

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0062702

(43) 공개일자 2023년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/03 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)

A61K 31/122 (2006.01) A61K 8/06 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/9711 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/03 (2013.01)

A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2021-0146830

(22) 출원일자 2021년10월29일

심사청구일자 2021년10월29일

(71) 출원인

부경대학교 산학협력단

부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교내 (대연동)

파이힐(주)

부산광역시 남구 신전로 365, 7공학관 401호(용당동, 부경대용당캠퍼스)

(72) 발명자

김형락

부산광역시 남구 황령대로319번길 26, 104호동 2102호(대연동, 대연 경동메르빌 아파트)

(74) 대리인

위병갑

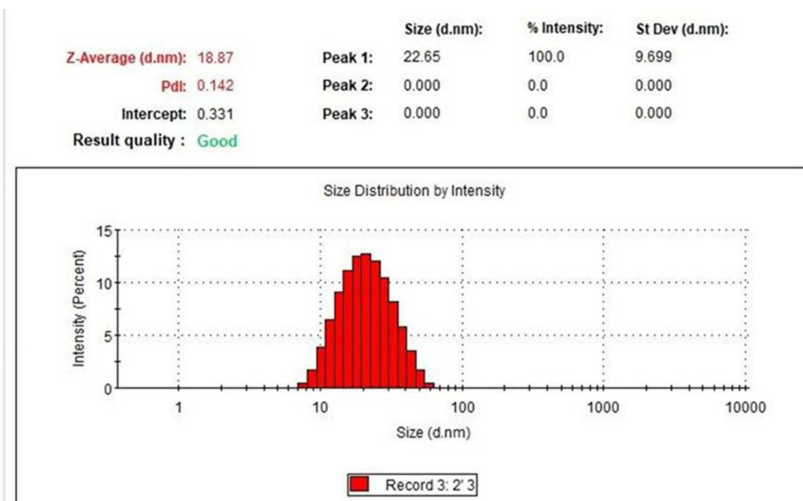
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 톱니모자반 유래 플라스틱기는 농축물 또는 이로부터 제조된 나노에멀전을 포함하는 건선 치료용 조성물

(57) 요약

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스틱기는 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 플라스틱기는 고농축물을 이용하여 제조된 플라스틱기는 나노에멀전은 각각 각질세포의 증식을 억제하고, 건선을 촉진시키는 싸이토카인의 생성을 감소시킴으로써 효과적으로 건선을 치료하는 효과를 가지므로, 건선 예방, 개선 및 치료용 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/122 (2013.01)
A61K 8/068 (2013.01)
A61K 8/347 (2013.01)
A61K 8/9711 (2017.08)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	20210061
과제번호	20210061
부처명	해양수산부
과제관리(전문)기관명	해양수산과학기술진흥원
연구사업명	해양수산 창업기업 사업화 자금 지원 프로그램
연구과제명	마레시오 리바이탈라이징 앰플 시각품 제작
기 여 율	1/1
과제수행기관명	파이힐㈜
연구기간	2021.04.19 ~ 2021.11.19

명세서

청구범위

청구항 1

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 플라스토키논 농축물은 하기의 단계를 포함하는 방법으로 제조되는 것인, 약학 조성물:

톱니모자반 추출물을 제조하는 단계;

톱니모자반 추출물 중량 대비 2 내지 10배 부피량의 주정으로 용해하고, 1 내지 5배 부피량의 물로 현탁 및 분획하여, 주정층으로부터 지용성 물질을 분리하는 단계; 및

상기 지용성 물질을 분리하는 단계를 2 내지 10회 반복 수행하는 단계.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 나노에멀전은 상기 플라스토키논 농축물, 폴록사머, 폴리올 및 캐스터리오일을 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 나노에멀전은 하기의 단계를 포함하는 방법으로 제조되는 것인, 약학 조성물:

폴록사머 수용액을 제조하는 단계;

플라스토키논 농축물, 폴리올 및 캐스터 오일을 혼합하여 지용성 용액을 제조하는 단계; 및

상기 지용성 용액을 상기 폴록사머 수용액에 분사하여 나노에멀전을 제조하는 단계.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 건선 예방 또는 치료는 각질세포의 세포 증식 억제를 통해 달성되는 것인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 건선 예방 또는 치료는 IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 및 IL-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 사이토카인의 생성 감소를 통해 달성되는 것인, 약학 조성물.

청구항 7

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 피부 외용제 조성물.

청구항 8

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

청구항 9

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 10

톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 건선 예방 또는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 건선(Psoriasis)은 은백색의 비늘로 덮여 있고, 경계가 뚜렷하며 크기가 다양한 붉은색의 구진이나 판을 이루는 발진이 전신의 피부에 반복적으로 발생하는 만성 염증성 피부병으로, 조직학적으로 표피의 증식과 진피의 염증을 특징으로 하며, 인구의 1 내지 2%의 빈도로 나타난다. 건선은 피부에 있는 면역세포인 T세포의 활동성이 증가되어 그 결과 분비된 면역 물질이 피부의 각질세포를 자극하여 각질세포의 과다한 증식과 염증을 일으키는 것으로 밝혀지고 있다. 피부 세포가 빠르게 자라나기 때문에 피부 위에 비듬 같은 각질이 겹겹이 쌓여서 보이게 된다. 그 외에도 유전적 요인, 환경적 요인, 약물, 피부자극, 건조, 상기도 염증, 정신적 스트레스 등이 건선을 일으키거나 악화시키는 요인으로 증명되고 있다.

