



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0007941
(43) 공개일자 2012년01월25일

(51) Int. Cl.

C07F 9/10 (2006.01) *A61K 31/661* (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0089545

(22) 출원일자 2010년09월13일

심사청구일자 2010년09월13일

(30) 우선권주장

1020100068515 2010년07월15일 대한민국(KR)

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

김미리

대전광역시 유성구 가정로 65, 대림아파트 101동 201호 (신성동)

석대은

대전광역시 유성구 가정로 65, 대림아파트 101동 201호 (신성동)

(74) 대리인

이원희

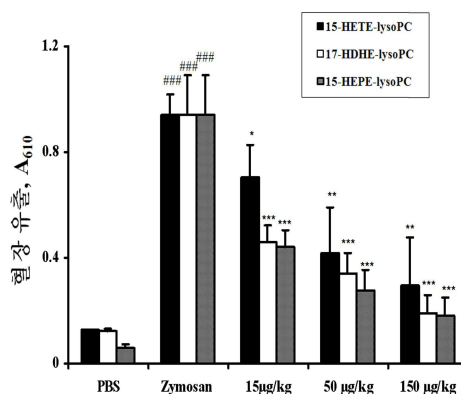
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 항염증 활성을 갖는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 항염증 조성물

(57) 요약

본 발명은 항염증 활성을 갖는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 항염증 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 생체 내(*In vivo*)에서 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염을 저해시키며 항염증인자인 지질 매개체(LTC₄, LTB₄, PGE₂) 또는 사이토카인(IFN- γ , TNF- α , IL-2 및 IL-6)의 생성을 저해함으로써 우수한 항염증 활성을 나타내므로, 염증성 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물, 건강식품 또는 화장품 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0069242

부처명 한국학술진흥재단

연구관리전문기관 충남대학교 산학협력단

연구사업명 2009년도 여성과학자지원_우수여성사업

연구과제명 Lysophosphatidylcholine의 염증 반응 조절에 관한 연구

기여율 1/1

주관기관 충남대학교

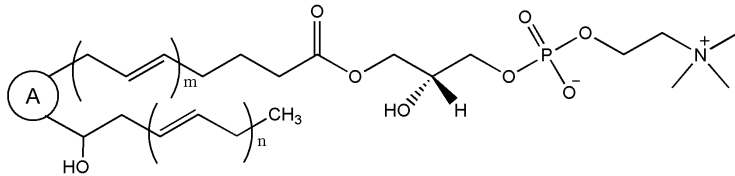
연구기간 2009.05.01 ~ 2010.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, A는 $-\text{HC}=\text{CH}-\text{HC}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{HC}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이고,

m은 2 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 2의 정수이다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 m은 2 또는 3인 것을 특징으로 하는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 n은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는

- 1) 15-하이드록시아이코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC); 또는
- 2) 17-하이드록시 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(17-HDHE-lysoPC)인 것을 특징으로 하는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린을 함유한 봉사 완충액에 대두 리폭시게나제(soybean LOX-1)를 넣고 상온에서 반응시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물을 생성시키는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 얻은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물에 환원제를 가하여 환원시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물을 생성시키는 단계(단계 2)를 포함하는 제1항의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 제조방법.

청구항 6

제1항의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으

로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 염증성 질환은 천식, 치주염, 구내염, 복막염, 위염, 장염, 관절염, 신장염, 간염 및 퇴행성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여용 제제 또는 주사제로 사용되는 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제1항의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 개선용 건강식품.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 염증성 질환은 천식, 치주염, 구내염, 복막염, 위염, 장염, 관절염, 신장염, 간염 및 퇴행성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 및 개선용 건강식품.

청구항 11

제1항의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항염증용 피부 외용제.

청구항 12

제1항의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항염증용 화장품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항염증 활성을 갖는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 항염증 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 염증 반응은 조직(세포)의 손상이나 외부감염원(박테리아, 곰팡이, 바이러스 또는 다양한 종류의 알레르기 유발물질)에 감염되었을 때 국소 혈관과 체액 중 각종 염증 매개 인자 및 면역세포가 관련되어 효소 활성화, 염증매개물질 분비, 체액 침윤, 세포 이동 및 조직 파괴 등 일련의 복합적인 생리적 반응과 홍반, 부종, 발열 및 통증 등 외적 증상을 나타낸다. 정상인 경우, 염증반응은 외부감염원을 제거하고 손상된 조직을 재생하여 생명체 기능회복작용을 하지만, 항원이 제거되지 않거나 내부물질이 원인이 되어 염증반응이 과도하거나 지속적으로 일어

나면 오히려 점막손상을 촉진하고, 그 결과 일부에서는 암 발생 등의 질환을 유발한다(Jonathan Cohen, *Nature*, 420, 885-891, 2002).

[0003] 염증의 발생 원인으로는 생체에 다양한 생화화적인 현상이 관여하고 있으며, 특히 일산화질소(nitric Oxide; NO)를 발생시키는 효소인 일산화질소 합성효소(nitric oxide synthase; NOS) 및 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생합성과 관련된 효소들은 염증 반응을 매개하는데 있어서 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 L-아르기닌(L-Arginine)으로부터 NO를 생성시키는 효소인 NOS, 또는 아라키돈산(Arachidonic acid)으로부터 프로스타글란딘류를 합성하는데 관련된 효소인 시클로옥시게나제(cyclooxygenase; COX)는 염증을 차단하는데 있어서 주된 목표가 되고 있다.

[0004] 최근의 연구 결과에 따르면, NOS는 몇 가지 종류가 존재하는데 뇌에 존재하는 뇌 일산화질소 합성효소(brain NOS; bNOS), 신경계에 존재하는 신경 일산화질소 합성효소(neuronal NOS; nNOS) 및 혈관계에 존재하는 내피 일산화질소 합성효소(endothelial NOS; eNOS) 등은 체내에 항상 일정수준으로 발현되고 있으며, 이들에 의해 소량 생성되는 NO는 신경전달이나 혈관확장을 유도하는 등 정상적인 신체의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는데 반하여, 각종 사이토카인(cytokines)이나 외부 자극물질에 의해 유도되는 iNOS(induced NOS)에 의해 급격히 과량 발생하는 NO는 세포독성이나 각종 염증반응을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 만성 염증은 iNOS 활성의 증가와 관련 있다는 연구가 있다(Jon O. Lundberg, et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008). 또한, COX도 2종류의 이소형태가 존재하는데, COX-1은 세포 내에 항상 존재하여 세포보호작용에 필요한 프로스타글란딘(PGs)을 합성하는 작용을 나타내는 것에 반하여, COX-2는 염증반응시 세포내에서 급격히 증가되어 염증 반응을 일으키는 데 있어서 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. NO 및 PGs의 정도를 향상시키는 iNOS 및 COX-2를 포함하는 전사 염증 인자는 다양한 경화(sclerosis), 파킨슨병(parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 결장암(colon cancer)을 포함하는 만성 질환의 병인에 관련한다(Bengt Samuelsson, et al., *Pharmacological Reviews*, 59, 207-224, 2007).

[0005] 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide; LPS)는 외부로 분비되는 박테리아 독소(toxin)이며, 세포의 염증반응들을 자극하고, 일산화질소(NO), 사이토카인 (cytokine), 종양괴사인자(TNF- α), 프로스타글란딘 E2(prostaglandin E2) 및 염증반응을 촉진하는 아이코사노이드(eicosanoid) 조절물질을 포함하는 여러 가지의 염증조절물질을 분비하게 한다(Chen YC, et al., *Biochem. Pharmacol.*, 61, 1417-1427, 2001). 일산화질소 합성효소는 두 개의 그룹으로 분류되어 있는데, cNOS는 여러 가지의 세포(예를 들면, 신경세포 및 내피세포)에서 일정하게 존재하고 칼슘에 의존적인 칼모듈린(calmodulin)에 의해서 전사수준이 우선적으로 조절되어진다. 반면에, 혈관근육세포(smooth muscle cells), 대식세포(macrophage), 간세포(hepatocyte) 및 성상세포(astrocyte)는 염증 사이토카인과 리포폴리사카라이드 등에 반응하여 유도되어진다. 일산화질소 합성효소의 활성화는 다양한 염증질환의 질병에서 중요한 역할을 하는, 많은 양의 일산화질소 형성을 촉진한다. 그러므로 일산화질소 합성효소에 의해 유도되는 일산화질소 생성은 염증의 정도를 나타내며, 염증 진행을 평가할 수 있는 지표가 된다. 특이한 세포 유전자들의 발현은 COX-2 및 유도성 일산화질소 합성효소뿐만 아니라, 인터루킨-1, 인터루킨-2, 인터루킨-6 및 종양괴사인자 같은 여러 가지의 염증 전사인자들이 포함된다(Csaba Szabo, et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 662-680. 2007).

[0006] 최근에 지질 유도 매개체가 여러가지 염증반응(천식, 류마티스 관절염 또는 장염 등)에 관여하는 것으로 알려져 있다(Daleau P., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999; 31: 1391-1401; Fuchs B, et al., *Clin. Biochem* 2005; 38: 925-933; Muralikrishna Adibhatla, R., et al., *Free Radic. Biol. Med* 2006; 40: 376-87; Triggiani M, et al., *Biochim Biophys Acta.* 1761(11): 1289-300, 2006; Matsumoto, T., et al., *Curr. Med. Chem.* 14, 3209-3220, 2007; Shi Y, et al., *Atherosclerosis* 2007; 191: 54-62).

[0007] 지금까지 염증성 매개물질에 대한 연구가 활발히 진행되어왔지만 염증반응에 지질 매개체가 관여함은 최근에 이론적으로 정립되게 되었다. 예컨대, 효소 PLA2 에 의해 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)으로부터 유리된 아라키돈산(arachidonic acid)은 프로스타글란딘(prostaglandin, PG), 류코트리엔(leukotriene, LT) 및 리폭신(lipoxin, LX)으로 전환되는데, 이때 프로스타글란딘과 류코트리엔은 강력한 염증성 매개체인 반면에(Serhan CN, et al., *Nat Immunol.* 6:1191-7, 2005; Farooqui AA, et al., *J Neurochem.* 101(3): 577-99, 2007; Funk, C. D., *Science* 294, 1871-5, 2001), 오히려 리폭신은 강한 항염증 성 매개체로 알려지게 되었다(Schwab JM, et al., *Curr Opin Pharmacol.* 6(4):414-20, 2006; Kuhn H, et al., *Prog Lipid Res.* 2006 Jul;45(4):334-56. Epub 2006 M). 즉, 염증 과정에서 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 생성된 아이코사

노이드(eicosanoids)는 프로스타글란딘과 류코트리엔으로 전환되는데, 이때 5-리폭시게나제(5-Lipoxygenase)는 류코트리엔과 리폭신의 형성에 중요한 반면에 12/15-리폭시게나제(12/15-lipoxygenase)는 리폭신의 형성에 중요하다(Schwab JM, et al., *Curr Opin Pharmacol.* 6(4):414-20, 2006; Kuhn H, et al., *Prog Lipid Res.* 2006 Jul;45(4): 334-56. Epub 2006 M). 또한, PLA2 가수분해 과정에서 생성되는 포화지질 리소포스파티딜콜린(lysophosphatidylcholine, lysoPC)이 염증 반응에서 염증성 또는 항염증성인 것으로 밝혀져 있다(Daleau P., *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 1391-1401; Fuchs B, et al., *Clin. Biochem* 2005; 38: 925-933; Muralikrishna Adibhatla, R., et al., *Free Radic. Biol. Med* 2006; 40: 376-87; Shi Y, et al., *Atherosclerosis* 2007; 191: 54-62; Fuentes L, et al., *Circ Res* 2002, 91:681-688). 또한, 염증성 리소포스파티딜콜린의 작용은 산화질소(nitric oxide, NO) 또는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성이란 것이 보고되었다(Colles, S. M. et al., *Journal of Lipid Research* 2000; 41: 1188-1198; Matsubara, M., et al., *Atherosclerosis* 2005;178:57-66; Takeshita S, et al., *J. Atheroscler. Thromb* 2000;7:238-246; Silliman CC, et al., *J. Leukoc. Biol* 2003;73:511-524; Cheon Ho Park, et al., lysophosphatidylcholine exhibits a selective cytotoxicity, accompanied by ROS formation, in RAW 264.7 macrophages, *Lipids*, in press, 2009).

