(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0085620
(43) 공개일자 2013년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) *A61K 36/18* (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0006506
(22) 출원일자 2012년01월20일
심사청구일자 2012년01월20일
기술이전 희망 : **기술양도**, **실시권허여**, **기술지도**

(71) 출원인
창원대학교 산학협력단
경상남도 창원시 의창구 사림동 9 창원대학교
(72) 발명자
주우홍
경상남도 창원시 의창구 도계로 69 (도계동 세영빌딩1층)
최혜정
경상남도 창원시 의창구 동읍 죽동길45번길 11
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 충정

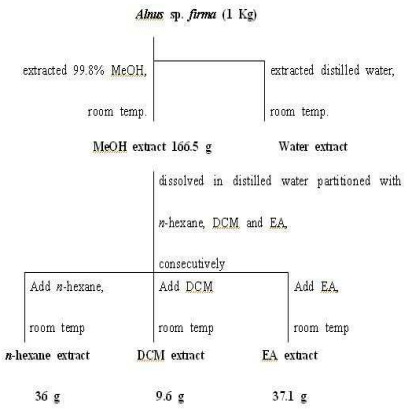
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **오리나무 추출물을 포함하는 구강질환 치료 및 구취 억제용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 구취 억제용 조성물에 관한 것으로서, 오리나무 추출물은 구취의 주성분인 황화수소, 메틸 머캅탄 또는 황화디메틸을 제거할 수 있으며, 구강 내 존재하는 구강 병원균에 대한 항균력이 우수하여, 구취 제거는 물론 충치나 치주질환과 같은 감염성 구강 질환을 예방 또는 치료하는 효과가 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

허남숙

경상남도 창원시 성산구 대정로 131 103동 1407호 (대방동, 덕산1차아파트)

최영환

경상남도 밀양시 중앙로 234-17 304동 1005호(삼문동, 대우아파트)

이영근

부산광역시 해운대구 마린시티1로 155 B동 705호 (우동, 해운대현대하이페리온)

특허청구의 범위

청구항 1

오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 오리나무 추출물은 오리나무에 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 에테르, 벤젠, 클로로포름, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드, n-헥산, 염산, 초산, 포름산, 구연산, 디에틸 에테르 및 시클로헥산으로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 첨가하여 가용 추출한 용매 추출물인 것을 특징으로 하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 오리나무 추출물은 오리나무의 에탄올 또는 메탄올 추출물에 n-헥산(n-Hexane), 디클로로메탄(Dichloromethane) 및 에틸아세테이트(Ethylacetate)로 순차적으로 분획하여 얻은 분획물인 것을 특징으로 하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

오리나무 추출물은 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상기스(*streptococcus sanguis*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코쿠스 살리바리스 종 썰모필스(*Streptococcus salivaris* subsp. *thermophils*), 포르피로모나스 긴기발리스 (*Porphyromonas gingivalis*) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상에 항균 효과가 있는 것을 특징으로 하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 구강질환은 충치, 치주질환, 치수 및 치근단 질환 및 기타 구강감염질환으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 6

오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구취 억제용 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 오리나무 추출물은 오리나무에 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 에테르, 벤젠, 클로로포름, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드, n-헥산, 염산, 초산, 포름산, 구연산 및 시클로헥산으로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 첨가하여 가용 추출한 용매 추출물인 것을 특징으로 하는 구취 억제용 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 오리나무 추출물은 황화수소(H_2S), 메틸 머캅탄(CH_3SH) 또는 황화디메틸$(CH_3)_2S$)을 억제하는 효과가 있는 것을 특징으로 하는 구취 억제용 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 구강용 제품.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 구강용 제품은 치약, 가글링 제품, 껌, 구강 스프레이, 구강용 연고, 구강세정제 및 구강 청정제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 구강용 제품.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세균성 구강 내 질환의 예방 또는 치료, 충치 예방 및 구취 억제가 가능한 구강 건강을 위한 새로운 구강 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 치아건강의 개념이 사회생활개념으로 변화되면서 구강건강에 관한 관심이 증대되고 있으며 구강질환의 예방과 치료 및 기능 상실 재활뿐만 아니라, 사회생활을 하는데 있어 중요한 대인관계의 장애가 되는 구취(口臭)에 대한 관심도 높아지고 있는 실정이다.

[0003] 이러한 구취의 원인은 크게 구강내 원인, 구강외 원인, 심인적 원인으로 분류되고 그 중 구취원인의 80~90% 정도를 차지하는 구강내 원인으로 타액량 감소, 타액점조도 증가, 수소이온농도 완충능력 감소, 구강 미생물의 양과 활동성 증가 및 혀의 배면에 부착된 설태와 치료되지 않은 치아우식증과 치주질환과 같은 구강병 등이 있으며, 그 중에서 설태가 가장 큰 비중을 차지한다.

[0004] 구강내 원인으로는 그람 음성 혐기성 세균에 의한 세균성 부패에 의해 발생되는 휘발성황화합물(VSC,volatilesulfurcompounds)이 구강내 악취의 대부분을 차지한다고 알려져 있다. 그 중 대부분의 원인을 차지하는 세균의 대사에 의한 구취는 혐기성 세균이 황을 포함하는 아미노산을 분해함으로써 휘발성황화합물인 황화수소(hydrogen sulfide), 메틸머캅탄(methyl mercaptan), 디메틸설파이드(dimethyl sulfide), n-테트라디카놀(n-tetradecanol), 페놀, 다이페닐아민(diphenylamine) 및 피리딘(pyridine) 등을 생성한다. 구취 발생의 구강외 원인으로는 호흡기계 질환, 신경학적인 위장관계질환, 기타의 다양한 질환, 특정 약물의 사용 등이 있을 수 있으며, 그 외에도 공복, 기상, 월경, 흡연, 음주 시에도 생리적으로 구취가 발생할 수 있다.