[0003] 싸이토카인 IL-1 β 은 건선 발병 기전에 있어서 주요한 염증성 인자로 알려져 왔으며, 특히 농포성 건선에서 많이 발현되는 싸이토카인이기 때문에 IL-1 β 저해제는 건선치료제로써 임상시험이 계속되고 있다. IL-1 β 는 IL-17을 생성하는 T 세포의 분화와 활성화에 주요한 역할을 함으로써 건선의 치유효과를 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0004] IL-6는 각질세포와 섬유아세포와 같은 비면역 세포에 있어서 IL-17 시그널링의 하위 단백질이다. IL-6/IL-17 상호작용은 면역시스템과 비면역 조직 사이의 전염증성 상호작용에 있어서 주요한 역할을 한다. IL-6은 골수전구 세포를 호중구로의 분화를 촉진시켜 호중구 증가증을 유발한다. 그리고 IL-6은 단핵세포와 거식세포로 하여금 IL-8과 MCP-1과 같은 chemokine의 생산을 촉진한다. 또한 IL-6은 성숙된 호중구로부터 IL-17과 IL-23의 생성을 촉진시켜 비면역세포에서의 염증성 질환을 가속화시킨다.

[0005] 전통적인 피부질환 치료제로써 가장 널리 사용되고 있는 스테로이드의 경우 당뇨병, 고혈압 등의 부작용을 유발하고, 그 오남용으로 인해 사회적 문제가 되었으며, 최근 개발되고 있는 면역조절제의 경우, 표적이 되는 특정 부분에만 작용하여 안전하게 면역억제 작용을 일으킬 것으로 예상되었던 항체 제제들이 면역장애, 감염, 암 등의 예상치 못한 심각한 부작용을 유발하는 것으로 보고되어, 효과적인 건선 치료를 위해서는 많은 연구가 필요한 실정이다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 부작용이 없으면서도 건선의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용할 수 있는 물질을 개발하기 위해 연구한 결과, 본 발명의 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 및 이를 이용하여 제조된 나노에멀전이 효과적으로 건선을 예방 및 치료하는 효과가 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국등록특허 제10-2197858호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 건선 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0013] 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0014] 또한, 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0015] 나아가, 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0016] 더 나아가, 본 발명의 또 다른 목적은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 건선 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명의 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토퀴논 고농축물 및 이를 이용하여 제조된 플라스토퀴논 나노에멀전은 각각 각질세포의 증식을 억제하고, 건선을 촉진시키는 사이토카인(IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 및 IL-23)의 생성을 감소시킴으로써, 건선을 치료하는 효과를 가지므로, 건선 예방, 개선 및 치료용 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.
- [0019] 또한, 본 발명의 플라스토퀴논 농축물을 나노에멀전으로 제형화할 경우, 플라스토퀴논 농축물의 건선 치료 효과가 현저히 향상되는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 본 발명의 톱니모자반 주정추출물로부터 플라스토퀴논 고농축물을 제조하는 공정을 나타낸 도이다.
- 도 2는 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물의 분리 공정 횟수에 따른 활성성분 함량을 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물로 제조된 나노에멀전의 입자 크기를 나타낸 도이다.
- 도 4는 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 세포독성을 평가한 도이다.
- 도 5는 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 처리농도에 따른 HaCaT세포의 세포증식 억제를 확인한 도이다.
- 도 6는 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 IL-1 β 단백질의 발현억제 효과를 평가한 도이다.

도 7은 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 IL-6 단백질의 발현억제 효과를 평가한 도이다.

도 8은 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 IL-12 유전자의 발현억제 효과를 평가한 도이다.

도 9는 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 IL-17 유전자의 발현억제 효과를 평가한 도이다.

도 10은 본 발명의 플라스토퀴논 고농축물(Extract) 및 플라스토퀴논 나노에멀전(Emulsion)의 HaCaT세포에 대한 IL-23 유전자의 발현억제 효과를 평가한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0024] 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명에서의 용어, "예방"이란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 건선의 증상을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.
- [0026] 본 발명에서의 용어, "치료"란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 상기 건선의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다.
- [0027] 본 발명에서의 용어 "조성물"은 목적 물질을 생산하기 위한 다양한 물질을 혼합한 것으로서, 유효성분, 유효제, 미네랄오일, 향료 및 방부제 등이 포함된 것을 의미한다.
- [0028] 본 발명에 사용한 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)은 부산시 기장군에서 자생하는 천연산을 스쿠버를 동원하여 채취하였고, 채취한 톱니모자반은, 중 분석을 시행하여 본 발명에 사용하였다.
- [0029] 본 발명에서, 상기 '플라스토퀴논(Plastoquinone)'이란, 유비퀴논 또는 코엔자임 Q와 구조적으로 유사하며, 광합성의 광의존적 반응에서 전자전달계에 관여하는 아이소프레노이드 퀴논 분자로서, 플라스토퀴논 A 또는 플라스토퀴논 Q를 의미하는 것일 수 있고, 사가하이드로퀴논옥산, 사가크로메놀, 사가퀴논옥산 등의 플라스토퀴논 유도체를 포함하는 의미로 사용되는 것일 수 있다.
- [0030] 본 발명에서, 상기 '플라스토퀴논 농축물'이란, 톱니모자반 에탄올 추출물로부터 분리된 지용성 물질들(플라스토퀴논 등)을 함유하는 농축물(concentrate)로서, 플라스토퀴논이 50중량% 이상으로 고농도로 함유된 농축물(플라스토퀴논 고농축물)을 의미하며, 바람직하게는, 농축물 전체 중량 대비 플라스토퀴논을 50 내지 99중량% 포함하는 것일 수 있고, 더욱 바람직하게는, 농축물 전체 중량 대비 플라스토퀴논 50 내지 70중량% 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0031] 본 발명에서 상기 플라스토퀴논 농축물은 하기의 단계를 포함하는 방법으로 제조되는 것일 수 있다:
- [0032] 톱니모자반 추출물을 제조하는 단계; 톱니모자반 추출물 중량 대비 2 내지 10배 부피량의 주정으로 용해하고, 1 내지 5배 부피량의 물로 현탁 및 분획하여, 주정층으로부터 지용성 물질을 분리하는 단계; 및 상기 지용성 물질을 분리하는 단계를 2 내지 10회 반복 수행하는 단계.
- [0033] 바람직하게, 상기 지용성 물질을 분리하는 단계는 톱니모자반 추출물 중량 대비 4 내지 6배 부피량의 주정으로 용해하고, 1 내지 3배 부피량의 물로 현탁하여, 지용성 물질을 분리하는 것일 수 있다.
- [0034] 상기 지용성 물질을 분리하는 단계는, 주정층(지용성 물질 함유된 주정으로 용해된 층)과 증류수층(수용성 물질 함유된 증류수로 용해된 층)을 분획하여 증류수층은 버리고 주정층만을 획득함으로써 용매(주정)를 제거하여 지용성 물질을 분리 및 획득하는 것을 의미할 수 있다.
- [0035] 상기 지용성 물질을 분리하는 단계는 바람직하게는 3 내지 8회, 보다 바람직하게는 3 내지 6회 반복 수행하는 것일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 일 실시예에서는, 본 발명의 상기 지용성 물질을 분리하는 단계를 2 내지 6회 반복 수행하는 방법으

