(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0128689
(43) 공개일자 2011년11월30일

(51) Int. Cl.
C07J 9/00 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0048283
(22) 출원일자 2010년05월24일
심사청구일자 2010년05월24일

(71) 출원인
제주대학교 산학협력단
제주특별자치도 제주시 아라1동 1번지 제주대학교
충남대학교산학협력단
대전 유성구 궁동 220 충남대학교
(72) 발명자
김영호
대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 107동 301호
송규용
대전광역시 유성구 궁동 220 충남대 약대
고영상
제주특별자치도 제주시 화북1동 1932-12
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 14 항

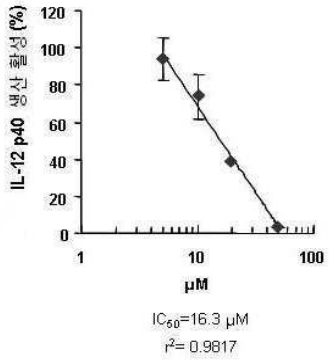
(54) 신규 진세노사이드 및 이의 용도

(57) 요 약

본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 의약, 식품 또는 화장료 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드는 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor necrosis factor)-α 생산 저해 효과가 우수하여, 이들로 인해 유발되는 자가 면역 질환과 패혈증 등의 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815/2008-108079/KRF-2008-313-C00807

부처명 한국연구재단/농림수산식품부/한국학술진흥재단

연구관리전문기관

연구사업명 대학 중점연구소 지원사업/농림기술개발과제/기초연구과제 지원사업

연구과제명 심혈관계 질환 치료제 개발 기반 연구/인삼을 이용한 혁신적 신규 기능성 소재 개발/선천면역계에 의한 절대 세포내 기생세균의 인지

기여율

주관기관 충남대학교 산학협력단/충남대학교 산학협력단/제주대학교 산학협력단

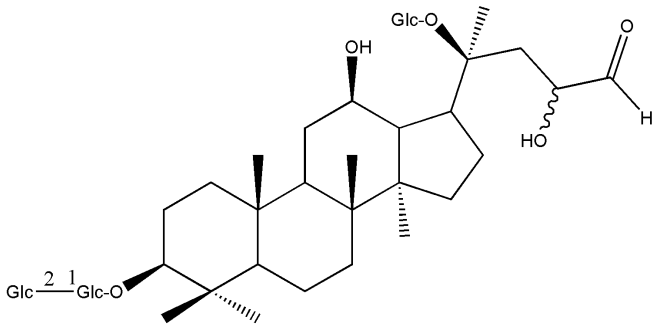
연구기간 2009년 9월 1일 ~ 2018년 8월 31일/2008년 6월 25일 ~ 2011년 6월 24일/2008년 11월 1일 ~ 2009년 10월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 Ⅰ의 구조를 갖는 진세노사이드(ginsenoside).

[화학식 1]



청구항 2

인삼을 물, 알코올 또는 물과 알코올의 혼합용매로 추출한 후 감압 농축하여 인삼 추출물을 얻는 단계;

상기 인삼 추출물에 극성 용매를 가하고 비극성 용매로 분획하여 극성 용매층을 분리하는 단계; 및

상기 극성 용매층으로 컬럼 크로마토그라피를 실시하는 단계를 포함하는 인삼으로부터 제1항의 진세노사이드를 추출하는 방법.

청구항 3

제1항의 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서,

상기 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 자가 면역 질환은 다발성 경화증(MS, multiple sclerosis), 건선, 류마티스 관절염, 크론병(Chrohn's disease), 궤양성 대장염, 제 I 형 당뇨병(diabetes mellitus), 염증성 장질환, 또는 전신성 루프스인 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 7

제1항의 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,

상기 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물.

청구항 10

제1항의 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

유기산, 인산염, 항산화제, 유당 카제인, 덱스트린, 포도당, 설탕 및 솔비톨로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 식품 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 식품 조성물의 제형은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료 형태인 식품 조성물.

청구항 13

제1항의 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 화장료 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

비타민, 계면활성제, 유화제, 향료, 색소, 안정제, 방부제, 항산화제, 자외선 차단제, pH 조정제 및 킬레이트제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 화장료 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 진세노사이드 및 이의 자가 면역 질환 또는 패혈증의 예방 및 치료 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 진세노사이드(ginsenoside)란 인삼(ginseng)과 배당체(glycoside)의 합성어로 인삼에서 발견되는 특이한 구조의 사포닌을 의미한다.