[0005] 한편, 구강질환 중 치아우식(충치)과 치주질환은 통증, 저작기능 장애, 치주조직의 파괴 및 구취와 같은 다양한 임상적인 증상을 유발하고 치아 상실을 초래하는 주된 요인으로 알려져 있으며 식생활의 변화로 치아우식의 원인요소는 더 증가하고 있는 실정이다. 최근 WHO에 따르면 전 세계 60%이상의 성인이 양대 구강질환인 치아우식과 치주질환을 가지고 있다고 보고했다.

[0006] 치면세균막 내에 서식하면서 치아우식, 치주질환 및 구취를 유발하는 구강병원균 증식을 억제하는 방법으로, 이들 세균들에 대한 살균 및 정균작용을 갖는 항생제를 포함한 다양한 종류의 항균제제가 충치, 치주질환, 치수 및 치근단 감염의 억제 및 치료제로써 개발되어 왔다.

[0007] 그런데, 항생제는 우리몸에 대한 전신적인 부작용과 함께 구강내 내성균의 출현 및 균교대증을 유발할 수 있기 때문에 장기적인 사용이 곤란하여 단지 치료제만으로 이용될 수 있는 단점이 있다. 또한, 항균제인 불소의 경우는 충치예방효과는 뚜렷하지만 아직까지 치주나 치수, 치근단 질환에 대한 효과는 보고된 바가 없다. 그외에 치약, 양치액, 기타 구강청정제에 사용되고 있는 항균제제로는 생구이나린, 리스테린, 피록사이드, 클로르헥시딘 등이 있는데, 생구이나린(sangquinarine)은 구강내에서 세균에 대한 효과가 불분명하고 치주질환시 치료효과에 대해서는 더욱 불분명할 뿐만아니라 가격도 비싼 단점이 있고, 리스테린(Listerine)은 알코올이 주성분으로 실제 구강내에서는 일시적인 효과내지는 약간의 정균작용이 있으나 장기간 사용시 조직에 대해 위해 작용도 나타날 수 있는 단점이 있으며, 최근 미백효과를 위해 첨가되고 있는 피록사이드는 세균에 대한 독작용이 있으나 동시에 인체조직에도 독작용을 나타내어 안전성에 문제가 있을 뿐 아니라 간혹 세균에서 피록사이드(Peroxide)에 대한 내성균이 출현하기도 한다.

[0008] 또한 클로르헥시딘(Chlorhexidine)은 치태형성억제와 더불어 치주질환예방 및 치료제로써 현재까지 알려진 제제

중에서 가장 우수한 것으로 알려져 있으나, 조직에 대한 자극, 조직의 착색 및 변성, 특히 자극적인 맛이 강하고 냄새가 심한 부작용을 나타내는 문제점이 있을 뿐 아니라, 그외도 균교대증이 유발될 수 있고, 발암성이 있어 임신부의 경우 사용이 제한되는 등 치료나 특히 예방의 목적으로 장기간 사용할 수 없는 단점이 있다(Contemporary periodontics [ed. R.J. Genco et al.], p161~169, p368~369, p433, C.V. Mosby Company, St. Louis, 1990).

[0009] 이에 따라, 본 발명자들은 상기와 같은 부작용에 대한 우려가 없으면서도 구강 병원균에 대한 항균효과 및 효과적인 구취 억제 효능을 가진 천연소재를 도출하기 위해 다양한 식물을 대상으로 하여 연구를 수행하였다.

[0010] 본 발명과 관련된 선행문헌으로는, 한국등록특허 제0309929호에 족도리풀의 추출물을 이용하여 구강질환 및 잇몸질환을 치료할 수 있다는 내용이 개시되어 있고 한국공개특허 제2000-0079562호에 목단피 추출물을 유효성분으로 함유하는 구취 억제용 구강 조성물이 개시되어 있다.

[0011] 그러나 아직까지 구강병원균에 대한 항균효과가 뛰어나고 구취 억제에 효과적이며 동시에 체내에도 안전하여 안심하고 사용할 수 있는 천연 유래의 조성물은 개발되지 않고 있어, 구강 건강을 위한 구강 조성물의 유효성분으로서의 새로운 천연물의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 이에 본 발명자들은 오리나무 추출물이 구강 미생물(병원균)에 대한 우수한 항균효과 및 구취 억제 활성을 갖는다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0013] 따라서 본 발명의 목적은 오리나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 또한, 본 발명의 목적은 오리나무 추출물을 유효성분으로 포함하는 구취 억제용 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 조성물을 포함하는 구강용 제품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 오리나무 추출물은 오리나무에 물 또는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 에테르, 벤젠, 클로로포름, 에틸아세테이트, 메틸렌클로라이드, n-헥산, 염산, 초산, 포름산, 구연산 및 시클로헥산으로 이루어진 군 중에서 선택되는 하나 이상의 용매를 첨가하여 가용 추출한 용매 추출물일 수 있다.