로 제조된 플라스틱기는 농축물에 대하여 플라스틱기는 유도체인 사가하이드로퀴노익산, 사가크로메놀 및 사가퀴노익산 각각의 함량과 이들의 총 함량(즉, 메로티피노이드의 함량)을 측정된 결과, 약 50 내지 60%(평균 함량 55%)로 나타남에 따라, 플라스틱기는 농축물(고농축물)을 수득할 수 있음을 확인하였다(도 2 참조).

- [0038] 본 발명에 따른 톱니모자반 추출물은 당업계에서 공지된 추출 및 분리하는 방법을 사용하여 천연으로부터 추출 및 분리하여 수득한 것을 사용할 수 있으며, 본 발명에서 정의된 추출물은 적절한 용매를 이용하여 톱니모자반으로부터 추출한 것이며, 예를 들어, 톱니모자반의 조추출물, 극성용매 가용 추출물 또는 비극성용매 가용 추출물을 모두 포함한다.
- [0039] 상기 톱니모자반으로부터 추출물을 추출하기 위한 적절한 용매로는 화장료로서 허용되는 유기용매라면 어느 것을 사용해도 무방하며, 물 또는 유기용매를 사용할 수 있으며, 이에 제한되지는 않으나, 예를 들어, 정제수, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 이소프로판올(isopropanol), 부탄올(butanol) 등을 포함하는 탄소수 1 내지 4의 알코올, 아세톤(acetone), 에테르(ether), 벤젠(benzene), 클로로포름(chloroform), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 메틸렌클로라이드(methylene chloride), 헥산(hexane) 및 시클로헥산(cyclohexane) 등의 각종 용매를 단독으로 혹은 혼합하여 사용할 수 있다. 바람직하게는 에탄올, 부탄올 또는 에틸아세테이트이며, 더욱 바람직하게는 에탄올(주정)이나 이에 제한된 것은 아니다.
- [0040] 추출 방법으로는 열수추출법, 냉침추출법, 환류냉각추출법, 용매추출법, 수증기증류법, 초음파추출법, 용출법, 압착법 등의 방법 중 어느 하나를 선택하여 사용할 수 있다. 또한, 목적하는 추출물은 추가로 통상의 분획 공정을 수행할 수도 있으며, 통상의 정제 방법을 이용하여 정제될 수도 있다. 본 발명의 톱니모자반 추출물의 제조 방법에는 제한이 없으며, 공지되어 있는 어떠한 방법도 이용될 수 있다.
- [0041] 본 발명에 있어서 톱니모자반 추출물은 추출, 분획 또는 정제의 각 단계에서 얻어지는 모든 추출액, 분획 및 정제물, 그들의 회석액, 농축액 또는 건조물을 모두 포함하는 개념이다.
- [0043] 본 발명에서 사용되는 용어 “에멀전”은 액체가 다른 액체에 작은 방울처럼 퍼져있는 용액을 뜻하며, 지용성 및 수용성 용액을 혼합하여, 미셀(micelle)이 형성되어 있는 상태를 의미한다.
- [0044] 본 발명에서 나노에멀전은 통상적인 미셀(micelle)의 형태를 가지며 평균 입자 지름이 10 내지 200 nm인 미셀을 의미한다. 본 발명의 바람직한 구현 예에 따르면, 나노에멀전의 평균 입자 지름은 10 내지 80 nm이며, 바람직하게는 10 내지 50 nm, 더욱 바람직하게는 10 내지 30nm이다. 나노에멀전의 평균 입자 크기가 80 nm를 초과하는 경우에는 피부침투 및 제형 안정성이 감소하게 된다.
- [0045] 본 발명의 바람직한 구현 예에 따르면, 본 발명의 상기 나노에멀전은 상기 플라스틱기는 농축물, 폴록사머, 폴리올 및 캐스터오일을 포함하는 것일 수 있다. 이때, 상기 폴리올 및 캐스터오일은 피부침투 촉진제로서 포함되는 것일 수 있다.
- [0047] 본 발명의 나노에멀전의 제조에는 폴리올, 지용성 성분, 계면활성제, 인지질, 지방산, 물 등을 포함하는 통상의 나노에멀전 제조에 이용되는 혼합물에 의해 제조될 수 있다.
- [0048] 본 발명에서 사용되는 용어 “혼합물”은 용매 혹은 용질 등 2 이상의 물질이 고르게 분포되어 있는 것을 뜻하며, 용매와 용질의 혼합 및 용매와 용질의 혼합과 같이 다양한 제제가 혼합되어 있는 상태의 물질을 의미한다.
- [0049] 상기 나노에멀전 제조에 이용되는 혼합물에 포함될 수 있는 지용성 성분으로는 당업계에서 공지된 다양한 오일이 이용될 수 있으며, 헥사데칸 및 파라핀 오일과 같은 하이드로카본계 오일, 캐스터오일, 에스테르계의 합성오일, 디메치콘 및 사이크로메치콘계와 같은 실리콘 오일, 해바라기유, 옥수수유, 대두유, 아보카도유, 참깨유 및 어유와 같은 동식물성 오일, 에톡시레이티드 알킬에테르계오일, 프로폭시레이티드 알킬에테르계오일, 피토스핑고신, 스펡고신 및 스펡가닌과 같은 스펡고노이드 지질, 세레브로사이드 콜레스테롤, 시토스테롤 콜레스테릴설페이트, 시토스테릴설페이트, C10-40 지방알콜 및 이의 혼합물이나 이에 제한되지는 않는다.
- [0050] 또한, 상기 지용성 성분의 예로는 지용성 비타민류가 더 포함될 수 있으며, 지용성 비타민으로서는 지용성 용매에 용해 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E (d1-알과 토코페롤, d-알과 토코페롤, d-알과 토코페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체(팔미틴산아