[0008] 최근에 다중 불포화지질을 함유하는 다중불포화 리소포스파티딜콜린(polyunsaturated lysoPC)류가 생체내 염증 반응에 미치는 영향에 대해 보고되었다. 즉 아라키도오일 리소포스파티딜콜린(achidonoyl lysoPC), 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(docosahexaenoyl lysoPC)류가 생체내 염증 반응에 우수한 항염증 효과를 나타내는 것으로 파악되었다(Nguyen D. H. et al, 2009; Nguyen D. H. et al, 2010). 더욱이 불포화지질을 함유하는 다중불포화 리소포스파티딜콜린은 동물체내에 상당량 존재하는 것으로 보고되었는데, 예컨대 리놀레오일 리소포스파티딜콜린(linoleoyl lysoPC), 아라키도노일 리소포스파티딜콜린(arachidonoyl lysoPC)과 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(docosahexaenoyl lysoPC)류가 혈장(plasma)(Okita, M. et al., *Int. J. Cancer.* 1997, 71, 31-34; Croset, M. et al., *Biochem. J.* 2000, 345, 61-67; Adachi, J. et al., *Kobe. J. Med. Sci.* 2006, 52, 127-140)에서 발견되었으며, 특히 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린은 상어간(shark liver)내 주요 지질에 속한다(Chen, S., et al., *J. Agric. Food. Chem.* 2007, 55, 9670-9677). 더욱이, 심장 추출물(heart extract)에는 콜린 산화물이 존재한다. 따라서 불포화지질을 함유하는 리소포스파티딜콜린은 산화 효소에 의해 대사될 것으로 사료되었는데 최근 연구에서 이를 입증하였다(Huang, L.S. et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 2006, 455, 119-126; Huang, L.S. et al., *Lipids* 2007, 42, 981-990; Huang, L.S. et al., *J. Agric. Food. Chem.* 2008, 56, 1224-1232). 즉, 리놀레오일(linoleoyl), 아라키도노일(arachidonoyl) 및 도코헥사에노일(docosahexaenoyl)로 구성된 군(group)을 포함하는 리소포스파티딜콜린들은 망상적혈구(reticulocyte) 15-LOX 또는 백혈구(leukocyte) 12/15-LOX 효소에 의해 산화가 잘되는 것으로 보고되었다(Huang, L.S. et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 2006, 455, 119-126; Huang, L.S. et al., *Lipids* 2007, 42, 981-990; Huang, L.S. et al., *J. Agric. Food. Chem.* 2008, 56, 1224-1232). 이와 같이, 리소포스파티딜콜린류의 수산화물 또는 산화물은 생체내에서 생물 활성을 지닐 것으로 사료됨에도 불구하고, 아직까지 상기 리소포스파티딜콜린류 수산화물의 생리활성에 대하여는 알려진 바는 없다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 불포화지질 함유 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 생리활성에 대해 연구한 결과, 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체내(In vivo)에서 항염증 효능이 있으며, 특히 생체내에서 자이모산 A(zymosan A) 유도 복막염을 적은 농도로도 우수하게 저해시키는 것을 확인하여 항염증용 조성물의 유효성분으로 사용할 수 있음을 밝힘으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 항염증 활성을 갖는 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는데 있다.

[0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 제조방법을 제공하는데 있다.

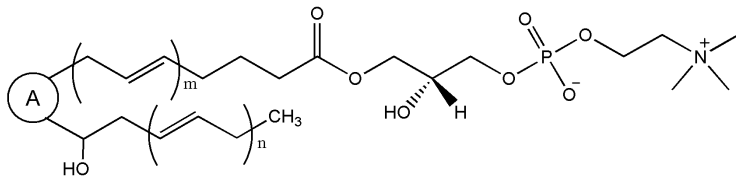
[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유

효성분으로 함유하는 항염증용 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 항염증 활성을 갖는 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 항염증 활성을 갖는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015] (상기 화학식 1에서, A, m 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다)

[0017] 또한, 본 발명은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0018] 나아가, 본 발명은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0019] 또한, 본 발명은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 개선용 건강식품을 제공한다.

[0020] 나아가, 본 발명은 상기 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항염증용 피부 외용제를 제공한다.

[0021] 또한, 본 발명은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항염증용 화장품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 생체 내(*In vivo*)에서 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염을 저해시키며 항염증인자인 지질 매개체(LTC₄, LTB₄, PGE₂) 또는 사이토카인(IFN- γ , TNF- α , IL-2 및 IL-6)의 생성을 저해함으로써 우수한 항염증 활성을 나타내므로, 염증성 질환의 예방 및 치료를 위한 항염증용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에서의 혈장 유출(plasma leakage)에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에서의 혈장 유출(plasma leakage)에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 LTC₄ 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자

이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 LTB₄ 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 PGE₂ 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 6은 본 발명의 일실시예에 따른 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 TNF- α 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 IL-2 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 8은 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 IL-6 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 9는 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에 함유된 IFN- γ 함량에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 10은 본 발명의 일실시예에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 생체 내(*In vivo*) 자이모산 A(zymosan A)로 유도된 복막염 모델의 복강액 내에서의 혈장 유출(plasma leakage)에 미치는 영향을 나타내는 그래프이다.

도 11은 본 발명의 일실시예에 따른 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 실리카겔 컬럼 크로마토그램이다.

도 12는 본 발명의 일실시예에 따른 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 질량분석 스펙트럼이다.

도 13은 본 발명의 일실시예에 따른 17-하이드록시도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 실리카겔 컬럼 크로마토그램이다.

도 14는 본 발명의 일실시예에 따른 17-하이드록시도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 질량분석 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

이하, 본 발명에서 사용되는 용어들을 정의한다.

[0025]

본 발명에서 사용되는 용어 "염증"은 신체 국소에 일어나는 상해에 대하여 생체조직의 방어 반응이다. 즉, 각종의 유해한 자극(stressor)에 응답하여 자극에 의한 상해를 제거하여 원래의 상태로 회복하려는 생체방어반응이 염증 반응이다. 염증의 자극에는, 감염 혹은 화학적, 물리적 자극 등이 있다. 염증 반응에 관련된 생체구성인자는 자유라디칼, 단백질, 당질, 지질 등의 저분자나 고분자의 화학물질과, 혈장, 혈구, 혈관 및 결합조직 등이 있다. 염증의 과정은 보통 2가지로 나누며, 급성과 만성 염증으로 나눌 수 있다. 급성염증은 수일 이내의 단기적인 반응이며, 혈장성분이나 혈구 등이 미소순환계를 게재하여 이물 제거에 관련한다. 만성염증은 지속시간이 길며, 조직의 증식 등이 보여진다.

[0026]

본 발명에서 사용되는 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 염증성 질환의 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0027]

본 발명에서 사용되는 용어 "치료" 및 "개선"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

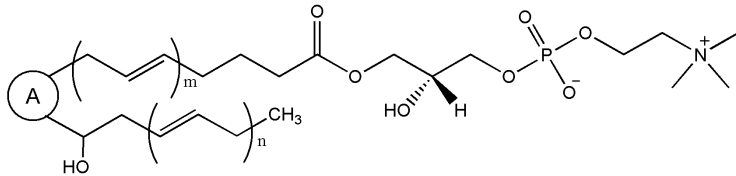
[0028]

본 발명에서 사용되는 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0029] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0030] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0031]

[0032] (상기 화학식 1에서, A는 $-HC=CH-HC=CH-$ 또는 $-HC=CH-CH_2-CH_2-$ 이고,

[0033] m은 2 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 2의 정수이다.)

[0034] 바람직하게는 상기 m은 2 또는 3이고, n은 1 또는 2이다.

[0035] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 구체적인 화합물은 하기와 같다:

[0036] 1) 15-하이드록시아이코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC); 및

[0037] 2) 17-하이드록시 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(17-HDHE-lysoPC).

[0038] 본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 약학적으로 허용가능한 염이란 표현은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1의 화합물의 이로운 효능을 떨어뜨리지 않는 화학식 1의 화합물의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 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 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디설페이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루세페이트, 글루코네이트, 글루큐로네이트, 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, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로아세테이트가 바람직하다.

[0039] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수

있는 모든 염, 수화물, 용매화물을 모두 포함한다.

- [0040] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.
- [0041] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 제조방법을 제공한다.
- [0042] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 유도체는
- [0043] 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린을 함유한 봉사 완충액에 대두 리폭시게나제(soybean LOX-1)를 넣고 상온에서 반응시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물을 생성시키는 단계(단계 1); 및
- [0044] 상기 단계 1에서 얻은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물에 환원제를 가하여 환원시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물을 생성시키는 단계(단계 2)를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.
- [0045] 먼저, 단계 1은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린을 함유한 봉사 완충액에 대두 리폭시게나제(soybean LOX-1)를 넣고 상온에서 반응시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물을 생성시키는 단계이다.
- [0046] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린으로는 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린, 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0047] 구체적으로, 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린을 함유한 봉사 완충액에 대두 리폭시게나제를 넣고 20~30℃에서 20분~1시간 동안 반응시킴으로써 상기 리폭시게나제에 의해 리소포스파티딜콜린의 일부가 과산화된 리소포스파티딜콜린 과산화물을 얻을 수 있다.
- [0048] 다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 과산화물에 환원제를 가하여 환원시켜 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물을 생성시키는 단계이다.
- [0049] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 환원제는 SnCl_2 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0050] 상기 단계 2에 의해 생성된 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물은 컬럼크로마토그래피를 수행하여 정제하는 단계를 추가로 수행할 수 있다.
- [0051] 나아가, 본 발명은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0052] 이때, 상기 염증성 질환은 천식, 치주염, 구내염, 복막염, 위염, 장염, 관절염, 신장염, 간염 및 퇴행성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하고, 천식, 복막염, 장염 및 류마티스 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 더욱 바람직하며, 복막염인 것이 가장 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 항염증 효능의 우수성을 확인하기 위하여, 전구체인 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(eicosapentaenoyl lysophosphatidylcholine), 및 이의 과산화물인 15-하이드로퍼옥시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-hydroperoxyeicosapentaenoyl lysophosphatidylcholine), 이의 수산화물인 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-hydroxyeicosapentaenoyl lysophosphatidylcholine) 각각의 생체 내(*In vivo*)에서의 자이모산 A(Zymosan A)에 의해 유도된 생쥐 복강내 염증반응에 대한 저해 효과를 분석한 결과, 각각의 리소포스파티딜콜린은 농도 의존적

으로 저해 효과를 나타냈으나, 수산화물인 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 전구체인 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린 또는 과산화물인 15-하이드로퍼옥시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린보다 더욱 우수한 저해 효과를 나타냄을 확인하였다(도 1 참조).