[0003] 인삼은 오랫동안 동아시아 여러 나라에서 건강 증진 및 질병 치료를 위해 사용되어 왔다. 일반적으로 상기 진세노사이드 및 이의 대사 물질이 인삼 추출물의 주 약리 효과를 나타내는 것으로 생각되고 있으며, 지금까지 밝혀진 인삼의 작용은 면역력 증진, 항염 효과, 진통 효과, 지혈 작용 또는 심혈관계 개선 등으로 다양하다. 특히 항염 효과에 대해서는 진세노사이드 Rh1에 의한 항염 및 항알러지 기능, 진세노사이드 Rb1에 의한 TNF-α의 감소, 진세노사이드 Rg1에 의한 면역기능 증대 등이 보고 된 바 있다.

[0004] 자가 면역 질환은 우리 몸의 면역 기능이 자신을 공격함으로써 일어나는 질병으로 오랜 기간에 걸쳐 형성되고 증상이 만성적으로 지속되며 대체로 장기의 영구손상을 초래하는 것이 일반적이며, 완치할 수 있는 방법이 거의 없는 것이 현실이다.

[0005] 자가 면역 질환의 예로는 i) 면역계가 각종 관절의 조직을 공격하는 류마티스관절염(Rheumatoid Arthritis), ii) T 세포에 의하여 유도되는 중추신경계의 자가면역증으로 대부분은 비교적 정상적인 생활이 가능하나, 심한 경우 실명, 마비, 조기사망(premature death)으로 이어질 수 있는 다발성 경화증(MS, Multiple Sclerosis), iii) 췌장의 인슐린 생산 세포를 면역세포가 파괴하여 생기며 MHC 유전자가 중요한 역할을 수행하는 면역매개, 또는 제 I 형 당뇨병(Immune-Mediated or Type I Diabetes Mellitus), iv) 면역계가 장을 공격하여 나타나는 질환인 염증성 장질환(Inflammatory Bowel Diseases), v) 피부나 혈관의 경화(thickening)를 유도하는 피부경화증(Scleroderma), vi) 전신성 자가면역증으로 깊은 피로감, 발진, 관절통 등의 증세를 수반하며, 심한 경우 면역계가 신장, 뇌, 폐 등에 손상을 끼칠 수 있는 전신성 루프스(Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 등이 있다.

[0006] 인터루킨-12는 항원 자극에 의해 수지상세포, 마크로파지 등의 항원제공세포에서 제조되는 인터루킨의 한 종류로, T세포를 자극하여 1형 헬퍼 T 세포로 분화시키는 역할을 수행하며, NK(natural killer) 세포, T림포사이트의 활성도에 중요한 역할을 한다. 이는 IL-12A(p35)와 IL-12B(p40)의 헤테로다이머 형태이며, IL-12A(p35)의 발현은 항상적(constitutive)이어서, 인터루킨-12의 생물학적 기능은 주로 IL-12B(p40)의 발현에 좌우되는데, 이러한 인터루킨-12의 억제가 인체 내 세포에 대한 과잉 면역반응인 자가 면역 질환의 치료에 도움이 될 수 있다는 연구결과가 보고되고 있다.

[0007] 패혈증(sepsis)은 미생물에 감염되어 전신에 심각한 염증 반응이 나타나는 상태를 말한다. 보다 구체적으로는 체온이 38도 이상으로 올라가는 발열 증상 혹은 36도 이하로 내려가는 저체온증, 호흡수가 분당 24회 이상으로 증가(빈호흡), 분당 90회 이상의 심박수(빈맥), 혈액 검사상 백혈구 수의 증가 혹은 현저한 감소 중 두 가지 이상의 증상을 보이는 경우, 이를 전신성 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome; SIRS)이라고 부르는데, 이러한 전신성 염증 반응 증후군이 미생물의 감염에 의한 것일 때 패혈증이라고 한다.

[0008] 리포폴리사카라이드(LPS)는 그람 음성 세균의 세포벽을 구성하는 성분으로 인체에 과도하게 노출될 경우 패혈증 쇼크를 유발한다. 이는 숙주 대식세포나 수지상세포와 같은 항원제공세포를 자극하여 숙주 유발 염증과정을 일으키는데, 이때 과량 생성된 인터루킨-6와 TNF-α가 패혈증의 주된 사망원인인 내독소 쇼크(endotoxic shock)를 일으킨다고 알려져 있다.

[0009] 따라서 본 발명의 발명자들은 상기 염증 반응을 일으키는 염증성 사이토카인의 억제 물질들을 연구하던 중, 인삼 추출물 중 잎과 꽃에서 추출된 신규한 진세노이드 화합물이 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 생산 억제 활성이 있음을 알아냄으로써 본 발명을 완성하

였다.