스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산d1-알파 토크페롤, 니코틴산d1-알파 토크페롤, 비타민 E, DL-판토텐일알코올, D-판토텐일알코올, 판토텐일에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함되며, 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.

[0051] 상기 나노에멀전 제조에 이용되는 혼합물에 포함될 수 있는 폴리올은, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 글리세린, 메틸프로판디올, 이소프로필렌글리콜, 펜틸렌글리콜, 에리스리톨, 자일리톨, 솔비톨 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 PEG, 보다 바람직하게는 PEG400을 이용하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 바람직하게, 본 발명의 나노에멀전 제조에 이용되는 혼합물은 플라스틱은 농축물 외에 폴록사머, 폴리올, 캐스터오일, 알코올 및 물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있고, 더욱 바람직하게는 폴록사머, PEG 400, 캐스터오일, 에탄올 및 물일 수 있고, 보다 더 바람직하게는 폴록사머 407, PEG 400, 폴리옥실-35-캐스터오일, 에탄올 및 물일 수 있다.

[0053] 바람직하게, 본 발명의 나노에멀전 제조에 이용되는 물은 일반적으로 탈이온화된 증류수일 수 있다.

[0055] 본 발명의 바람직한 구현 예에 따르면, 상기 나노에멀전은 하기의 단계를 포함하는 방법으로 제조되는 것일 수 있다:

[0056] 폴록사머 수용액을 제조하는 단계; 플라스틱은 농축물, 폴리올, 캐스터 오일 및 유기용매를 혼합하여 지용성 용액을 제조하는 단계; 및 상기 지용성 용액을 상기 폴록사머 수용액에 분사하여 나노에멀전을 제조하는 단계.

[0057] 바람직하게, 상기 폴록사머 수용액을 제조하는 단계는, 물(증류수) 100 부피량 대비 폴록사머 0.1 내지 1.0 중량, 더욱 바람직하게는 폴록사머 407 0.4 내지 0.8 중량 혼합하는 것일 수 있다.

[0058] 바람직하게, 상기 지용성 용액을 제조하는 단계는, 유기용매 4.5 부피량 대비 플라스틱은 농축물 0.1 내지 1.0 중량, 폴리올 0.01 내지 0.5 중량, 캐스터오일 1.0 내지 2.0 중량 혼합하는 것일 수 있고, 더욱 바람직하게는 유기용매 4.5 부피량 대비 플라스틱은 농축물 0.3 내지 0.7 중량, 폴리올 0.1 내지 0.5 중량, 캐스터오일 1.0 내지 1.4 중량 혼합하는 것일 수 있다.

[0059] 바람직하게, 상기 지용성 용액 제조에 이용되는 유기용매는 에탄올, 더욱 바람직하게는 주정일 수 있다.

[0060] 바람직하게, 상기 지용성 용액 제조에 이용되는 폴리올은 PEG 400 일 수 있다.

[0061] 바람직하게, 상기 제조된 나노에멀전은 평균 입자크기 10 내지 80 nm의 나노에멀전일 수 있고, 바람직하게는 10 내지 50 nm, 더욱 바람직하게는 10 내지 30nm일 수 있고, 15 내지 22 nm인 것이 특히 바람직하다.

[0063] 본 발명의 상기 건선 예방 또는 치료는 각질세포의 세포 증식 억제를 통해 달성되는 것일 수 있다.

[0064] 본 발명의 상기 건선 예방 또는 치료는 IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 및 IL-23으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 사이토카인의 생성 감소를 통해 달성되는 것일 수 있다.

[0065] 본 발명의 일 실시예에서는, 본 발명의 톱니모자반 주정주출물로부터 분리된 플라스틱은 농축물을 사용하여 제조된 나노에멀전을 HaCaT 세포에 처리한 결과, 각질세포의 증식 및 건선의 원인이 되는 염증성 사이토카인의 생성이 억제되는 효과가 나타남으로써, 이로부터, 본 발명의 톱니모자반으로부터 분리된 플라스틱은 농축물 및 이를 사용하여 제조된 나노에멀전은 건선치료 효능이 있는 것을 확인하였고, 특히, 본 발명의 플라스틱은 농축물을 이용하여 제조된 나노에멀전은, 플라스틱은 농축물 자체를 사용하는 경우보다 건선 치료 및 예방 효능이 현저히 향상됨을 확인하였다(실험예 1 및 도 4 내지 10).

[0067] 본 발명에서의 용어, "약학 조성물"이란, 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각의 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 피부에 도포하기 적합한 형태, 예를 들어, 크림제, 연고제, 겔제 또는 로션제로 제형화하여

사용될 수 있다.