[0054] 또한, 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 및 이미 그 항염증 효과가 알려진 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 항염증 효과를 측정하고 비교한 결과, 본 발명에 따른 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 우수한 항염증 효과를 나타내었으며, 특히 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 경우에는 이미 그 항염증 효과가 알려진 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린에 비해서도 현저히 우수한 항염증 효과를 나타냄을 확인하였다(도 2 및 도 10 참조).

[0055] 특히, 상기 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린은 체내에서 산화적 대사가 되어 과산화물 유도체로 바뀔으로써 불안정한 구조를 형성하는 반면, 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 중 하나인 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 경우에는 산화적 대사를 거치지 않는 구조를 가지므로 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린에 비해 더욱 안정적이다.

[0056] 나아가, 본 발명에 따른 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 항염증 효능의 우수성을 확인하기 위하여, 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린과 15-하이드록시아이코사펜타에논산의 생체 복강내에서 염증 매개체 지질인 LTC₄, LTB₄ 및 PGE₂의 함량 및 염증 매개체 사이토카인(cytokine)류인 인터페론-감마(IFN- γ), TNF- α , IL-2 및 IL-6의 함량을 측정한 결과, 상기 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 염증 매개체 지질인 LTC₄, LTB₄ 및 PGE₂의 생성 및 염증 매개체 사이토카인(cytokine)류인 TNF- α , IL-2, IL-6 및 인터페론-감마(IFN- γ)의 생성을 억제함에 있어서, 15-하이드록시아이코사펜타에논산보다 더 현저한 효과를 지님을 확인하였다(도 3 내지 도 9 참조).

[0057] 따라서, 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 생체 내(In vivo)에서 자이모산 A(zymosan A)에 의해 유도된 복막염을 억제함에 있어서, 복강내에서 염증 매개체 지질류나 사이토카인(cytokine)류의 생성을 효과적으로 억제하는 우수한 항염증 효능을 나타내므로, 염증성 질환 예방 및 치료용 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

[0058] 본 발명의 약학적 조성물은 쥐, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 피부, 경구, 직장, 정맥, 복강, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0059] 상기 투여는 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 투여를 위해서는 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로스 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 이용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 수용성이므로 다양한 제제화가 용이하며, 예를 들면, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주입용 제형, 산제, 정제, 캡슐제, 환, 과립 또는 주사액제로 제제화 할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(Mack Publishing Company, Easton PA, 18th, 1990)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0060] 상기 투여는 투여 방법에 따라 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)하거나 경구 투여할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화합물의 일일 투여량은 0.0001~100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001~10 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[0061] 또한, 본 발명은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 유효성분으로 함유하는 항염증용 피부 외용제를 제공한다.

[0062] 상기 피부 외용제에서 본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 전체 외용제 총 중량에 대하여 0.001 내지 5 중량%의 함량으로 배합되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않고, 또한, 단독으로, 또는

비슷한 활성을 갖는 다른 화합물을 함께 배합하여 사용할 수 있다.

- [0063] 본 발명의 화합물을 피부 외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소나방 또는 피부용 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [0064] 아울러, 본 발명은 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 유효성분으로 함유하는 항염증용 화장료 조성물을 제공한다.
- [0065] 본 발명의 조성물에서 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 조성물 총 중량에 대하여 0.005 내지 10 중량% 함유되는 것이 바람직하지만, 항염증 효과가 있고 독성이 나타나지 않는 범위에서 사용 용도에 따라서 상기 범위 이상 또는 이하로도 사용될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 조성물은 상기 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 화장료는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스펅고 지질 및 해초 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 조성물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0068] 상기 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 엽산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염(티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체(아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0069] 상기 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E(DL-알파 토크페롤, D-알파 토크페롤, L-알파 토크페롤) 및, 그들의 유도체(팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산 DL-알파 토크페롤, 니코틴산 DL-알파 토크페롤, DL-판토텐일알코올, D-판토텐일알코올, 판토텐일에틸에테르 등)를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0070] 상기 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴 또는 케라틴이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 상기 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염(나트륨염 등)이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0072] 상기 스펅고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 세라미드, 피토스핑고신, 스펅고당지질이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 상기 해초 엑기스로는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 갈조 엑기스, 홍조 엑기스 또는 녹조 엑기스가 바람직하고, 이들의 해초 엑기스로부터 정제된 칼라기난, 아르긴산, 아르긴산나트륨 또는 아르긴산칼륨이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0074] 본 발명의 화장료에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장료에 배합되는 다른 성분을 배합할 수 있다. 상기 다른 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제 또는 정제수가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0075] 상기 유지 성분으로서는 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지 또는 식물 유지가 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸, 리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸올프로판,

트라이소스테아르산트리메틸올프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리스틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소데실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴, 카프린산)프로필렌글리콜, 디카프릴산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리운데실산글리세릴, 트라이소팔미틴산글리세릴, 트라이소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오펜탄산헥실데실, 네오펜탄산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트라이소세틸, 시트르산트라이소알킬, 시트르산트라이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리스틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산다이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실, 아디핀산다이소부틸, 세바신산다이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드로콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴 또는 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0076] 상기 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부텐, 마이크로크리스탈린왁스 또는 와셀린 등의 탄화 수소계 유지가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0077] 상기 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리콘유 또는 아미노 변성 실리콘유가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0078] 상기 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0079] 상기 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새폴라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마케데미아이너트유, 메도홍유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 멍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔테리리왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린 또는 경화피마자유 등의 동물 또는 식물 유지가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0080] 상기 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자 또는 지용성 고분자가 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 $n=2$ 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 $n=2$ 이상), 폴리글리세린B(중합도 $n=2$ 이상), 락트산 또는 락트산염이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤 또는 콜레스테롤에스테르가 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키틴, 키토산 또는 텍스트린 이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈헥사데센 공중합체, 니트로셀룰로오스, 텍스트린지방산에스테르 또는 고분자 실리콘이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 에멀리언트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아르산, 스테아르산, 로진산 또는 라놀린지방산콜레스테릴에스테르가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0081] 상기 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 또는 양성 계면 활성제가 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE(폴리옥시에틸렌)솔비탄지방산에스테르, POE 솔비트지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POEPOP(폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌) 공중합체, POEPOP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드 또는 수소첨가대두인지질이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알

파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인산염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포숙신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염 또는 퍼플루오로알킬인산에스테르가 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드 또는 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포베타인형, 포스포베타인형, 아미노카르복실산염형, 이미다졸린 유도체형 또는 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0082] 상기 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 탭크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트옐로우 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0083] 상기 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금

[0084] 속염 ; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술폰산 다가금속염 ; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파파리토일올리틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화유지지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산 ; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산; 또는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠스티렌 공중합체, 사불화에틸렌가 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0085] 상기 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모멘틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술폰산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술폰산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-tert -부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-p-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진 또는 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0086] 상기 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301호, 모노니트로파이어콜나트륨 또는 운데시렌산이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0087] 상기 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필 또는 엘리스르빈산이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0088] 상기 pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨 또는 인산일수소나트륨이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0089] 상기 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0090] 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 또, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총중량에 대하여 0.01 ~ 5% 중량 백분율로 배합되는 것이 바람직하고, 0.01 ~ 3% 중량 백분율로 배합되는 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 않는다.

[0091] 본 발명의 화장료는 용액, 유화물 또는 점성형 혼합물의 형상을 취할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효성분으로서 본 발명의 화합물 이외에 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제 및

담체를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

- [0092] 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 유액, 크림, 화장수, 팩, 파운데이션, 로션, 미용액 또는 모발화장료로 제조될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 구체적으로, 본 발명의 화장료 조성물은 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스처크림, 핸드크림, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션 또는 바디클린저의 제형을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0093] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연이 이용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0094] 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 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0095] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 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 이용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0096] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트가 이용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0097] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르가 이용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0098] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.
- [0099] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0100] <제조예 1> 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 제조
- [0101] 디아이코사펜타에노일 포스파티딜콜린(dieicosapentaenoyl-PC; NOF corporation, Japan)(2.5 mg)을 유리용기에 서 클로로포름에 녹인 후에 질소하에 건조시킨 후 10 ml의 10 mM CaCl₂ 함유 붕사완충액(borax buffer)(50 mM, pH 9.0)에 녹이고 포스포리파아제 A₂(phospholipase A₂; PLA₂)(Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)(100 units)을 넣어 가수분해를 2 시간 동안 25 °C에서 수행하였다. 이후, 혼합액을 Sep-pack 컬럼(2 × 1 cm)을 사용해 부분정제한 다음 생성물인 리소포스포리피드(lysophospholipid)를 실리카겔 TLC에 의해 분리 정제하였다(용출 용매 - 클로로포름:메탄올:물 = 65:25:4). 이어서 리소포스파티딜콜린(lysoPC) 함유 스팟(spot)을 회수하여 메탄올로 추출한 뒤 건조시켰다.
- [0102] <제조예 2> 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 제조
- [0103] 디아이코사펜타에노일 포스파티딜콜린 대신 디도코사헥사에노일 포스파티딜콜린(didocosahexaenoyl-PC; NOF corporation, Japan)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린을 얻었다.

