

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2018년 6월 14일 (14.06.2018) WIPO | PCT

WO 2018/106009 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 36/20 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61Q 1/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/014224

(22) 국제출원일: 2017년 12월 6일 (06.12.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0166117 2016년 12월 7일 (07.12.2016) KR

(71) 출원인: 한국한의학연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 마진열 (MA, Jin Yeul); 34155 대전시 유성구 덕명로 63, 102동 1803호, Daejeon (KR). 김연희 (KIM,

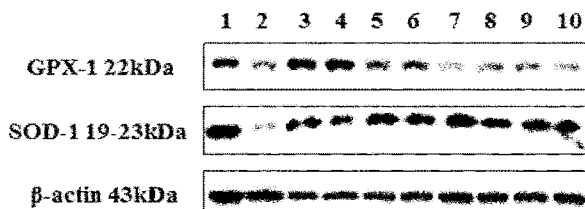
Yeoun-Hee); 41524 대구시 북구 검단로 34, 103동 205호, Daegu (KR). 오태우 (OH, Tae Woo); 41062 대구시 동구 칠단로 70, 한국한의학연구원, Daegu (KR). 박은희 (PARK, Eun Hee); 03997 서울시 마포구 성미산로 6길 49, 302호, Seoul (KR). 조원경 (CHO, Won Kyung); 41064 대구시 동구 이노밸리로 29길 56, 202동 903호, Daegu (KR). 임남희 (YIM, Nam Hui); 35358 대전시 서구 관저북로 87, 106동 1202호, Daejeon (KR). 오유창 (OH, You Chang); 41066 대구시 동구 과학로 4길 12, 202호, Daegu (KR). 구민정 (GU, Minjung); 12717 경기도 광주시 곤지암읍 하열미길 48, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 손민 (SON, Min); 05836 서울시 송파구 법원로 135 6층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING MAPLE TREE LEAF EXTRACT OR FRACTIONS THEREOF FOR PREVENTING OR TREATING INFLAMMATORY OCULAR DISEASES

(54) 발명의 명칭: 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환 예방 또는 치료용 조성물



- 1: HCEC Normal
- 2: HCEC 450mOsm (HOS)
- 3: HOS+KIOM-2015EW BuOH Frac. 50 ug/ml
- 4: HOS+KIOM2015EW H₂O Frac. 50 ug/ml
- 5: HOS+KIOM-2015EE BuOH Frac. 50 ug/ml
- 6: HOS+KIOM2015EE H₂O Frac. 50 ug/ml
- 7: HOS+FML 10 ug/ml
- 8: HOS+CsA 5 ug/ml
- 9: HOS+KIOM-2015EW 100 ug/ml
- 10: HOS+KIOM-2015EE 100 ug/ml

(57) Abstract: The present invention relates to: a pharmaceutical composition containing maple tree leaf extract or fractions thereof for preventing or treating inflammatory ocular diseases; a method for treating the diseases comprising a step of administering the composition into the eye of an individual; a quasi-drug composition; a composition for an eye makeup additive; a functional health food composition; and an animal feed composition.

(57) 요약서: 본 발명은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 상기 조성물을 개체의 안구에 투여하는 단계를 포함하는 상기 질환의 치료 방법; 의약품 조성물; 눈 화장료 첨가제 조성물; 건강기능식품 조성물 및 사료 조성물에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]



WO 2018/106009 A1

ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물; 상기 조성물을 개체의 안구에 투여하는 단계를 포함하는 상기 질환의 치료 방법; 의약품 조성물; 눈 화장료 첨가제 조성물; 건강기능식품 조성물; 및 사료 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 염증성 질환은 염증을 주 병변으로 하는 질병을 총칭하는 것으로, 수많은 인간의 질병에 관여한다고 알려져 있다. 실제로, 염증질환의 구체적인 질환을 나열해 보면, 여드름, 천식, 자가면역질환, 페리오딕 피버 신드롬(periodic fever syndrome), 대장염, 골반염, 류마티스 관절염, 혈관염 등 수많은 종류의 염증성 질환이 존재하고 있음을 알 수 있다. 안구 건조증(dry eye syndrome)은 단순히 눈물부족이 아닌, 눈물과 안구표면(각막 및 결막)의 염증에 의한 안구의 불편감, 시력저하, 눈물층의 불안정성을 유발하여 안구표면에 손상을 주어, 통증, 불규칙한 각막 표면, 흐리고 변동폭이 커진 시력 및 각막궤양 등의 발병 위험성이 크다. 그러나 이러한 발병기전은 아직 완전히 규명되지 않았으나, 염증세포의 침윤, 면역활성화 분자 및 접착분자발현 증가, Th1 및 Th17 반응, 세포사멸 마커 및 케모카인의 비정상적인 변화 등 염증이 중요한 역할을 한다는 연구결과가 보고되고 있다.
- [3] 염증성 안구질환은 수많은 종류의 염증성 질환 중 눈 또는 이의 주변 조직에 발생한 염증으로 인해 안구에 발생하는 질환을 말하는 것으로, 현재까지 진행된 염증성 안구질환 관련 연구들은 주로 자가인식 T 세포와 이를 통한 B 세포의 활성화를 통해 일어나는 면역반응 작용을 중심으로 다루고 있다. 상기 질환은 구체적으로 안구 건조증, 결막염, 충혈, 각막염 등이 포함되는데, 상기 질환 모두 눈이나 또는 이의 주변 조직에 염증이 발생하여 안구에 직접적으로 발생한 질환이다.
- [4] 안구 건조증(dry eye syndrome)은 전 세계적으로 성인의 5.5 내지 15%에서 발생하는 흔한 질환으로, 단순한 눈물부족이 아닌, 눈물과 안구표면(각막 및 결막)의 염증에 의해 안구의 불편감, 눈물층의 불안정성을 유발하여 안구표면에 손상을 줄 수 있는 질환으로 알려져 있다. 이 질환의 특징은 안구 통증, 불규칙한 각막 표면, 각막 궤양, 시력저하와 같은 특징을 가진다. 만성 안구 건조증 및 건성 각막염에서 변화된 각막 투과성은 염증을 일으키는 것으로 매우 잘 알려져 왔으며, 이는 눈물에 염증을 매개하는 사이토카인이 증가됨에 있어 유도된다고 알려져 있다. 일반적으로 안구 건조증 치료를 위해서 칼륨과 안토시아닌이

풍부한 음식섭취를 권장하고 있고, 이외에도 케일, 키위, 사과 등의 과일섭취도 적극 권장하고 있다, 또한 인공눈물 점안, 눈물점을 막아 배출되는 눈물의 양을 조절하는 치료법을 사용하기도 한다.

- [5] 결막염(conjunctivitis)은 세균, 바이러스, 진균 등의 미생물과 꽃가루나 화학 자극 등의 환경적 요인에 의해 발생하는 결막의 염증상태로서, 결막이 외부에 노출되어 있기 때문에 가장 일반적으로 발병되는 안구질환이다. 보통은 잘 치유되거나 경우에 따라서는 치명적이어서 조직 손상에 의한 실명까지 초래할 수 있다. 결막염은 원인에 따라 크게 감염성 결막염 및 비감염성 결막염으로 분류된다.
- [6] 충혈(hyperemia)은 결막 혈관이 확장되어 눈의 흰자위가 벌겋게 보이는 증상을 말한다. 모든 종류의 결막염, 각막염, 홍채모양체염 등의 눈의 염증이 충혈을 일으킬 수 있으며, 안구건조증으로 눈물이 눈을 충분히 보호해 주지 못할 경우에 충혈이 잘생기고, 콘택트렌즈를 장기간 착용한 경우에도 각막 주변으로 신생혈관이 많이 생기면서 충혈된다.
- [7] 각막염(keratitis)은 각막 질환의 90% 이상을 차지하며, 눈의 가장 바깥 부분인 각막상피의 결손이 생기고 각막 실질에 염증반응으로 인한 혼탁이 생기면 시력 감소를 초래하게 된다. 미국에서 매년 5만 건 이상의 각막염이 발병하고 있어 각막염은 미국에서 실명을 일으킬 수 있는 질환 중 가장 중요한 질환이다. 각막염에 걸리는 경우 충혈, 이물감, 통증이 있으며, 빛에 민감해지거나, 눈물이 많아지고 흐릿하게 보이는 증상을 나타낸다. 각막염 역시 원인에 따라 크게 감염성 각막염 및 비감염성 각막염으로 분류된다.
- [8] 염증성 안구질환을 앓는 환자는 안구질환을 앓는 환자 중 절반 이상을 차지하고 있으며, 이에 따라 안구 항-염증성 효능을 갖는 약제가 의학 분야에서 중요한 역할을 하고 있다. 구체적인 예로는, 스테로이드성 약물이나 비스테로이드성 약물이 있는데, 특히, 최근에는 염증성 안구질환의 치료제로서 스테로이드성 약물인 무방부제성 플루오로메토론(unpreserved fluorometholone, FML)이나 비스테로이드성 약물인 사이클로스포린 A(cyclosporine A, CsA) 점안액이 많이 사용되고 있다.
- [9] 그러나, 염증성 안구질환의 치료를 위한 상기 스테로이드성 약물은 장기적으로 사용할 경우 안압이 올라가거나 백내장 또는 녹내장의 발생 등의 부작용이 존재한다고 알려져 있으며, 비스테로이드성 약물이란 할지라도 지속적으로 사용할 경우 해당 부위의 백혈구 감소로 이어져 자체 면역력이 약화된다고 알려져 있다. 뿐만 아니라, 현재 컴퓨터나 스마트폰 사용이 급증함에 따라 염증성 안구질환 또한 급속도로 증가되고 있으므로, 보다 안전하면서도 다양한 연령층이 사용할 수 있는 염증성 안구질환 치료제의 개발에 대한 요구는 계속 존재하고 있다.
- [10]
- [11] 한편, 단풍나무(*Acer palmatum*)는 한국이 원산지로 일본과 중국 등지에 널리