발명의 내용

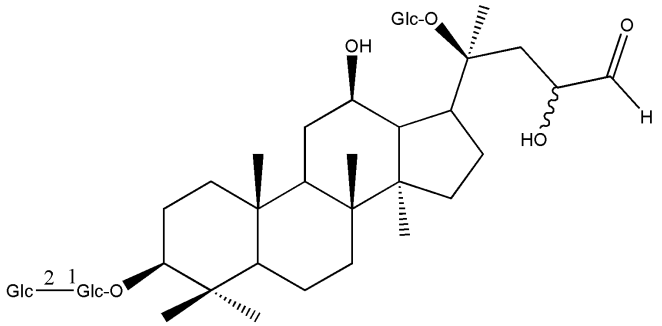
해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 자가 면역 질환 또는 패혈증의 예방 및 치료 효과를 갖는 신규한 진세노사이드 및 이를 포함하는 의약, 식품 및 화장료 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 과제의 해결을 위하여, 본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드를 제공한다.

화학식 1

[0012] 

[0013] 또한 본 발명은 상기 진세노사이드를 포함하는 자가 면역 질환 또는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따른 신규 진세노사이드는 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 생산 저해 효과가 우수하여, 이들로 인해 유발되는 자가 면역 질환과 패혈증 등의 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 LPS로 자극한 골수유래 수지상세포의 인터루킨 12 (IL-12) 생산에 미치는 본 발명의 진세노사이드의 저해 효과를 측정한 실시예 2의 실험 결과 그래프이다.

도 2는 LPS로 자극한 골수유래 수지상세포의 인터루킨 12 (IL-12) 생산에 미치는 다른 공지의 진세노사이드의 저해 효과를 측정한 비교예 1의 실험 결과 그래프이다.

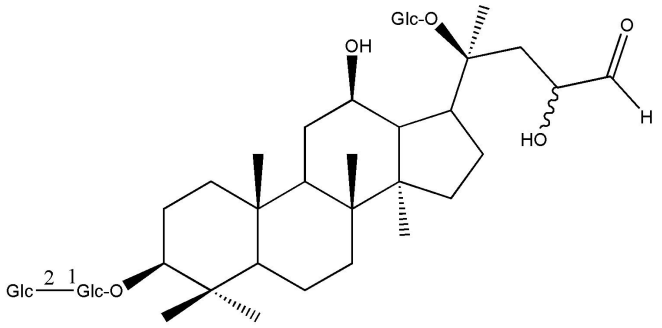
도 3는 LPS로 자극한 골수유래 수지상세포의 인터루킨-6 (IL-6) 생산에 미치는 본 발명의 진세노사이드의 저해 효과를 측정한 실시예 3의 실험 결과 그래프이다.

도 4은 LPS로 자극한 골수유래 수지상세포의 TNF-α 생산에 미치는 본 발명의 진세노사이드의 저해 효과를 측정한 실시예 4의 실험 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드를 제공한다.

[0017] [화학식 1]

[0018] 

[0019] 본 발명의 한 구체예에 따르면, 상기 진세노사이드는 인삼에서 추출하여 사용할 수 있다. 본 발명의 발명자들은, 인삼으로부터 상기 진세노사이드 계열의 신규 화합물을 추출하여 구조를 규명하였고, 이들이 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 생산 저해 효과가 있음을 확인하였다.

[0020] 상기 인삼이란 고려삼(*Panax ginseng*), 회기삼(*P. quiquefolius*), 전칠삼(*P. notoginseng*), 죽절삼(*P. japonicus*), 삼엽삼(*P. trifolium*), 히말라야삼(*P. pseudoginseng*), 베트남삼(*P. vietnamensis*) 또는 미국삼(*Panax quinquefolium*) 등을 의미하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 고려삼(*Panax ginseng*)을 사용할 수 있고, 특히 잎, 꽃 또는 뿌리 부분에서 추출하여 사용할 수 있다. 이외에도 상기 진세노사이드는 일반적인 화학적 합성 방법에 의해서 합성할 수도 있다.

[0021] 또한 본 발명은 인삼을 물, 알코올 또는 물과 알코올의 혼합용매로 추출한 후 감압 농축하여 인삼 추출물을 얻는 단계; 이에 극성 용매를 가하고 비극성 용매로 분획하여 극성 용매층을 분리하는 단계; 상기 극성 용매층으로 컬럼 크로마토그라피를 실시하는 단계를 포함하는 인삼으로부터 상기 진세노사이드를 추출하는 방법을 제공한다.

[0022] 상기 인삼 추출물을 얻는 단계에서 사용되는 알코올은 이에 한정되는 것은 아니지만 메탄올, 에탄올, 부탄올 또는 주정일 수 있으며, 바람직하게는 메탄올일 수 있다. 여기서 '주정'이란 전분질 원료 또는 당질 원료를 발효시킨 후 증류하여 만든 에탄올을 의미한다. 또한 상기 물과 알코올의 혼합용매는 이에 한정되는 것은 아니지만 물과 알코올은 임의 적량 비율대로 혼합하여 사용할 수 있다.