- [0104] <실시예 1> 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 제조
- [0105] 제조예 1에서 제조된 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(20 μ M)을 함유한 붕사 완충액(borax buffer)(50 mM, pH 9.0)에 대두 리폭시게나제(soybean LOX-1)(200 units/ml)를 넣고 25 $^{\circ}$ C에서 30분간 반응시킨 후에 1 mM SnCl_2 을 가하여 30분간 환원시킨 후, 클로로포름 및 메탄올(1:2)의 혼합용매로 추출하였다. 이후, 상기 용액에 Zorbrax eclipse XDB C_{18} 컬럼(5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm, Agilent Technologies, USA)을 사용한 역상-HPLC(용출 용매 - 메탄올:물:아세트산 = 70:30:0.1)를 수행하여 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린을 분리하였으며, 분리된 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 양은 234 nm에서의 흡광계수($E_{1\text{m}, 1\text{cm}}$ = 25000)로부터 산출하였다. 상기 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 사용전까지 -80 $^{\circ}$ C에서 보관하였다.
- [0106] <구조 분석>
- [0107] 1) SP-HPLC 분석 비교실험
- [0108] 상기 실시예 1에서 얻은 화합물을 1N NaOH에서 가수분해시키고 유기용매(클로로포름/메탄올=2:1)로 추출하였다. 최종산물을 실리카겔 컬럼(10 μ M, 300 $\times$ 7.8 mm, Phenomenex, USA)을 사용한 SP-HPLC에 의해 전개하며 이때 용출 용매는 헥산/이소프로판올/아세트산(100: 3: 0.1)로서 1.0 ml/min 유속으로 용출시켰다. 234 nm에서의 분해 산물 표준 물질인 15-하이드록시아이코사펜타에논산과 머무름시간(retention time)을 비교 동정하였다.
- [0109] 실험 결과, 도 11에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예 1에서 얻은 화합물은 표준 물질 15-하이드록시아이코사펜타에논산과 머무름시간(28.5분)이 일치함으로써 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린인 것을 확인하였다.
- [0110] 2) LC/ESI-MS 구조 동정
- [0111] 상기 실시예 1에서 분리된 화합물의 구조 확인을 위해 LC-ESI-MS 분석을 수행하였다. 상기 LC-ESI-MS 분석은 Zorbrax eclipse XDB C_{18} 컬럼(5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm, Agilent Technologies, USA)에 장착된 MSDI 스펙트로미터(HP 1100 series LC/MSA, Hewlett Packard, USA)를 사용하여 수행하였다.
- [0112] 234 nm에서의 전체 스캔 질량분석 스펙트라는 m/z 250-700 범위내에서 실시하고 데이터 획득은 포지티브 모드(positive mode)로 수행하였다.
- [0113] 측정 결과를 도 12에 나타내었다.
- [0114] 도 12에 나타낸 바와 같이, 주 생성물의 피크(RT, ~7.8 min)의 mass ions의 결과는 m/z 557 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, m/z 580 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 및 m/z 596 $[(\text{M}+\text{K})^+]$ 을 나타냄으로써 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린인 것을 확인하였다.
- [0115] <실시예 2> 17-하이드록시도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 제조
- [0116] 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린 대신 제조예 2에서 얻은 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린을 함유한 붕사 완충액을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 17-하이드록시도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린을 제조하였다.
- [0117] <구조 분석>
- [0118] 1) SP-HPLC 분석 비교실험
- [0119] 상기 실시예 2에서 얻은 화합물을 1N NaOH에서 가수분해시키고 유기용매(클로로포름/메탄올=2:1)로 추출하였다. 최종산물을 실리카겔 컬럼(10 μ M, 300 $\times$ 7.8 mm, Phenomenex, USA)을 사용한 SP-HPLC에 의해 전개하며 이때

용출 용매는 헥산/이소프로판올/아세트산(100: 3: 0.1)로서 1.0 ml/min 유속으로 용출시켰다. 234 nm에서의 분해 산물 표준 물질인 17-하이드록시도코사헥사엔산과 머무름시간(retention time)을 비교 동정하였다.

[0120] 실험 결과, 도 13에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 2에서 얻은 화합물은 표준 물질 17-하이드록시도코사헥사엔산과 머무름시간(26분)이 일치함으로써 17-하이드록시도코사헥사엔산 리소포스파티딜콜린인 것을 확인하였다.

[0121] 2) LC/ESI-MS 구조 동정

[0122] 상기 실시예 2에서 분리된 화합물의 구조 확인을 위해 LC-ESI-MS 분석을 수행하였다. 상기 LC-ESI-MS 분석은 Zorbrax eclipse XDB C18 컬럼(5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm, Agilent Technologies, USA)에 장착된 MSDI 스펙트로미터(HP 1100 series LC/MSA, Hewlett Packard, USA)를 사용하여 수행하였다.

[0123] 234 nm에서의 전체 스캔 질량분석 스펙트라는 m/z 250-700 범위내에서 실시하고 데이터 획득은 포지티브 모드(positive mode)로 수행하였다.

[0124] 측정 결과를 도 14에 나타내었다.

[0125] 도 14에 나타난 바와 같이, 주 생성물의 피크(RT, ~7.8 min)의 mass ions의 결과는 m/z 585 [(M+H)⁺], m/z 607 [(M+Na)⁺] 및 m/z 623 [(M+K)⁺]을 나타냄으로써 17-하이드록시도코사헥사엔산 리소포스파티딜콜린인 것을 확인하였다.

[0126] <실험예 1> 본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 생체내(In vivo) 항염증 효과 확인

[0127] <1-1> 자이모산 A(zymosan A) 유도 혈장 유출 저해 효과 확인

[0128] 5-리폭시게나제(5-Lipoxygenase, 5-LOX)는 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 염증 매개체인 류코트리엔(leukotriene)의 생성에 중요한 역할을 함으로써 5-LOX의 저해를 통해 염증 반응의 감소를 초래할 수 있음이 보고된 바 있다. 또한, 자이모산(zymosan) 유도 복막염(peritonitis)은 5-LOX에 의해 생성되는 류코트리엔(leukotriene)에 의해 매개되는 것으로 알려져 있다(Rao TS, et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Jun; 269(3):917-25; Doherty N S, et al., *Prostaglandins.* 1985 Nov;30(5):769-89).

[0129] 이에, 본 발명자들은 리소포스파티딜콜린류[아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(Eicosapentaenoyl-lysoPC; EPA-lysoPC), 15-하이드로퍼옥시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-hydroperoxyeicosapentaenoyl-lysoPC; 15-HPEPE-lysoPC) 및 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-hydroxypentaenoyl-lysoPC; 15-HEPE lysoPC)]의 자이모산 유도 복막염에 대한 저해 효과를 알아보기 위해, 생쥐에 자이모산 A(*Saccharomyces cerevisiae*)(Sigma-Aldrich Corp, St. Louis, MO, USA)를 투여하여 복강내 염증을 유발시킨 후, 각 리소포스파티딜콜린류를 투여하여 항염증 효과를 평가하였다.

[0130] 구체적으로, SPF 조건하에 사육된 생쥐(6주령, 수컷)를 반입 12시간 후 약학 대학내 동물 보존실에서 12시간 명암 사이클 조건 하에 유지한 후에, 복강내 염증반응 실험을 실시하였다. 우선, 각 생쥐 5 ~ 10마리로 구성된 각 군 생쥐의 꼬리 정맥에 시험군으로 각 리소포스파티딜콜린류를 10 ~ 150 ug/kg 용량으로 주사하고, 대조군으로 생리식염수를 50 ~ 100 μ l 용량으로 주사하였다. 이어서 30분 후에 0.5% 에반스 블루 다이(Evans Blue dye) 용액(0.2 ml)을 꼬리정맥 주사한 다음, 복강내로 생리식염수에 녹인 자이모산 A(1 mg/ml) 용액 100 μ l를 투여하였다. 상기 투여 30분 후에 경미한 마취[에테르(ether) 또는 플루오란(fluorane)]하에 경부절단한 후, 복강내로 ice-cold PBS를 4 ml 투여한 다음, 복강액을 플라스틱 주사기로 회수하여 원심분리하였다(3,000 rpm, 10분). 상기 원심분리하여 얻은 상청액을 분광광도계(spectrophotometer)를 이용하여 620 nm에서 에반스 블루(Evans blue)의 삼출(exudation) 정도를 측정함으로써 항염증 효과를 평가하였다(Arita M, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 24;102(21):7671-6; Takenaka M, et al., *Biol Pharm Bull.* 2005 Jul;28(7):1291-3).

[0131] 그 결과, 도 1에서 보는 바와 같이 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 15 ug/kg에서 유의성 있는 저해효과를 나타냈으며, 이러한 효과는 150 ug/kg 양의 범위에 이르기까지 농도 의존형으로 자이모산으로 유도된 혈장 유출을 감소시켰다. 이와 유사하게 15-하이드로퍼옥시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린

및 아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15 - 150 /kg)의 투여시에도 농도 의존적으로 그 저해효과가 나타났으나, 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 저해효과에 비해서는 다소 낮았다.

[0132] 따라서, 본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 전구체 또는 과산화물에 비해 자이모산 A에 의해 유도된 혈장 유출에 대해 현저한 저해 효과를 나타내며 이를 통해 항염증 효과를 확인하였다.

[0133] 또한, 본 발명자들은 상기 실시예 1 및 2에서 제조된 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체와 이미 그 항염증 효과가 잘 알려진 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린의 항염증 효과를 측정하고 비교하였다.

[0134] 구체적으로, 15-하이드록시아이코사테트라에노일 리소포스파티딜콜린(15-HETE-lysoPC), 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC), 및 비교군으로서 17-하이드록시도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(17-HDHE-lysoPC) 및 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린(Docosahexaenoyl-lysoPC) 각각을 15-150 μ g/kg 용량으로 생쥐의 꼬리 정맥에 투여하고, 30분 후에 자이모산 A(100 mg/kg)를 복강 투여하였고, 그 다음, 에반스 블루(Evans blue)를 투여한 후에 복강액 내에 혈장유출을 측정하였다.

[0135] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린 및 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 자이모산 A에 의해 유도된 혈장 유출에 대해 농도 의존적으로 그 저해 효과가 나타났다. 특히, 도 10에 나타난 바와 같이, 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 경우에는 이미 그 항염증 효과가 알려진 도코사헥사에노일 리소포스파티딜콜린에 비하여 자이모산 A에 의해 유도된 혈장 유출에 대해 현저히 우수한 효과를 나타내었다.

[0136] 따라서, 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 우수한 항염증 효과를 나타냄을 확인하였다.

[0137] <실험예 2> 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 생체 복강내 염증 지질매개체 생성에 대한 효과 확인

[0138] 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 생체 복강내 염증 지질매개체 생성에 대한 효과를 확인하기 위하여, 자이모산 A 유도에 의한 생쥐 복강 내 염증 지질 매개체 LTC₄, LTB₄ 및 PGE₂의 함량을 측정하였다.

[0139] 구체적으로, 각 생쥐 5 ~ 10마리로 구성된 각 군 생쥐의 꼬리 정맥에 대조군으로서 15-하이드록시아이코사펜타에논산(15-hydroxyeicosapentaenoic acid; 15-HEPE) 및 시험군으로서 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC) 각각을 15 ~ 150 μ g/kg 용량으로 주사하고, 이어서 30분 후에 복강내로 생리식염수에 녹인 자이모산 A(1 mg/ml) 용액 100 μ l를 투여하였다. 상기 투여 30분 후에 경미한 마취[에테르(ether) 또는 플루오란(fluorane)]하에 경부절단한 후, 복강내로 ice-cold PBS를 4 ml 투여한 다음, 복강액을 플라스틱 주사기로 회수하여 원심분리하였다(3,000 rpm, 10분). 상기 원심분리하여 얻은 상층액을 취하여 enzyme immuno assay(EIA) 분석을 수행함으로써 각각의 지질 매개체 LTC₄, LTB₄ 및 PGE₂의 함량을 측정하였다.

