

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0076775

(43) 공개일자 2006년07월04일

(21) 출원번호 10-2006-7005330

(22) 출원일자 2006년03월16일

번역문 제출일자 2006년03월16일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/014024

(87) 국제공개번호 WO 2005/027893

국제출원일자 2004년09월17일

국제공개일자 2005년03월31일

(30) 우선권주장 JP-P-2003-00328704 2003년09월19일 일본(JP)

(71) 출원인 오즈카 세이야쿠 가부시카가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다즈카사쵸 2-9

(72) 발명자 이가라시 사치요
일본 시가 5200054 오즈시 오사카 1초메 8-1-704
다나카 히데오
일본 교토 6068116 교토시 사쿄쿠 이치조지 미야노히가시초 8-8
다카스 오사무
일본 효고 6728070 히메지시 가모히가시 시카마쿠 743-20
시노하라 시게오
일본 교토 6068275 교토시 사쿄쿠 기타시라카와 가미벳토초 21-4
다나카 마사히코
일본 시가 5200246 오즈시 오기노사토 1-6-10
야고 미사토
일본 교토 6078011 교토시 야마시나쿠 안슈 미나미야시키토초25-1-302

(74) 대리인 특허법인 신성

심사청구 : 없음

(54) 인간 β-디펜신 분비 촉진제

요약

본 발명은, 외용제, 내용제, 식품 등의 각종 형태로 사용이 가능하고, 인간 β-디펜신의 분비를 촉진할 수 있는 인간 β-디펜신 분비 촉진제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

유기산에는, 인간 β-디펜신, 특히 인간 β-디펜신-2의 분비를 촉진하는 작용이 있고, 상기 유기산을 인간 β-디펜신 분비 촉진제의 유효성분으로서 사용한다. 또한, 해당 인간 β-디펜신 분비 촉진제를 외용제, 내용제, 또는 식품에 배합함으로써 이들에 인간 β-디펜신 분비 촉진 작용을 발휘할 수 있다.

대표도

도 2

색인어

디펜신, β -디펜신, 인간 β -디펜신-2, 인간 β -디펜신 분비 촉진제, 유기산

명세서

기술분야

본 발명은, β -디펜신(β -defensin) 분비를 촉진할 수 있는 β -디펜신 분비 촉진제(β -defensin secretion promoter)에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, β -디펜신의 분비를 촉진하는 방법에 관한다.

배경기술

식물, 곤충, 양서류, 포유류 등에 있어서, 태어날 때부터 가지고 있는 생체방어 메커니즘(biophylaxis mechanism)으로서 생체 내의 항균물질(antimicrobials)(항균 펩티드, antibacterial peptides)의 존재가 이전부터 알려져 왔다. 이들은 자연 면역이라 불리며, 국소적인 감염 방어를 담당하고 있다. 인간에 있어서의 항균 펩티드의 하나로 알려져 있는 디펜신(defensin)은, 세균(bacteria), 진균(fungi), 원생동물(protozoa), 바이러스(viruses) 등에 대하여 항균 활성을 가지고 있어, 생체 내의 여러가지 생체 방어 메커니즘에 관여하고 있다는 것이 알려져 있다.

피부, 폐, 기관, 신장, 생식기 등의 점막 상피에서 발현되는 디펜신으로서, β -디펜신이 알려져 있다. 현재, 인간 β -디펜신으로는 6종류의 것(인간 β -디펜신-1, 인간 β -디펜신-2, 인간 β -디펜신-3, 인간 β -디펜신-4, 인간 β -디펜신-5 및 인간 β -디펜신-6)이 단리되어 있고(isolated), 그 구조가 결정되어 있다. 특히, 인간 β -디펜신-2에 대해서는, 피부, 폐, 기관 및 구강 점막에서 특히 강하게 발현되거나, 세균 감염이나 염증성 사이토카인(cytokine) 자극으로 발현이 유도되거나 하는 등의 특징이 있음이 밝혀져 있고(토미타 테쯔지(富田哲治) 등, 「생체 방어 메커니즘으로서의 디펜신」, 일본노년의학회 잡지, 2001년, 제38권, 제4호, 제440-443페이지 참조), 폐렴 등의 기관 감염증이나 염증과 밀접한 관계가 있음이 시사되어 있다.

