



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0091271  
(43) 공개일자 2020년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/353 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)  
A61K 8/49 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/353 (2013.01)  
A23L 33/10 (2016.08)  
(21) 출원번호 10-2019-0008344  
(22) 출원일자 2019년01월22일  
심사청구일자 2019년01월22일

(71) 출원인  
조선대학교산학협력단  
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)  
(72) 발명자  
이준식  
광주광역시 남구 봉선로 91, 102동 2102호(봉선동, 라인아파트)  
김미은  
부산광역시 부산진구 백양관문로 7, 210동 605호(개금동, 개금주공아파트)  
조순효  
광주광역시 서구 금화로 25, 102동 1202호(금호동, 금호동 쌍용예가 만호마을)  
(74) 대리인  
리엔목특허법인

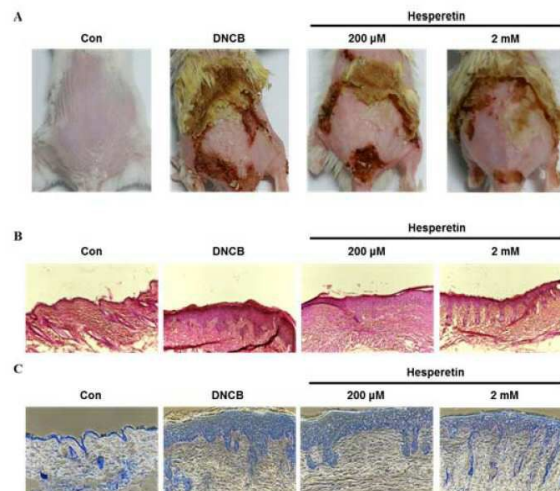
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 헤스페레틴을 포함하는 피부과민반응을 조절하기 위한 조성물

(57) 요약

헤스페레틴을 포함하는 피부과민반응을 조절하기 위한 조성물에 관한 것으로, 일 양상에 따른 헤스페레틴은 낮은 세포 독성을 나타내고, 아토피성 피부염 발병 병변에서 우수한 상피 조직 비대화 억제 효과 및 피부 병변으로의 비만세포 침윤 억제 효능을 가지므로, 아토피성 피부염을 포함한 피부 알러지성 질환을 개선 또는 치료하는 화장품, 의약품, 식품 등에 안전하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

*A61K 8/498* (2013.01)  
*A61P 17/00* (2018.01)  
*A61P 37/08* (2018.01)  
*A61Q 19/00* (2013.01)  
*A61Q 19/005* (2013.01)  
*A23V 2002/00* (2013.01)  
*A23V 2200/304* (2013.01)  
*A23V 2200/318* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|          |                                       |
|----------|---------------------------------------|
| 과제고유번호   | 1525008033                            |
| 부처명      | 해양수산부                                 |
| 연구관리전문기관 | 해양수산과학기술진흥원                           |
| 연구사업명    | 해양수산생명자원확보및활용기반구축                     |
| 연구과제명    | 해양바이오 지역특화 선도기술 개발(해조류 유래 식/의약 소재 개발) |
| 기 여 율    | 1/1                                   |
| 주관기관     | 조선대학교 산학협력단                           |
| 연구기간     | 2018.04.01 ~ 2019.01.31               |

---

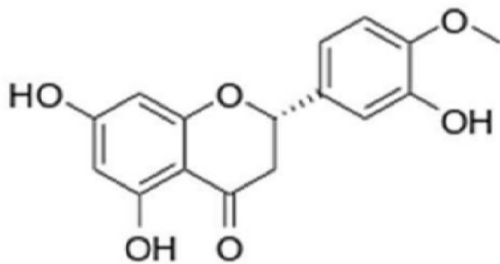
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

[화학식 1]



#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 급성 및 만성 피부 염증 질환, 접촉성 피부염, 습진, 및 두드러기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 약화된 피부장벽기능을 회복시키는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 상피 조직 비대화를 억제하는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 피부 병변으로의 비만세포 침윤을 억제하는 것인 약학적 조성물.

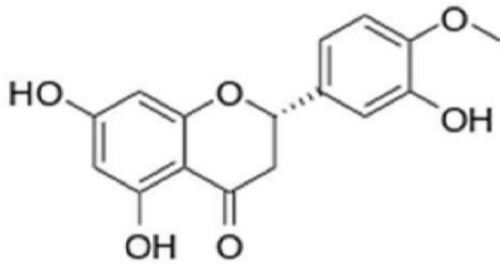
#### 청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 피부외 용제 조성물.