[0140] 그 결과, 도 3에서 보는 바와 같이 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC)은 15 μ g/kg에서 유의성 있게 leukotriene C₄(LTC₄)의 생성을 저해하였으며, 이러한 효과는 150 μ g/kg 양의 범위에 이르기까지 농도 의존적으로 감소되어 나타났다. 반면, 15-하이드록시아이코사펜타에논산(15-HEPE)을 복강 주사한 후에 LTC₄의 함량을 측정했을 때에 150 μ g/kg에 이르기까지 뚜렷한 감소가 나타나지 않았다. 이러한 효과는 LTB₄ 함량을 분석하였을 때에도 유사하게 나타나 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린이 15-하이드록시아이코사펜타에논산보다 훨씬 더 효과적으로 관찰되었다(도 4 참조).

[0141] 또한, 복강내 PGE₂의 함량을 평가하였을 때에 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린은 높은 농도에서 약간의 효과를 표시하였으나, 15-하이드록시아이코사펜타에논산은 저해효과를 보이지 않고, 농도가 높을 경우, 오히려 그 함량이 증가하는 것으로 나타났다(도 5 참조).

[0142] 따라서, 염증성 매개체 지질인 LTC₄, LTB₄ 및 PGE₂의 생성을 저해함에 있어 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리

소포스파티딜콜린이 15-하이드록시아이코사펜타에논산보다 훨씬 더 우수함을 알 수가 있으며, 이러한 결과는 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체가 항염증 작용이 있음을 입증해주는 것이다.

[0143] <실험예 3> 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 자이모산 A(zymosan A) 유도 복강내 염증 사이토카인류 생성에 대한 효과 확인

[0144] 본 발명에 따른 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 생체 복강내 염증 사이토카인류 생성에 대한 효과를 확인하기 위하여, 자이모산 A 유도에 의한 생쥐 복강 내 염증 매개체인 사이토카인 TNF- α , IL-2, IL-6 및 IFN- γ 의 함량을 측정하였다.

[0145] 구체적으로, 각 생쥐 5 ~ 10마리로 구성된 각 군 생쥐의 꼬리 정맥에 대조군으로서 15-하이드록시아이코사펜타에논산(15-hydroxyeicosapentaenoic acid; 15-HEPE) 및 시험군으로서 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린(15-HEPE-lysoPC) 각각을 15 ~ 150 μ g/kg 용량으로 주사하고, 이어서 30분 후에 복강내로 생리식염수에 녹인 자이모산 A(1 mg/ml) 용액 100 μ l를 투여하였다. 복강내로 ice-cold PBS를 4 ml 투여한 다음, 복강액을 플라스틱 주사기로 회수하여 원심분리하였다(3,000 rpm, 10분). 상기 원심분리하여 얻은 상청액을 취하여 enzyme immuno assay(EIA) 분석을 수행함으로써 각각의 사이토카인 TNF- α , IL-2, IL-6 및 IFN- γ 의 함량을 측정하였다.

[0146] 그 결과, 도 6에서 나타낸 바와 같이, TNF- α 생성에 대한 효과에서는 150 μ g/kg에서 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린은 뚜렷한 사이토카인 저해효과를 보인 반면, 15-하이드록시아이코사펜타에논산은 효과가 없는 것으로 관찰되었다.

[0147] 이러한 효과는 인터류킨 2(Interleukin 2; IL-2) 함량을 분석하였을 때에도 유사하게 나타나 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린이 15-하이드록시아이코사펜타에논산보다 IL-2의 함량을 효과적으로 저해하는 것으로 나타났다(도 7).

[0148] 또한, 복강내 IL-6의 함량을 평가하였을 때 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린은 사용된 농도(15-150 μ g/kg)에서 약간의 사이토카인 저해효과를 나타내었으나, 15-하이드록시아이코사펜타에논산은 저해효과가 뚜렷하지 못했으며 오히려 증가하는 것으로 나타났다(도 8).

[0149] 나아가, 도 9에서 보는 바와 같이 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린은 15 μ g/kg에서 유의 있게 인터페론-감마(interfeon-gamma; IFN- γ)의 생성을 저해하였으며, 이러한 효과는 150 μ g/kg 양의 범위에 이르기까지 농도 의존적으로 나타났다. 반면에, 15-하이드록시아이코사펜타에논산을 복강 주사한 후에 인터페론-감마(interfeon-gamma; IFN- γ)의 함량을 측정했을 때에 150 μ g/kg에 이르기까지 뚜렷한 감소가 나타나지 않았다.

[0150] 따라서, 상기 결과들을 토대로, 15-하이드록시아이코사펜타에놀 리소포스파티딜콜린이 15-하이드록시아이코사펜타에논산보다 염증성 매개체 사이토카인(cytokine)류의 생성을 저해함에 있어 훨씬 더 우수함을 알 수가 있으며, 이러한 결과는 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체의 항염증 작용을 재확인시켜주는 것이다.

[0151] <제조예 1> 약학적 제제의 제조

[0152] <1-1> 산제의 제조

[0153] 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 0.1 mg

[0154] 유당 100 mg

[0155] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0156] <1-2> 정제의 제조

[0157] 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 0.1 mg

[0158] 옥수수전분 100 mg

[0159]	유 당	100 mg
[0160]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0161]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0162]	<1-3> 캡슐제의 제조	
[0163]	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	0.1 mg
[0164]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0165]	락토오스	14.8 mg
[0166]	스테아린산 마그네슘	0.2 mg
[0167]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0168]	<1-4> 액제의 제조	
[0169]	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	0.2 mg
[0170]	이성화당	10 g
[0171]	만니톨	5 g
[0172]	정제수	적량
[0173]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0174]	<1-5> 주사제의 제조	
[0175]	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	100 µg/ml
[0176]	묾은 염산 BP	pH 7.6로 될 때까지
[0177]	주이용 염화나트륨 BP	최대 1 ml
[0178]	적당한 용적의 주이용 염화나트륨 BP 중에 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묾은 염산 BP를 이용하여 pH 7.6로 조절하고, 주이용 염화나트륨 BP를 이용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120℃에서 15 분 이상 오토클레이브(autoclave)시켜 살균하여 주사제를 제조하였다.	
[0179]	<제조예 2> 식품의 제조	
[0180]	본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 포함하는 식품들을 다음과 같이 제조하였다.	
[0181]	<2-1> 밀가루 식품의 제조	
[0182]	본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 0.01~0.1 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.	
[0183]	<2-2> 유제품(dairy products)의 제조	
[0184]	본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 0.01~0.1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유	

를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0185] <2-3> 선식의 제조

[0186] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체를 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다. 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 15-하이드록시아이코사펜타에노일 리소포스파티딜콜린의 건조분말을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

[0187] 곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),
 [0188] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),
 [0189] 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체(0.1 중량부),
 [0190] 영지(0.5 중량부), 및
 [0191] 지황(0.5 중량부).

[0192] <2-4> 건강보조식품의 제조

[0193]	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	1 mg
[0194]	비타민 혼합물	적량
[0195]	비타민 A 아세테이트	70 μ g
[0196]	비타민 E	1.0 mg
[0197]	비타민 B1	0.13 mg
[0198]	비타민 B2	0.15 mg
[0199]	비타민 B6	0.5 mg
[0200]	비타민 B12	0.2 μ g
[0201]	비타민 C	10 mg
[0202]	비오틴	10 ug
[0203]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0204]	엽산	50 μ g
[0205]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0206]	무기질 혼합물	적량
[0207]	황산제1철	1.75 mg
[0208]	산화아연	0.82 mg
[0209]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0210]	제1인산칼륨	15 mg
[0211]	제2인산칼슘	55 mg
[0212]	구연산칼륨	90 mg
[0213]	탄산칼슘	100 mg

[0214] 염화마그네슘 24.8 mg

[0215] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0216] <제조예 3> 건강음료의 제조

[0217] 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체 1 mg

[0218] 구연산 100 mg

[0219] 올리고당 100 mg

[0220] 매실농축액 2 mg

[0221] 타우린 100 mg

[0222] 정제수를 가하여 전체 500 ml

[0223] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다. 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

[0224] <제조예 4> 화장품의 제조

[0225] <4-1> 유화 제형의 화장품 제조

[0226] 표 1에 기재된 조성으로 유화제형의 화장품을 제조하였다. 제조 방법은 하기와 같다.

[0227] 1) 1 내지 9의 원료를 혼합한 혼합물을 65~70 ℃로 가열하였다.

[0228] 2) 10의 원료를 상기 단계 1)의 혼합물에 투입하였다.

[0229] 3) 11 내지 13의 원료의 혼합물을 65~70 ℃로 가열하여 완전히 용해시켰다.

[0230] 4) 상기 단계 3)을 거치면서, 상기 2)의 혼합물을 서서히 첨가하여 8,000 rpm에서 2~3분간 유화시켰다.

[0231] 5) 14의 원료를 소량의 물에 용해시킨 후 상기 단계 4)의 혼합물에 첨가하고 2분간 더 유화시켰다.

[0232] 6) 15 내지 17의 원료를 각각 평량한 후 상기 단계 5)의 혼합물에 넣고 30초간 더 유화시켰다.

[0233] 7) 상기 단계 6)의 혼합물을 유화 후 탈기과정을 거쳐 25~35 ℃로 냉각시킴으로써 유화제형의 화장품을 제조하였다.

표 1

[0234] 유화 제형 1, 2, 3의 조성

조성		유화제형 1	유화제형 2	유화제형 3
1	스테아린 산	0.3	0.3	0.3
2	스테알리 알콜	0.2	0.2	0.2
3	글리세틸 모노스테아레이트	1.2	1.2	1.2
4	밀납	0.4	0.4	0.4
5	폴리옥시에틸렌솔비탄 모노라우린산 에스테르	2.2	2.2	2.2
6	파라옥시안식향산 메틸	0.1	0.1	0.1
7	파라옥시안식향산 프로필	0.05	0.05	0.05

8	세틸에틸헥사노에이트	5	5	5
9	트리글리세라이드	2	2	2
10	사이클로메티콘	3	3	3
11	중류수	~ 100	~ 100	~ 100
12	농글리세린	5	5	5
13	트리에탄올아민	0.15	0.15	0.15
14	폴리아크릴산 중합체	0.12	0.12	0.12
15	색소	0.0001	0.0001	0.0001
16	향	0.10	0.10	0.10
17	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	0.001	0.01	0.1

[0235] <4-2> 가용화 제형의 화장품 제조

[0236] 표 2에 기재된 조성으로 가용화 제형의 화장품을 제조하였다. 제조 방법은 하기와 같다.

[0237] 1) 2 내지 6의 원료를 1의 원료(정제수)에 넣고 아직믹서를 이용하여 용해시켰다.