[0018] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 오리나무 추출물은 오리나무의 에탄올 또는 메탄올 추출물에 n-헥산(n-Hexane), 디클로로메탄(Dichloromethane) 및 에틸아세테이트(Ethylacetate)로 순차적으로 분획하여 얻은 분획물일 수 있다.

[0019] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 오리나무 추출물을 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상기스(*streptococcus sanguis*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코쿠스 살리바리스 종 썰모필스(*Streptococcus salivaris* subsp. *thermophils*), 포르피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상에 항균 효과가 있을 수 있다.

[0020] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 구강질환은 충치, 치주질환, 치수 및 치근단 질환 및 기타 구강감염질환으로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구취 억제용 조성물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 오리나무 추출물은 황화수소(H_2S), 메틸 머캡탄(CH_3SH) 또는 황화디메틸($(CH_3)_2S$)을 억제하는 효과가 있을 수 있다.

[0023] 나아가 본 발명은 상기 조성물 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 구강용 제품을 제공한다.

[0024] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 세정제는 치약, 가글링 제품, 껌, 구강 스프레이, 구강용 연고, 구강세정제 및 구강 청정제로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0025] 본 발명에 따른 구강 조성물은 구취의 주성분인 황화수소, 메틸 머캅탄 또는 황화디메틸을 제거할 수 있으며, 구강 내 존재하는 구강병원균에 대한 항균력이 우수하여, 구취 제거는 물론 충치나 치주질환과 같은 감염성 구강 질환을 예방 또는 치료하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 본 발명의 일실시예에서 오리나무로부터 계통추출법에 따라 용매 추출하는 과정을 간략하게 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은 오리나무의 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물 및 구취 억제용 조성물과 같은 구강 조성물을 제공함에 그 특징이 있다.

[0028] 오리나무(Alder tree, *Alnus japonica*)는 습지에서 자라는 자작나무과에 속하는 낙엽활엽교목으로서 한국, 일본, 중국 등에 분포하며, 오랫동안 해열, 지혈, 수렴의 치료를 위한 치료제로 사용해 왔고, 숙취와 알코올 중독, 천식, 위장병 및 만성기관지염에 효과가 있다고 알려져 있으며, 국내 자생종으로는 사방오리나무, 물오리나무, 떡오리나무, 좀사방오리나무 등이 있다.

[0029] 한편, 사람의 구강 내에는 700여 종의 세균이 상주하고 있는데 이는 구강내의 환경이 35~37℃의 온도와 적절한 습도, 치은 열구액, 기타 세포 및 음식물 잔사 등에 의해 세균 성장에 용이한 조건을 갖추고 있기 때문이다. 구강 내에 존재하는 세균은 상주균과 병원균으로 구성되어 평상시에는 상호간에 서로 균형을 이루어 구강건강을 유지 하지만 어떤 요인에 의해 균형이 깨어지게 되면 구강질환을 일으키게 된다.

[0030] 구강질환의 대부분은 세균감염에 의한 것으로 2대 구강질환의 하나인 충치는 구강내에서 생산된 산에 의해 치아 무기질이 용해됨으로써 치아가 파괴되는 임상적 증상을 말한다. 치아파괴가 진행되면 치아내 조직인 치수의 염증과 궤사가 유발되고, 치아뿌리(치근단)에 병소가 형성되고 결국 치아를 상실할 수 있다.

[0031] 한편 치주질환은 치은과 치조골에 염증과 더불어 이들 조직이 파괴됨으로써 결과적으로 치아의 상실을 초래하는 임상적 증상을 말한다. 이러한 구강질환의 원인으로는 전신적 및 국소적 요인이 있는데 보다 중요한 것은 국소적인 요인인 것으로 알려져 있다. 국소적인 요인으로 가장 중요한 것은 구강내에 상주하는 세균이다.

[0032] 구강세균은 치아표면에 부착하여 몇시간만 지나면 치태라고 하는 세균군집을 형성하고 증식하게 된다. 처음에는 눈에 보이는 치은상부의 치아표면에 집중적으로 세균이 부착하여 치태를 형성하지만 점차 진행되면 치은하부에 있는 치아표면에도 치태가 형성된다. 치아표면에서 치태가 형성될 경우 구강세균들은 구강내에 들어온 설탕을 이용하여 산을 생산하고 이 산은 치아의 주성분인 무기질을 탈회시킴으로써 치아가 파괴되는 충치를 유발한다.

[0033] 한편 치은하부 치태에 있는 세균들중 특히 혐기성 그람음성세균들은 독소, 단백질 분해효소 등을 분비하여 치주조직을 직접 파괴하거나 우리 몸의 면역세포들과 반응함으로써 다양한 면역물질들의 생산을 유도하고 이들 물질이 치주조직의 염증과 파괴를 초래한다. 치아나 치주조직은 한번 파괴되면 치료는 될 수 있지만 원래의 조직상태로 복구되지 않는데에 그 심각성이 있다.

[0034] 따라서 이들 국소요인인 세균이 구강내에서 생존하는 과정을 근본적으로 차단하는 것이 구강질환을 예방하는 것이고, 또한 신속한 치료를 위해서도 바람직한 일이다.