분포하는 낙엽 활엽 교목이다. 흔히 중부 이남의 제주, 전라남북도 산지에서 자라며 내한성, 내병충성, 내공해성이 강하다. 가을에 단풍이 든 잎에는 비텍신(vitexin)이라는 화합물을 함유하며, 이러한 단풍잎에서 추출한 비텍신이 피부 노화 방지 또는 자외선에 과도하게 노출된 세포에 대한 항산화제로서의 효과가 보고된 바 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 이에, 본 발명자들은 염증성 안구질환, 구체적으로는, 안구건조증, 결막염, 충혈 또는 각막염의 예방 또는 치료 효과를 가지며 부작용이 없는 천연 추출물 또는 그 분획물을 포함하는 조성물을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물이 삼투압 스트레스 환경에서 각막상피세포 및 결막상피세포의 생존능을 증가시키고, 염증 유발 사이토카인의 발현양 억제 효능을 통해 염증성 안구질환을 치료할 수 있음을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

과제 해결 수단

- [13] 본 발명의 주된 목적은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 개체의 안구에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 다른 목적은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 의약품 조성물을 제공하는 것이다.
- [16] 본 발명의 또 다른 목적은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 눈 화장료 첨가제 조성물을 제공하는 것이다.
- [17] 본 발명의 또 다른 목적은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [18] 본 발명의 또 다른 목적은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 효과

- [19] 본 발명에 따른 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물은 염증성 안구질환, 구체적으로는 안구건조증, 결막염, 충혈 및 각막염의 예방, 개선 또는 치료에 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 분획물의 제조공정을 나타낸 것이다.
- [21] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW) 및 단풍잎 에탄올 추출물(KIOM-2015EE)의 분획물에 따른 인간각막상피세포의 세포생존능을 나타내는 그래프이다(KIOM-2015EW Frac. BuOH; 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물, KIOM-2015EW Frac. H₂O; 단풍잎 열수 추출물의 물

분획물, KIOM-2015EE Frac. EtOA; 단풍잎 에탄올 추출물의 에틸아세테이트 분획물, KIOM-2015EE Frac. BuOH; 단풍잎 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물, KIOM-2015EE Frac. H₂O; 단풍잎 에탄올 추출물의 물 분획물, **p<0.01, ***p<0.001 vs. control, 이하 동일).

- [22] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW) 및 단풍잎 에탄올 추출물(KIOM-2015EE)의 분획물에 따른 인간 결막상피세포의 세포생존능을 나타내는 그래프이다(KIOM-2015EW Frac. DCM; 단풍잎 열수 추출물의 디클로로메탄 분획물, KIOM-2015EW Frac. EtOA; 단풍잎 열수 추출물의 에틸아세테이트 분획물, KIOM-2015EE Frac. Hexane; 단풍잎 에탄올 추출물의 헥산 분획물).
- [23] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물(KIOM-2015EW Frac. BuOH)의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다(**p<0.01, ***p<0.001 vs. control; #p<0.05, ###p<0.01, ####p<0.001 vs. HOS. 이하 동일).
- [24] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 열수 추출물의 물 분획물(KIOM-2015EW Frac. H₂O)의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.
- [25] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물(KIOM-2015EE Frac. BuOH)의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다(**p<0.01, ***p<0.001 vs. control; #p<0.05, ###p<0.01, ####p<0.001 vs. HOS. 이하 동일).
- [26] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 에탄올 추출물 물 분획물(KIOM-2015EE Frac. H₂O)의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.
- [27] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 추출물 및 분획물의 항산화 관련 단백질 발현능을 나타내는 그림이다(1; 대조군, 2; 고삼투 스트레스 유발한 인간 각막상피세포(HOS), 3; 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물 처리(50 µg/ml), 4; 단풍잎 열수 추출물의 물 분획물 처리(50 µg/ml), 5; 단풍잎 에탄올 추출물의 부탄올 분획물 처리(50 µg/ml), 6; 단풍잎 에탄올 추출물의 물 분획물 처리(50 µg/ml), 7; 양성대조군 안구건조증 치료제 FML 처리, 8; 양성대조군 안구건조증 치료제 CsA 처리, 9; 단풍잎 열수 추출물 처리(100 µg/ml), 10; 단풍잎 에탄올 추출물 처리(100 µg/ml)).
- [28] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.
- [29] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 열수 추출물의 물 분획물의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.

[30] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.

[31] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 에탄올 추출물의 물 분획물의 염증 관련 사이토카인 발현 억제능을 나타내는 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[32] 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[33] 또한, 본 발명은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물의 염증성 안구질환의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[34] 본 발명에서 용어, "염증성 안구질환"은 염증 위치에 따라 다양한 통증을 수반하는 다양한 형태의 안구질환을 가질 수 있으며, 가려움증, 발적(flare), 부종, 궤양 등을 포함할 수 있다. 안구질환을 앓는 환자의 절반 이상이 염증성 안구질환을 차지하고 있으며, 따라서 안구 항-염증성 효능을 갖는 약제가 의학 분야에서 중요한 역할을 하고 있다. 본 발명에 따른 염증성 안구질환의 구체적인 예로는 안구건조증, 결막염, 충혈 및 각막염일 수 있다.

[35] 본 발명에서 용어, "단풍잎"은 단풍나무(*Acer palmatum*)의 잎을 의미한다. 상기 단풍나무는 낙엽 활목 교목으로 높이는 10 내지 20m 내외이며 수형이 원형 형태인 식물을 의미한다.

[36] 본 발명에서 용어, "추출물"은 목적하는 물질을 다양한 용매에 침지한 다음, 상온 또는 가온 상태에서 일정시간 동안 추출하여 수득한 액상성분, 상기 액상성분으로부터 용매를 제거하여 수득한 고형분 등의 결과물을 의미할 수 있다. 뿐만 아니라, 상기 결과물에 더하여, 상기 결과물의 희석액, 이들의 농축액, 이들의 조정제물, 정제물 등을 모두 포함하는 것으로 포괄적으로 해석될 수 있다. 상기 추출물을 수득하기 위한 방법은 염증성 안구질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는 추출물을 수득할 수 있는 한, 특별히 이에 제한되지 않으나, 구체적으로는 상기 단풍잎, 이의 건조물, 가공물 등을 상기 용매에 침지하고, 10 내지 25°C의 상온에서 추출하는 냉침추출법, 40 내지 100°C로 가열하여 추출하는 가열추출법, 초음파를 가하여 추출하는 초음파추출법, 환류냉각기를 이용한 환류추출법 등의 방법을 사용할 수 있다. 일 예로 상기 추출물은 각각 약학 조성물의 총 중량에 대하여 0.01 내지 100 중량%, 보다 구체적으로는 1 내지 80 중량%로 포함될 수 있다.

[37] 예를 들어, 본 발명의 단풍잎 추출물은 열수 추출물일 수 있다.

[38] 또한, 본 발명의 단풍잎 추출물은 에탄올 추출물일 수 있다.

[39] 본 발명에서 상기 단풍잎 추출물은 이의 분획물로 제조되어 사용될 수 있다.

- [40] 본 발명에서 용어, "분획물"은 여러 다양한 구성 성분들을 포함하는 혼합물로부터 특정 성분 또는 특정 성분 그룹을 분리하기 위하여 분획을 수행하여 얻어진 결과물을 의미한다.
- [41] 본 발명에서 상기 분획물을 얻는 분획 방법은 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 수행될 수 있다. 다양한 용매를 처리하여 수행하는 용매 분획법, 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외여과막을 통과시켜 수행하는 한외여과 분획법, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)를 수행하는 크로마토그래피 분획법, 및 이의 조합 등이 될 수 있다. 본 발명에서 상기 분획물을 얻는 데에 사용되는 용매의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 분획 용매의 비제한적인 예로는 물, 유기용매 또는 이들의 혼합용매 등을 사용할 수 있으며, 상기 유기용매는 탄소수 1 내지 4의 알코올이나, 에틸아세테이트 또는 아세톤 등의 극성용매, 헥산 또는 디클로로메탄의 비극성용매 또는 이들의 혼합용매를 사용할 수 있다. 또한, 구체적으로 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있으며, 보다 구체적으로는 에탄올을 사용할 수 있다. 상기 분획물은 각각 약학 조성물의 총 중량에 대하여 0.001 내지 100 중량%, 보다 구체적으로는 0.1 내지 80 중량%로 포함될 수 있다.
- [42] 일 예로, 상기 단풍잎 추출물의 분획물은 단풍잎 열수 추출물 또는 에탄올 추출물의 분획물일 수 있다.
- [43] 본 발명에서 용어, "안구건조증(dry eye syndrome)은 눈물샘의 염증 및 각막의 탈신경화에 의하여 눈물 분비가 억제되거나 마이봄선의 기능부전(Meibomian gland dysfunction) 또는 눈꺼풀의 기능이상에 따른 비정상적인 눈물 증발 등에 의하여 발생하는 질환일 수 있고, 상기 안구건조증에 의해 눈물이 과다 건조되어 각막의 상처로 나타나는 각결막 상피장애일 수 있다. 예를 들어, 눈물샘의 결손, 눈물관의 폐쇄, 눈물 생성을 손상시킬 수 있는 약물로 인한 눈물 분비 감소, 마이봄선 기능부전, 눈꺼풀 열림 질환, 낮은 눈감박임을 유발하는 질환, 비타민A 결핍, 국소적용 약물과 보존제, 콘택트렌즈 착용, 알러지와 같은 안구표면 질환으로 인한 눈물 증발량의 증가 및 각결막 상피장애를 포함할 수 있다.
- [44] 본 발명에서 용어, "결막"은 눈의 표면을 형성하는 조직으로 외부 물질로부터 눈을 보호하고, 눈물의 점액층 형성 및 면역기능에 관여하는 조직을 의미한다. 본 발명에서 용어, "결막염"은 눈을 외부에서 감싸고 있는 조직인 결막에 생긴 염증성 질환을 의미하며, 대표적인 증상으로 유행성 결막염이 있다.
- [45] 일 예로, 상기 결막염은 비감염성 결막염인 것일 수 있다. 상기 비감염성 결막염의 경우, 외부 물질에 대한 알레르기 반응에 의해 발생한다.
- [46] 다른 일 예로, 상기 결막염은 감염성 결막염인 것일 수 있다. 상기 감염성 결막염의 경우, 세균, 바이러스, 및 진균 등의 여러가지 병원균의 감염에 의해 발생하며, 예를 들어, 유행성 결막염, 급성 출혈성 결막염(아폴로성 결막염), 및

세균성 결막염일 수 있다.