[0238] 2) 8 내지 11의 원료를 7의 원료(알코올)에 넣고 완전용해시켰다.

[0239] 3) 상기 단계 2)의 혼합물을 상기 단계 1)의 혼합물에 서서히 첨가하면서 가용화시켰다.

표 2

[0240] 가용화 제형 1, 2, 3의 조성

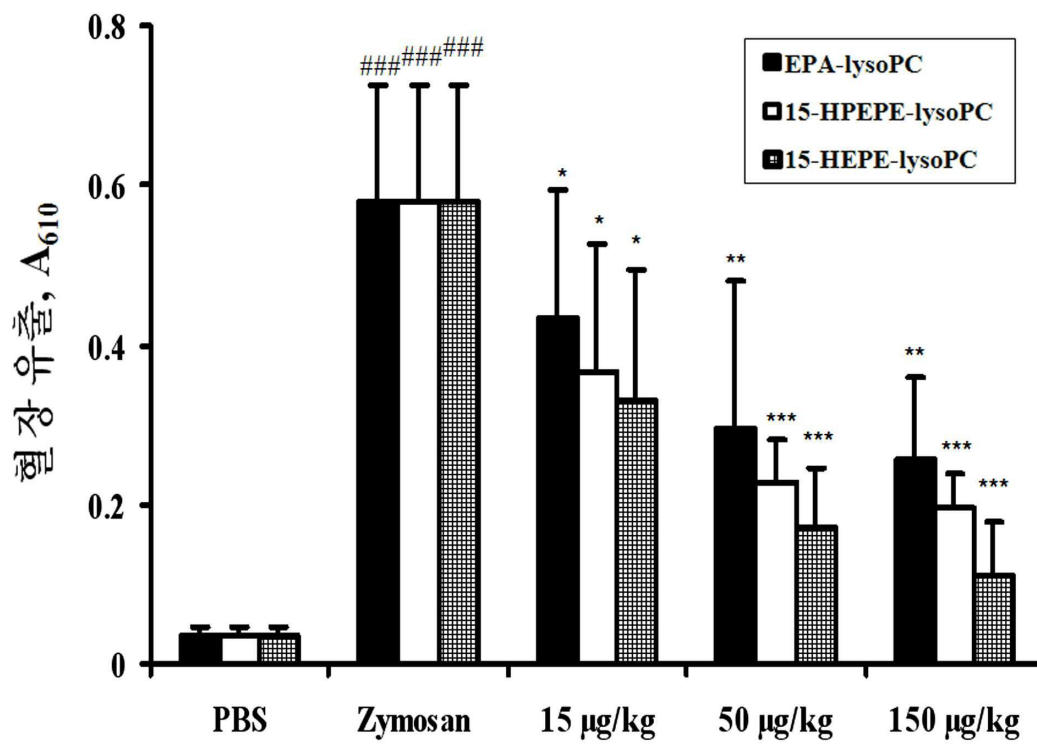
조성		가용화 제형 1	가용화 제형 2	가용화 제형 3
1	정제수	~ 100	~ 100	~ 100
2	농글리세린	3	3	3
3	1,3-부틸렌글리콜	2	2	2
4	EDTA-2Na	0.01	0.01	0.01
5	색소	0.0001	0.0002	0.0002
6	오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체	0.1	0.2	0.5
7	알코올(95%)	8	8	8
8	파라옥시안식향산 메틸	0.1	0.1	0.1
9	폴리옥시에틸렌 하이드로제네이디트에스테르	0.3	0.3	0.3
10	향	0.15	0.15	0.15
11	사이클로메티콘	-	-	0.2

산업상 이용가능성

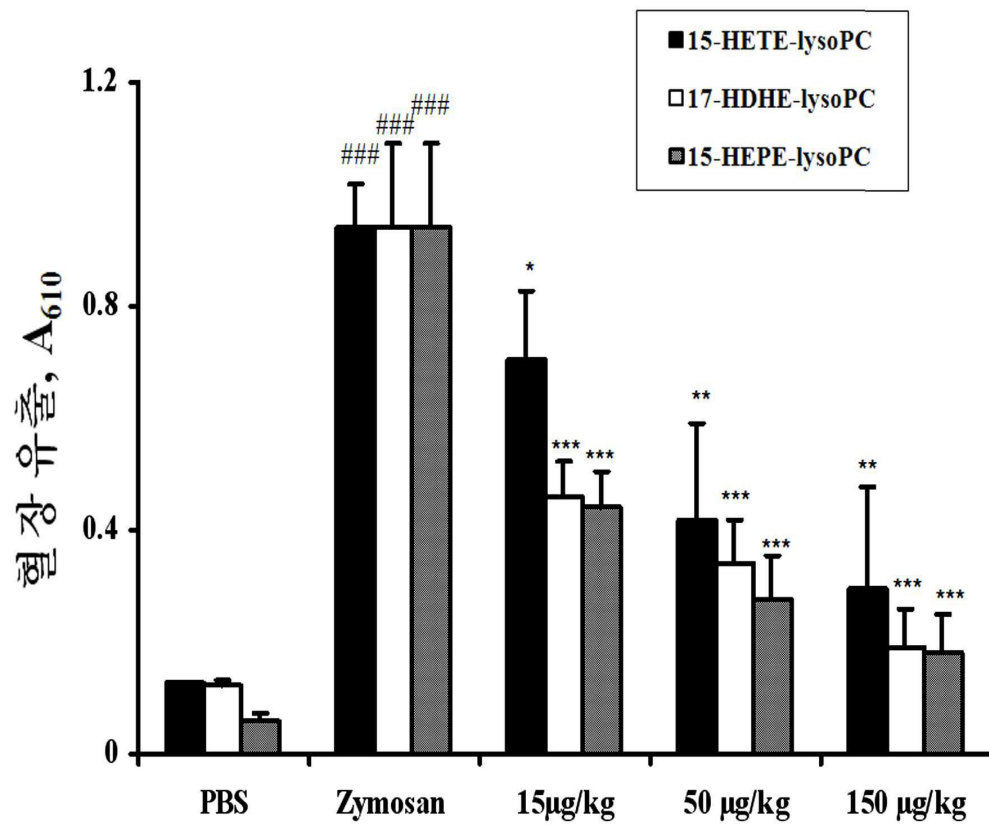
[0241] 상기한 바와 같이, 오메가-3 계열 리소포스파티딜콜린 수산화물 유도체는 염증성 질환 치료제 개발, 염증성 질환 개선용 건강식품 개발, 및 항염증용 화장품 개발 등에 이용할 수 있다.