[0023] 상기 극성 용매층을 분리하는 단계에서 사용되는 극성 용매는 이에 한정되는 것은 아니지만 물, 탄소수 1 내지 4의 저급 알코올 및 이들의 혼합용매일 수 있으며, 바람직하게는 물일 수 있다.

[0024] 또한 상기 극성 용매층을 분리하는 단계에서 사용되는 비극성 용매는 이에 한정되는 것은 아니지만 아세톤, 에틸아세테이트, 에테르, 클로로포름, 이염화메탄, 펜탄, 핵산, 헵탄, 노난, 데칸, 벤젠, 톨루엔, 자이렌 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 핵산(*n*-Hexane) 또는 이염화메탄일 수 있다.

[0025] 상기 컬럼 크로마토그래피는 이에 한정되는 것은 아니지만 흡착제로서 실리카겔, 역상실리카겔, 세파덱스류, 다이아이온 레진류, 알루미나, 활성탄, 규산마그네슘, 탄산칼슘, 인산칼슘, 인산마그네슘, 마그네시아 또는 수산화칼륨 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 실리카겔을 사용할 수 있다.

[0026] 그러나 본 발명에 따른 진세노사이드를 제조하는 방법은 이에 제한되는 것은 아니며, 일반적인 화학적 합성 방법에 의해서 제조할 수 있음은 당업자에게 자명하다.

[0027] 또한 본 발명은 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물을 제공한다. 하기 실시예를 통하여 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 진세노사이드는 우수한 인터루킨-12 생산 저해 효과를 갖는다. 이러한 효과를 통해 자가 면역 질환을 예방 및 치료할 수 있으며, 구체적으로 다발성 경화증(MS, multiple sclerosis), 건선, 류마티스 관절염, 크론병(Chrohn's disease), 궤양성 대장염, 제 I 형 당뇨병(diabetes mellitus), 염증성 장질환, 또는 전신성 루프스 등의 자가 면역 질환의 예방 및 치료에 적용될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명에 따른 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물은 자가 면역 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물, 자가 면역 질환 치료제의 제조를 위한 진세노사이드의 용도, 그리고 치료상 유효량의 진세노사이드를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 자가 면역 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0029] 또한 본 발명은 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물을 제공한다. 하기 실시예를 통하여 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 진세노사이드는 패혈증 쇼크를 일으키는 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 의 생산 저해 효과가 우수하여, 패혈증 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물, 패혈증 치료제의 제조를 위한 진세노사이드의 용도, 그리고 치료상 유효량의 진세노사이드를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 치료 방법을 제공한다.

[0030] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환 또는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0031] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 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 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 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, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0032] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 자가 면역 질환 또는 패혈증의 예방 및 치료용 의약 조성물은 통상적인 방법에 따라 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 겔, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 제형화하여 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 의약 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

[0034] 상기 진세노사이드의 바람직한 투여량은 대상체의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 200 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 200 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0035] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0036] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물을 제공한다. 상기 식품 조성물은 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 생산 저해 효과가 있어, 특히 자가 면역 질환 및 패혈증의 예방 및 치료 효과를 나타낼 수 있는 건강기능식품 및 일반 식품의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

[0037] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물은, 전체 식품 조성물 100 중량부에 대하여 상기 진세노사이드를 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 식품 조성물은 유기산, 인산염, 항산화제, 유당 카제인, 덱스트린, 포도당, 설탕 및 솔비톨로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 유기산은 이에 제한되는 것은 아니지만 구연산, 후말산, 아디픽산, 젖산 또는 사과산일 수 있으며, 인산염은 이에 제한되는 것은 아니지만 인산나트륨, 인산칼륨, 산성피로인산염 또는 폴리인산염(중합인산염)일 수 있으며, 항산화제는 이에 제한되는 것은 아니지만 폴리페놀, 카테킨, 알파-토코페롤, 로즈마리 추출물, 감초 추출물, 키토산, 탄닌산 또는 피틴산 등의 천연 항산화제일 수 있다.

[0039] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물은 진세노사이드 이외에도 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, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한 본 발명의 일실시예에 따른 자가 면역 질환의 예방 및 치료용 식품 조성물은 천연 과일 주스, 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 이에 제한되는 것은 아니지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0 내지 약 20 중량부, 5 내지 20 중량부, 또는 5 내지 15중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0040] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 식품 조성물의 제형은 이에 제한되는 것은 아니지만 고형, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 액상 또는 음료 형태일 수 있다.