[0035] 이러한 충치를 유발하는데 가장 중요한 역할을 하는 세균으로는 스트렙토코크스 뮤탄스(Streptococcus mutans)가 있으며, 치주질환에는 포르피로모나스 진지발리스(Porphyromonas gingivalis) 와 프레보텔라 인터메디아(Prevotella intermedia)등이 중요하며, 충치나 치주질환이 진행되어 나타날 수 있는 치아내 치수감염과 치근단 조직의 감염에는 포르피로모나스 엔도돈탈리스(Porphyromonas endodontalis)가 중요한 역할을 한다.

[0036] 치아우식과 치주질환은 치면세균막 내의 세균에 의해 발생하는 감염성 질환으로 치아우식을 유발하는 주된 구

강 내 병원균은 대표적으로 스트렙토코커스 뮤턴스(*Streptococcus mutans*) 등이 있고, 치주질환을 일으키는 병원균은 포피로모나스 긴지발리스(*Pocphycomonas gingivalis*) 등이 있으며, 이들 세균들은 구취발생과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

[0037] 구강 내 세균에 의해 발생되는 구취와 부패현상의 원인중 하나인 휘발성 황화합물(VSC: Volatile Sulfur Compounds)은 황을 함유한 펩타이드 및 단백질기질에 대한 그람음성 혐기성 세균의 발효작용을 통해 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이런 현상은 치주질환이 있는 사람인 경우 휘발성 황 화합물과 메틸머캅탄 함량 증가로 구취발생이 더욱 증가하게 된다.

[0038] 이에 본 발명자들은 인체 및 환경에 대한 안정성이 있는 구강 미생물의 성장 및 구취 유발 물질의 생성 억제 효과가 구강 조성물을 개발하기 위해 연구하던 중, 천연재료인 오리나무의 추출물이 충치 및 치주질환을 일으키는 구강 병원균에 대하여 항균활성이 있으며 구취의 주성분인 황화수소, 메틸 머캅탄, 황화디메틸의 발현을 확연히 저해시킨다는 사실을 확인함으로써, 오리나무의 추출물을 구강질환의 치료용 조성물 및 구취 억제용 조성물로 사용할 수 있다는 사실을 알 수 있었다.

[0039] 이러한 사실을 입증하기 위해 본 발명자들은 본 발명의 실시예를 통해 다음과 같은 실험을 수행하였는데, 우선 국내 자생하는 여러 종류의 오리나무의 추출물을 제조하였다. 제조된 n-헥산, 디클로로메탄, 에틸아세테이트 분획 추출물의 구강병원균에 대한 항균활성을 측정한 결과, 여러 종류의 오리나무 추출물이 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 포르피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*)에 대해 전반적으로 성장을 억제하는 활성이 나타났으며, 특히 오리나무의 디클로로메탄 추출물과 에틸아세테이트 추출물이 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*)에 대해 높은 항균 활성이 있다는 사실을 알 수 있었다(실시예 2 참조).

[0040] 또한, 다른 일실시예에 의하면, 구취의 주성분으로 알려진 구취 인자인 황화수소, 메틸 머캅탄, 황화디메틸에 대해 다종의 오리나무 추출물이 미치는 영향을 구취측정기를 이용하여 측정한 결과, 오리나무 추출물은 전반적으로 구취를 억제하는 활성이 있었으며, 특히 사방오리나무 추출물이 황화수소, 메틸 머캅탄, 황화디메틸에 대해 뛰어난 억제 효과를 보였으며, 이는 시중에 판매되고 있는 구강청정액인 가그린민트보다도 뛰어난 억제 효과를 가진 것으로 나타났다. 그리고 사방오리나무에서 분리한 페룰산(ferulic acid) 및 갈릭산(gallic acid)도 황화수소에 유의한 억제효과를 보임을 알 수 있었다(실시예 3 참조).

[0041] 이러한 결과를 바탕으로 본 발명자들은 본 발명에 따른 오리나무의 추출물이 치아 우식 및 치주질환 유발 구강세균들의 활성 억제 효과를 갖음을 확인하고 상기 오리나무 추출물이 세균성 구강질환의 예방 또는 치료효과와 더불어, 충치예방 효과가 있음을 알 수 있었다. 또한, 오리나무 추출물이 구취의 주성분인 황화수소, 메틸 머캅탄, 황화디메틸의 활성을 억제하는 기작을 통해, 구취를 확연히 억제할 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다.

[0042] 즉, 본 발명에 따른 오리나무 추출물은 구강질환을 야기하는 것으로 알려진 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상기스(*streptococcus sanguis*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코쿠스 살리바리스 종 썰모필스(*Streptococcus salivaris* subsp. *thermophils*), 포르피로모나스 긴기발리스 (*Porphyromonas gingivalis*) 또는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 대한 항균효과가 있으며, 더불어 구취를 유발하는 것으로 알려진 황화수소(H_2S), 메틸 머캅탄(CH_3SH) 또는 황화디메틸($(CH_3)_2S$)을 억제하는 효과가 있다.

[0043] 그러므로 본 발명은 오리나무의 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환 예방 또는 치료용 조성물 및 구취 억제용 조성물을 제공한다.

[0044] 상기 구강질환은 세균으로 야기되는 감염성 구강질환을 말하며, 일반적으로 이에 속한다고 알려진 충치, 치주질환, 치수 및 치근단 질환과 기타 구강 감염질환을 모두 포함한다.