- [47] 본 발명에서 용어, "각막"은 눈 가운데 부위에 있는 안구 표면의 투명한 막으로서 눈을 외부로부터 보호하고, 빛을 통과하고 굴절시켜 볼 수 있게 해주는 구조를 의미한다. 본 발명에서 용어, "각막염"은 각막에 염증이 생겨 통증, 시력감소, 각막 혼탁 등을 초래하는 질환을 의미하며, 대표적인 증상으로 안구충혈이 발생할 수 있다.
- [48] 일 예로, 상기 각막염은 비감염성 각막염인 것일 수 있다. 예를 들어 외부 공기에 지속적으로 노출되어 생기는 노출성 각막염, 약제에 의한 독성 각막염, 각막신경의 손상에 의한 신경영양각막염, 콘택트렌즈에 의한 장애, 외상, 또는 알레르기성 각막염을 의미할 수 있다. 비감염성 각막염의 경우 일반적인 감염성 각막염에 대한 치료제로는 치료하기 어렵다.
- [49] 다른 일 예로, 상기 각막염은 세균, 바이러스, 진균(곰팡이균) 등에 의한 감염성 각막염인 것일 수 있다.
- [50] 본 발명에서 용어, "충혈"은 결막 혈관이 확장되어 눈의 흰자위가 벌게 보이는 증상을 의미한다. 결막염에 의한 충혈은 눈동자에서 먼 쪽에서 가장 심하게 나타나고, 각막이나 홍채의 염증에 의한 충혈은 눈동자 쪽 결막에서 증상이 가장 심하다. 모든 종류의 결막염, 각막염 등의 눈의 염증이 충혈을 일으킬 수 있으며, 안구건조증으로 눈물이 눈을 충분히 보호해 주지 못할 경우 충혈이 생길 수 있다.
- [51] 본 발명의 일 실시예에서는, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물의 안구건조증 개선 효능을 확인하기 위하여, 인간 각막상피세포 및 인간 결막상피세포에 대한 세포 보호 효능을 관찰한 결과, 삼투압 스트레스에 의해 유도되는 안구건조증 환경에서 단풍잎 열수 및 에탄올 추출물의 처리에 의해 세포의 독성을 억제하여 생존능을 증가시킴을 확인하였다. 따라서, 상기 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물은 안구건조증, 결막염, 충혈 또는 각막염을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료 용도로 사용할 수 있다(도 2 및 도 3).
- [52] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명에 따른 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 조성물의 투여로 염증성 안구질환의 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.
- [53] 본 발명에서 용어, "치료"는 본 발명에 따른 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 조성물의 투여로 상기 질환의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미할 수 있다.
- [54] 본 발명에서 용어, "개선"은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미할 수 있다.
- [55] 본 발명에서 상기 조성물은 염증 관련 사이토카인을 억제시키는 것일 수 있다. 염증성 안구질환이 유발되면 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 등과 같은 염증에 관련된 사이토카인이 발현되는데, 본 발명의 조성물은 이의 발현양을 억제시키는 것일 수 있다.

- [56] 본 발명의 일 실시예에서는 인간 각막상피세포 및 인간 결막상피세포에 대한 항염증 효과를 확인하기 위하여 염증 관련 사이토카인 단백질의 발현양 억제 효능을 확인한 결과, 단풍잎 열수 및 에탄올 추출물의 분획물이 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 발현량을 농도 의존적으로 감소시키는 것을 확인하였다 (도 4 내지 7 및 도 9 내지 12). 따라서, 상기 추출물의 분획물은 염증성 안구질환의 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [57] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [58] 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 안구 외용제형일 수 있으며, 구체적으로 안연고, 점안제, 및 스프레이를 포함하는 군으로부터 선택되는 어느 하나로 제형화 되는 것일 수 있으나, 당업계에서 안구에 투여하기 위하여 사용되는 제형이라면 제한되지 않는다.
- [59] 본 발명에서 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 약학적 조성물은, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [60] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용가능한 담체"는 생물체를 자극하지 않으면서, 주입되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미할 수 있다. 본 발명에 사용 가능한 상기 담체의 종류는 특별히 제한되지 아니하며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되고 약학적으로 허용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예로는, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사 용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다. 상기 담체는 비자연적 담체 (non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다. 또한, 필요한 경우 항산화제, 완충액 및/또는 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가하여 사용할 수 있으며, 희석제, 분산제, 계면 활성제, 결합제, 윤활제 등을 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제 등으로 제제화하여 사용할 수 있다.
- [61] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 상업 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀

이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

- [62] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양의 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함할 수 있다. 본 발명에서 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 일반적으로 0.001 내지 1000 mg/kg의 양, 구체적으로는 0.05 내지 200 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 본 발명의 목적상, 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적인 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.
- [63] 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여할 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용을 유발하지 않으면서 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [64] 본 발명에서 사용된 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물이 염증성 안구질환의 예방 또는 치료에 효과가 있는 특성상, 조성물의 투여 경로는 안구를 통하여 투여될 수 있다.
- [65]
- [66] 본 발명의 또 다른 양태로서, 상기 조성물을 개체의 안구에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 안구질환의 치료 방법을 제공한다.
- [67] 이때, 상기 염증성 안구질환, 투여 및 치료는 상기에서 설명한 바와 같다.
- [68] 본 발명에서 용어, "개체"는 염증성 안구질환이 발병되었거나 발병할 가능성이 있는 인간을 제외한 동물을 의미할 수 있다. 상기 동물은 인간뿐만 아니라 이와 유사한 증상의 치료를 필요로 하는 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개, 고양이 등의 포유동물일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [69] 상기 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 단일 또는 다중 투여될 수 있다.
- [70] 본 발명의 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 투여 경로는

목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여도 투여될 수 있다.

- [71] 본 발명의 약학 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 목적하는 바에 따라 점안 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경피 패치투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여 등의 경로를 통해 투여될 수 있고, 구체적으로 점안 투여의 경로를 통해 투여될 수 있다.

[72]

- [73] 본 발명의 또 다른 양태로서, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 의약품 조성물을 제공한다.

- [74] 이때, 상기 단풍잎, 추출물, 분획물, 염증성 안구질환, 예방 및 치료는 상기에서 설명한 바와 같다.

- [75] 본 발명에서 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 섬유·고무 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않으며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 감염병을 막기 위한 살균·살충제 등이 이에 포함된다. 본 발명의 의약품 조성물의 종류나 제형은 특별히 제한되지 아니하나, 바람직하게는 소독 청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제 비누, 핸드 워시, 가슴기 충전제, 마스크, 연고제 또는 필터 충전제 등일 수 있다.

[76]

- [77] 본 발명의 다른 양태로서, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선을 위한 눈 화장료 첨가제 조성물을 제공한다. 상기 첨가제는 눈 화장용 제품류에 포함되어 상기 질환의 예방 또는 개선에 효과를 나타낼 수 있다.

- [78] 이때, 상기 단풍잎, 추출물, 분획물, 염증성 안구질환, 예방 및 개선은 상기에서 설명한 바와 같다.

- [79] 본 발명에서 상기 조성물은 눈 화장용 제품류를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 눈 화장료 제품류로는 아이브로 펜슬, 아이라이너, 아이섀도, 마스카라, 및 아이 메이크업 리무버를 포함하는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다.

[80]

- [81] 본 발명의 다른 양태로서, 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

- [82] 이때, 상기 단풍잎, 추출물, 분획물, 염증성 안구질환, 예방 및 개선은 상기에서 설명한 바와 같다.

- [83] 본 발명의 조성물을 건강기능식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할

수 있고, 통상의 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있으며, 본 발명의 조성물은 친환경적이며 안정성 면에서 문제가 없기 때문에 혼합량에 큰 제한은 없다.

- [84] 본 발명의 건강기능식품 조성물은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 염증성 안구질환에 대한 개선 효과를 기대할 수 있으므로, 건강 증진 목적으로 매우 유용하게 사용될 수 있다.
- [85] 본 발명의 용어, “건강기능식품”이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 '기능'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 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나므로, 본 발명의 건강기능식품은 염증성 안구질환의 개선 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.
- [86] 상기 건강기능식품은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)은 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 호용된다.
- [87] 구체적으로, 상기 건강기능식품은 본 발명의 화합물을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품 소재에 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 부작용이 없는 장점이 있다.
- [88] 상기 건강기능식품 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있는데, 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다.
- [89] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예들 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu) 등의 미네랄; 및 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다.

- [90] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 방부제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니졸(BHA), 부틸히드록시톨루엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료(둘신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 포함할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.
- [91] 본 발명의 건강기능식품 조성물의 일 예로 건강음료 조성물로 사용될 수 있으며, 이 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 수크로스과 같은 디사카라이드; 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당 알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강음료 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 내지 0.04 g, 구체적으로 약 0.02 내지 0.03 g이 될 수 있다.
- [92] 상기 외에 건강음료 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료, 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 건강음료 조성물 100 중량부당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [93]
- [94] 또한, 본 발명은 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [95] 이때, 상기 단풍잎, 추출물, 분획물, 염증성 안구질환, 예방 및 개선의 정의는 상기에서 설명한 바와 같다.
- [96] 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물 중의 단풍잎 추출물의 함량은 급여 가축의 종, 주령, 체중, 및 사육 조건 등에 따라 적절히 선택될 수 있으며, 사료 조성물 전체 중량에 대하여 0.01~95중량%, 구체적으로는 0.1~80중량%의 비율일 수 있다.
- [97] 상기 사료용 조성물은 사료 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 사료첨가제는 사료관리법상의 보조사료에 해당한다.

