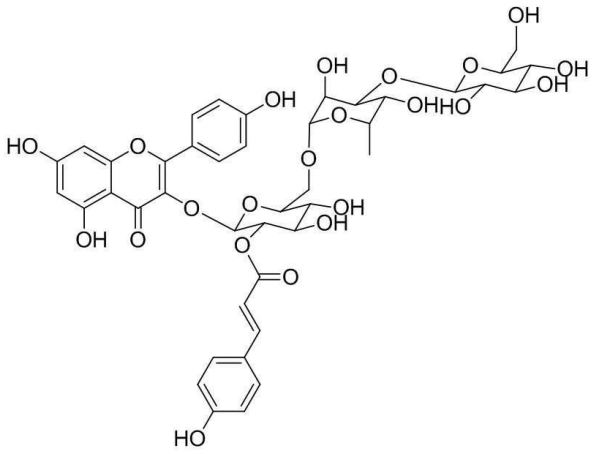
[0078] 카페인이 제거된 클로로포름:메탄올 5:1 (v/v) 분획물 8.9 g을 대용량 고성능 역류크로마토그래피(high-performance countercurrent chromatography, HPCCC, Dynamic Extractions Ltd, UK)를 이용하여 분획하였다. 이때 사용한 용매는 n-hexane-TBME(Methyl tert-butyl ether)-BuOH-MeCN-Water (0.25:3:1:1:5, v/v)이었고, 유속은 25 ml/min으로 하였다. 상기 조건을 이용하여 총 10개의 하위 분획을 나누었으며, 각 분획을 다시 소용량 HPCCC(Dynamic Extractions Ltd, UK), HPLC(High-performance liquid chromatography), 세파덱스(sephadex) LH-20컬럼(GE Healthcare Bio-Sciences, Sweden) 등을 사용하여 각 분획에 함유된 성분을 분리하였다.

[0079] 그 결과, 상기 분획물로부터 기존에 알려지지 않은 화합물인, 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드](Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside])를 분리할 수 있었으며, ^{1}H, ^{13}C-NMR(nuclear magnetic resonace spectroscopy), UV(ultraviolet spectroscopy), ESI-MS(Electro Spray Ionization Mass Specroscopy)를 이용하여 구조를 동정하여 각 화합물의 구조를 규명하였다. ^{1}H 및 ^{13}C 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR)의 경우 용매(solvent)로 methanol-d3을 사용하였고, 기기는 Bruker Advance DPX-500(BRUKER사, USA)를 사용하였다. 각 화합물의 MS 스펙트럼은 6200 Series Accurate-Mass Time-of-Flight (TOF) LC/MS(Agilent, US)를 이용하여 분석하였다.

[0080] 분석 결과, 상기 각 화합물은 기존에 알려지지 않은 신규한 화합물로서, $C_{42}H_{46}O_{22}$의 분자량 902.2481인 캄페롤3-

O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] ('신규물질 33')로 확인되었다.

[0081] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 화학식 및 NMR 데이터는 아래와 같다.

[0082] 

[0083] 표 1

Position		^{13}C-NMR		^{1}H-NMR
2		161.26		
3		135.07		
4		179.31		
5		161.5		
6		99.87		6.17 (H6, brs)
7		165.74		
8		94.8		6.35 (H8, brs)
9		158.58		
10		105.84		
1'		122.72		
2', 6'		132.29		7.99 (H2'/H6', d, *J* = 8.3 Hz)
3', 5'		116.27		6.87 (H3'/H5', d, *J* = 8.3 Hz)
4'		158.69		
p-coumaric acid				
1'''		127.3		
2''', 6'''		131.2		7.45 (H2'''/H6''', d, *J* = 8.1 Hz)
3''', 5'''		116.82		6.80 (H3'''/H5''', d, *J* = 8.1 Hz)
4'''		161.26		
7'''		115.31		6.35 (H7''', d, *J* = 15.7 Hz)
8'''		146.88		7.67 (H8''', d, *J* = 15.7 Hz)
C=O		168.79		
Glc1				
1''		101.55		5.46 (H1'', d, *J* = 7.8 Hz)
2''		74.14		5.34 (H2'', t, *J* = 9 Hz)
3''		73.25		3.76 (H3'', d, *J* = 10.4 Hz)
4''		70.47		3.85 (H4'', m)
5''		75.51		3.73 (H5'', m)
6''		67.54		3.76 (H6'', brd, *J* = 10.4 Hz)
				3.54 (H6'', m)
Rha				
1''''		101.85		4.60 (H1''' ', brs)
2''''		71.34		3.95 (2''' ', m)
3''''		83.09		3.61 (H3''' ', dd, *J* = 9, 3 Hz)
4''''		72.6		3.46 (H4''' ', m)