또한, 최근에 β -디펜신은, 국소 감염 방어뿐만 아니라, 수상 세포(dendritic cells), T 림프구(lymphocytes), 단핵 세포(monocytes) 등의 세포를 주화성 이동(chemotactic migration) 시킴으로써 후천성 면역(acquired immunity)에도 관여하고 있는 것도 보고되어 있다(Yang, D., Chertov, O., Bykovskaia, S.N. et al., " β -Defensins : linking innate and Adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6", Science, 1999, vol.286, p.525 ; Territo, M.C., Ganz, T., Selsted, M.E. et al., "Monocyto-chemotactic activity of defensins from human neutrophils", J. Clin. Invest., 1989, vol.84, p.2017 ; Lillard, J.W., Jr., Boyaka, P.N., Chertov O. et al., "Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1999, vol.96, p.651 ; 나가오카 이사오(長岡功) 등, 「Defensin의 감염 방어와 면역응답에 있어서의 역할」, 임상면역, 2000년, 제33권, 제577페이지 참조).

지금까지, 염증성 사이토카인이나 지질 다당류(lipopolysaccharide)에는 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 작용이 있다는 것이 알려져 왔다. 그러나, 인간 β -디펜신의 생산·분비 메커니즘에 대한 해명은 아직 충분하지 않고, 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 상기 물질 이외의 수단에 대해서는 알려져 있지 않다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은, 인간 β -디펜신 분비를 촉진할 수 있는 β -디펜신 분비 촉진제를 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은, 외용제, 내용제, 식품 등의 각종 형태로 사용할 수 있는 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

또한, 본 발명은, 인간 β -디펜신의 분비를 효율적으로 촉진하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 검토한 결과, 유기산에는 인간 β -디펜신 분비를 촉진하는 작용이 있는 것을 찾아냈다. 본 발명은, 이러한 발견에 의거하여 더욱 광범위한 연구를 수행하여 개발된 것이다.

즉, 본 발명은 하기에 열거하는 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 제공한다:

항 1. 유기산을 유효성분으로 하는 것을 특징으로 하는 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

항 2. 유기산이, 푸마르산(fumaric acid), 말산(malic acid), 시트르산(citric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 락트산(lactic acid), 아세트산(acetic acid), 아디프산(adipic acid), 타르타르산(tartaric acid), 신남산(cinnamic acid), 글루탐산(glutamic acid) 및 숙신산(succinic acid)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항 1에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

항 3. 유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산 및 타르타르산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항 1에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

항 4. 분비 촉진 대상이 되는 인간 β -디펜신이 인간 β -디펜신-2인, 항 1에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

항 5. 입술부(labial region) 또는 구강 내에서 사용되는 것인, 항 1에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

항 6. 항 1 내지 4 중 어느 하나에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용(外用) 조성물.

항 7. 항 1 내지 4 중 어느 하나에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 내용(內用) 조성물.

항 8. 항 1 내지 4 중 어느 하나에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품.

또한 본 발명은, 하기에 열거하는 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법을 제공한다:

항 9. 유효량의 유기산을 투여 또는 섭취시키는 것을 특징으로 하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 10. 유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산, 아스코르브산, 락트산, 아세트산, 아디프산, 타르타르산, 신남산, 글루탐산 및 숙신산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 11. 유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산 및 타르타르산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 12. 분비 촉진 대상이 되는 인간 β -디펜신이 인간 β -디펜신-2인, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 13. 입술부 또는 구강 내에서 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 14. 유기산으로서 항 1 내지 5 중 어느 하나에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 사용하는, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 15. 유기산으로서 항 6에 기재된 외용 조성물을 사용하는, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 16. 유기산으로서 항 7에 기재된 내용 조성물을 사용하는, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

항 17. 유기산으로서 항 8에 기재된 식품을 사용하는, 항 9에 기재된 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

또한, 본 발명은 하기 태양으로 유기산을 사용한다:

항 18. 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 제조를 위한 사용.

항 19. 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진용 내용 조성물의 제조를 위한 사용.