[화학식 1]



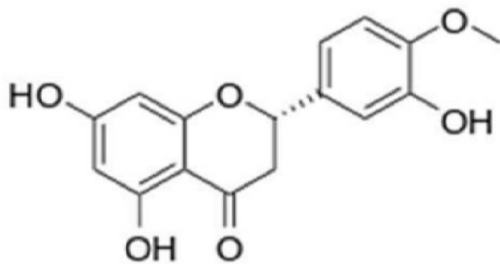
#### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 급성 및 만성 피부 염증 질환, 접촉성 피부염, 습진, 및 두드러기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 피부외용제 조성물.

#### 청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 화장품 조성물.

[화학식 1]



#### 청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 급성 및 만성 피부 염증 질환, 접촉성 피부염, 습진, 및 두드러기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 화장품 조성물.

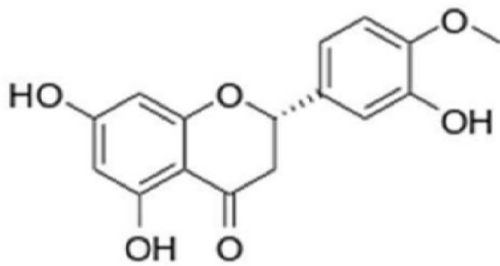
#### 청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 조성물은 에멀전, 로션, 크림, 용액, 현탁액, 유탁액, 무수 생성물, 페이스트, 젤, 마스크, 팩, 파우더, 비누, 분말, 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형인 것인 화장품 조성물.

#### 청구항 12

하기 화학식 1로 표시되는 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 건강기능식품 조성물.

[화학식 1]



### 청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 급성 및 만성 피부 염증 질환, 접촉성 피부염, 습진, 및 두드러기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인 건강기능식품 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 헤스페레틴을 포함하는 피부과민반응을 조절하기 위한 조성물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 면역반응은 우리 몸에서 일어나는 중요한 방어 기작이다. 하지만 비정상적인 면역반응은 다양한 질병을 일으키는 과민성 면역반응을 초래한다. 과민성 면역반응은 4가지 유형으로 나뉘어진다. 알러지 반응은 전형적인 I형 과민성 면역반응이며 비만 세포에 의해 분비된 히스타민과 사이토카인에 의해 유도된다. 아토피성 피부염은 대표적인 만성 염증 피부질환으로 지속적인 알러지 반응에 의해 발병된다.

[0003] 아토피성 피부염(atopic dermatitis)은 만성 피부 염증과 함께 심한 가려움증(pruritus, 소양감)을 동반한다. 긁고 싶은 감정을 불러일으키는 가려움증은 히스타민과 같은 가려움 매개 물질에 의해서 유도되는데, 정상인의 경우 긁으면 그 증상이 쉽게 완화되지만, 아토피 환자의 경우 긁으면 긁을수록 더욱 긁고 싶은 감정이 형성되어 심하게 긁게 된다. 아토피 환자의 이러한 긁는 행동으로 인해서 피부장벽이 붕괴되고 2차 감염을 유발하여 염증이 더욱 악화된다. 아토피 피부염은 일시적으로 완화될 수 있지만, 환경 및 식품 등 자극원에 의해서 재발되어 악화되며, 악화와 완화가 반복되는 현상으로 그 원인은 아직까지 명확하게 알려지지 않았다. 그러므로 아토피성 피부염과 같은 피부질환을 개선하기 위해서는 피부에서의 과민성 면역반응 기작을 효과적으로 억제하여 악화된 피부 장벽기능을 회복시킬 수 있는 소재가 필요하다.