5''''		69.49		3.54 (H5''' '', m)
6''''		18.08		1.19 (H6''' '', d, *J* = 6 Hz)
Glc2				
1'''''		105.74		4.40 (H1''' '', d, *J* = 7.5 Hz)
2'''''		75.4		3.25 (H2''' '', m)
3'''''		77.6		3.36 (H3''' '', m)
4'''''		70.84		3.36 (H4''' '', m)
5'''''		77.6		3.25 (H5''' '', m)
6'''''		62.05		3.71 (H6''' '', m)

[0084] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 MS 스펙트럼은 도 1과 같이 나타났고, ^{1}H-NMR 스펙트럼 및 ^{13}C-NMR 스펙트럼은 각각 도 2 및 도 3으로 나타났으며, HSQC(Heteronuclear Single Quantum Coherence) 스펙트럼은 도 4와 같으며, HMBC(Heteronuclear Multiple-Bond Coherence) 스펙트럼은 도 5와 같았다.

[0086] [실험예 1] PGE2, IL-6 및 IL-8 생성 억제 실험

[0087] 인간섬유아세포(fibroblast)(PromoCell, Germany)를 6-웰 배양판에 1 X 10^{5} 세포의 농도로 접종하고, 24 시간 동안 37 ℃, 5 % CO_2 인큐베이터에서 배양하였다. H_2O_2 500 μM을 웰에 처리하여 24 시간 동안 자극을 준 후, 상기 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] ('신규물질 33')을 각각 100 μg/ml의 농도로 처리하여 48 시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후 배양액을 수거하여 ELISA 분석을 수행하였다. 이때 항염 및 자극완화제로 많이 사용되는 물질인 알파-비사보롤(α-bisabolol)을 대조군으로 사용하였다. PGE_2는 어세이 디자인(Assay Design)사의 키트, IL-6, IL-8은 엔도젠(Endogen)사의 키트를 사용하였으며, 각 회사의 매뉴얼에 명기된 방법에 따라 실험을 진행하였다. 억제 효과는 하기 수학식 1에 따라 계산하였으며, 측정 결과는 하기 표 3에 나타내었다. ('33' 은 신규물질 33을 뜻한다)

[0089] **<수학식 1>**

[0090] 억제 효과 = {1-(시험시료-대조군)/(H_2O_2-대조군)} X 100

표 2

[0092]

	PGE_2 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
H_2O_2 (500 uM)	350	245	290
대조군(a-bisabolol)	205	180	200
H_2O_2 + 33 (100 μg/ml)	231	198	210
33의 수학식 1에 따른 억제효과	82.07	72.31	88.89

[0094] 상기 표 2와 같이, 신규물질 33은 H_2O_2 에 의해 증가되는 PGE2, IL-6 및 IL-8 를 감소시키는 효과가 있고, 이는 신규물질 33이 각각 항염증 효과가 있음을 의미하는 것이므로, 신규물질 33을 각각 염증의 예방, 치료, 개선 등의 용도로 사용할 수 있음을 확인한 것이다.

[0096] [실험예 2] 피부 누적 자극 실험

[0097] 상기 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 피부누적 자극성 여부를 확인하고, 피부에 사용할 수 있는 농도 범위를 산출하기 위해 HRIPT(Human repeated insult patch tests)을 실시하였다.

[0098] 구체적으로, 건강한 성인 피검자 15인을 무작위로 선정하고, 상기 화합물이 0.5중량%, 1중량%, 3중량%씩 포함된 시험용 조성물(상기 화합물 이외에 유화제, 안정제, 정제수 등을 포함하는 피부용 조성물)을 챔버(IQ chamber, Epitest Ltd, 핀란드) 당 20μl씩 적하하고, 피검자의 등상부 우측 부위에 첩포한 후 24시간 경과하면, 새로운 첩포로 교환하였다. 이러한 방법으로, 1주일에 3회씩 총 3주간 9회의 첩포를 진행하면서 매회 첩포 전후의 피부

반응을 검사하였고, 최종 첩포 제거 후 48시간까지 피부 반응을 확인하였으며, 평균 반응도를 구하였다.

[0099] 그 결과는 아래 표 3과 같았다.