[0045] 한편, 본 발명에서 오리나무 추출물을 추출하기 위한 적절한 용매로는 물 또는 유기용매를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 정제수, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 이소프로판올(isopropanol), 부탄올(butanol), 아세톤(acetone), 에테르(ether), 벤젠(benzene), 클로로포름(chloroform), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 메틸렌클로라이드(methylenechloride), n-헥산(hexane), 염산, 초산, 포름산, 구연산 및 시클로헥산(cyclohexane), 디에틸 에테르 등의 각종 용매를 단독으로 혹은 혼합하여 사용할 수 있다.

[0046] 본 발명의 오리나무 추출물은 통상의 추출물의 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있으며, 구체적으로는 냉침추출법, 환류냉각추출법, 용매추출법, 수증기증류법, 초음파추출법, 용출법, 압착법, 온침추출법 또는 열수 추출법

등일 수 있고, 통상의 추출기기, 초음파분쇄 추출기 또는 분획기를 이용할 수 있다. 또한, 상기 용매로 추출한 추출물은 이후, 여과하거나 농축 또는 건조과정을 수행하여 용매를 제거할 수 있으며, 여과, 농축 및 건조를 모두 수행할 수 있다.

[0047] 구체적으로 상기 여과는 여과지를 이용하거나 감압여과기를 이용할 수 있으며, 상기 농축은 감압 농축기, 일예로 회전 증발기를 이용하여 감압 농축할 수 있으며, 상기 건조는 일예로 동결건조법으로 수행할 수 있다. 또한, 상기 수득한 오리나무 추출물은 사용 시까지 급속 냉동 냉장고(deep freezer)에 보관할 수 있고, 농축 및 동결건조를 통하여 수분을 완전히 제거시킬 수 있으며, 상기 수분을 완전히 제거시킨 오리나무 추출물은 분말형태로 사용하거나 상기 분말을 증류수 또는 통상의 용매에 녹여 사용할 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명의 오리나무 추출물은 용매추출법으로 추출된 1차 추출물을, 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무건조 등과 같은 추가적인 공정을 수행할 수 있고, 또한 상기 1차 추출물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography), 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography) 등과 같은 다양한 크로마토그래피를 이용하여 추가로 정제하는 과정을 수행할 수 있다.

[0049] 따라서 본 발명에 있어서 오리나무의 추출물은 추출, 추출 또는 정제의 각 단계에서 얻어지는 모든 추출액, 추출물 및 정제물, 그들의 희석액, 농축액 또는 건조물을 모두 포함하는 개념이다.

[0050] 본 발명의 일실시예에 따르면, 오리나무 추출물을 제조하기 위하여, 우선 건조된 오리나무 분말을 메탄올 또는 에탄올을 이용하여 메탄올 또는 에탄올 추출물을 제조한 후, 상기 추출물을 증류수에 현탁시키고 n-헥산, 디클로로메탄 및 에틸아세테이트 순으로 순차적으로 분획하여 각각의 분획물을 얻었다.

[0051] 이러한 각종 유기용매를 이용하여 추출물을 분획화하는 과정은 추출물(또는 분획물)이 가지고 있는 약리효과를 최대로 나타내는 분획물(fraction)을 찾아내게 하는 바, 필요 없는 물질을 분획화 과정을 통해 제거하여, 특정 효과를 나타내는 활성물질만이 최대로 농축된 추출물 상태를 만들 수 있게 한다. 이러한 분획화 과정을 통해 천연식물의 추출물은 약학적 조성물 및 건강기능식품의 소재로서의 활용도를 높일 수 있게 된다.

[0052] 본 발명에 따른 조성물은 천연 식물인 오리나무에서 추출한 것인바 구강 질환에 대해 사용하던 기존의 화학적 제제보다 안전성이 높아, 구강질환 또는 구취를 억제할 수 있는 제제로서 광범위하게 활용될 수 있을 것이다.

[0053] 상기 본 발명의 조성물은 구강질환 또는 구취의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 상기 구강질환 및 구취의 치료 또는 예방용 조성물은 약학적으로 유효한 양의 오리나무 추출물을 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 상기 질환을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다. 이는 질환의 증상 정도, 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다.

[0054] 또한, 상기에서 "약학적으로 허용되는" 이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 상기 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필 하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 또한, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0055] 또한, 본 발명의 구강질환 또는 구취의 치료 또는 예방용 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 제형은 분말, 과립, 정제, 에멀젼, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴캅셀, 멸균 주사용액, 멸균 분말의 형태일 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 구강질환 또는 구취를 예방, 개선 또는 치료하는 효과를 가지는 공지의 화합물과 병행하여 투여할 수 있다.

[0056] 따라서 본 발명은 오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물을 포함하는 구강질환 또는 구취의 예방 또는 치료용 약제를 제공할 수 있다.

[0057] 나아가 본 발명에 따른 조성물은 상기 구강질환 유발 미생물 억제 효과를 통해 구강 질환을 완화시키는 효과를

제공할 뿐만 아니라, 약물에 대한 별다른 독성 및 부작용도 없어 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0058] 따라서 본 발명의 조성물은 구강질환의 예방 또는 치료, 구취 억제를 목적으로 하는 식품에 첨가할 수 있으므로, 구강질환 증상의 예방 및 개선, 구취 억제를 위한 식품용 조성물로 사용할 수 있다. 또한 구강질환 증상의 예방 및 개선에 효과가 있는 식품, 예컨대, 식품의 주원료, 부원료, 식품 첨가제, 기능성 식품 또는 음료로 용이하게 활용할 수 있다.