[0004] 헤스페레틴 (Hesperetin)은 플라보논 중 하나이며 오렌지와 레몬과 같은 감귤류의 껍질에 풍부하게 존재한다. 기존에 보고된 바에 의하면 헤스페레틴은 방사능 조사에 대한 보호 효과, 항산화 효과를 가지는 것으로 알려져 있으나 (한국공개특허 10-2015-0104950), 헤스페레틴의 아토피성 피부염에 미치는 효능에 대한 연구는 미미한 실정이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 피부외용제 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 또 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

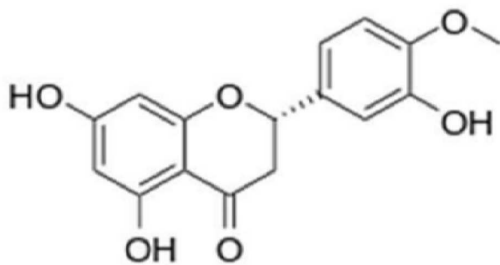
[0008] 또 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 일 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 상기 헤스페레틴은 하기 화학식 1로 표시되는 분자식이  $C_{16}H_{14}O_6$ 이고 분자량이 302.27인 화합물로, 헤스페리딘 (hesperidin)이 체내에서 당 분해 효소에 의해 아글리콘(aglycone) 형태로 가수분해된 물질을 의미할 수 있다. 상기 헤스페리딘은 이당류루티노스(rutinose)와 결합된 플라바논 배당체(glycoside) 형태로 오렌지, 레몬과 같은 감귤류 식물의 껍질에 많이 존재하는 것일 수 있다. 헤스페레틴은 체내에서 위, 장으로 흡수된 후 생체 내에서 생리활성을 나타내며 혈액 및 간장 등의 조직 내에서 헤스페레틴 형태로 검출되는 것일 수 있다.

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 상기 “거울상 이성질체(enantiomers)”는 특정 화합물과 분자식이 동일하고, 원자의 결합 순서가 동일하나, 그 공간에서 원자의 3차원적 입체 배열이 상이한 화합물로, 특정 화합물과 그 거울상이 겹치지 않는 관계에 있는 화합물을 의미할 수 있다.

[0014] 상기 “라세미 혼합물 (racemic Mixture)”은 2개의 거울상 이성질체가 1:1, 즉 동일한 비율로 혼합되어 있는 것을 의미할 수 있다.

[0015] 상기 “약학적으로 허용가능한”은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 이득/위험 비가 합리적이어서 대상체 예를 들어, 인간의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 건전한 의학적 판단의 범위 이내인 화합물 또는 조성물을 의미할 수 있다.

[0016] 상기 “염”은 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용할 수 있다. 상기 유리산은 무기산 또는 유기산일 수 있으며, 상기 무기산은 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등일 수 있고, 상기 유기산은 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등일 수 있다. 또한, 상기 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 산부가염은 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼

습, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등을 포함할 수 있다.