- [98] 본 발명에서 용어, "사료"란, 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미할 수 있다.
- [99] 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.
- [100] 또한, 상기 사료첨가제는 추가적으로 단위동물에 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 본 발명에 있어서는 상기 사료첨가제를 그대로 또는 공지의 담체, 안정제 등을 가할 수 있으며, 필요에 따라 비타민, 아미노산류, 미네랄 등의 각종 양분, 항산화제 및 기타의 첨가제 등을 가할 수도 있으며, 그 형상으로서는 분체, 과립, 펠릿, 현탁액 등의 적당한 상태일 수 있다. 본 발명의 사료첨가제를 공급하는 경우는 단위동물에 대하여 단독으로 또는 사료에 혼합하여 공급할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [101] 이하, 제조에 및 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 제조에 및 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [102]
- [103] 제조예 1: 단풍잎 추출물 제조
- [104] 제조예 1-1: 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW) 제조
- [105] 단풍잎 분쇄물 1700 g을 물 17 L에 넣고 1시간 동안 침적한 후, 경서 초고속 진공 추출기(Gyeongseo Extractor, COSMOS 660, Incheon, Korea)를 이용하여 3시간 동안 열수 추출하였다. 그 후, 상기 추출물을 동결건조하여 단풍잎단풍잎 98.77 g을 수득하였다.
- [106] 상기 추출된 단풍잎 추출물을 표준 시험 시브(체)(150 μm , Retsch, Han, 독일)를 이용하여 필터링하고, 동결 건조기에서 건조될 때까지 농축하였다. 상기 동결 건조된 단풍잎 추출물 분말(50 mg)을 1 ml의 증류수에 녹이고, 0.22 μm 의 디스크 필터를 통해 필터링 한 다음, 사용하기 전까지 -20°C에서 보관하였다.
- [107]
- [108] 제조예 1-2: 단풍잎 에탄올 추출물(KIOM-2015EE) 제조
- [109] 단풍잎 분쇄물 1700 g을 17 L의 25% 에탄올에 넣고 24시간 실온 침적하여 추출하였다. 그 후, 상기 추출물을 감압농축하고 동결건조하여 단풍잎 25% 에탄올 추출물 78.57 g을 수득하였다.
- [110]

[111] 제조예 2: 단풍잎 추출물의 분획물 제조

[112] 제조예 2-1: 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW)의 분획물 제조

[113] 제조예 1-1에서 제조된 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW)로부터 추출물 내 성분을 극성에 따라 분리하기 위해 유기 용매를 이용한 용매 분획을 수행하였다. 즉, KIOM-2015EW 추출물 4 g을 물 80 mL에 현탁한 후 헥산(Hexane)을 80 mL 첨가하여 헥산층으로 용출되는 성분을 세 번 반복하여 획득하였다(헥산 분획물; Hexane Fr.). 또한, 디클로로메탄(DCM), 에틸아세테이트(EtOAc) 및 n-부탄올(n-BuOH) 순으로 동일한 방법을 적용하여 디클로로메탄 분획물(DCM), 에틸아세테이트 분획물(EtOAc), n-부탄올 분획물(n-BuOH) 및 물 분획물(H₂O Fr.)을 획득하였고(도 1), 유기용매 별 수율을 확인하여 표 1에 나타내었다.

[114]

[115] 제조예 2-2: 단풍잎 에탄올 추출물(KIOM-2015EE)의 분획물 제조

[116] 제조예 1-2에서 제조된 단풍잎 에탄올 추출물(KIOM-2015EE)로부터 추출물 내 성분을 극성에 따라 분리하기 위해 유기 용매를 이용한 용매 분획을 수행하였다. 즉 KIOM-2015EW 추출물 4 g을 물 80 mL에 현탁한 후 헥산(Hexane)을 80 mL 첨가하여 헥산층으로 용출되는 성분을 세 번 반복하여 획득하였다(헥산 분획물). 또한, 디클로로메탄(DCM), 에틸아세테이트(EtOAc) 및 n-부탄올(n-BuOH) 순으로 동일한 방법을 적용하여 디클로로메탄 분획물, 에틸아세테이트 분획물, n-부탄올 분획물 및 물(H₂O) 분획물을 획득하였고(도 1), 유기용매별 수율을 확인하여 표 1에 나타내었다.

[117] [표1]

유기용매별 분획물 수율

분획물	유기용매 별 수율(%)	
	KIOM-2015EW 열수 추출물	KIOM-2015EE 25% 에탄올 추출물
헥산(Hexane)	0.16	0.10
디클로로메탄(DCM)	1.44	1.43
에틸아세테이트(EtOAc)	9.78	6.41
n-부탄올(n-BuOH)	17.51	17.02
물(H ₂ O)	58.70	74.98

[118]

[119] 실시예 1: 단풍잎 추출물의 분획물의 세포 독성 평가

[120] 단풍잎 열수 추출물(KIOM-2015EW) 또는 에탄올 추출물(KIOM-2015EE)의 분획물이 세포에 미치는 독성을 평가하기 위해, 제조예 2-1 및 제조예 2-2에서 제조된 헥산, 디클로로메탄, 에틸아세테이트, n-부탄올 및 물 분획물을 인간

각막상피세포(Human corneal epithelial cell, HCEC) 및 인간 결막상피세포(Human conjunctival epithelial cell)에 각각 처리하여, 상기 세포의 생존능을 관찰하였다.

[121] 먼저, 안구건조증 인비트로 모델을 제작하기 위하여 상기 세포를 성장 배지에 키워 안정화시킨 다음, 상기 세포에 단풍잎 열수 추출물 및 단풍잎 에탄올 추출물의 분획물을 처리하여 24시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 5 mg/ml 농도의 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)를 100 μ l 추가하여 2시간 동안 배양하고, 상층액을 제거한 뒤 DMSO(dimethyl sulfoxide) 100 μ l를 넣어 침전물을 용해한 후, 세포의 생존능을 흡광도 570 nm에서 측정하였다.

[122] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 인간 각막상피세포의 경우, 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물 및 물 분획물은 각각 50 μ g/mL 및 150 μ g/mL의 농도에서 세포독성을 나타내지 않았다(도 2의 (a) 및 (b)). 아울러, 단풍잎 에탄올 추출물의 에틸아세테이트 분획물, n-부탄올 분획물 및 물 분획물은 각각 50 μ g/mL, 50 μ g/mL 및 150 μ g/mL의 농도에서 유의한 세포독성을 나타내지 않았다(도 2의 (c) 내지 (e)).

[123] 또한, 도 3에 나타난 바와 같이, 인간 결막상피세포의 경우, 단풍잎 열수 추출물의 각 분획물의 세포 독성을 확인한 결과, n-부탄올 분획물은 500 μ g/mL 농도에서도 세포독성을 나타내지 않았으며, 물 분획물은 100 μ g/mL의 농도에서 유의한 세포독성을 나타내지 않았다(도 3의 (c) 및 (d)). 단풍잎 에탄올 추출물의 분획물 중에서는 헥산 분획물 및 에틸아세테이트 분획물이 각각 100 μ g/mL 농도에서도 세포독성을 나타내지 않았다(도 3의 (e) 및 (f)).

[124] 상기 결과를 통해, 본 발명의 단풍잎 열수 또는 에탄올 추출물의 분획물은 삼투압 스트레스에 의하여 유도되는 안구건조증과 동일한 환경에서 인간 각막상피세포 및 인간 결막상피세포의 세포 생존능을 확인할 수 있었다.

[125]

[126] 실시예 2: 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 추출물 분획물의 염증 관련 사이토카인의 발현 억제 효능

[127] 실시예 2-1: 단풍잎 열수 추출물의 분획물의 염증 유발 사이토카인의 발현 억제 효능 확인

[128] 안구건조증이 유발되면 염증 관련 사이토카인이 과발현된다. 따라서, 삼투압 스트레스에 의하여 유도되는 안구건조증과 동일한 환경에서 인간 각막상피세포에 대한 단풍잎 추출물 분획물의 항염증 효과를 확인하기 위하여, 대표적인 염증 유발 사이토카인인 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 단백질 발현량을 분석하였다.

[129] 구체적으로, 인간 각막상피세포를 성장 배지에 키워 안정화시킨 다음, 450 mOsm의 DMEM/F-12 배지를 넣어 삼투압 스트레스(hyperosmolar stress; HOS)를 가하여, 삼투압 스트레스로 인해 유발되는 안구건조증과 동일한 환경에 인간 각막상피세포를 노출시켰다. 이때 상기 세포에 각 분획물의 세포 독성을

고려하여 제조예 2-1의 KIOM-2015EW의 n-부탄올(n-BuOH) 분획물을 25, 50 및 100 µg/ml의 농도로, 물(H₂O) 분획물은 50, 100 및 150 µg/ml의 농도로 처리하여 24시간 동안 배양하고, 세포 배양액의 상층액을 회수하였다. 이후, Human IL-6 ELISA kit II(eBioscience catalog No. 88-7066), Human TNF ELISA kit II(eBioscience catalog No. 88-7346) 및 Human IL-1β ELISA kit II(eBioscience catalog No. 88-7261)를 이용하여 상기 세포 배양액에 포함된 IL-6, TNF-α 및 IL-1β의 발현량을 측정하였다.

[130]

[131] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물을 처리한 경우, IL-6 발현량이 농도 의존적으로 감소하며, TNF-α 및 IL-1β의 발현량은 25 µg/ml의 농도에서도 현저히 감소함을 확인하였다(도 4의 (a) 내지 (c)).

[132] 또한, 도 5에 나타난 바와 같이, 단풍잎 열수 추출물의 물 분획물을 처리한 경우, IL-6 및 TNF-α 발현량이 각각 농도 의존적으로 감소하며, IL-1β의 발현량은 50 µg/ml의 농도에서도 현저히 감소함을 확인하였다(도 5의 (a) 내지 (c)).

[133]

[134] 실시예 2-2: 단풍잎 에탄올 추출물의 분획물의 염증 유발 사이토카인의 발현 억제 효능 확인

[135] 상기 실시예 2-1과 동일한 방법으로 제조예 2-2에서 제조한 KIOM-2015EE 분획물을 처리한 후의 IL-6, TNF-α 및 IL-1β의 발현량을 측정하였다.

[136] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 단풍잎 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물을 처리한 경우, 삼투 스트레스에 의해 증가한 IL-6 및 TNF-α의 발현량은 각각 농도 의존적으로 감소함을 확인하였다(도 6의 (a) 및 (b)). 또한, IL-1β의 발현량은 25 µg/ml의 농도에서도 삼투압 스트레스를 받지 않은 대조군 세포 수준으로 유의하게 감소함을 확인하였다(도 6의 (c)).

[137] 또한, 도 7에 나타난 바와 같이, 단풍잎 에탄올 추출물의 물 분획물을 처리한 경우, 삼투 스트레스에 의해 증가한 IL-6, TNF-α 및 IL-1β의 발현량이 모두 감소함을 확인하였다(도 7의 (a) 내지 (c))

[138]

[139] 상기 실시예들의 결과를 통해, 본 발명의 KIOM-2015EW와 KIOM-2015EE로부터 분획된 n-부탄올 및 물 분획물은 안구건조증과 동일한 환경이 유도된 인간 각막상피세포에서 TNF-α, IL-1β 및 IL-6 단백질의 발현을 감소시킴으로써 염증을 개선하므로, 안구건조증의 개선 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

[140]

[141] 실시예 3: 인간 각막상피세포에서 항산화 관련 단백질 발현 확인

[142] KIOM-2015EW의 삼투압 스트레스에 의한 인간 각막상피세포에서의 세포사멸 억제 효과를 평가하기 위하여, 항산화 관련 단백질의 발현량을 조사하였다.