도면

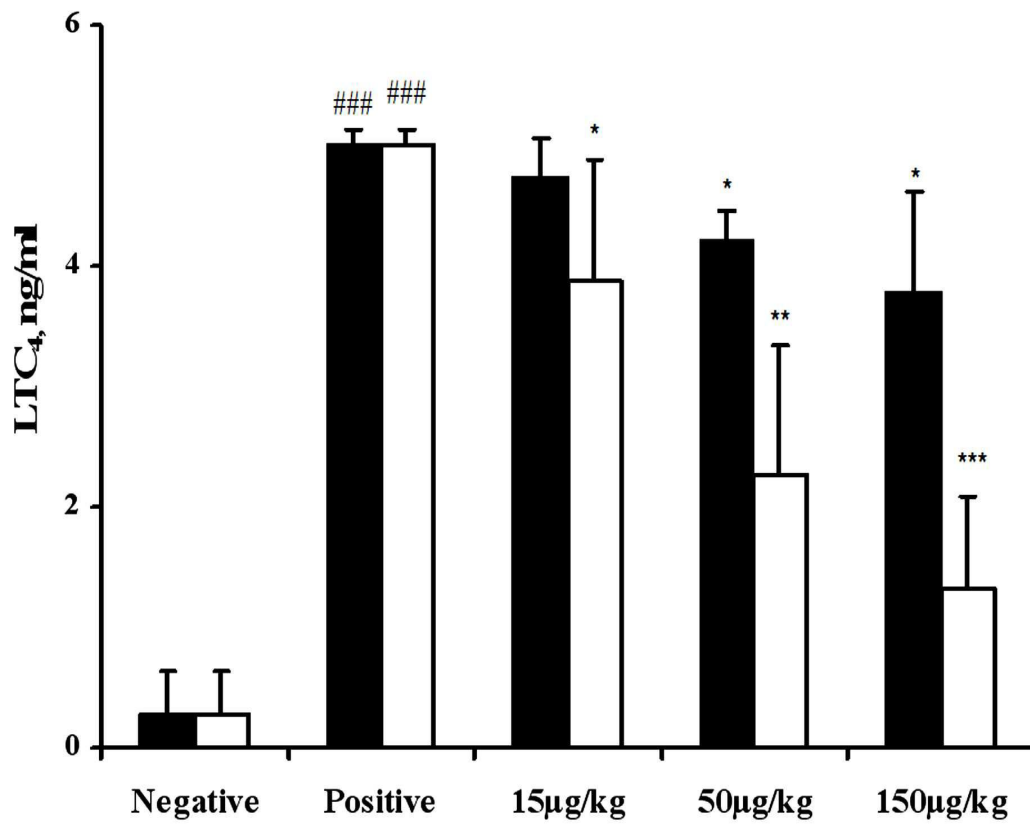
도면1



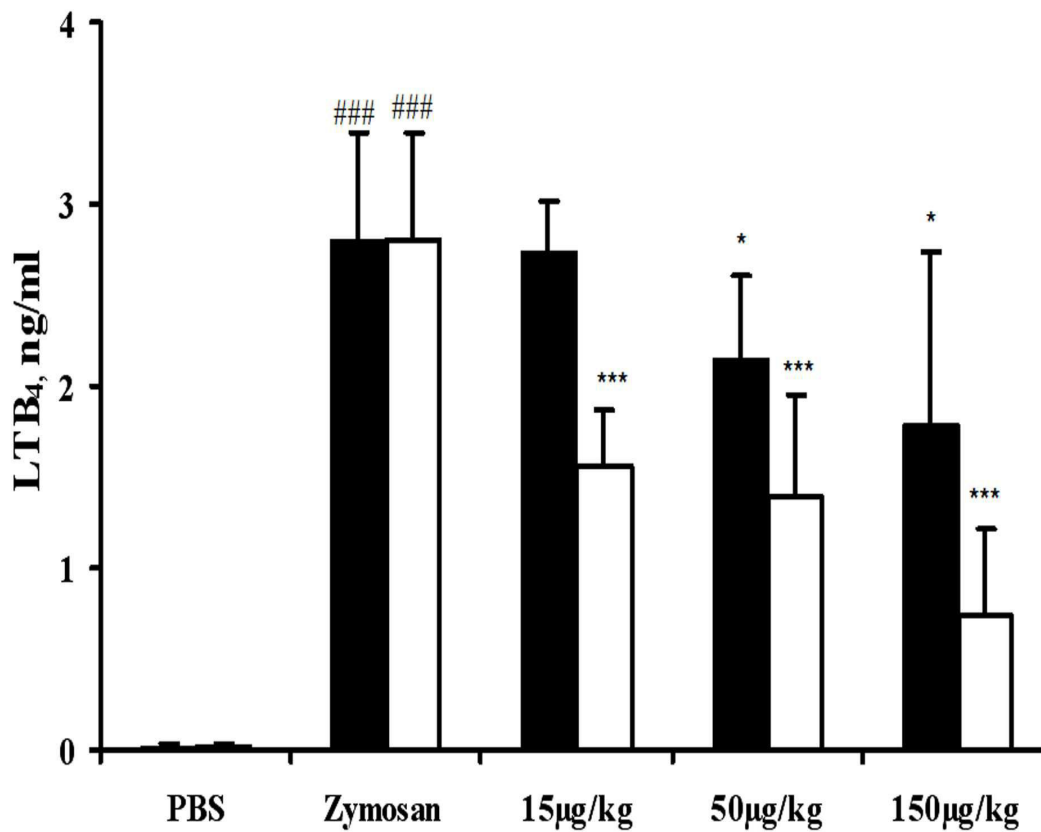
도면2



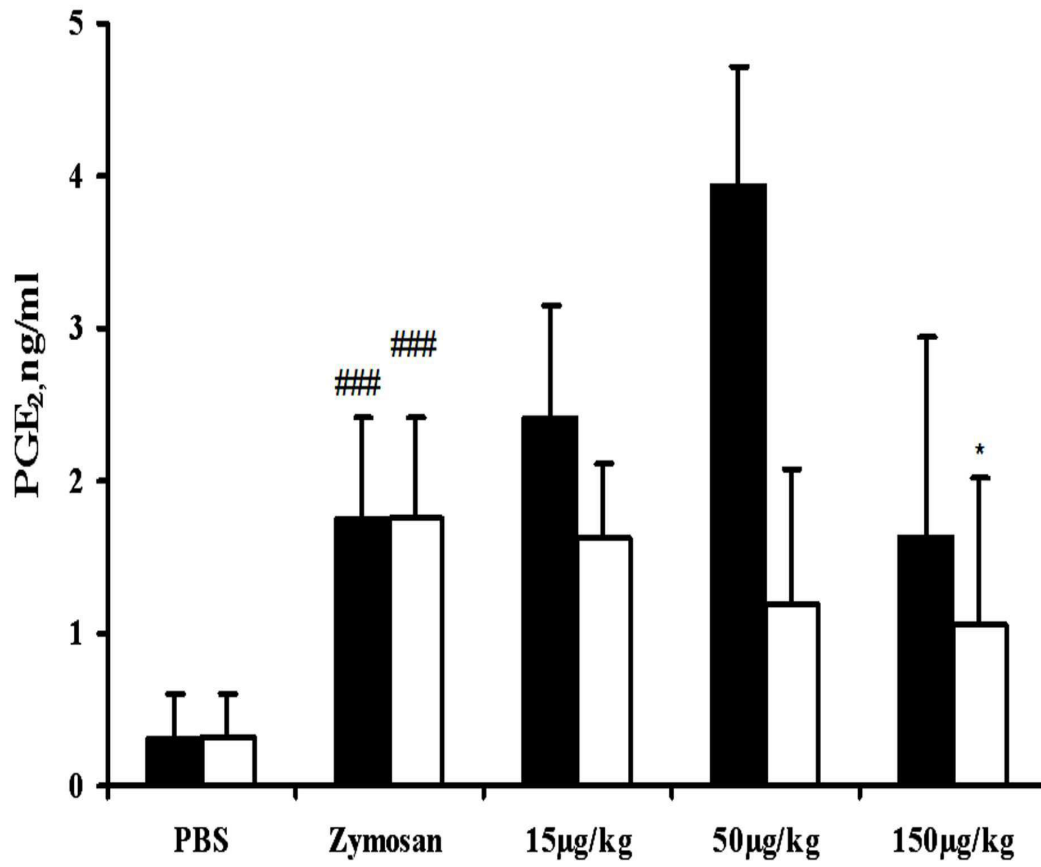
도면3



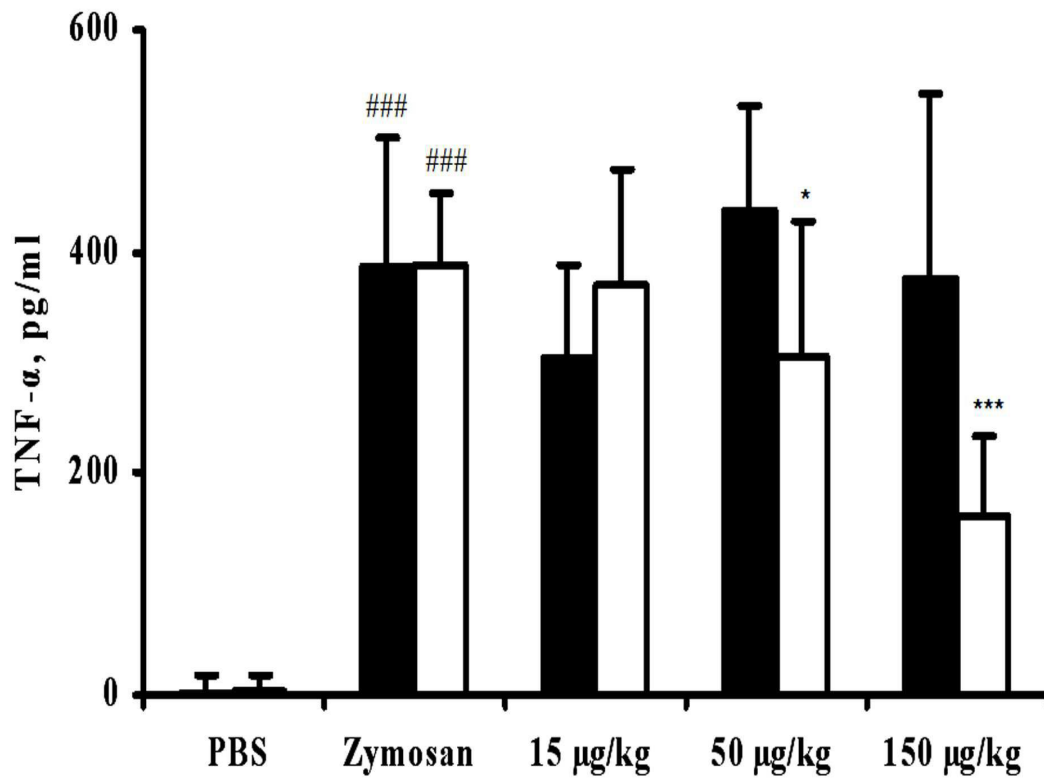
도면4



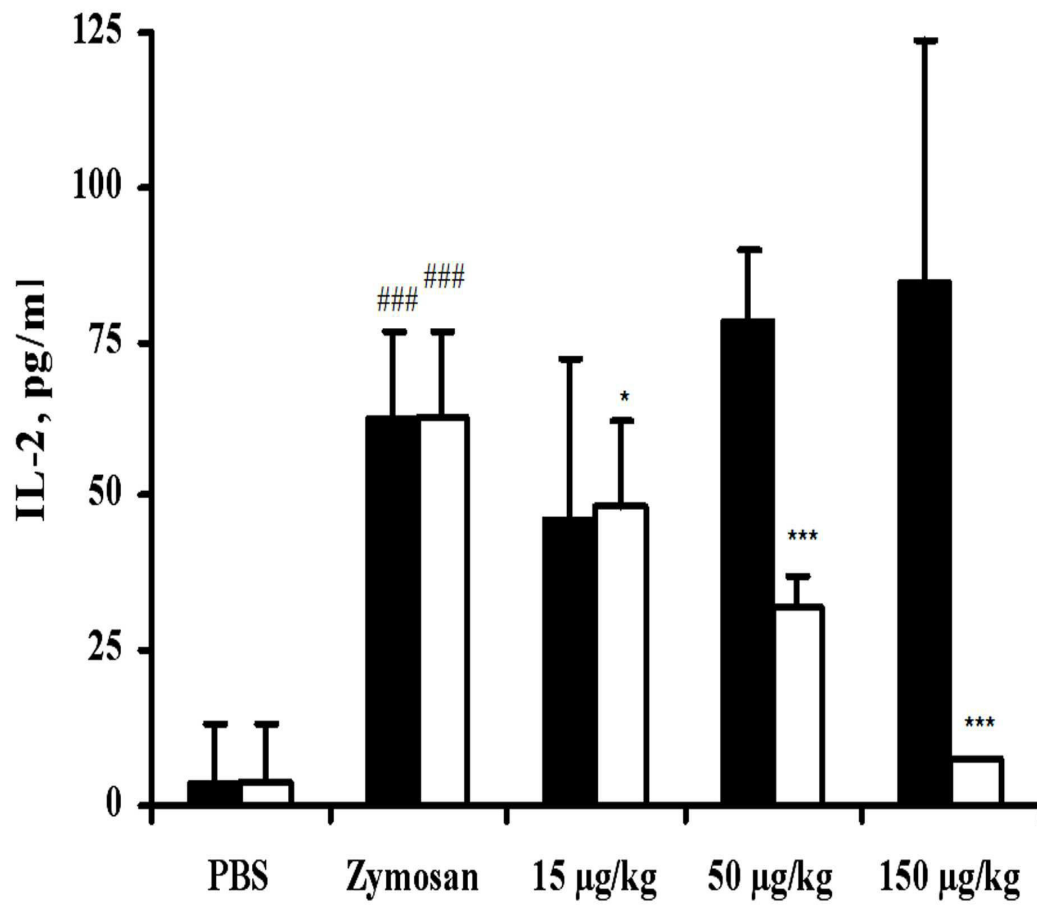
도면5



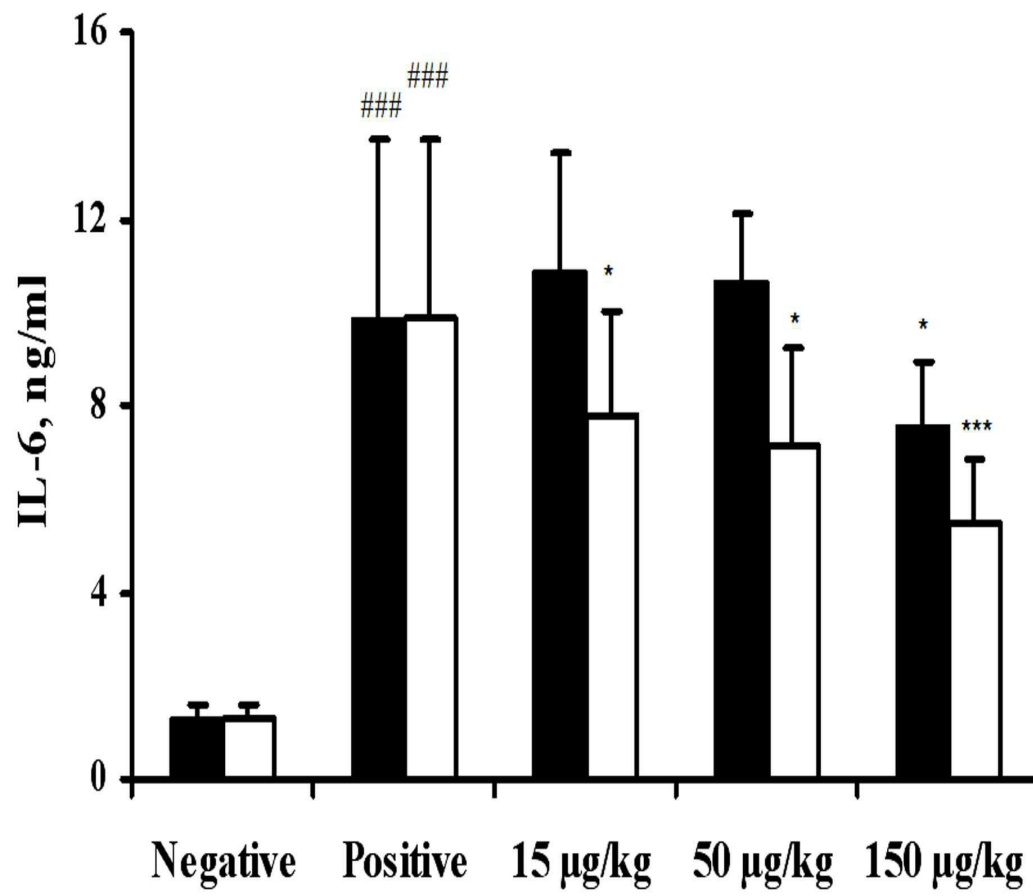