- [0017] 용어 “피부 알러지성 질환(skin allergic disease)”은 알러지성 질환 중 피부에 그 증상이 나타나는 것을 의미할 수 있다. 상기 증상은 급성 또는 만성적으로 나타날 수 있으며, 피부에서 국소적으로 또는 전신적으로 증상이 나타나는 것일 수 있다.
- [0018] 일 구체예에 있어서, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 급성 및 만성 피부 염증 질환, 접촉성 피부염, 습진, 및 두드러기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있으며, 이로부터 야기되는 2차적인 질환을 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 피부 알러지성 질환은 아토피성 피부염일 수 있으며 아토피성 피부염으로부터 야기되는 2차적인 질환을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로, 비정상적인 과민성 면역반응에 의해 비만 세포의 히스타민 및 사이토카인 분비량이 과도하게 증가하여 피부 가려움증 또는 피부 염증반응을 유발하고, 악화와 완화가 반복되면서 피부 장벽이 붕괴되며 2차 감염을 유발하는 것일 수 있다.
- [0019] 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 약화된 피부장벽기능을 회복시키는 것일 수 있다. 예를 들어, 아토피성 피부염과 같은 피부 알러지성 질환으로 인해 약화된 피부 장벽기능을 회복시키는 것일 수 있다.
- [0020] 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 상피 조직 비대화를 억제하는 것일 수 있다. 예를 들어, 아토피성 피부염과 같은 과민성 면역반응 기작으로 상피 조직이 비대해지는 것을 억제하는 것일 수 있다.
- [0021] 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 피부 병변으로의 비만세포 침윤을 억제하는 것일 수 있다. 예를 들어, 아토피성 피부염과 같은 과민성 면역반응 기작으로 피부 병변으로 비만세포가 침윤하는 것을 억제하는 것일 수 있다.
- [0022] 용어 “예방”은 상기 조성물을 약학적 유효량으로 투여하여 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환을 사전에 방지하거나 발생 가능성 또는 발생 빈도를 낮추는 것을 포괄적으로 의미할 수 있다. 예를 들어, 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환이 발생할 가능성이 있는 환자 또는 발병한 적이 있는 환자에게서 발병 확률을 낮추거나, 재발 확률을 낮추는 것일 수 있다. 용어 “치료”는 상기 조성물을 약학적 유효량으로 투여하여 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환을 개선시키는 것을 포괄적으로 의미할 수 있고, 자연 치유에 비하여 단축된 시간에 피부 알러지성 질환의 증상이 완화 또는 치유되는 것을 제공하는 것일 수 있으며, 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환으로 인한 한가지 증상 또는 대부분의 증상을 개선시키는 것일 수 있다. 상기 “약학적 유효량”은 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 방법, 투여 횟수, 치료 기간, 배합, 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 “유효량”은 개체에게 투여하였을 때, 비만세포의 히스타민 분비를 억제하거나, 상피 조직 비대화를 억제하거나, 피부 병변으로의 비만세포 침윤을 억제하거나, 피부 병변 부위를 감소시키는 양을 의미할 수 있다. 상기 “개체”는 포유동물, 예를 들어, 사람, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 또는 고양이일 수 있고, 포유동물에서 유래한 세포, 조직, 기관 등일 수도 있다.
- [0023] 상기 “약학적 조성물”은 경구 또는 비경구 투여 제형으로 제형화될 수 있다. 경구 투여 제형은 과립제, 산제, 액제, 정제, 캡슐제, 건조시럽제, 또는 그 조합일 수 있다. 비경구 투여 제형은 주사제, 또는 피부외용제일 수 있다.
- [0024] 일 구체예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 “담체 또는 부형제”는 생리학상 상용성인 어떠한 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 구산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0026] 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 피부외용제 조성물을 제공한다.
- [0027] 상기 피부외용제 조성물에 있어서, 헤스페레틴, 거울상 이성질체, 라세미 혼합물, 약학적으로 허용가능, 염, 피부 알러지성 질환, 예방 또는 치료에 대해서는 상술한 바와 같다.

- [0028] 상기 "피부외용제"는 크림, 젤, 연고, 피부 유화제, 피부 현탁액, 경피전달성 패치, 약물 함유 붕대, 로션, 또는 그 조합일 수 있다. 상기 피부외용제는 통상 화장품이나 의약품 등의 피부외용제에 사용되는 성분, 예를 들면 수성성분, 유성성분, 분말성분, 알코올류, 보습제, 증점제, 자외선흡수제, 미백제, 방부제, 산화방지제, 계면활성제, 향료, 색제, 각종 피부 영양제, 또는 이들의 조합과 필요에 따라서 적절하게 배합될 수 있다. 상기 피부외용제는, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 시트르산나트륨, 폴리인산나트륨, 메타인산나트륨, 글루콘산 등의 금속붕쇄제, 카페인, 탄닌, 벨라파밀, 감초추출물, 글라블리딘, 칼린의 과실의 열수추출물, 각종생약, 아세트산토코페롤, 글리틸리틴산, 트라넥삼산 및 그 유도체 또는 그 염등의 약제, 비타민 C, 아스코르브산인산 마그네슘, 아스코르브산글루코시드, 알부틴, 코지산, 글루코스, 프룩토스, 트레할로스 등의 당류등도 적절하게 배합할 수 있다.
- [0030] 또 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 화장료 조성물을 제공한다.
- [0031] 상기 화장료 조성물에 있어서, 헤스페레틴, 거울상 이성질체, 라세미 혼합물, 약학적으로 허용가능, 염, 피부 알러지성 질환, 예방에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [0032] 용어 "개선"은 상기 조성물을 약학적 유효량으로 투여하여 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환으로 인한 피부 상태를 완화시키는 것을 포괄적으로 의미할 수 있고, 자연 치유에 비하여 단축된 시간에 피부 알러지성 질환의 증상이 완화 또는 치유되는 것을 제공하는 것일 수 있으며, 아토피성 피부염 등의 피부 알러지성 질환으로 인한 한가지 증상 또는 대부분의 증상을 개선시키는 것일 수 있다. 상기 약학적 유효량 및 유효량에 대하여는 상술한 바와 같다.
- [0033] 상기 "화장료 조성물"은 다양한 형태로 제조될 수 있으며, 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 에멀전, 로션, 크림(수중유적형, 유중수적형, 다중상), 용액, 현탁액(무수 및 수계), 유탁액, 무수 생성물(오일 및 글리콜계), 페이스트, 젤, 마스크, 팩, 파우더, 비누, 분말 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형인 것일 수 있다.
- [0034] 상기 화장료 조성물은 화장품 제제에 있어서 수용가능한 담체를 더 포함하는 것일 수 있다. 상기 "화장품 제제에 있어서 수용가능한 담체"란 화장품 제제에 포함될 수 있는 이미 공지되어 사용되고 있는 화합물 또는 조성물이거나 앞으로 개발될 화합물 또는 조성물로서 피부와의 접촉시 인체가 적응 가능한 이상의 독성, 불안정성 또는 자극성이 없는 것을 말한다. 상기 담체는 본 명세서의 화장료 조성물에 그것의 전체 중량에 대하여 약 1 중량% 내지 약 99.99 중량%, 바람직하게는 조성물의 중량의 약 90 중량% 내지 약 99.99 중량 %로 포함될 수 있다. 상기 담체로서는 알코올, 오일, 계면활성제, 지방산, 실리콘 오일, 습윤제, 보습제, 점성 변형제, 유제, 안정제, 자외선 차단제, 발색제, 향료 등이 예시될 수 있다.
- [0036] 또 다른 양상은 헤스페레틴 (hesperetin), 또는 이의 거울상 이성질체 또는 라세미 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 알러지성 질환을 예방 또는 개선하기 위한 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0037] 상기 건강기능식품 조성물에 있어서, 헤스페레틴, 거울상 이성질체, 라세미 혼합물, 약학적으로 허용가능, 염, 피부 알러지성 질환, 예방 또는 개선에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [0038] 상기 "건강기능식품 조성물"은 헤스페레틴이 단독 또는 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합양은 사용 목적 (예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 상기 건강기능식품 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 상기 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 건강기능식품의 종류 중 음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 건강기능식품 조성물은 또한 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및