[0059] 본 발명에서 상기 식품이란, 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 식품, 식품 첨가제, 기능성 식품 및 음료를 모두 포함하는 것을 말한다.

[0060] 본 발명에 따른 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 기능성 식품 등이 있다. 추가로, 본원발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영,유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 묵류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 빵류, 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예, 스넥류), 캔디류, 쵸코렛류, 껌류, 아이스크림류, 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과실 음료, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예, 라면 스프 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 식품, 음료 또는 식품첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.

[0061] 또한, 상기 기능성 식품이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물 공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미하며, 구체적으로는 건강 기능성 식품일 수 있다. 상기 기능성 식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 기능성 식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.

[0062] 또한, 본원발명에서 상기 음료란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 기능성 음료를 포함한다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명에 따른 상기 간 손상 치료 또는 예방용 조성물을 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0063] 나아가 상기 기술한 것 이외에 본원발명의 조성물을 함유하는 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있으며, 상기 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0064] 본원발명의 조성물을 함유하는 식품에 있어서, 상기 본 발명에 따른 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.001중량% 내지 90중량%로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 0.1중량% 내지 40중량%로 포함할 수 있고, 음료의 경우, 100ml를 기준으로 0.001g 내지 2g, 바람직하게는 0.01g 내지 0.1g의 비율로 포함할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 그러므로 본 발명은 본 발명에 따른 오리나무 추출물을 유효성분으로 함유하는 구강질환 및 구취의 개선, 예방 또는 치료를 위한 건강기능식품을 제공할 수 있으며, 상기 식품의 형태는 이에 제한되지는 않으나, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료 형태일 수 있다.

[0066] 한편, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는 구강용 제품을 제공한다. 오리나무 추출물을 유효성분으로 하는 본 발명에 따른 조성물은 일반적으로 구강 건강을 위해 제조, 시판되는 제품들에 모두 함유될 수 있는 구강 조성물로서, 적용되는 구강용 제품에는 제한이 없다. 예를 들어, 상기 구강용 제품으로는 치약, 구강 스프레이, 구강 세정제, 구강용 연고, 구강 청정제, 가글링 제품, 껌 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 구강용 제품은 액상, 고상, 현탁액, 겔상, 에어로졸 형태일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 구강용 제품에 적용하기 위해서 적절한 첨가제, 담체 등을 상기 항균 조성물에 추가로 포함시킬 수 있으며, 상기 첨가제 및 담체 등을 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 적절히 선택 및 조합할 수 있다.

[0067] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설

명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0068] **<실시예 1>**

[0069] **오리나무의 추출물 제조**

[0070] 오리나무를 구강용 조성물로 사용하기 위하여 추출 용매는 메탄올을 사용하였다. 국내에서 자생하는 오리나무를 40메쉬(40mesh)이하로 잘게 분쇄하고 분말화 시킨 후, 99.5% 메탄올에 24시간 동안 침지하는 과정을 3회 반복하여 추출하고 Whatman filter paper No. 5A로 여과하였다. 그 여과액을 37℃에서 감압농축기로 농축하여 메탄올 추출물을 제조하였고, 이후 상기 농축 메탄올 추출물을 계통추출법에 따라 용매추출을 실시하였다.

[0071] 먼저 상기 추출된 오리나무 메탄올 추출물에 물과 헥산이 1:1의 비율로 혼합된 혼합용매를 처리하여 헥산 추출과 물 추출로 분리하였으며, 이렇게 얻어진 물 추출에 디클로로메탄과 물이 1:1의 비율로 혼합된 혼합용매를 처리하여 디클로로메탄 분획물과 물 분획물로 다시 분리하였으며, 이렇게 얻어진 디클로로메탄 분획물에 에틸아세테이트와 물이 1:1의 비율로 혼합된 혼합용매를 처리하여 에틸아세테이트 분획물과 물 분획물로 분리하였다(도 1 참조). 이후 추출이 완료된 각 와송의 용매 추출 추출물들은 rotary evaporator를 이용하여 건조시킨 후 하기 실험에 사용하였다.

[0072] **<실시예 2>**

[0073] **본 발명에 따른 오리나무 추출물의 항균효과**

[0074] 본 발명자들은 본 발명의 오리나무 추출물이 치아우식과 치주질환 유발 세균들인 그람양성균 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 상기스(*streptococcus sanguis*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*), 스트렙토코쿠스 살리바리스 종 썰모필스(*Streptococcus salivaris* subsp. *thermophils*) 4종과 그람음성균인 포르피로모나스 긴기발리스 (*Porphyromonas gingivalis*) 1종, 효모인 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 1종을 이용하여 균주를 억제하는 효과가 있는지를 조사하였으며 본 발명에서 사용된 오리나무추출물은 사방오리나무, 물오리나무, 떡오리나무, 좀사방오리나무 등 여러 종의 오리나무를 사용하였다.