- [143] 구체적으로, 상기 세포에 삼투 스트레스와 동시에 KIOM-2015EW 및 KIOM-2015EE의 n-부탄올 분획물과 물 분획물을 50 µg/ml의 농도로 처리하였으며, KIOM-2015EW 100 µg/ml, KIOM-2015EE 100 µg/ml을 처리하였다. 이때, 양성대조군으로 안구건조증 치료제로 사용되고 있는 CsA 5 µg/ml과 FML 10 µg/ml을 사용하여 24시간 동안 배양하였다.
- [144] 이후, 상기 세포에서 항산화에 관련된 단백질의 발현 정도를 웨스턴블롯 분석을 통해 확인하였다. 배양이 끝난 세포를 1×PBS로 3회 세척한 후, 용해 버퍼(50 mM HEPES, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1% deoxycholate, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 1 µg/ml aprotinin)를 이용하여 용해시켰다. 이후, 상등액을 회수하여 각 샘플에 존재하는 단백질을 정량하였고, 단백질 30 µg을 4 × 샘플 버퍼와 섞어 12% SDS-폴리아크릴아마이드 젤(1.5 M Trisma base, 10% SDS, 30% acrylamide, 10% ammonium persulfate, TEMED) 상에서 전기영동시켰다. 전기영동이 끝난 젤상의 단백질을 NC 멤브레인으로 이동시키고, 각 멤브레인은 항체와 비특이적 결합을 막기 위해 5% 스킴 밀크(skim milk)로 실온에서 1시간 반응시켜 블로킹(blocking)하였다. 항산화와 관련된 1차 항체를 (GPX-1; Anti-Glutathione Peroxidase 1 antibody(Abcam, ab26604), SOD-1; Cu/Zn SOD polyclonal antibody(Enzo, ADI-SOD-100) 4°C에서 하룻밤 동안 반응시켰고, 0.05% Tween이 포함된 TBS로 3회 세척한 후, 2차 항체인 anti-IgG conjugated HRP와 실온에서 1시간 동안 반응시켰으며, 다시 0.05% Tween이 포함된 TBS로 3회 세척한 후 ECL용액을 이용하여 단백질 발현량을 탐지하였다.
- [145] 도 8에 나타난 바와 같이, 단풍잎 열수 추출물 및 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물 또는 물 분획물을 처리하였을 때, HOS에 의해 감소한 항산화 단백질인 GPX-1 및 SOD-1의 발현이 증가되는 것을 확인하였다. 특히 GPX-1의 발현은 단풍잎 추출물 농도(100 µg/ml)보다 50% 낮은 농도에서 발현이 증가되는 것을 확인하였다.
- [146] 상기 결과를 통해, KIOM-2015EW 및 KIOM-2015EE의 분획물은 항산화 유도 단백질들의 발현을 증가시킴으로써, HOS에 의하여 유도된 인간 각막 산화스트레스를 저해함을 확인하였다.
- [147]
- [148] 실시예 4: 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 추출물 분획물의 염증 관련 사이토카인의 발현 억제 효능
- [149] 실시예 4-1: 단풍잎 열수 추출물의 분획물의 염증 유발 사이토카인의 발현 억제 효능 확인
- [150] 안구건조증이 유발되면 염증 관련 사이토카인이 과발현됨에 따라, 삼투압 스트레스에 의하여 유도되는 안구건조증과 동일한 환경에서 인간 결막상피세포에 대한 단풍잎 열수 추출물 분획물의 항염증 효과를 확인하기 위하여, 대표적인 염증 유발 사이토카인인 IL-6, TNF-α 및 IL-1β의 단백질 발현량을 분석하였다. 양성 대조군으로서 안구건조증 치료제로 사용되고 있는

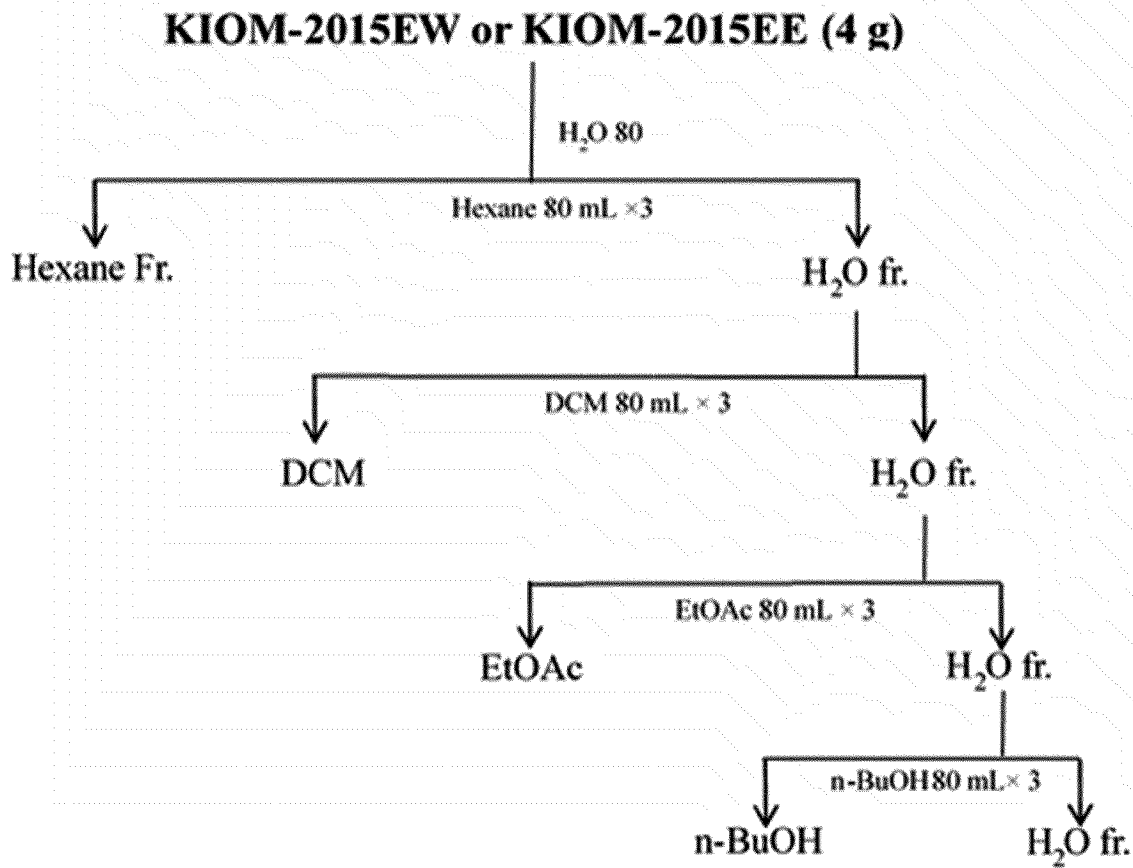
CsA 5 $\mu\text{g/mL}$ 과 FML 10 $\mu\text{g/mL}$ 을 사용하였다.

- [151] 구체적 실험 방법은 실시예 2-1의 인간 각막상피세포와 동일하다.
- [152] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, 단풍잎 열수 추출물의 n-부탄올 분획물을 처리한 경우, IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현량이 각각 농도 의존적으로 유의하게 감소하였으며, 특히, IL-6 및 IL-1 β 의 발현량은 양성대조군 수준 이상 또는 유사한 수준으로 현저히 감소함을 확인하였다(도 9의 (a) 내지 (c)).
- [153] 또한, 도 10에 나타난 바와 같이, 단풍잎 열수 추출물의 물 분획물을 처리한 경우에도, IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현량이 양성 대조군과 유사하게 감소함을 확인하였다(도 10의 (a) 내지 (c)).
- [154]
- [155] 실시예 4-2: 단풍잎 에탄올 추출물의 분획물의 염증 유발 사이토카인의 발현 억제 효능 확인
- [156] 상기 실시예 2-1과 동일한 방법으로 제조예 2-2에서 제조한 KIOM-2015EE 분획물을 처리한 후 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현량을 측정하였다.
- [157] 그 결과, 도 11에 나타난 바와 같이, 단풍잎 에탄올 추출물의 n-부탄올 분획물을 처리한 경우, 삼투 스트레스에 의해 증가한 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현량이 모두 유의하게 감소함을 확인하였다(도 11의 (a) 내지 (c)).
- [158] 또한, 도 12에 나타난 바와 같이, 단풍잎 에탄올 추출물의 물 분획물을 처리한 경우에도, 삼투 스트레스에 의해 증가한 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 의 발현량 모두 유의하게 감소함을 확인하였다(도 12의 (a) 내지 (c)).
- [159]
- [160] 상기 실시예들의 결과를 통해, 본 발명의 KIOM-2015EW 및 KIOM-2015EE의 분획물은 안구건조증과 동일한 환경이 유도된 인간 결막상피세포에서 IL-6, TNF- α 및 IL-1 β 단백질의 발현을 감소시킴으로써 염증을 개선하므로, 안구건조증의 개선 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [161]
- [162] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.
- [163]