그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제, 또는 그 조합을 함유할 수 있다. 상기 건강기능식품 조성물은 또한, 천연 과일 주스, 과일주스 음료, 야채 음료의 제조를 위한 과육, 또는 그 조합을 함유할 수 있다.

[0040] 또 다른 양상은 약학적 유효량의 상기 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체의 피부 알러지성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0041] 상기 예방 또는 치료하는 방법에 있어서, 약학적 유효량, 약학적 조성물, 개체, 피부 알러지성 질환, 예방 또는 치료에 대해서는 상기한 바와 같다.

[0042] 용어 "투여"는 당업계에 알려진 방법에 의하여 투여될 수 있다. 투여는 예를 들면, 정맥내, 근육내, 경피(transdermal), 점막, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal) 또는 피하 투여와 같은 경로로, 임의의 수단에 의하여 개체로 직접적으로 투여될 수 있다. 상기 투여는 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 상기 투여는 피부 알러지 질환이 존재하는 부위에 국소적으로 투여하는 것일 수 있다.

[0043] 상기 투여는 헤스페레틴을 개체당 0.1 mg 내지 1,000 mg, 예를 들면, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 1,000 mg, 1 mg 내지 500 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 1 mg 내지 25 mg, 5mg 내지 1,000 mg, 5 mg 내지 500 mg, 5 mg 내지 100 mg, 5 mg 내지 50 mg, 5 mg 내지 25 mg, 10mg 내지 1,000 mg, 10 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 100 mg, 10 mg 내지 50 mg, 또는 10 mg 내지 25 mg을 투여하는 것일 수 있다.

### 발명의 효과

[0044] 일 양상에 따른 헤스페레틴은 낮은 세포 독성을 나타내고, 아토피성 피부염 발병 병변에서 우수한 상피 조직 비대화 억제 효능 및 피부 병변으로의 비만세포 침윤 억제 효능을 가지므로, 아토피성 피부염을 포함한 피부 알러지성 질환을 개선 또는 치료하는 화장품, 의약품, 식품 등에 안전하게 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 인간비만세포(HMC-1)에 대한 헤스페레틴의 농도에 따른 세포 독성을 확인한 결과이다.