[0041] 또한 상기 식품 조성물은 이에 제한되는 것은 아니지만 과자류, 당류, 아이스크림 제품류, 유가공품, 식육제품, 어육제품, 두부류 또는 묵류, 식용유지류, 면류, 다류, 음료류, 특수영양식품, 건강보조식품, 조미식품, 얼음, 인삼제품류, 김치절임식품, 건포류, 과일, 야채, 과일 또는 야채의 건조제품, 절단제품, 과일쥬스, 야채쥬스, 이들의 혼합쥬스, 칩류, 면류, 축산가공식품, 수산가공식품, 유가공식품, 발효유식품, 두류식품, 곡류식품, 미생물발효식품, 제과제빵, 양념류, 육가공류, 산성음료수, 감초류, 허브류 등의 식품의 제조에 사용될 수 있다.

[0042] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 진세노사이드를 유효성분으로 포함하는 식품 조성물을 건강기능식품의 제조에 사용할 경우에는 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%, 또는 0.1 내지 10 중량%로 사용할 수 있으며, 음료의 제조에 사용할 경우에는 전체 음료 중량의 0.02 내지 10 중량%, 또는 0.3 내지 1 중량%로 사용할 수 있다.

[0043] 또한 본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드(ginsenoside)를 유효성분으로 포함하는 화장료 조성물을 제공한다.

[0044] 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드(ginsenoside)는 하기 실시예를 통하여 알 수 있듯이, 인터루킨-12 (Interleukin-12), 인터루킨-6 (Interleukin-6) 및 TNF(Tumor Necrosis Factor)-α 생산 저해 효과가 우수하여, 아토피성 피부염 등과 같은 피부 염증 반응을 예방 및 치료하기 위한 화장료 조성물로 사용될 수 있다.

[0045] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 화장료 조성물은 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드와 더불어 화장품에 통상 사용되는 첨가제, 예를 들어, 비타민, 계면활성제, 유화제, 향료, 색소, 안정제, 방부제, 항산화제, 자외선 차단제, pH 조정제 및 킬레이트제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0046] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화장료 조성물이 사용되는 화장품은 그 제형에 있어서 이에 한정되는 것은 아니지만 예를 들어 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 젤, 에센스, 립스틱, 메이크업 베이스, 파운데이션, 로션, 연고, 겔, 크림, 클렌징, 세안제, 비누, 샴푸, 린스, 트리트먼트 및 미용액일 수 있다. 이러한 화장품은 수성 비타민, 유성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스핑고 지질 등의 통상의 성분들을 포함할 수 있으며, 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

[0047] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 진세노사이드 성분의 함량은 이에 한정되는 것은 아니지만 화장료 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 20 중량 %, 0.001 내지 5 중량 %, 또는 0.001 내지 1 중량 % 일 수 있다.

[0048] <실시예>

[0049] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0050] **<실시예 1> 진세노사이드의 제조**

[0051] 건조된 고려삼(*Panax ginseng*)의 꽃봉오리 1.2 kg을 메탄올(3L*3, 50℃)로 추출한 후 감압 농축하였다. 추출물(204 g)에 물(H_2O) 2.5 L를 가한 후, *n*-핵산(n-Hexane)과 CH_2Cl_2(각각 2.5 L*3)로 차례로 분획하였다. *n*-핵산 및 CH_2Cl_2분획물의 양은 각각 29.4 g, 15.2 g이었고, 물층의 분획물을 대상으로 Diaion HP-20 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 네 개의 분획(Fr. 1.1, 10.8 g; Fr. 1.2, 30.4 g; Fr. 1.3, 29.0 g; Fr. 1.4, 20.0 g)을 얻었다 (이동상: 메탄올과 물의 혼합물; 25, 50, 75, 100% 메탄올; v/v). 그 후 네 번째 분획(Fr. 1.4)을 대상으로 CH_2Cl_2: 메탄올(20:1→1:1)을 이동상으로 하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 열한개의 분획을 얻은 후, 열한번째 분획 260 mg을 대상으로 메탄올과 물 9:5 비율 혼합물을 이동상으로 하여 역상 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 본 발명의 화합물인 진세노사이드(floralginsenoside Kc) 5.8 mg을 얻었다.

[0052] 하기의 데이터와 표 1 내지 표3은 본 발명의 진세노사이드의 ^{13}C NMR(Pyridine-d_5, 125 MHz) 및 ^{1}H NMR (Pyridine-d_5, 500 MHz)결과를 보여준다.

[0053] **화학식 1의 진세노사이드**

[0054] 무정형의 백색분말; $[\alpha]_D^{20}$ + 11 (*c* 0.10, MeOH); IR (KBr) ν_{max} 3452, 2918, 1743, 1262 및 1058 cm^{-1}; ^{1}H 및 ^{13}C NMR 결과는 표 1 내지 표 3 에 있다; ESI-MS(negative-ion mode) *m/z* 917 $[M - H_2O - H]^-$, 755 $[M - H_2O - C_6H_{10}O_5 - H]^-$; HRESITOFMS(negative-ion mode) *m/z* 917.4734 $[(M - H_2O) - H]^-$ (calcd for $C_{45}H_{73}O_{19}$, 917.4746).