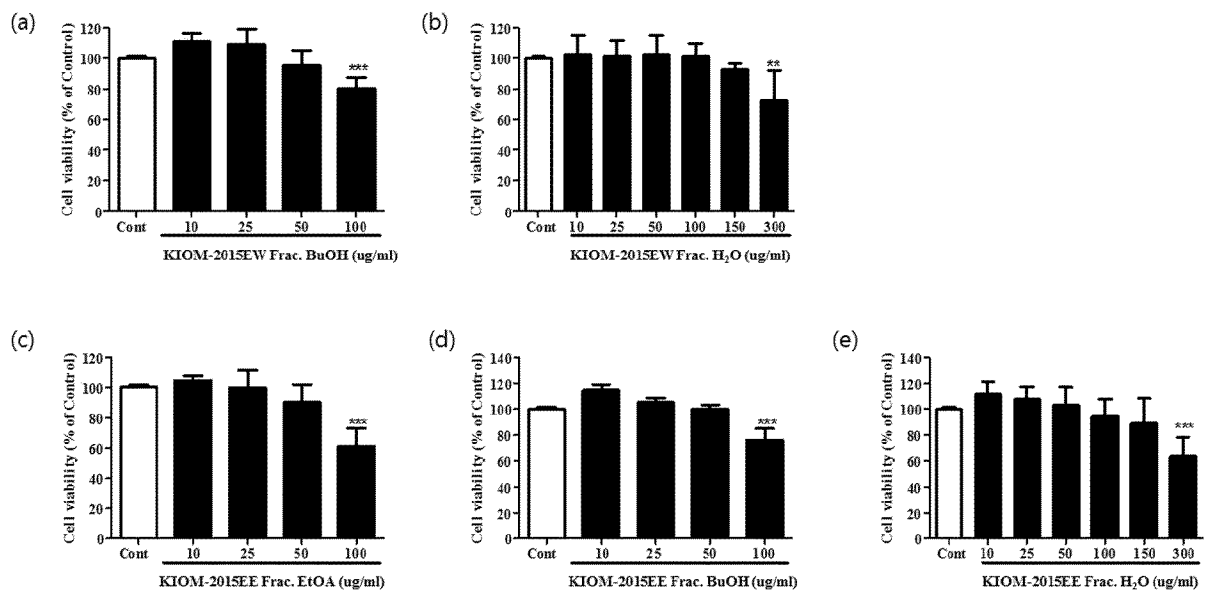
청구범위

- [청구항 1] 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 염증성 안구질환은 안구건조증, 결막염, 충혈 또는 각막염인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 단풍잎 추출물의 분획물은 단풍잎 열수 추출물의 분획물인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 단풍잎 추출물의 분획물은 단풍잎 에탄올 추출물의 분획물인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제2항에 있어서, 상기 결막염 및 각막염은 감염성 또는 비감염성인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 안구 외용제형인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 조성물을 인간을 제외한 개체의 안구에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 안구질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 염증성 안구질환은 안구건조증, 결막염, 충혈 또는 각막염인 것인, 치료 방법.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 결막염 및 각막염은 감염성 또는 비감염성인 것인, 방법.
- [청구항 11] 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 치료용 의약품 조성물.
- [청구항 12] 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 눈 화장료 첨가제 조성물.
- [청구항 13] 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 14] 단풍잎 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 포함하는 염증성 안구질환의 예방 또는 개선용 사료 조성물.

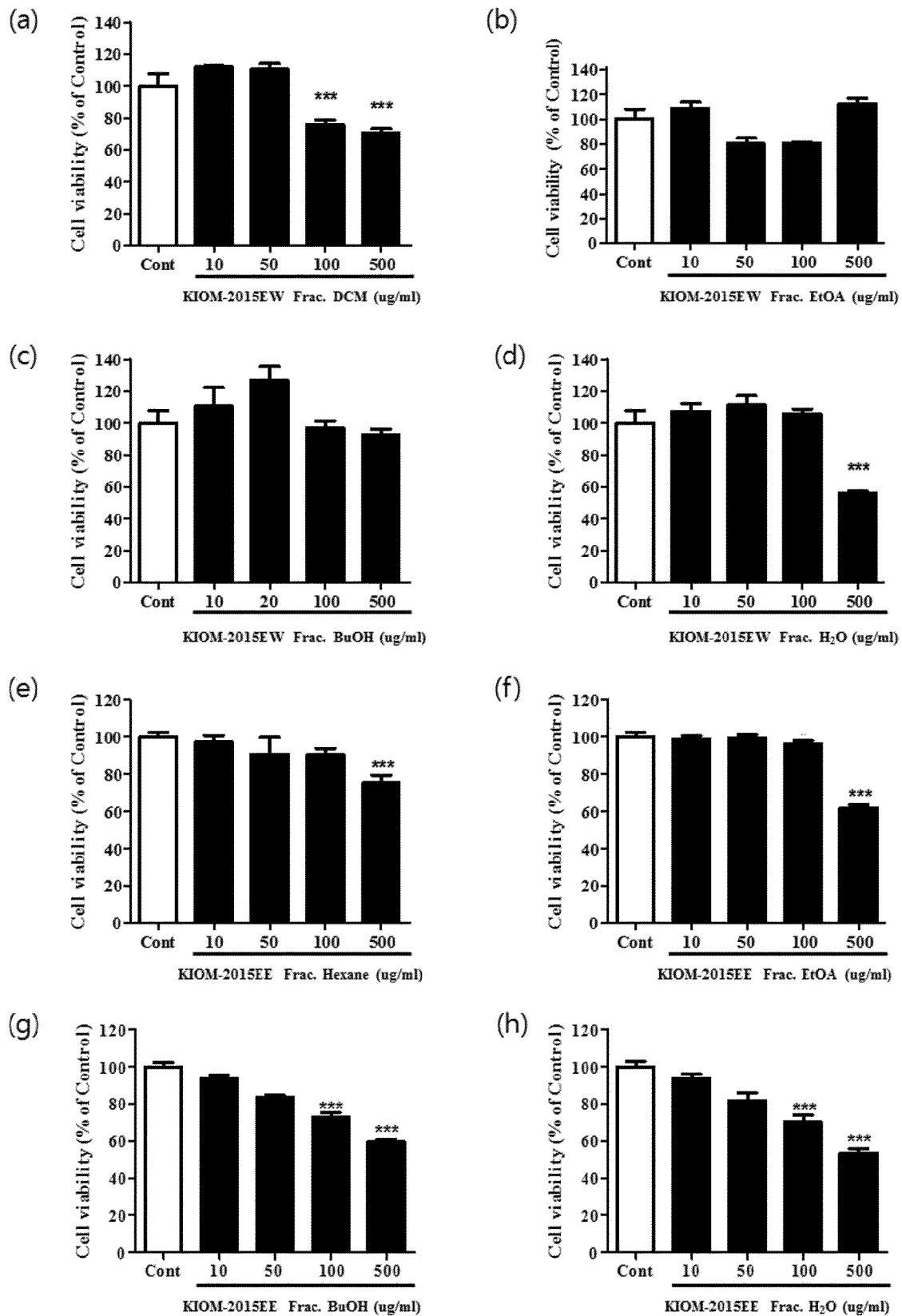
[도1]



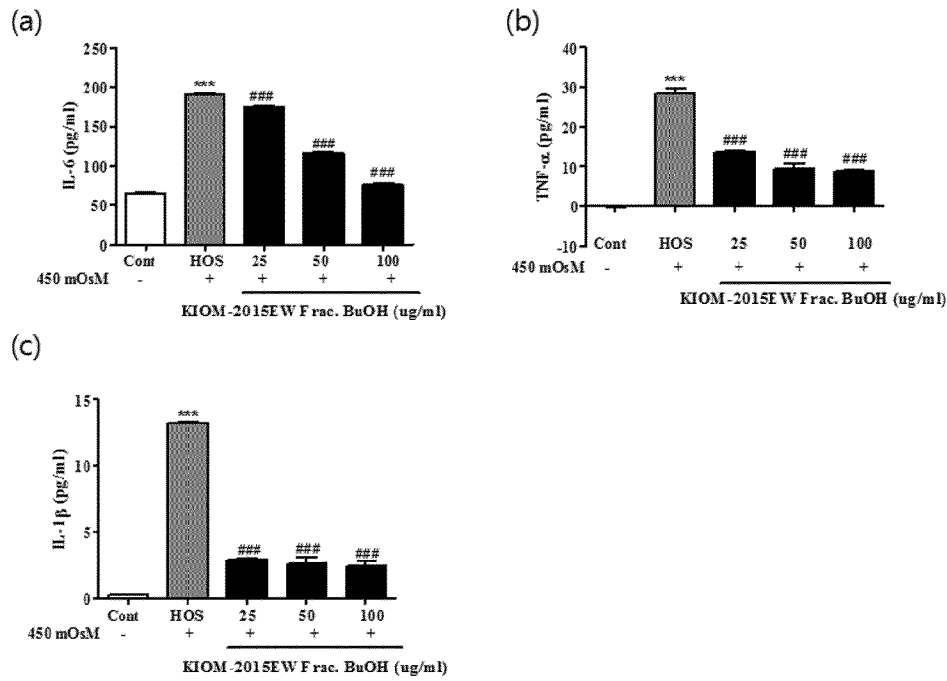
[도2]



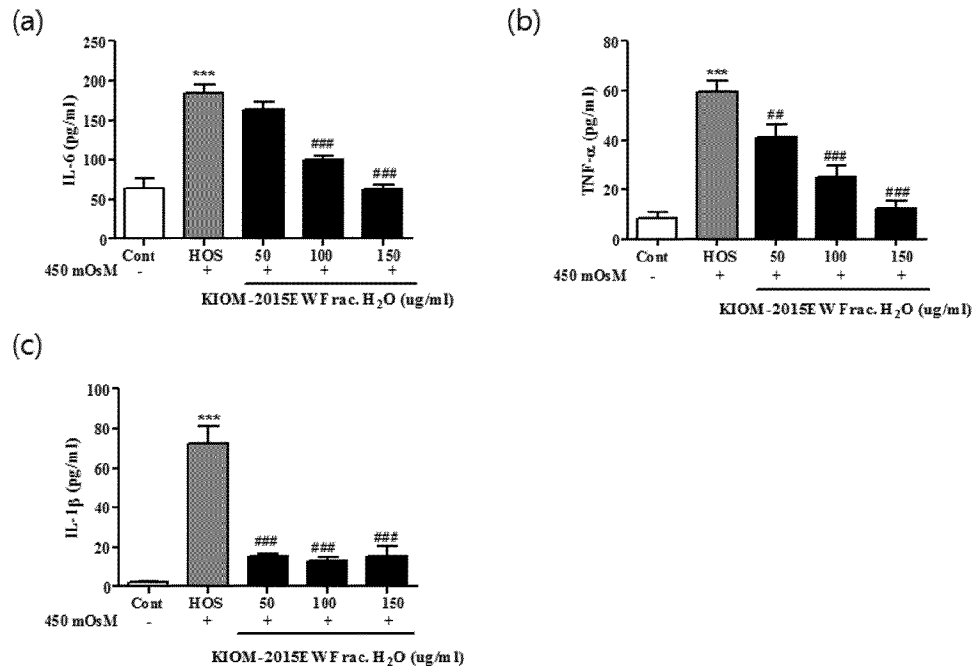
[도3]