도 2는 아토피 동물 모델을 제작하기 위한 방법이다.

도 3은 마우스에 DNCB를 이용하여 아토피를 유발한 다음 헤스페레틴을 농도별로 처리한 후 아토피 피부염 발병 병변을 관찰한 결과로, 도 3A는 마우스의 아토피 피부염 발병 병변을 촬영한 사진이고, 도 3B 및 도 3C는 각각 H&E 염색과 톨루이딘 블루 0 염색을 수행하여 현미경으로 관찰한 사진이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 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.

#### [0048] 실시예 1. 헤스페레틴(Hesperetin)의 세포 독성 검사

[0049] 헤스페레틴의 세포 독성을 평가하기 위하여, 인간 비만세포주인 HMC-1(human mast cells-1)에 헤스페레틴(SigmaAldrich)을 처리한 후 Annexin/PI 염색을 수행하여 유세포 분석기로 세포생존율을 분석하였다.

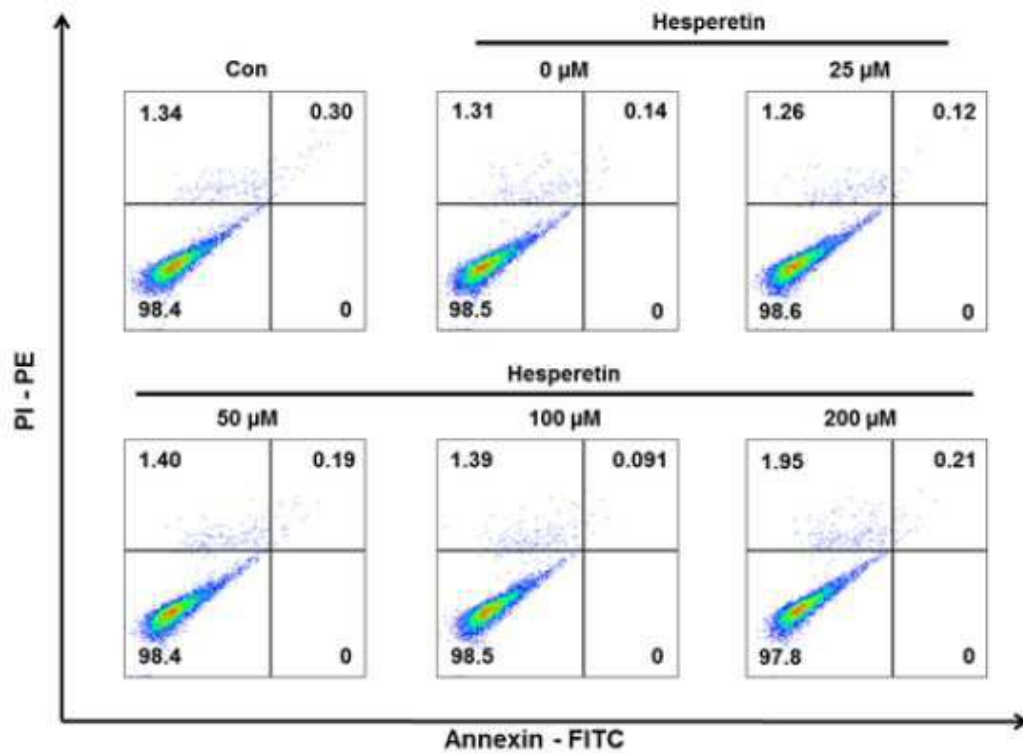
[0050] 구체적으로, 인간 비만세포주인 HMC-1 세포를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum: FBS), 200IU/ml 페니실린, 및 200g/ml 스트렙토마이신이 첨가된 이스코브 변형된 돌베코 배지(Iscove's Modified Dulbecco's Medium; IMDM)에서 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 조건하에서 배양하였다. 25T 플라스크에서 배양하는 인간비만세포(HMC-1)에 헤스페레틴을 농도별로 처리하여 24시간 배양하였다. 24시간 배양 후 세포를 회수하여 PBS를 이용하여 2회 세척하여 남은 배지를 제거하였다. 세척된 세포는 Annexin V Apoptosis Detection Kit I (BD Biosciences)을 이용하여 염색하였다. 염색된 세포는 FC500(Beckman coulter) 기기를 이용하여 측정된 후, FlowJo V10(FlowJo, LLC)을 이용하여 분석하였다.