항 20. 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품의 제조를 위한 사용.

항 21. 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물의 제조를 위한 사용.

항 22. 유기산의 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하기 위한 사용.

발명을 실시하기 위한 형태

(1) 인간 β -디펜신 분비 촉진제

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제에 있어서, 분비 촉진 대상이 되는 인간 β -디펜신에는, 인간 β -디펜신-1, 인간 β -디펜신-2, 인간 β -디펜신-3, 인간 β -디펜신-4, 인간 β -디펜신-5 및 인간 β -디펜신-6이 모두 포함된다. 이들 중에서도, 인간 β -디펜신-2는 보다 효과적으로 분비를 촉진하기 위한 최적의 분비 촉진 대상이다.

본 발명의 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분은 유기산이다. 본 발명에 사용되는 유기산으로는, 약학적으로, 화장용으로 (cosmetically) 또는 식품 위생상(food-hygienically) 허용되는 것이라면 특별히 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 사용되는 유기산의 예로서, 포름산(formic acid), 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 부티르산(butyric acid), 발레르산(valeric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 카프르산(caprin acid), 라우린산(lauric acid), 미리스트산(myristic acid), 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid), 아크릴산(acrylic acid), 프로피오닐산(propionyl acid), 신남산(cinnamic acid), 카페인산(caffeic acid)과 같은 모노카르복시산(monocarboxylic acids); 옥살산(oxalic acid), 말론산(malonic acid), 숙신산(succinic acid), 글루타르산(glutaric acid), 아디프산(adipic acid), 피메린산(pimelic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레인산(maleic acid), 프탈산(phthalic acid), 이소프탈산(isophthalic acid), 테레프탈산(terephthalic acid)과 같은 디카르복시산(dicarboxylic acids); 글루탐산(glutamic acid), 아스파르트산(aspartic acid)과 같은 아미노산(amino acids); 글리콜산(glycolic acid), 말산(malic acid), 타르타르산(tartaric acid), 이소타르타르산(isotartaric acid), 시트르산(citric acid), 이소시트르산(isocitric acid), 락트산(lactic acid), 하이드록시아크릴산(hydroxyacrylic acid), a-옥시부티르산(a-oxybutyric acid), 글리세르산(glyceric acid), 타르트론산(tartronic acid), 살리실산(salicylic acid), 갈산(gallic acid), 트로프산(tropic acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 글루콘산(gluconic acid)과 같은 하이드록시산(hydroxy acids); 엽산(folic acid); 판토텐산(pantothenic acid); 니코틴산(nicotinic acid); 및 기타 당 유도체 등의 유기산을 예시할 수 있다. 이들 중에서, 푸마르산, 말산, 시트르산, 아스코르브산, 락트산, 아세트산, 아디프산, 타르타르산, 신남산, 글루탐산 및 숙신산이 바람직하며, 푸마르산, 말산, 시트르산 및 타르타르산이 더욱 바람직하다. 이들 유기산은, 1종류를 단독으로 사용해도 좋고, 또 2종류 이상을 임의로 조합하여 사용해도 좋다. 또한, 본 발명에서는 유효성분으로서, 상기 유기산 대신에, 또는 상기 유기산과 조합하여, 약학적, 화장용 또는 식품 위생상 허용되는 상기 유기산의 염을 사용할 수도 있다.

또한, 상기 유기산은 반드시 정제된 것이 아니어도 좋고, 상기 유기산을 하나의 성분으로 함유하는 것이면 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분으로서 사용할 수 있다.

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 상기 유효성분으로 이루어진 것이어도 되고, 상기 유효성분에 부가하여 상기 유효성분 이외에 식품 위생상, 약학적 또는 화장용으로 허용되는 기제, 담체 또는 첨가물 등의 다른 성분을 함유하는 것이어도 된다.