표 1

[0055] **진세노사이드의 ^{13}C NMR 데이터**

위치	측정값
1	39.6
2	27.1
3	89.4
4	40.1
5	56.8
6	18.9
7	35.5
8	40.5
9	50.6
10	37.3
11	31.2
12	70.5
13	50.1
14	50.6
15	31.2
16	27.2
17	51.9

18	16.4
19	16.7
20	84.0
21	23.0
22	40.1
23	60.7
24	203.5
25	
26	
27	
28	28.5
29	17.0
30	17.8
Glc-1'	105.5
Glc-2'	83.0
Glc-3'	78.4
Glc-4'	72.1
Glc-5'	78.8
Glc-6'	63.3
Glc-1''	106.5
Glc-2''	77.6
Glc-3''	79.8
Glc-4''	72.1
Glc-5''	78.5
Glc-6''	63.2
Glc-1'''	98.5
Glc-2'''	75.4
Glc-3'''	78.4
Glc-4'''	72.1
Glc-5'''	78.6
Glc-6'''	63.2

표 2

[0056] 진세노사이드 아글리콘(aglycon) 부분의 ^{1}H NMR 데이터

위치	측정값
1	0.75m
	1.51m
2	1.83m
	2.21m
3	3.28 dd (4.5, 11.5)
4	
5	0.67m
6	1.36m
	1.50m
7	1.21m
	1.45m
8	
9	1.36m
10	

11	1.42m
	1.92m
12	4.15m
13	2.00m
14	
15	1.02m
	1.56m
16	1.83m
	2.20m
17	2.61m
18	0.96s
19	0.84s
20	
21	1.53s
22	2.73m
	2.96m
23	4.07 dd (7.0, 14.0)
24	9.81br s
25	
26	
27	
28	1.30s
29	1.13s
30	0.95s

표 3

[0057] 진세노사이드 당(sugar) 부분의 ^{1}H NMR 데이터

위치	측정값
Glc-1'	4.94d(7.5)
Glc-2'	4.24m
Glc-3'	4.25m
Glc-4'	4.15m
Glc-5'	3.94m
Glc-6'	4.34m
	4.58br d (11.0)
Glc-1''	5.39d (8.0)
Glc-2''	4.12m
Glc-3''	4.30m
Glc-4''	4.33m
Glc-5''	3.94m
Glc-6''	4.36m
	4.50m
Glc-1'''	5.16d (8.0)
Glc-2'''	4.02m
Glc-3'''	4.27m
Glc-4'''	4.22m
Glc-5'''	3.97m
Glc-6'''	4.33m
	4.50m

[0058] 상기 데이터를 통해, 본 발명의 진세노사이드가 3-*O*-[*β*-Dglucopyranosyl-(1→2)-*β*-D-glucopyranosyl]-20-*O*-*β*-D-glucopyranosyl-3*β*,12*β*,20*β*,23*ξ*-tetrahydroxy-25,26,27-trinordammar-24-al 이며, 화학식 1의 구조로 나타낼 수 있음을 알 수 있었고, 이를 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) Kc 로 명명하였다.

[0059] **<실시예 2> 인터루킨-12 생산 저해 활성 평가**

[0060] 시험에 사용한 진세노사이드 화합물은 DMSO에 녹여서 사용하였다. 골수유래 수지상 세포는 야생형 C57BL/6 마우스 (Taconic Farm, Inc)로부터 회수하여 사용하였다.

[0061] 마우스의 정강이뼈(tibia)와 대퇴골(femur)로부터 DMEM (Invitrogen) 배지로 분사하여 골수를 회수한 후, 골수세포를 GM-CSF를 포함하는 3% J558L 림프잡종세포종 세포배양 상청액(hybridoma cell culture supernatant)이 함유된 RPMI 1640 medium (10% heat-inactivated FBS, 50 μM의 2-ME, 및 2 mM의 글루타민)에 세포배양을 실시하였다. GM-CSF 가 포함된 위 배양배지로 이틀에 한 번씩 배지를 교환하였다. 6일 후 비부착세포와 느슨하게 부착된(loosely adherent) 수지상세포를 회수하여 RPMI 1640 (5% FBS)에 현탁하였다. 수지상세포(DCs)를 48-well plates에 1×10^5 cells/mL로 분주한 후 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 진세노사이드를 5 에서 50 μM 농도로 1 시간 전처리한 후 *Salmonella minnesota* 유래 LPS(Alexis, 10 ng/mL)를 추가 처리하였다. 18시간 후에 세포배양 상청액을 회수하여 마우스 인터루킨-12 중 IL-12B(p40)의 양을 ELISA (BD PharMingen)법으로 측정하였다. 모든 실험은 3번 반복실험하였고 데이터는 3번 반복실험으로부터 얻어진 측정값의 평균 ± 표준편차(standard deviation)로 나타내었다.