표 3

[0100]

시험물질 및 함량	±, +, 또는 ++ 반응도가 나타난 피검자수(단위: 명)									평균반응도
	1회	2회	3회	4회	5회	6회	7회	8회	9회	
대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 0.5중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 1중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 3중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

반응도
-: 음성(반응 없음)
± : 의심스러운 또는 미미한 홍반 등
+ : 약한 반응 (소수포를 동반하지 않음), 홍반, 구진
++ : 중증도 반응 (소수포를 동반함), 홍반, 구진, 소수포
+++ : 강한 반응, 대수포 반응

평균반응도 계산식

평균반응도 =[{(반응도를 나타낸 피검자수와 반응지수를 곱한 값의 총합)/(총 피검자수 X 최고점수(4점))} X 100] / 검사회수(9회)

상기 식에서 반응도가 -이면 반응지수는 0, 반응도가 ±이면 반응지수는 1, 반응도가 +이면 반응지수는 2, 반응도가 ++이면 반응지수는 4로 함.

평균반응도가 3 미만일 때 안전한 조성물로 판정함

[0102] 상기 피부반응은 국제접촉피부염 연구(ICDRG;International Contact Dermatitis Research Group)의 기준에 따라 판정하였다. 상기 표에서 “신규물질 33”은 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]를 나타낸다. 즉, 상기 물질은 상기 함량 범위에서 모두 (-) 반응도를 나타내었고(±, +, ++, 또는 +++ 반응도가 나타난 피검자가 없음), 이를 통해 상기 물질이 피부 누적 자극이 없어, 피부에 안전하게 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

[0104] 이하에서는 본 발명의 일 측면에 따른 조성물의 제형예를 설명하고자 하나, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0106] [제형예 1] 연질캅셀제

[0107] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 10mg, L-카르니틴 80~140mg, 대두유 180mg, 팜유 2mg, 식물성 경화유 8mg, 황납 4mg 및 레시틴 6mg을 혼합하고, 통상의 방법에 따라 1캡슐에 충진하여 연질캅셀제를 제조하였다.

[0109] [제형예 2] 정제

[0110] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 10mg, 갈락토올리고당 200mg, 유당 60mg 및 맥아당 140mg을 혼합하고 유동층 건조기를 이용하여 과립한 후 당 에스테르(sugar ester)를 6mg을 첨가하여 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다.

[0112] [제형예 3] 과립제

[0113] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 5mg, 무수결정 포도당 250mg 및 전분 550mg을 혼합하고, 유동층 과립기를 사용하여 과립으로 성형한 후 포에 충진하여 과립제를 제조하였다.

[0115] [제형예 4] 드링크제

[0116] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 2mg, 포도당 10g, 구연산 0.6g, 및 액상 올리고당 25g을 혼합한 후 정제수 300ml를 가하여 각 병에 200ml씩 충진한다. 병에 충진한 후 130℃ 에서 4~5 초간 살균하여 드링크제를 제조하였다.

[0118] [제형예 5] 주사제

[0119] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 20mg, 주사용 멸균증류수 적량, pH조절제 적량을 이용하여 통상적인 방법으로 주사제를 제조하였다.

[0121] [제형예 6] 건강식품

[0122] 하기 표 4에 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 건강 식품을 제조하였다.

표 4

[0123]

성분	함량
캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]	0.5mg
비타민 혼합물	
비타민 A 아세테이트	70 μg
비타민 E	1.0 mg
비타민 B1	0.13 mg
비타민 B2	0.15 mg
비타민 B6	0.5 mg
비타민 B12	0.2 μg
비타민 C	10 mg
비오틴	10 μg
니코틴산아미드	1.7 mg
엽산	50 μg
판토텐산 칼슘	0.5 mg
무기질 혼합물	
황산제1철	1.75 mg
산화아연	0.82 mg
탄산마그네슘	25.3 mg
제1인산칼륨	15 mg
제2인산칼슘	55 mg
구연산칼륨	90 mg
탄산칼슘	100 mg
염화마그네슘	24.8 mg

[0124] 상기 비타민 및 무기질 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 예로 혼합 조성하였으나, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0126] [제형예 7] 건강음료

표 5

[0127]

성분	함량
캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]	2mg

구연산	1000 ㎎
올리고당	100 g
매실농축액	2 g
타우린	1 g
정제수	잔량
총 부피	900 ㎖

[0128] 상기 표 5와 같이 총 부피 900㎖가 되도록 잔량의 정제수를 첨가하여 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2리터 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하여 건강음료를 제조하였다.