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 적용 대상에 대해서는, 특히 제한되지 않고, 생체내의 어느 부위나 조직이어도 된다. 보다 우수한 인간 β -디펜신 분비 촉진이라는 관점에서, 비강내(nasal cavity), 항문부(anal region), 기도내(inside the respiratory tract), 입술부(labial region), 구강내, 인두(the pharynx), 눈, 생식기(the genitals), 피부, 소화기내 등이 바람직한 적용 대상이며, 특히 이들의 점막이행 부위(mucocutaneous junction) 및 점막 상피(mucosal epithelium)가 적합한 적용 대상이다. 그 중에서도, 입술부 및 구강 내에 있어서의 인간 β -디펜신 분비 촉진 작용은 특히 뛰어나서, 입술부 및 구강내는 본 발명인 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 가장 적합한 적용 대상이다.

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 식품, 내용 의약품, 내용 의약 부외품 등에 배합하여, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품이나 내용 조성물로서 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 외용 의약품, 외용 의약 부외품, 화장품, 외용품(반창고) 등에 배합하여, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물로 사용할 수도 있다.

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물을 조제하기 위해서는, 상기 유효성분에 부가하여 약학적 또는 화장용으로 허용되는 기재나 담체를 배합하여 원하는 형태로 조제하면 된다. 또한, 해당 외용 조성물에는, 본 발명의 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서, 각종 계면활성제, 색소(염료, 안료), 향료, 방부제, 살균제(항균제), 증점제, 산화방지제, 금속봉쇄제(sequestering agent), 청량화제(refreshing agent), 방취제(deodorant), pH 조정제 등의 각종 첨가제를 배합해도 좋다. 또한, 필요에 따라, 보습제(humectant), 자외선 흡수제(ultraviolet absorber), 자외선 차단제(ultraviolet distraction agent), 비타민류, 식물 추출물, 피부 수렴제(astringent), 항염증제(소염제, antiphlogistic agent), 미백제, 세포 부활제(cell activator), 혈관 확장제(vasodilator), 혈행 촉진제(circulation accelerator), 피부기능 향진제(skin hyperergasia agent), 항알레르기제(antiallergic agent), 항히스타민제, 항생물질(antibiotic) 등의 외용제에 배합되는 공지의 약효성분을 배합할 수도 있다.

상기 외용 조성물은, 피부나 점막에 적용가능한 한, 그 형상에 대해서는 특별히 제한되는 것은 아니다. 하나의 예로서, 액상, 유액상, 분말상, 현탁액상(suspension), 크림상(cream), 연고상(ointment), 무스상(mousse), 젤상, 젤리상, 페이스트상, 젤상, 스틱상, 에어로졸상, 스프레이상, 도포제(liniment), 팩제, 첨부제 등의 형상을 들 수 있다. 또한, 상기 외용 조성물의 형상은 투여 대상 부위에 따라 적절하게 설정하면 된다.

또한, 상기 외용 조성물은, 인간 β -디펜신의 분비 촉진 작용을 발휘하는 한, 인간 β -디펜신의 분비 촉진 작용 이외의 작용을 하는 외용 조성물, 구체적으로는, 상처 치료제(wound-healing agent), 침상 목욕제(bed-bath agent), 세정제(cleaning agent)(예를 들면, 세안, 클렌징, 바디 샴푸 등), 기초 화장품(예를 들면, 유액, 크림, 로션, 오일 및 팩 등), 치약(dentifrice), 구강 세정제(mouthwash), 구강 탈취제(mouth deodorant), 구강 패치(intraoral patch) 등 형태의 외용 조성물이라도 된다. 특히, 구강 내에 적용되어 인간 β -디펜신의 분비 촉진 작용을 발휘한다는 관점에서, 구강 패치, 치약, 구강 세정제 또는 구강 탈취제 형태인 것이 바람직하다.

또한, 상기 외용 조성물은, 관장 제제, 점안제, 점비제 등의 형태여도 된다.

또한, 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분으로서 증산성 유기산(volatile organic acid)을 사용할 경우에는, 유효성분을 휘산(증발)시켜서 이것을 흡인함으로써, 비강내, 구강내 또는 기관지 내에 적용할 수도 있다. 이러한 형태로 사용하는 방법으로는, 예를 들면 유효성분을 함유하는 수용액을 가열 등을 하여, 수득된 증기를 흡인하는 방법을 들 수 있다. 이렇게 유효성분을 증발시켜서 사용하는 형태로서, 상기 외용 조성물을 조제해도 좋다. 이러한 형태로 조제하는 경우, 상기 외용 조성물은, 필요에 따라 방향 성분을 함유함으로써 방향제로 사용할 수 있는 것이어도 좋다. 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분으로 사용되는 증산성 유기산으로는, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 포름산, 부티르산, 발레르산 등을 들 수 있다.