- [0068] 상기 본 발명의 조성물은, 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물의 형태로 제조될 수 있는데, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다.
- [0069] 본 발명에서, 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0070] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 상업 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 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(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0072] 본 발명의 약학 조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중독도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 약학 조성물은 성인 1인당 약 0.1 ng 내지 약 1,000mg/kg, 구체적으로 1 ng 내지 약 1,000mg/kg로 투여할 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0073] 본 발명의 약학 조성물은 플라스토키톤 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 0.1 내지 500 μ g/ml, 구체적으로 1 내지 100 μ g/ml, 보다 구체적으로 1 내지 50 μ g/ml 포함하는 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0075] 또한, 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키톤 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0076] 본 발명에서 사용되는 용어 “개선”은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0077] 본 발명의 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토키톤 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전은, 화장품 조성물로 제조되는 경우, 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예컨대 항산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함할 수 있다.
- [0078] 또한, 본 발명의 조성물은 상술한 나노에멀전 이외에, 나노에멀전과 반응하여 피부보호 효과를 손상시키지 않는 한도에서 종래부터 사용되어 오던 유기 자외선 차단제를 혼합하여 사용할 수도 있다.
- [0079] 유기 자외선 차단제로는 글리세릴파바, 드로메트리졸트리실록산, 드로메트리졸, 디갈로일트리올리에이트, 디소듐페닐디벤즈이미다졸테트라설포네이트, 디에칠헥실부타미도트리아존, 디에칠아미노하이드록시벤조일헥실벤조에이트, 디이에이-메톡시신나메이트, 로우손과 디하이드록시아세톤의 혼합물, 메칠렌비스-벤조트리아졸릴테트라메칠부틸페놀, 4-메칠벤질리덴캠퍼, 멘틸안트라닐레이트, 벤조페논-3(옥시벤존), 벤조페논-4, 벤조페논-8(디옥시페벤존), 부틸메톡시디벤조일메탄, 비스에칠헥실옥시페놀메톡시페닐트리아진, 시녹세이트, 에칠디하이드록시프로필파바, 옥토크릴렌, 에칠헥실디메칠파바, 에칠헥실메톡시신나메이트, 에칠헥실살리실레이트, 에칠헥실트리아존, 이소아밀-p-메톡시신나메이트, 폴리실리콘-15(디메치코디에칠벤잘말로네이트), 테레프탈릴리덴디캠퍼설포닉에씨드 및 그 염류, 티이에이-살리실레이트 및 아미노벤조익에씨드(파바)로 이루어진 군으로부터

선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

- [0080] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말과 운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 본 발명의 화장료 조성물은 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0083] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0084] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [0085] 본 발명의 제형이 계면활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0086] 본 발명의 화장료 조성물은 단독 또는 중복하여 사용하거나, 본 발명 이외의 다른 화장료 조성물과 중복하여 사용할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 화장료 조성물은 통상적인 사용방법에 따라 사용될 수 있으며, 사용자의 피부 상태 또는 취향에 따라 그 사용횟수를 달리할 수 있다.
- [0088] 나아가, 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0089] 본 발명의 식품 조성물은 유효성분인 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토퀴논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [0090] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제 (타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 식품 조성물은 상기 화장료 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품 또는 건강기능식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초콜렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.
- [0092] 또한 상기 식품 조성물은 유효성분인 추출물 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등

을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

- [0094] 또한, 본 발명은 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 포함하는 건선 예방 또는 개선용 의약품 또는 피부 외용제 조성물을 제공할 수 있다.
- [0095] 본 발명에서의 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미한다. 예를 들어, 약사법에 따른 의약품은 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람/동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.
- [0096] 구체적으로, 상기 의약품은 피부외용제 및 개인위생용품을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로 소독청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 또는 연고제일 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0097] 본 발명에 따른 상기 조성물을 의약품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0098] 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 화장품학 또는 피부과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유하여 제형화될 수 있다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로서, 예를 들면, 용액, 겔, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는, 이온형(리포솜) 및 비이온형의 소낭 분산제의 형태로, 또는 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이, 팩 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 포말(foam)의 형태로 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 사용될 수 있다. 이들 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0099] 또한, 본 발명에 의한 피부 외용제 조성물은 지방 물질, 유기용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 또는 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 상기 보조제는 화장품학 또는 피부과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입된다.
- [0101] 더 나아가, 본 발명은 톱니모자반(*Sargassum serratifolium*)으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 또는 이를 포함하는 나노에멀전을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 건선 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0102] 본 발명에서의 용어, "개체"란, 건선이 발병되었거나 발병할 가능성이 있는 인간을 포함한 모든 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.
- [0103] 본 발명의 상기 예방 또는 치료 방법은 구체적으로, 건선이 발병하였거나 발병할 위험이 있는 개체에 상기 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0104] 본 발명에서의 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.
- [0106] 이하 본 발명을, 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다.
- [0107] 다만, 하기 실시예는 본 발명의 기술적 특징을 명확하게 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 보호범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0109] <준비예1> 톱니모자반 에탄올 추출물의 제조

[0110] 본 발명에 사용한 톱니모자반은 경상남도 통영시에서 자생하는 천연산을 스쿠버를 동원하여 채취하였고, 통영산의 종확인은 부경대학교 생태공학과 최창근 교수가 수행하였다. 톱니모자반을 양지에서 자연건조 후, 마쇄하여 얻은 분말 10 kg을 85% 에탄올 60 L에 넣고 70℃에서 6시간 동안 추출한 후, 한외여과기(세한테크, 한국)로 이 물질을 제거하였다. 여과 추출물은 진공농축기로 45℃에서 에탄올을 제거한 후, 추출된 잔사로서 톱니모자반 조 추출물(톱니모자반 에탄올 추출물) 1.2 kg을 수득하였다(도 1).