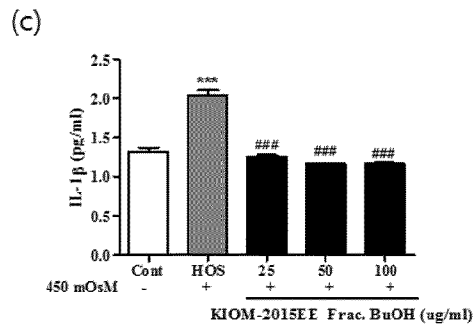
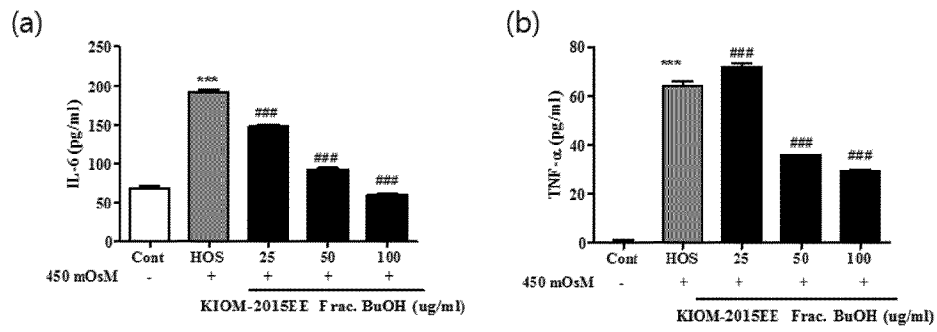
[도4]



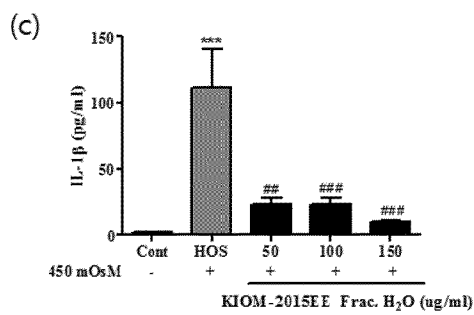
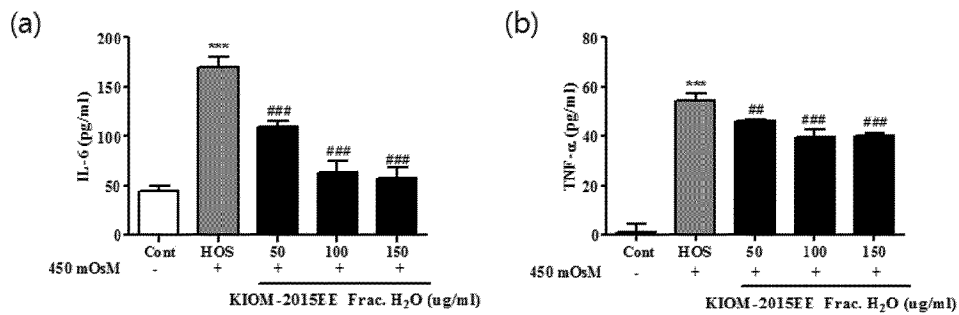
[도5]



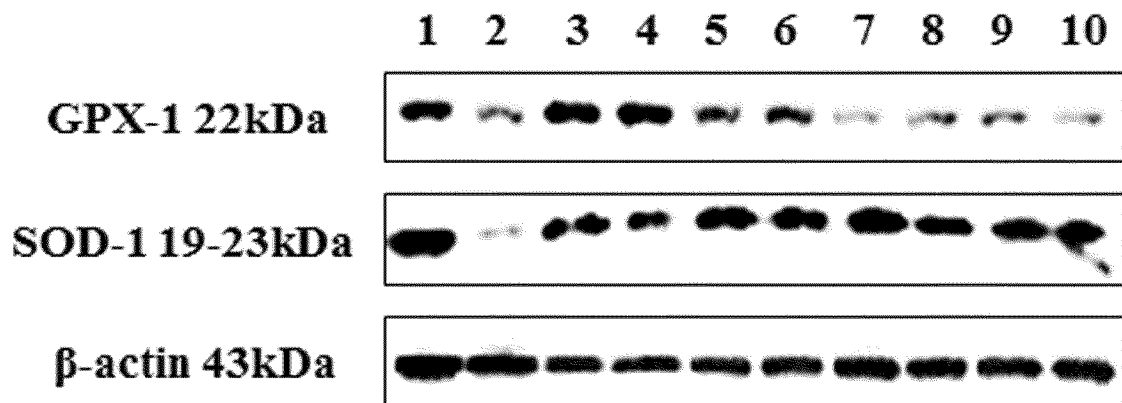
[도6]



[도7]



[도8]



1: HCEC Normal

2: HCEC 450mOsM (HOS)