[0062] 결과를 도 1에 나타내었다. 0.1% DMSO로 처리한 수지상세포의 IL-12B(p40) 생산량을 100%로 표시하였다.

[0063] 도 1을 참조하면, 본 발명의 진세노사이드가 LPS 로 자극한 수지상세포의 IL-12 생산을 상당한 수준으로 저해하는 효과를 가짐을 알 수 있다(IC_{50} = 16.3).

[0064] **<비교예 1> 인터루킨-12 생산 저해 활성 평가**

[0065] 비교예 1에서는 본 발명의 진세노사이드를 사용하지 않고, 공지의 화합물인 20 μM의 진세노사이드(ginsenoside) Rg1, 진세노사이드(ginsenoside) Km, 진세노사이드(ginsenoside) Ⅱ, 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) Kd 및 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) Ke를 사용하였다. 그 외에는 실시예 1과 동일하게 실험하였다.

[0066] 비교예의 결과를 도 2에 나타내었다. 0.1% DMSO로 처리한 수지상세포의 IL-12B(p40) 생산량을 100%로 표시하였다.

[0067] 도2를 참조하면, 20 μM 의 공지의 화합물인 진세노사이드(ginsenoside) Rg1, 진세노사이드(ginsenoside) Km, 진세노사이드(ginsenoside) Ⅱ, 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) Kd 및 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) Ke는 LPS로 자극한 수지상세포의 IL-12 생산을 저해하지 못하는 것을 알 수 있었다.

[0068] **<실시예 3> 인터루킨-6 생산 저해 활성 평가**

[0069] 실시예 3에서는 IL-12B(p40)를 대상으로 하지 않고, 인터루킨-6을 대상으로 ELISA(BD PharMingen)법을 수행한 것 외에는 실시예 2와 동일하게 실험하였다. 또한 본 발명의 진세노사이드 외에 공지의 화합물인 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) J를 대상으로 비교 실험을 수행하였다.

[0070] 결과를 도 3에 나타내었다. 0.1% DMSO로 처리한 수지상세포의 인터루킨-6 생산량을 100%로 표시하였다.

[0071] 도 3을 참조하면, 본 발명의 진세노사이드가 LPS 로 자극한 수지상세포의 IL-6 생산을 상당한 수준으로 저해하는 효과를 가짐을 알 수 있다.

[0072] **<실시예 4> TNF-α 생산 저해 활성 평가**

[0073] 실시예 4에서는 IL-12B(p40)를 대상으로 하지 않고, TNF-α 을 대상으로 ELISA(BD PharMingen)법을 수행한 것 외에는 실시예 2와 동일하게 실험하였다. 또한 본 발명의 진세노사이드 외에 공지의 화합물인 플로랄진세노사이드(floralginsenoside) J를 대상으로 비교 실험을 수행하였다.

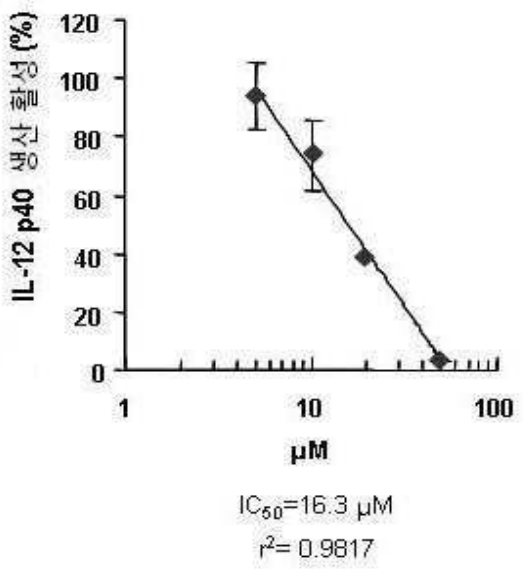
[0074] 결과를 도4에 나타내었다. 0.1% DMSO로 처리한 수지상세포의 TNF-α 생산량을 100%로 표시하였다.

[0075] 도 4를 참조하면, 본 발명의 진세노사이드가 LPS 로 자극한 수지상세포의 TNF-α 생산을 상당한 수준으로 저해하는 효과를 가짐을 알 수 있다.