[0112] <실시예 1> 톱니모자반 에탄올 추출물로부터 플라스토키논 농축물의 분리

[0113] 상기 준비예 1에서 수득한 톱니모자반 에탄올 추출물을 추출물 중량 대비 5배 부피량의 주정으로 용해 및 2배 부피량의 증류수로 현탁한 후, 지용성물질(주정층)과 수용성물질(증류수층)을 분획하여, 주정층에서 진공증발농축기로 주정을 제거함으로써 1차 지용성물질을 분리하였다.

[0114] 분리된 1차 지용성물질을 다시 1차 지용성물질 중량 대비 5배 부피량의 주정으로 용해 및 2배 부피량의 증류수로 현탁 후, 진공증발농축기로 주정층의 주정을 제거함으로써 지용성 물질을 재차 분리하였다. 이러한 공정을 4~5회 반복함으로써 플라스토키논 55% 가량의 고농축물(플라스토키논 농축물)을 제조하였다(도 1).

[0115] 상기 1차 지용성물질에 대하여 지용성 물질 분리 공정을 수행한 반복 횟수에 따른 수득된 플라스토키논 농축물의 활성 성분 함량을 도 2에 나타내었다.

[0117] <실시예 2> 플라스토키논 나노에멀전의 제조

[0118] 플라스토키논 나노에멀전을 제조하기 위하여, 폴록사머 407 0.6 g을 100 ml의 증류수에 혼합하여 폴록사머 수용액을 제조하였다. 그리고 상기 실시예 1에서 수득한 플라스토키논 농축물 0.5 g을 4.5 ml의 에탄올에 희석하고 PEG 400 0.3 g과 함께 폴리옥실-35-캐스터오일 1.25 g에 혼합하여 지용성 용액을 제조하였다. 제조된 지용성 용액을 상기 폴록사머 수용액에 분사하여, 나노에멀전을 제조하였으며, 사이즈를 측정된 결과 18.87 nm로 나타났다(도 3).

[0120] <실험예 1> 플라스토키논 농축물 및 나노에멀전의 건선 치료 효능

[0121] 1-1. HaCaT세포에서의 세포독성 평가

[0122] 본 발명의 실시예 1에서 제조된 플라스토키논 농축물 및 실시예 2에서 제조된 플라스토키논 나노에멀전 각각의 세포독성을 평가하기 위하여, 제조된 플라스토키논 농축물 또는 나노에멀전을 각각 0, 2.5, 5.0 ppm의 농도로 HaCaT 세포에 처리하여 세포 생존율을 통한 세포증식 억제효과를 평가하였다.

[0123] 구체적으로, HaCaT 세포를 10% FBS-DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco)에 배양한 후, 5×10^4 cells/ml의 세포농도로 96-well plate에 200 μ l씩 분주하고, 이를 37℃, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 배양시켰다. 배양 후, 배지를 제거한 후, 0, 2.5 및 5.0 ppm의 플라스토키논 농축물(Extract) 또는 나노에멀전(Emulsion)이 함유된 FBS-free DMEM 배지로 교환하여 24시간 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 10 μ L의 CCK-8 (Cell Counting Kit-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., Kumamoto, Japan) 용액을 넣고 37℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 각각의 흡광도를 450 nm에서 측정하여 세포독성 효과를 측정하였다.

[0124] 그 결과, 본 발명에서 제조된 플라스토키논 농축물과 나노에멀전은 5 ppm의 농도까지 세포독성이 전혀 나타나지 않음을 확인하였다(도 4).

[0126] 1-2. 플라스토키논 농축물 및 나노에멀전의 HaCaT세포의 증식억제 효과

[0127] 건선은 각질세포의 과도한 증식이 수반되기 때문에 건선의 치유 효능을 분석하기 위하여 각질세포의 증식억제 효과를 분석한다. 따라서 본 발명의 실시예 1에서 제조된 플라스토키논 농축물과 실시예 2에서 제조된 플라스토키논 나노에멀전의 세포증식억제 효과를 평가하기 위하여, 제조된 플라스토키논 농축물 및 나노에멀전 각각을 5.0 ppm 이하의 농도로 HaCaT 세포에 처리하여 세포 생존율을 통한 세포증식 억제효과를 평가하였다.

- [0128] 구체적으로, HaCaT 세포를 10% FBS-DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Gibco)에 배양한 후, 5×10^4 cells/ml의 세포농도로 96-well plate에 200 μ l씩 분주하고, 이를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 배양시켰다. 배양 후, 배지를 제거한 후, 10 ng/mL의 TNF- α 로 1시간 동안 처리하여 각질세포의 증식을 유발한 후 DMEM 배지로 씻어낸 후 0, 2.5 및 5.0 ppm의 플라스토키논 농축물 또는 나노에멀전이 함유된 FBS-free DMEM 배지로 교환하여 24시간 배양하였다. 배양후 배지를 제거하고 10 μ L의 CCK-8 (Cell Counting Kit-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., Kumamoto, Japan) 용액을 넣고 37°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 대조구는 PBS 완충액으로 처리하였다. 각각의 흡광도를 450 nm에서 측정하여 세포증식효과를 계산하였다.
- [0129] 그 결과, 본 발명에서 제조된 나노에멀전은 2.5와 5 ppm의 농도에서 세포증식억제 효과가 나타났으며, 플라스토키논 농축물보다는 나노에멀전에서 증식억제 효과가 현저히 높게 나타났다(도 5).