상기 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물 중의 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 배합 비율에 대해서는, 상기 조성물의 형태, 유효성분의 종류, 대상자의 연령이나 성별, 기대되는 효과 등에 따라 적절하게 설정할 수 있다. 하나의 예로서, 상기 외용 조성물의 총중량에 대한 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분 총량은 0.001 중량% 이상, 바람직하게는 0.005~99 중량%, 더 바람직하게는 0.01~99 중량%의 비율을 들 수 있다.

본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 피부나 점막에 적용됨으로써 β -디펜신 분비 촉진 작용을 발휘할 수 있다. 해당 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 적용하는 양 및 회수에 대해서는, 유효성분의 종류나 농도, 사용자의 연령이나 성별, 적용 형태, 기대되는 정도 등에 따라 적절하게 설정된다. 예를 들면, 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분 0.1 mg 이상, 바람직하게는 0.5~10000 mg을 하루에 1~10회 정도 피부나 점막에 적용하면 좋다.

또한, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품을 제조함에 있어서는, 일반적인 식품의 제조에 있어서 상기 유효성분을 1성분으로서 식품(음료를 포함함)에 배합하면 좋다. 또한, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품은, 식품 위생상 허용되는 각종 식품 첨가물을 적절히 포함하는 것도 가능하다.

상기 식품으로는, 예를 들면 특정 보건용 식품, 영양보조 식품, 환자용 식품 등을 들 수 있다. 더 구체적으로는, 음료(탄산 음료, 청량 음료, 우유 음료, 알코올음료, 과즙 음료, 차류, 영양 음료 등), 분말 음료(분말 주스, 분말 스프 등), 과자류(껌(gum), 캔디, 쿠키, 점착성(gummy) 캔디, 쌀과자(rice crackers), 비스킷, 젤리, 카라멜, 스위트 타트(Sweet-tart), 식용 시트(edible sheets), 식용 필름, 트로키제(Troches) 등), 구강 탈취제(껌(gum), 잇, 점착성 캔디, 식용 시트, 식용 시트, 트로키 등), 유제품(치즈, 요구르트 등), 빵, 국수류, 시리얼, 조미료(소스, 드레싱 등) 등을 예시할 수 있다. 구강 내의 인간 β -디펜신 분비 촉진이라는 관점에서, 이들 중에서 바람직한 것으로는 껌(gum), 점착성 캔디, 스위트 타트, 캔디, 식용 시트 및 식용 필름을 들 수 있다.

상기 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품에서, 배합되는 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 비율에 대해서는, 유효성분의 종류, 대상자의 연령, 성별, 기대되는 효과 등에 따라 적절하게 설정할 수 있다. 하나의 예로서, 상기 식품의 총중량에 대한 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분 총량은 0.01 중량% 이상, 바람직하게는 0.02~100 중량%、더 바람직하게는 0.05~100 중량%의 비율을 들 수 있다.

상기 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품의 1일 섭취량에 대해서는, 유효성분의 종류나 농도, 사용자의 연령이나 성별, 식품의 형상, 기대되는 효과의 정도 등에 따라, 인간 β -디펜신의 분비 촉진에 필요한 유효량을 적절하게 설정하면 된다. 예를 들면, 상기 식품의 1일 섭취량은 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분이 0.1 mg 이상, 바람직하게는 0.5~10000 mg이 되는 양이 예시된다.

또한, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는 인간 β -디펜신 분비 촉진용 내용 의약품 조성물 또는 내용 의약품 부외품 조성물을 조제하기 위해서는, 상기 유효성분에 부가하여 약학적으로 허용되는 기재나 담체를 배합하여 원하는 형태로 조제하면 된다. 또한, 필요에 따라, 결합제, 붕괴제(disintegrator), 윤활제, 습윤제, 완충제, 방부제(preservative), 향료 등의 약학적으로 허용되는 첨가제를 임의로 배합해도 좋다.