[0130] [제형예 8] 유연화장수(스킨로션)

[0131] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 0.2 중량%, L-아스코르빈산-2-인산마그네슘염 1.00 중량%, 수용성 콜라겐 (1% 수용액) 5.00 중량%, 시트르산나트륨 0.10 중량%, 시트르산 0.05 중량%, 감초 엑기스 0.20 중량%, 1,3-부틸렌글리콜 3.00 중량%, 정제수 잔량을 이용하여 유연화장수(스킨로션)을 제조하였다.

[0133] [제형예 9] 크림형 제제

[0134] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 0.2 중량%, 폴리에틸렌글리콜모노스테아레이트 2.00 중량%, 자기유화형 모노스테아르산글리세린 5.00 중량%, 프로필렌글리콜 4.00 중량%, 스쿠알렌 6.00 중량%, 트리2-에틸헥산글리세릴 6.00 중량%, 스핑고당지질 1.00 중량%, 1,3-부틸렌글리콜 7.00 중량%, 밀랍 5.00 중량%, 정제수 잔량을 사용하여 크림형 제제를 제조하였다.

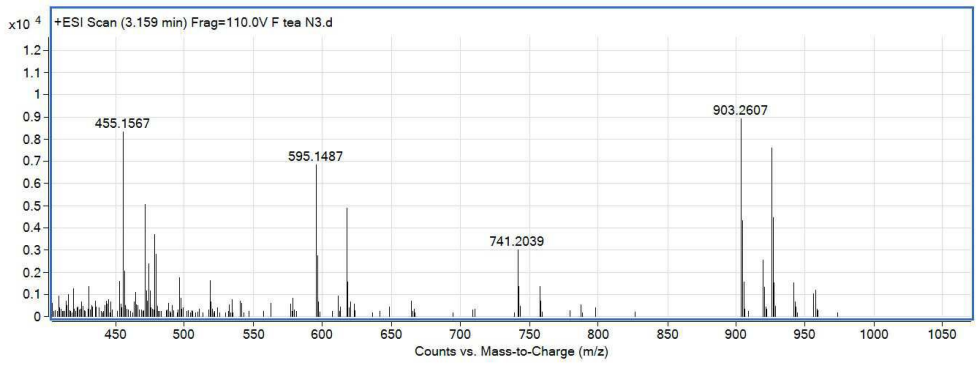
[0136] [제형예 10] 팩

[0137] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] 0.2 중량%, 폴리비닐알코올 21.00 중량%, L-아스코르빈산-2-인산마그네슘염 3.00 중량%, 라우로일히드록시프롤린 5.00 중량%, 수용성 콜라겐 (1% 수용액) 8.00 중량%, 1,3-부틸렌글리콜 7.00 중량%, 에탄올 7.00 중량%, 정제수 잔량을 사용하여 조성물을 제조한 후 팩을 제조하였다.

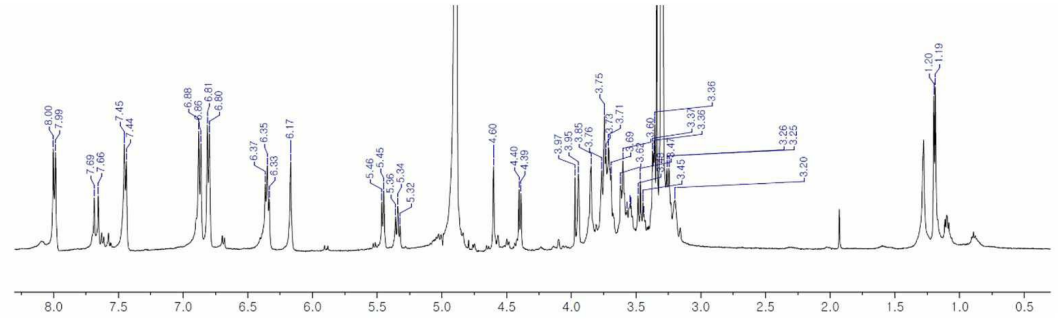
[0139] 이상으로 본 명세서의 특정한 실시예 등을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 명세서의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 명세서의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