[0131] **1-3. HaCaT세포에서의 IL-1 β 와 IL-6 생성억제 효과**

- [0132] 플라스토키논 농축물 및 플라스토키논 나노에멀전의 건선 치료 효과를 알아보기 위해, IL-1 β 생성억제 효과를 분석하기 위하여 HaCaT 세포를 10% FBS-DMEM에 배양한 후, 5×10^4 cells/ml의 세포농도로 6-well plate에 1 ml씩 분주하고, 이를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 배양시켰다. 배양 후, 배지를 제거한 후, 10 ng/mL의 TNF- α 로 1시간 동안 처리한 후 DMEM 배지로 씻어낸 후 0, 2.5 및 5.0 ppm의 에멀전이 함유된 FBS-free DMEM 배지로 교환하여 24시간 배양하였다. 24시간 후 세포 배양액을 원심분리하여 상층액에 분비된 전구염증성 사이토카인인 세포배양액 내의 IL-1 β , IL-6 농도를 BD Biosciences (San Jose, USA)사의 ELISA kit를 사용하여 측정하였다.

- [0133] 그 결과, 도 6 및 도 7에 나타낸 바와 같이, 플라스토키논 농축물과 나노에멀전은 HaCaT 세포에서 TNF- α 로 유도된 IL-1 β , IL-6의 생성을 농도의존적으로 감소시킴을 확인할 수 있었으며, 특히, 플라스토키논 농축물보다는 나노에멀전에 의한 IL-1 β 와 IL-6의 생성억제 효과가 높게 나타났다.

- [0134] <<도 6과 도 7이 동일합니다. IL-6에 대한 결과 도면 송부 부탁드립니다.>>

[0136] **1-4. HaCaT세포에서의 IL-12, IL-17 및 IL-23 유전자 발현 억제 효과**

- [0137] 앞선 실험예에서 플라스토키논 농축물과 에멀전이 TNF- α 에 의한 IL-1 β 와 IL-6 전염증성 사이토카인의 발현을 억제하는 것으로 확인되어 본 발명자들은 IL-12, IL-17 및 IL-23의 mRNA 발현을 억제하는지 확인하기 위해 RT-PCR (reverse-transcriptase PCR)을 수행하였다. RT-PCR에 사용된 primer들은 표 1에 제시되었다.

표 1

- [0138]

프라이머(Primers)		시퀀스(Sequence)
IL-12	Forward	5-GATGGCCCTGTCCTTAGTA-3
	Reverse	5-TCCATATCCTGTCCCTGGAG-3
IL-17	Forward	5-TTTAACTCCCTTGGCGCAAAA-3
	Reverse	5-CTTTCCTCCGCATTGACAC-3
IL-23	Forward	5-AGCCAACCTCCTCCAGCCAGAG-3
	Reverse	5-CGCTGCCACTGCTGACTAGAAC-3
GAPDH	Forward	5-ATCATCAGCAATGCCTCCTG-3
	Reverse	5-GTGCTTACCACCTTCTTGA-3

- [0140] 그 결과, 도 8, 도 9 및 도 10에 나타낸 바와 같이, 플라스토키논 농축물과 나노에멀전에 의해 IL-12, IL-17 및 IL-23의 mRNA 유전자 발현이 억제되는 것을 확인하였으며, 플라스토키논 농축물보다는 플라스토키논 나노에멀전에서 증식억제 효과가 현저히 높게 나타났다.

- [0142] 종합적으로, 본 발명의 톱니모자반으로부터 분리된 플라스토키논 농축물 및 이를 포함하는 플라스토키논 나노에

멸전은 각각 각질세포의 증식을 억제하고, 건선을 촉진시키는 싸이토카인(IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 및 IL-23)의 생성을 감소시킴으로써, 건선을 치료하는 효과를 나타내며, 특히, 플라스토퀸은 농축물을 나노에멀전으로 제형화할 경우, 플라스토퀸은 농축물의 건선 치료 효과가 현저히 향상될 수 있음을 확인하였다.

[0144]

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 실시 예들은 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.

도면

도면1

톱니모자반(10 kg)

수세
6배량의 80% 주정
한외여과 (MWCO 10 kDa, 0.5~1.0 kg/cm²)

주정추출물

농축 (45°C, 0.08~0.09 Mpa)

농축물

5배량의 주정으로 용해 후 2배량의
증류수로 현탁 후 지용성 물질 분리

1차 지용성 물질

5배량의 주정으로 용해 후 2배량의
증류수로 현탁 후 지용성물질 분리
(4~5회 반복)

2차 지용성 물질

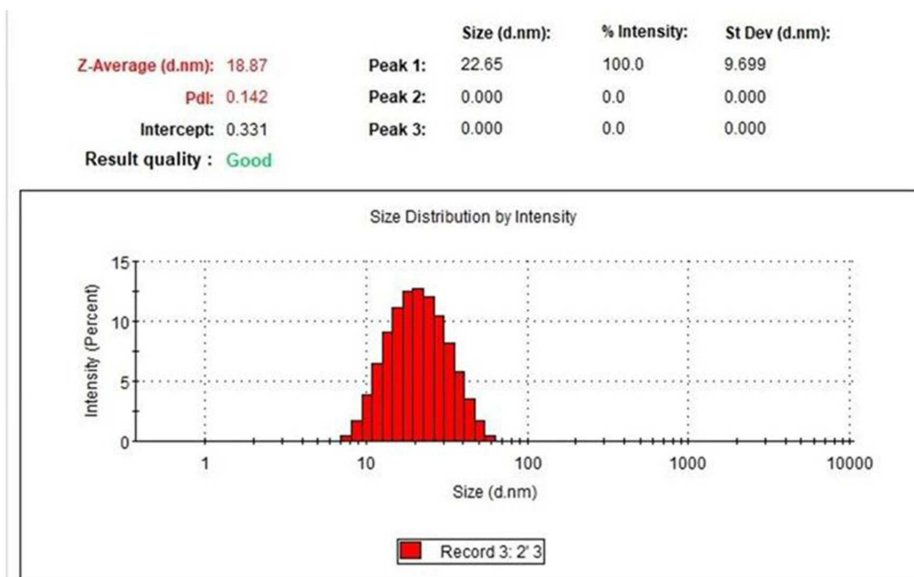
농축 (45°C, 30 mmHg)