3: HOS+KIOM-2015EW BuOH Frac. 50 ug/ml

4: HOS+KIOM2015EW H₂O Frac. 50 ug/ml

5: HOS+KIOM-2015EE BuOH Frac. 50 ug/ml

6: HOS+KIOM2015EE H₂O Frac. 50 ug/ml

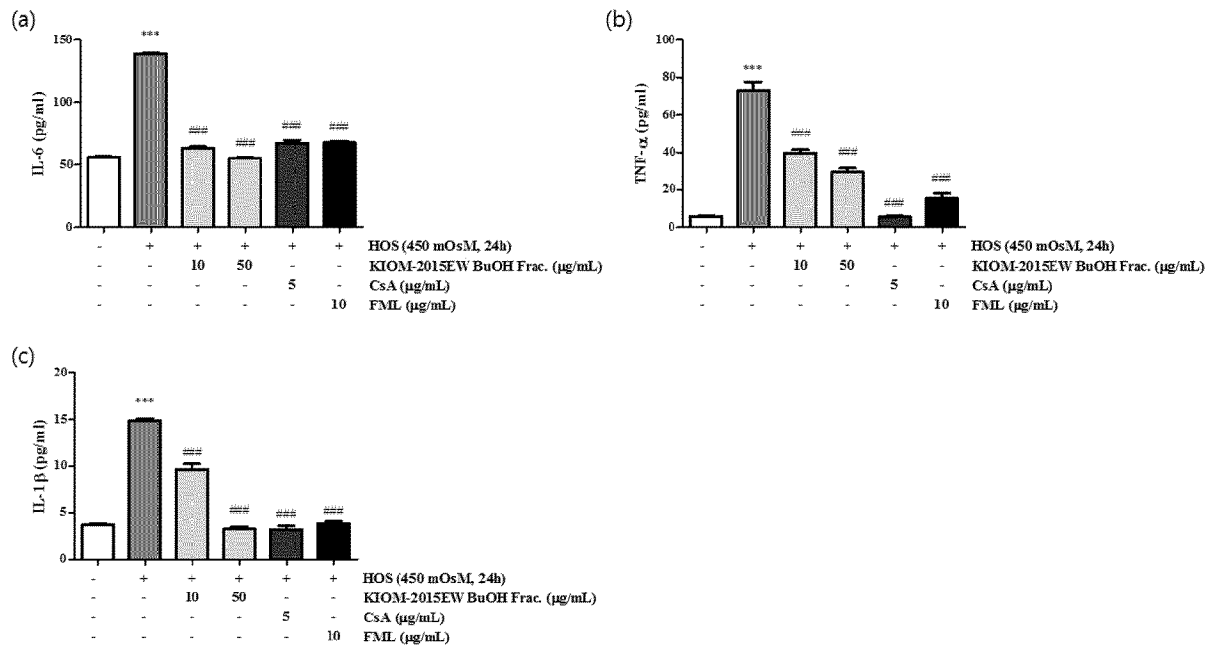
7: HOS+FML 10 ug/ml

8: HOS+CsA 5 ug/ml

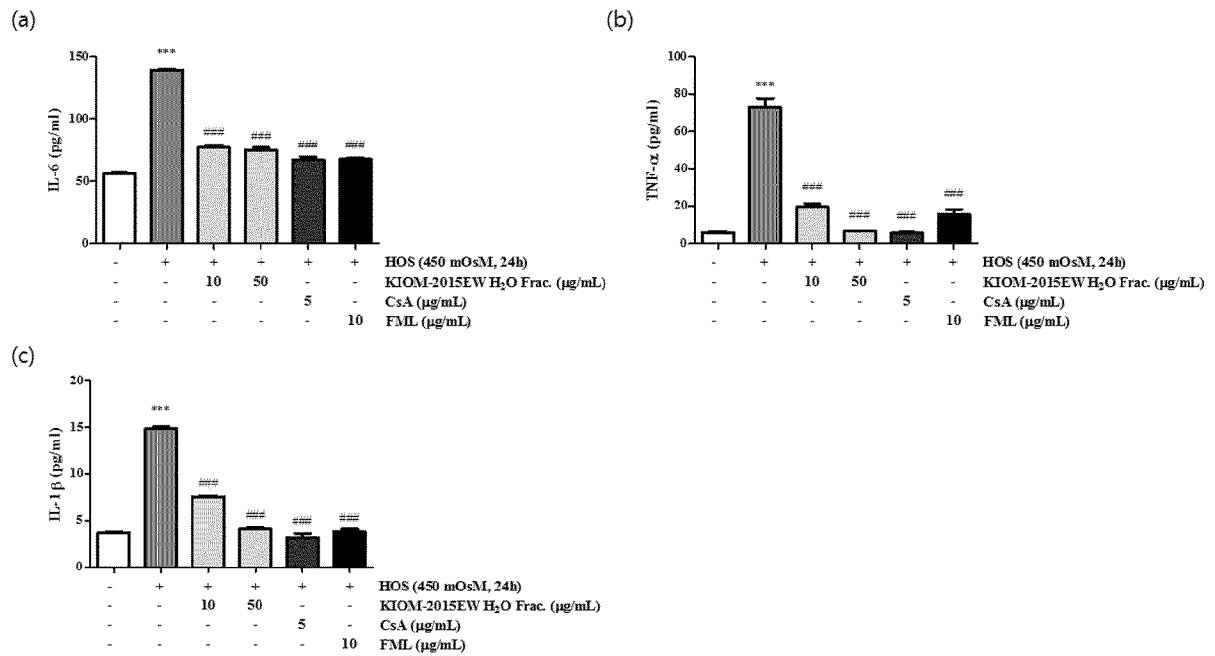
9: HOS+KIOM-2015EW 100 ug/ml

10: HOS+KIOM-2015EE 100 ug/ml

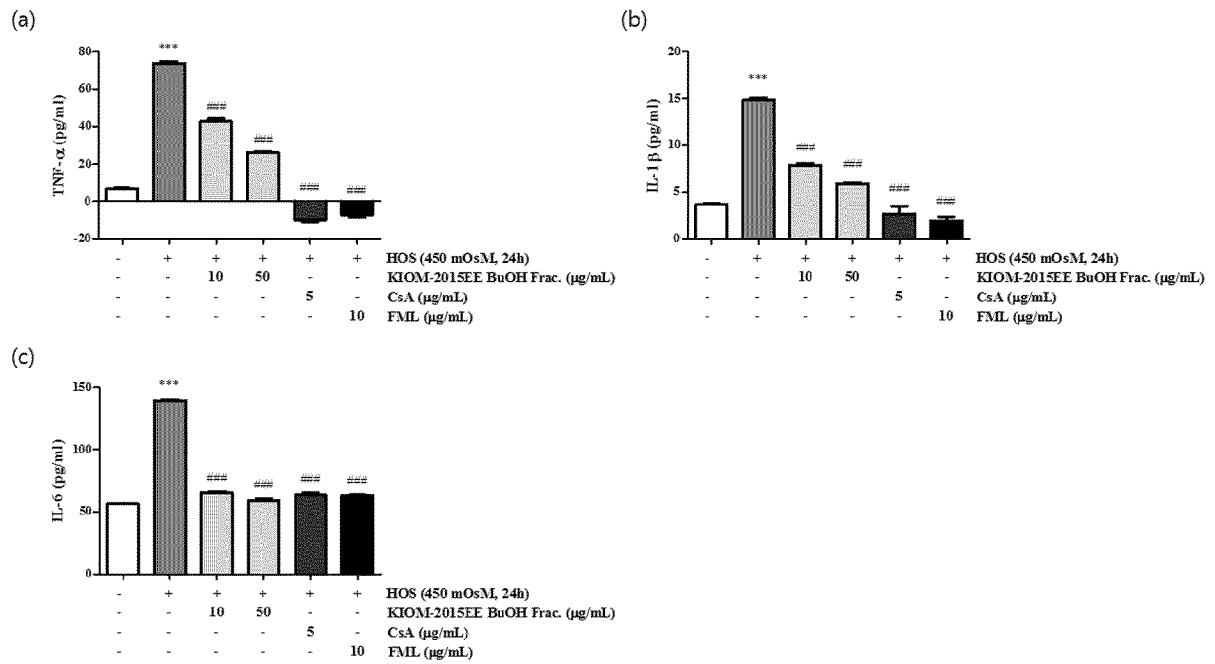
[도9]



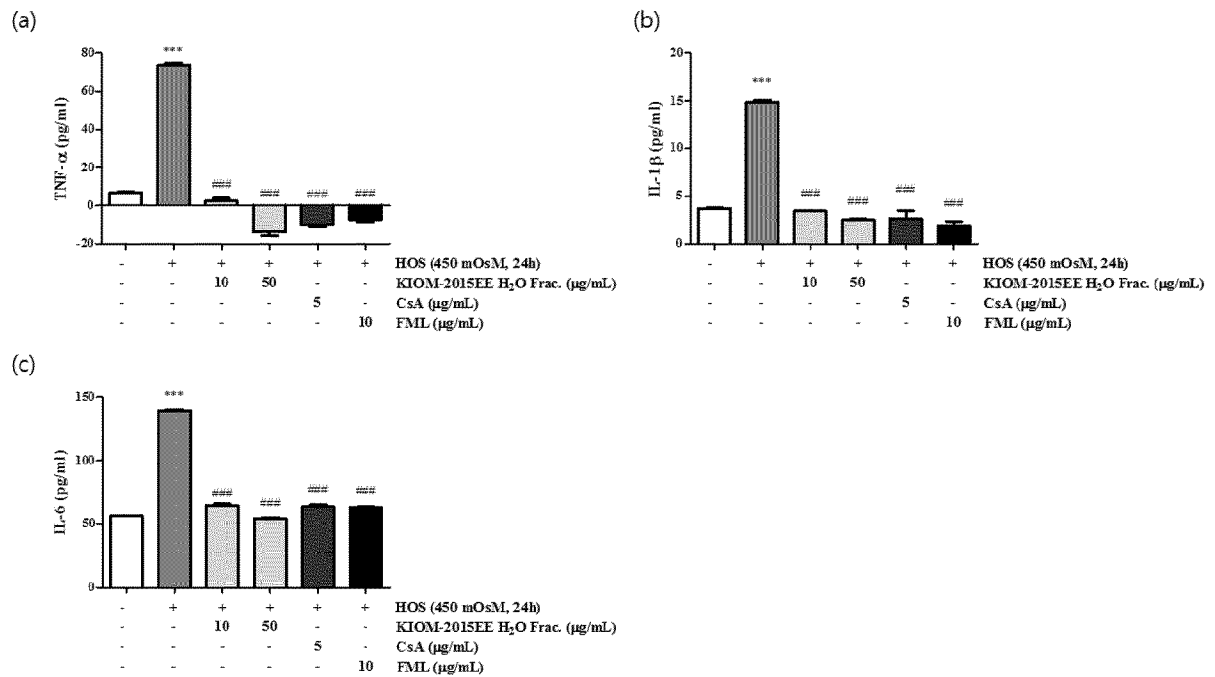
[도10]



[도 11]



[도 12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/014224**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 36/20(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 8/97(2006.01)i, A61Q 1/10(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 36/20; A61K 36/18; A61P 43/00; A61K 8/98; A61K 8/97; A61K 33/34; A61K 33/24; A61K 7/48; A61K 7/00; A61K 31/352; A61K 9/00; A61Q 1/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: Acer palmatum leaf extract, inflammatory ocular diseases, pharmaceutical composition, sanitary aid composition, eye cosmetic additive composition, health functional food composition, feed composition

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1662720 B1 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) 07 October 2016 See abstract; paragraphs [0021], [0026], [0043], [0090]; and claims 1-4, 6-9.	1-14
X	US 2010-0068297 A1 (NAUGHTON, Declan) 18 March 2010 See paragraphs [0056], [0074], [0075], [0087], [0096], [0105], [0132]; example 1; and claims 1, 46.	1-14
A	JP 2003-113068 A (MARUZEN PHARMACEUT CO., LTD.) 18 April 2003 See paragraphs [0019], [0022], [0023], [0034], [0036]; and claims 9-13.	1-14
A	KR 10-1089779 B1 (CHUNG JIN BIOTECH CO., LTD.) 07 December 2011 See paragraphs [0007], [0011], [0016], [0018], [0022], [0030]; experimental example 2; and claims 1-3.	1-14
A	JP 2010-070487 A (FANCL CORP.) 02 April 2010 See paragraphs [0005]-[0010]; and claim 1.	1-14
PX	KR 10-1762797 B1 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) 31 July 2017 See paragraphs [0016], [0038], [0047], [0064]; and claims 1-9.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 FEBRUARY 2018 (22.02.2018)

Date of mailing of the international search report

23 FEBRUARY 2018 (23.02.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/014224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1662720 B1	07/10/2016	WO 2017-007273 A1 WO 2017-007273 A9	12/01/2017 26/10/2017
US 2010-0068297 A1	18/03/2010	EP 2094091 A2 WO 2008-068533 A2 WO 2008-068533 A3	02/09/2009 12/06/2008 20/11/2008
JP 2003-113068 A	18/04/2003	JP 4567278 B2	20/10/2010
KR 10-1089779 B1	07/12/2011	NONE	
JP 2010-070487 A	02/04/2010	JP 5436823 B2	05/03/2014
KR 10-1762797 B1	31/07/2017	WO 2017-183924 A1	26/10/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/20(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 8/97(2006.01)i, A61Q 1/10(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 36/20; A61K 36/18; A61P 43/00; A61K 8/98; A61K 8/97; A61K 33/34; A61K 33/24; A61K 7/48; A61K 7/00; A61K 31/352; A61K 9/00; A61Q 1/10

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 단풍잎 추출물, 염증성 안구질환, 약학적 조성물, 외약외품 조성물, 눈 화상 치료 첨가제 조성물, 건강기능식품 조성물, 사료 조성물

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1662720 B1 (한국 한의학 연구원) 2016.10.07 요약; 단락 [0021], [0026], [0043], [0090]; 및 청구항 1-4, 6-9 참조.	1-14
X	US 2010-0068297 A1 (NAUGHTON, DECLAN) 2010.03.18 단락 [0056], [0074], [0075], [0087], [0096], [0105], [0132]; 실시예 1; 및 청구항 1, 46 참조.	1-14
A	JP 2003-113068 A (MARUZEN PHARMACEUT CO., LTD.) 2003.04.18 단락 [0019], [0022], [0023], [0034], [0036]; 및 청구항 9-13 참조.	1-14
A	KR 10-1089779 B1 (주식회사 청진바이오텍) 2011.12.07 단락 [0007], [0011], [0016], [0018], [0022], [0030]; 실험예 2; 및 청구항 1-3 참조.	1-14
A	JP 2010-070487 A (FANCL CORP.) 2010.04.02 단락 [0005]-[0010]; 및 청구항 1 참조.	1-14
PX	KR 10-1762797 B1 (한국 한의학 연구원) 2017.07.31 단락 [0016], [0038], [0047], [0064]; 및 청구항 1-9 참조.	1-14

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 02월 22일 (22.02.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 02월 23일 (23.02.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1662720 B1	2016/10/07	WO 2017-007273 A1 WO 2017-007273 A9	2017/01/12 2017/10/26
US 2010-0068297 A1	2010/03/18	EP 2094091 A2 WO 2008-068533 A2 WO 2008-068533 A3	2009/09/02 2008/06/12 2008/11/20
JP 2003-113068 A	2003/04/18	JP 4567278 B2	2010/10/20
KR 10-1089779 B1	2011/12/07	없음	
JP 2010-070487 A	2010/04/02	JP 5436823 B2	2014/03/05
KR 10-1762797 B1	2017/07/31	WO 2017-183924 A1	2017/10/26