[0051] 도 1은 인간비만세포(HMC-1)에 대한 헤스페레틴의 농도에 따른 세포 독성을 확인한 결과이다.

- [0052] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 인간비만세포에 대하여 헤스페레틴은 200  $\mu$ M까지 세포독성을 나타내지 않음을 확인하였다.
- [0054] **실시예 2. 헤스페레틴의 항아토피 효능의 평가**
- [0055] 헤스페레틴의 항아토피 효과를 확인하기 위하여, DNCB를 이용하여 아토피를 유발한 후 헤스페레틴 (SigmaAldrich)을 농도별로 처리한 아토피 동물 모델로부터 피부 시료를 확보하고, 조직 염색을 수행하여 아토피 피부염 발병 병변을 관찰하였다.
- [0056] 구체적으로, BALB/c 마우스를 4개의 그룹으로 나누어 (대조군, 2,4-디니트로클로로벤젠 (2,4-dinitrochlorobenzene; DNCB), 200  $\mu$ M hespertin+DNCB, 2 mM hespertin+DNCB) 준비하였다. 도 2는 아토피 동물 모델을 제작하기 위한 방법이다. 도 2에 나타난 바와 같이, 먼저 마우스의 등 쪽 피부에 1% DNCB 용액을 4일간 도포하였다. 3일간의 휴지기를 가지고 난 후, 대조군은 DNCB를 녹인 용매만 도포하였다. 8일째에, 대조군은 용매를 도포하고 DNCB는 0.5% DNCB를 처리하며, hesperetin 처리 군은 각각의 농도의 헤스페레틴을 0.5% DNCB와 함께 11일간 도포하였다. 19일째에 마우스를 안락사 시켜 피부 시료를 확보하였다.
- [0057] 상기 DNCB를 이용하여 아토피를 유발한 마우스 실험에서 확보한 피부조직을 4% 파라포름알데히드에 고정한 후 OCT 화합물로 포매하였다. 각각의 시료는 동결절편기를 이용하여 40  $\mu$ m로 자른 다음 H&E 염색과 톨루이딘 블루 O 염색을 수행하여 현미경으로 관찰하였다.
- [0058] 도 3은 마우스에 DNCB를 이용하여 아토피를 유발한 다음 헤스페레틴을 농도별로 처리한 후 아토피 피부염 발병 병변을 관찰한 결과로, 도 3A는 마우스의 아토피 피부염 발병 병변을 촬영한 사진이고, 도 3B 및 도 3C는 각각 H&E 염색과 3톨루이딘 블루 O 염색을 수행하여 현미경으로 관찰한 사진이다.
- [0059] 그 결과, 도 3A에 나타난 바와 같이, 대조군에 비하여 DNCB를 단독으로 처리한 군에서 각질이 심하게 일어나고 피부가 각화되어 아토피성 피부염이 발생한 것을 확인하였고, 헤스페레틴을 함께 처리한 군에서는 피부의 각화와 각질의 양이 감소하여 아토피성 피부염 발병 병변이 감소한 것을 확인하였다. 또한, 도 3B 및 도 3C에 나타난 바와 같이, 대조군에 비하여 DNCB를 단독으로 처리한 군에서 상피 조직의 비대화와 피부 병변으로의 비만세포 침윤이 발생함을 확인하였고, 헤스페레틴을 함께 처리한 군에서는 상피 조직의 비대화와 피부 병변으로의 비만세포 침윤이 억제됨을 확인하였다.
- [0060] 이는 헤스페레틴이 아토피성 피부염으로 인해 손상된 피부 장벽 기능을 회복시킬 수 있고, 상피 조직의 비대화와 피부 병변으로의 비만세포 침윤을 억제하는 효능이 있어, 아토피성 피부염을 포함하는 다양한 피부 알러지성 질환에 유용하게 사용될 수 있음을 의미한다.

도면

도면1



도면2

| 0                       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5                                               | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17        | 18 | 19 |
|-------------------------|---|---|---|---|-------------------------------------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|-----------|----|----|
|                         |   |   |   |   | No treatment                                    |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |           |    | ⊗  |
| Sensitization (1% DNCB) |   |   |   |   | Hesperetin treatment + AD induction (0.5% DNCB) |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    | Sacrifice |    |    |

도면3