도면6



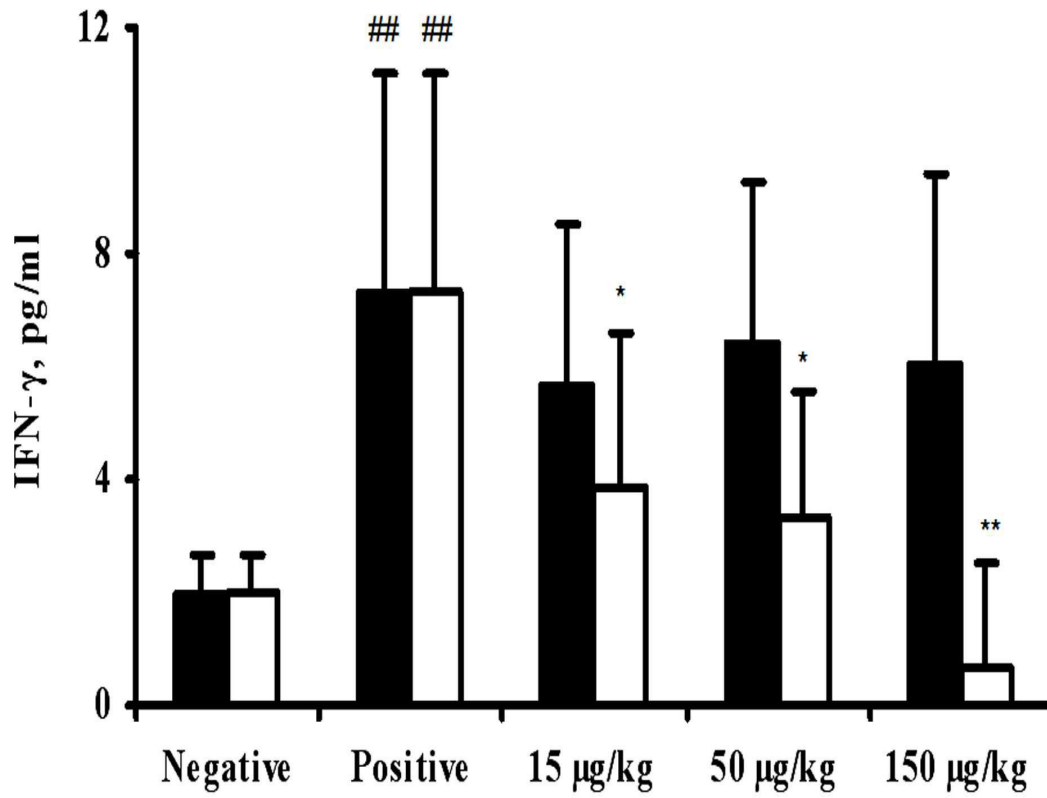
도면7



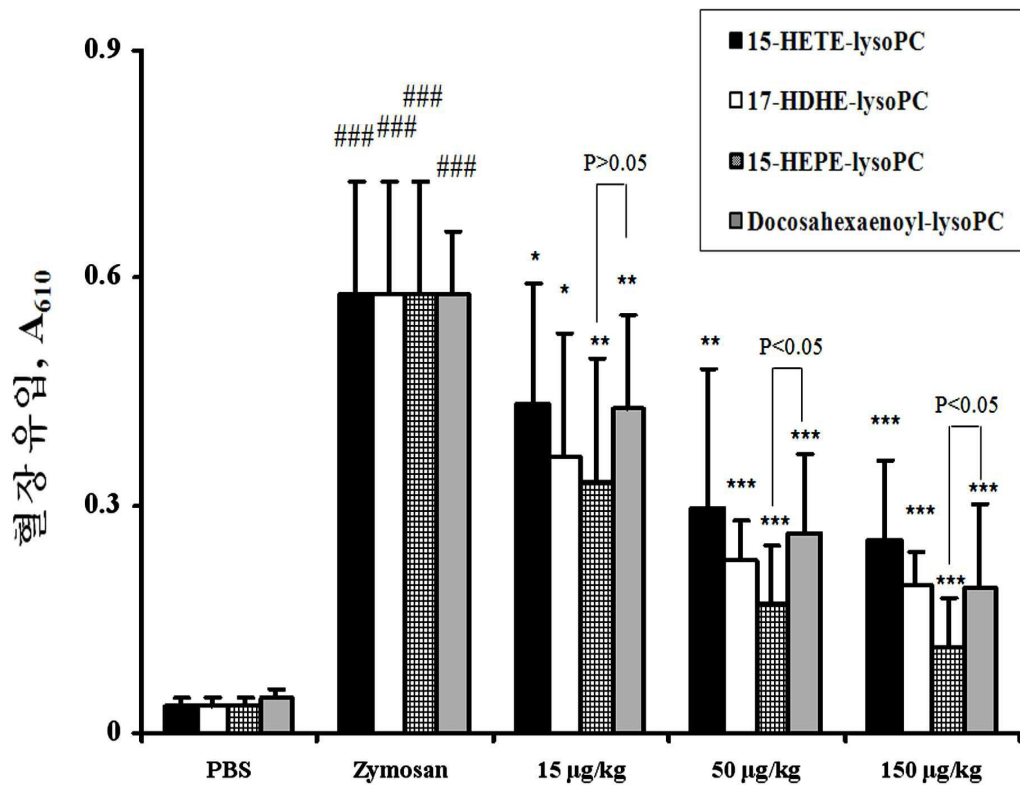
도면8



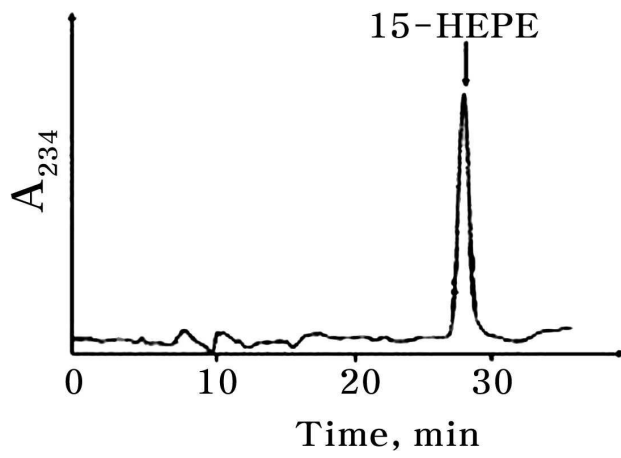
도면9



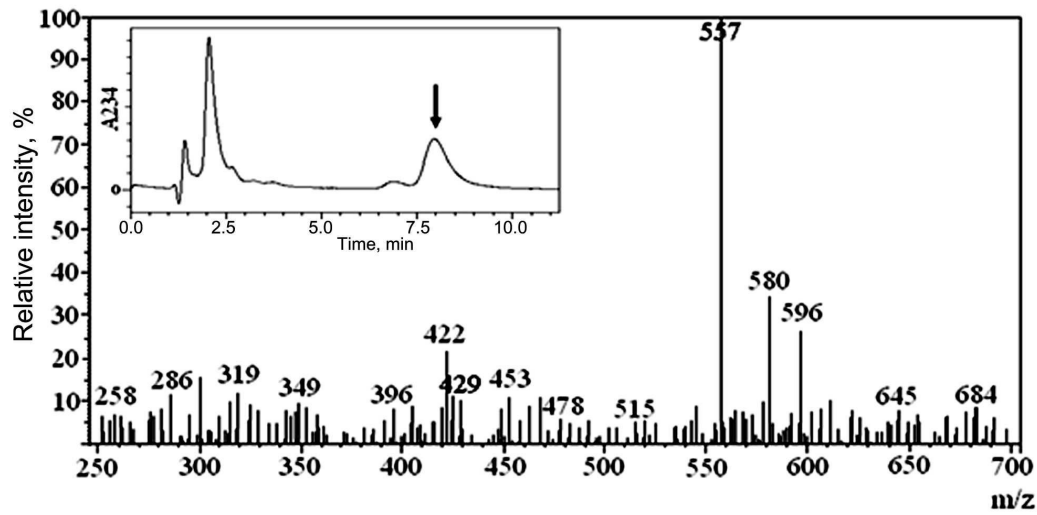
도면10



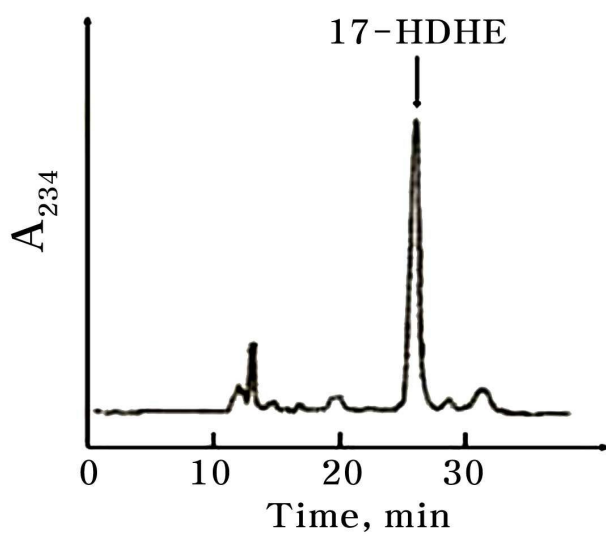
도면11



도면12



도면13



도면14