[0075] 상기 조사는 당업계에서 항균력 테스트로 사용하고 있는 페이퍼 디스크 검사법을 사용하였으며, 상기 각 세균들은 하기 표 1의 최적 배양조건에서 활성을 키운 후, 각 균의 최적배지에서 4~6 시간 정도 배양하여 배양액의 탁도를 Macfarland turbidity No. 0.5 (1.5×10^{8})가 되도록 맞춘 후, 0.1 ml를 골고루 도말하였다. 각 시료의 용매 추출물은 99.5% 메탄올에 녹였으며, 열수 추출물은 DMSO에 녹여 0.45 μm 여과막으로 여과한 뒤, 멸균한 페이퍼 디스크 (Whatman no.5 paper, 8 mm diameter)에 15 mg/disc 농도로 접종하여 1시간 동안 흡수건조시킨 뒤 사용하였다. 음성대조군으로는 99.5% 메탄올과 DMSO를 사용하였고, 양성대조군 40 μg/disc 농도의 테트라사이클린(tetracycline)을 사용하여 상기의 각 세균의 최적온도에서 24-48시간 배양 후 생육저지환의 크기(직경 mm)를 측정하였다.

표 1

본 발명에 사용한 균주의 최적 배양 조건

균주(Strains)		최적조건 (Optimum condition)		
그람염색 (Gram staining)	균주명 (Full name)	온도	배지 (Medium)	형질 (Characteristics)
Gram (+)	*Streptococcus mutans* KCTC 3065	37℃	BHI	Facultative anaerobic
	Streptococcus sanguis KCTC 3284	37℃	TSA	Facultative anaerobic
	Streptococcus sanguinis KACC 11301	37℃	BHI	Facultative anaerobic
	Streptococcus salivaris subsp. *thermophils* KACC 11857	37℃	Corynebaterium Agar	Facultative anaerobic
Gram (-)	*Porphyromonas gingivalis* KCTC 5352	37℃	TSA Hemin Menadione medium	Anaerobic
Yeast	*Candida albicans* ATCC 10231	25℃	YM	Facultative anaerobic

[0076]

[0077] 그 결과, 거의 모든 종류의 오리나무추출물에서 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*) 및 포르피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*)에 대해 전반적으로 활성이 나타났으며, 특히 사방오리나무의 디클로로메탄 추출물과 에틸아세테이트 추출물은 스트렙토코커스 뮤탄스(*streptococcus mutans*)와 스트렙토코쿠스 상귀니스(*Streptococcus sanguinis*)에 대해 우수한 항균활성이 있음을 알 수 있었다(표 2 참조).

표 2

본 발명에 따른 오리나무 추출물의 구강 병원균에 대한 항균활성 측정 결과

		항균활성 (Antibacterial activity toward)					
		S. mutans	*S. sanguinis*	*S. sanguis*	*S.saliuaris subsp. thermophols*	*P. gingivalis*	*C. albicans*
오리나무 추출물	*n*-HX	-	-	-	-	-	-
	DCM	-	8,8	-	8,6	10	-
	EA	9	12	-	-	12	-
사방오리나무 추출물	*n*-HX	-	14	-	-	-	-
	DCM	-	23,5	-	8,5	13	-
	EA	10,2	11,5	-	-	15,5	-
물오리나무 추출물	*n*-HX	-	-	-	-	-	-
	DCM	-	8,8	-	-	13,5	-
	EA	8,4	9	-	-	10	-
떡오리나무 추출물	*n*-HX	-	-	-	-	-	-
	DCM		8,5				
	EA	-	10,2	-	-	12	-
좀사방오리나무 추출물	*n*-HX	-	-	-	-	-	-
	DCM	-	12	-	8,4	-	-
	EA	-	8,4	-	-	12	-
테트라사이클린 (Tetracyclin)		13		12		26	

[0078]

[0079] **<실시예 3>**

[0080] **본 발명에 따른 오리나무 추출물의 구취 억제 효과 측정**

[0081] 본 발명의 오리나무 추출물이 구취를 억제하는 효과가 있는지 확인하기 위하여 최근 6개월 이내 특별한 투약경

력이 없는 건강한 사람 5명을 대상으로 하여 구취측정을 하였다.

[0082] 상기 측정에는 3 mM의 시스테인용액, 2% 오리나무의 메탄올 추출물, 오리나무에서 분리한 2% 페룰산 용액, 2% 갈릭산 용액과 양성 대조군인 가그린 민트용액을 사용하였으며 구취측정을 위해 오랄크로마 (CHM-1, ABILITO, Japan)를 사용하였다(표 3 참조).

표 3

구취측정기 처리 조건

Model	Oral Chroma ™
타입	CHM-1
분석 시스템	Simplified gas chromatograph method using a semiconductor gas sensor
샘플 가스 양	0.5cc
탐지 가능한 가스	황화수소(Hydrogen sulfide), 메틸머캡탄(Methyl mercaptan), 디메틸설파이드(Dimethyl sulfide)
측정 시간	8분
분석 단위	ng/10ml and ppb
측정 방법	실린지 흡입 방법(Manual aspiration system using a syringe)
측정 습도	상대습도 80% 이하 (no condensation)
측정 온도	10 - 30℃
저장 습도	상대습도 20 - 90% (no condensation)
저장 온도	-20 - 60℃

[0083]

[0084] 각각의 실험에 앞서 5분 간격으로 2회의 기본적인 구취수준을 측정하기 위하여 기저 구취값(baseline)을 설정하였으며 먼저 대조군은 구취 유발을 위해 3mM 시스테인 용액 10ml을 30초간 가글하게한 뒤, 실린지에 구강 내 가스를 모으게 하여구강 내 가스를 모은 실린지를 오랄크로마의 주입구에 끼우고 포집한 가스 0.5cc를 주입한 뒤 VSC (volatile sulfur compound)의 농도를 기록하였다. 또한, 실험군은 3mM의 시스테인 용액으로 대조군과 동일한 과정을 수행하였고, 4분 뒤 2% 오리나무 메탄올 추출물, 2% 페룰산 용액, 2% 갈릭산 용액, 가그린 민트용액 중 하나를 택하여 가글하게한 후 구취를 포집하여 황화수소(H_2S), 메틸머캡탄(CH_3SH), 황화디메틸($(CH_3)_2S$)의 농도를 측정하였다.