플라스토퀸 농축물(≈55%)

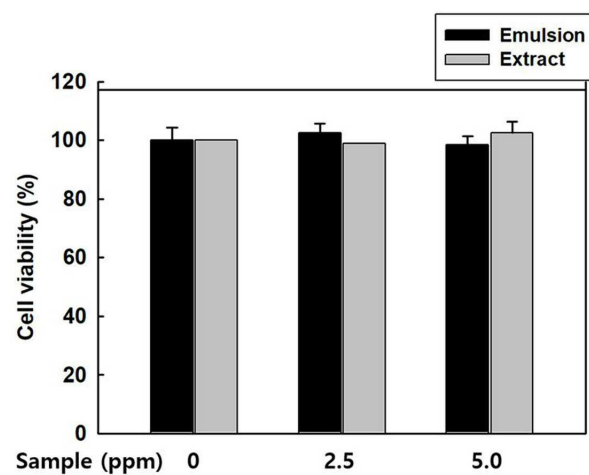
도면2

배치	사가하이드로 퀴노익산(%)	사가크로 메놀(%)	사가퀴노 익산(%)	메로터피노 이드(%)	수율(%)
1번 배치	42.6±1.22	8.0±0.12	4.5±0.12	55.1±2.0	5.62
2번 배치	43.2±1.25	7.8±0.18	4.8±0.11	55.8±2.1	5.61
3번 배치	43.6±1.32	8.1±0.17	4.2±0.11	55.9±2.2	5.63
4번 배치	43.7±1.80	5.9±0.18	6.2±0.15	55.8±2.5	5.63
5번 배치	44.6±1.88	6.3±0.13	5.9±0.18	56.8±2.3	5.56

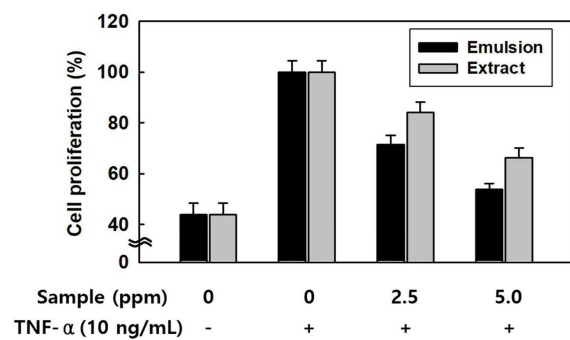
도면3



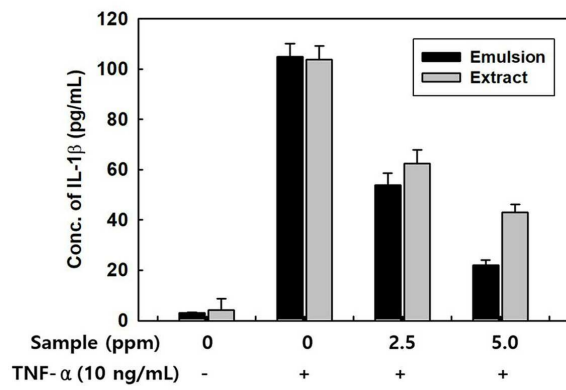
도면4



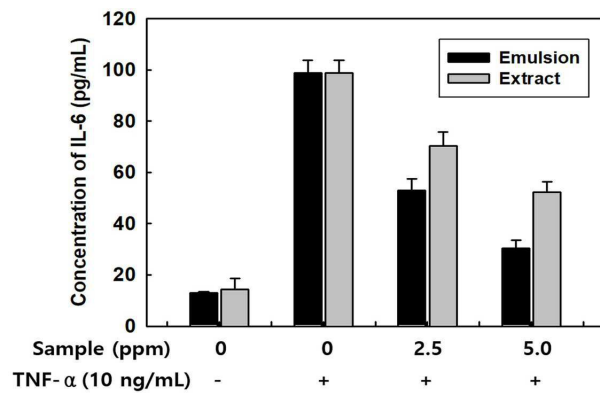
도면5



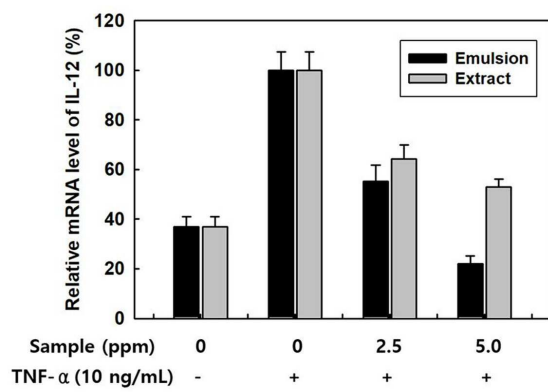
도면6



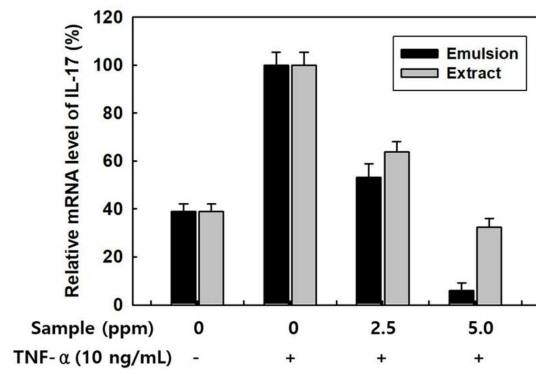
도면7



도면8



도면9



도면10