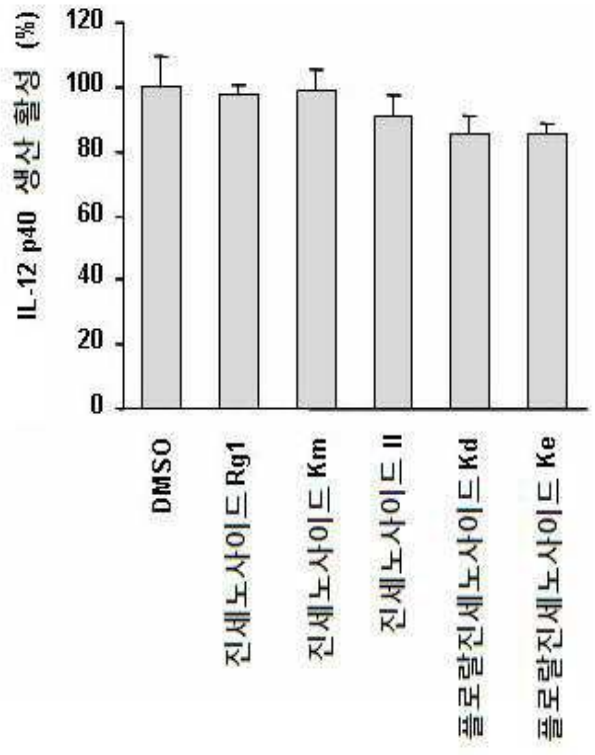
[0076] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

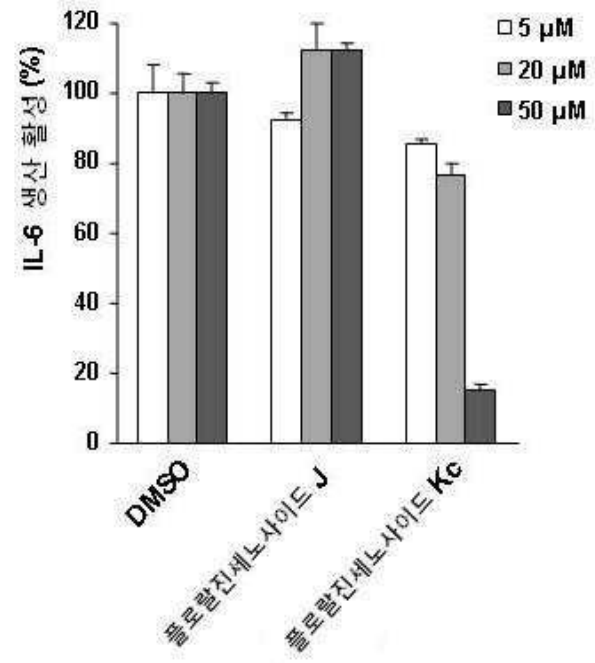
도면1



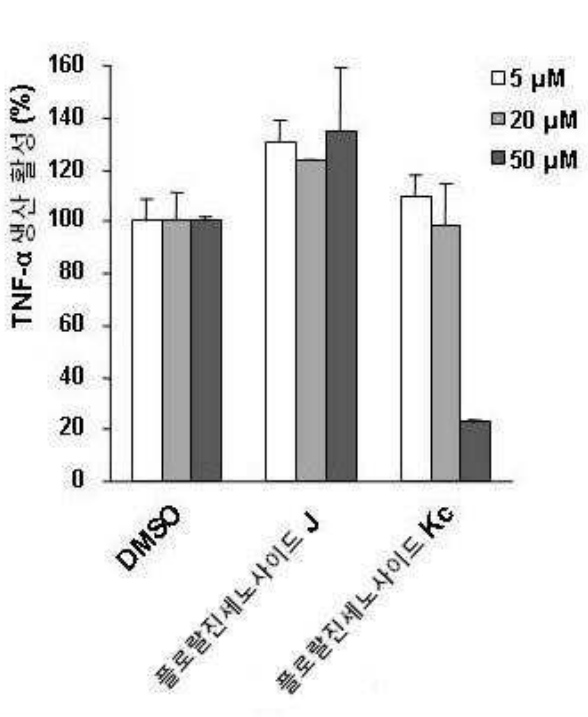
도면2


IL-12 p40 생산 활성 (%)
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
진세노사이드 Rg1
진세노사이드 Km
진세노사이드 II
플로랄진세노사이드 Kd
플로랄진세노사이드 Ke

도면3


IL-6 생산 활성 (%)
120
100
80
60
40
20
0
5 μM
20 μM
50 μM
DMSO
플로랄진세노사이드 J
플로랄진세노사이드 Kc

도면4


TNF-α 생산 활성 (%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
5 μM
20 μM
50 μM
DMSO
폴로랄진세노사이드 J
폴로랄진세노사이드 Kc