[0085] 모든 개별 실험은 5명의 실험참가자가 3회씩 반복 측정하였고, 결과는 VSC의 농도를 각 실험에 앞서 측정해둔 기준치로 나누어 VSC relative ratio로 표시하였다.

[0086] 그 결과, 2% 오리나무 추출물은 전반적으로 구취 억제 활성이 나타났다. 특히 사방오리나무 추출물이 구취의 주성분인 황화수소(H_2S), 메틸머캡탄(CH_3SH), 황화디메틸($(CH_3)_2S$)에 대해 뛰어난 억제 효과가 나타났으며 이는 시중에 판매되고 있는 구강청결제 가그린 민트 보다도 뛰어난 구취 억제효과를 가진 것으로 나타났다. 또한, 사방오리나무에서 분리한 페룰산과 갈릭산도 황화수소에 유의한 억제효과를 가짐을 알 수 있었다(표 4 참조).

표 4

본 발명에 따른 오리나무 추출물의 구취 억제 효과 측정

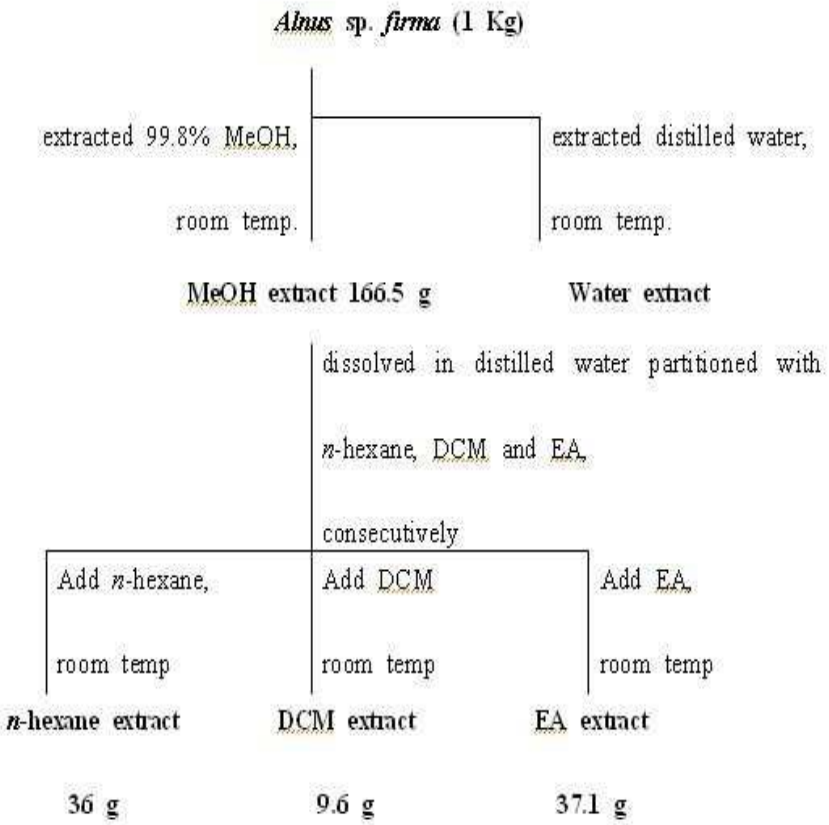
	화합물(Compound)		
	황화수소(H_2S)	메틸머캡탄(CH_3SH)	황화디메틸 $(CH_3)_2S$ ng/10ml
대조군 (control group, Cysteine)	3.39±4.76	0.47±1.08	0.95±1.94
오리나무	0.90±0.15	0.40±1.21	0.80±0.86
p-value	0.062	0.120	0.080
사방오리나무	0.40±0.36	0.00±0.00	0.00±0.00
p-value	0.004*	0.003*	0.001*
물오리나무	0.88±0.86	0.80±1.12	0.85±1.00
p-value	0.153	0.095	0.140
떡오리나무	0.90±0.36	0.66±1.04	0.70±0.95
p-value	0.042	0.345	0.190
좀사방오리나무	0.78±1.12	0.58±0.80	0.82±1.04
p-value	0.224	0.062	0.048
ferulic acid	0.88±1.14	0.80±0.21	0.79±1.59
p-value	0.038*	0.062	0.930
갈릭산(Gallic acid)	0.70±0.93	0.06±0.12	0.46±1.15
p-value	0.010*	0.325	0.190
가그린 민트® (Garglin mint®)	1.10±1.17	0.08±0.15	0.48±1.14
p-value	0.083	0.662	0.392

[0087]

[0088] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1


Alnus sp. *firma* (1 Kg)
extracted 99.8% MeOH, room temp.
extracted distilled water, room temp.
MeOH extract 166.5 g
Water extract
dissolved in distilled water partitioned with *n*-hexane, DCM and EA, consecutively
Add *n*-hexane, room temp
Add DCM room temp
Add EA, room temp
n-hexane extract
DCM extract
EA extract
36 g
9.6 g
37.1 g