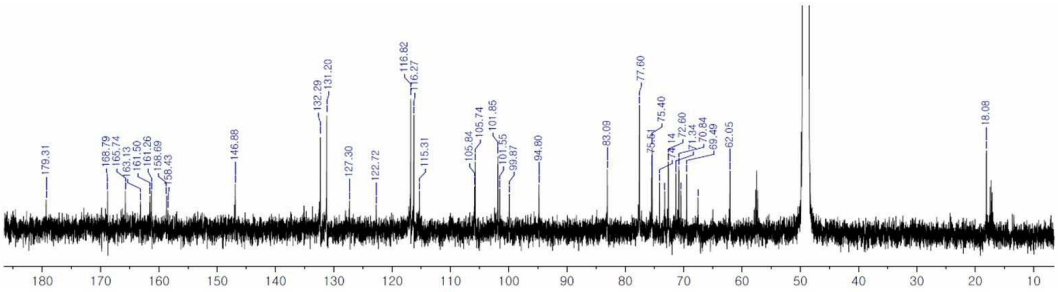
도면1



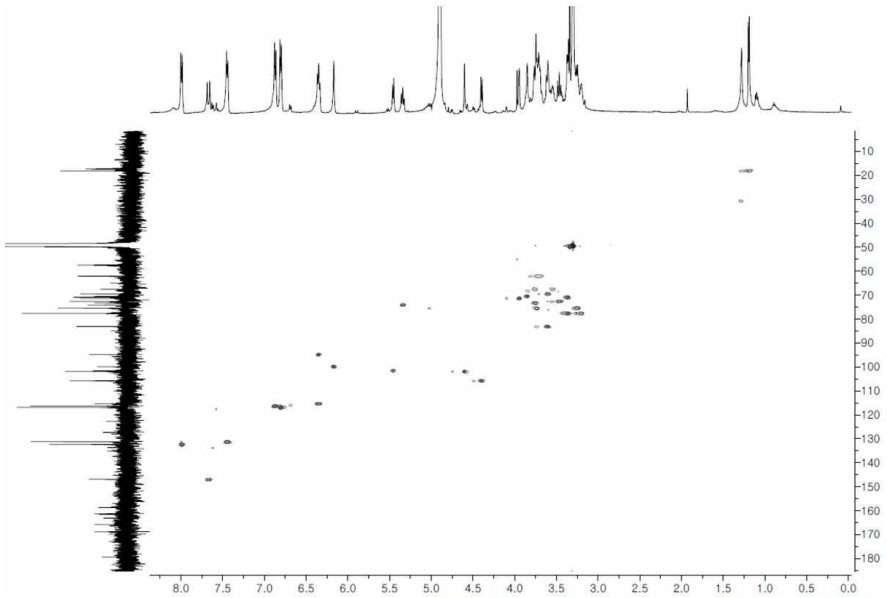
도면2



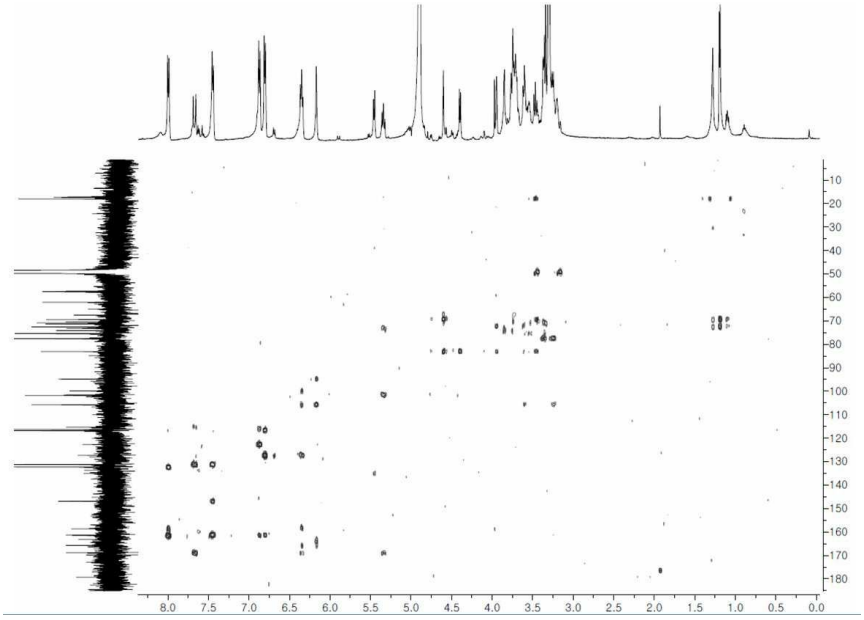
도면3



도면4



도면5


10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0