상기 내용 의약품 조성물 또는 내용 의약품 부외품 조성물의 형태는 특별히 제한되는 것은 아니지만, 접막상, 특히 구강 내에서 용해가능한 것이 바람직하다. 하나의 예로서, 필름제, 트로키, 씹어먹는 정제(chewable tablet), 분말(pulvis), 정제, 과립제, 캡슐제, 시럽제 등을 들 수 있다. 이들 중에서, 구강 내에서 용해가능하다는 관점에서, 필름제, 트로키 및 씹어먹는 정제가 바람직하다.

상기 내용 의약품 조성물 또는 내용 의약품 부외품 조성물 중의 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 배합 비율은, 유효성분의 종류, 조성물의 형태, 대상자의 연령이나 성별, 기대되는 효과 등에 따라 적절하게 설정할 수 있다. 하나의 예로서, 상기 내용 의약품 조성물 또는 내용 의약품 부외품 조성물의 총중량에 대한 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분 총량이 0.01 중량% 이상, 바람직하게는 0.02~99 중량%、더 바람직하게는 0.05~99 중량%의 비율을 들 수 있다.

상기 내용 의약품 조성물 또는 내용 의약품 부외품 조성물의 1일 투여량은, 유효성분의 종류나 농도, 사용자의 연령이나 성별, 조성물의 형상, 투여방법, 기대되는 정도 등에 따라 다르기 때문에 일률적으로 규정할 수는 없지만, 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 유효량이면 된다. 예를 들면, 1회 투여량으로서 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 유효성분이 0.1 mg 이상, 바람직하게는 0.5~10000 mg이 되는 양을 하루에 1~10회 정도 투여하면 좋다.

전술한 바와 같이, 유기산에는 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 작용이 있다. 따라서, 본 발명은 또한 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 제조를 위한 사용을 제공한다. 게다가, 본 발명은 유기산의 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물이나 내용 조성물의 제조를 위한 사용을 제공한다.

(2) 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법

전술한 바와 같이, 유기산은 인간 β -디펜신의 분비를 효과적으로 촉진할 수 있다. 따라서, 본 발명은 유기산을 이용하여 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 방법을 제공한다.

본 발명의 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법은, 인간 β -디펜신의 분비 촉진을 목적으로 하는 신체부위에 대하여, 유기산을 외용 형태로 투여함으로써 실시할 수 있다. 또한, 본 발명의 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법은, 유기산을 내용 형태로 투여하거나 섭취시킴으로써 실시할 수도 있다. 본 발명의 방법은, 바람직하게는 상기 (1)의 인간 β -디펜신 분비 촉진제, 특히 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물, 내용 조성물 또는 식품을 사용함으로써 실시된다.

본 발명의 방법에 있어서, 분비 촉진되는 인간 β -디펜신, 사용하는 유기산, 상기 유기산의 투여량이나 투여 회수, 분비 촉진 대상이 되는 신체부위(또는 조직) 등에 대해서는 상기 (1)에 기재된 것과 같다.

유기산을 사용함으로써, 인간 β -디펜신의 분비를 효과적으로 촉진할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 유기산의 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하기 위한 사용을 제공한다.

(3) 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법-2

또한, 본 발명자들은 구강내 환경을 일시적으로 산성으로 함으로써 구강 내의 인간 β -디펜신의 분비가 촉진되는 것을 발견하였다. 이러한 발견에 의거하여 본 발명은, 또한 구강 내의 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는 방법을 제공한다. 이러한 방법에 의해 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하기 위해서는, 구강내 환경을 일시적으로 산성, 구체적으로는 구강 내의 pH를 7 이하, 바람직하게는 6.2 이하로 유지하면 좋다. 또한, 이러한 방법에 있어서, 구강내 환경을 산성으로 유지하는 시간은, 인간 β -디펜신 분비의 촉진에 유효한 유지 시간이면 된다. 또한, 이러한 방법에 있어서, 구강내 환경을 산성으로 하기 위해서는, 예컨대 구강 내에 전술한 유기산을 투여하면 좋다. 이러한 방법의 바람직한 실시예의 하나로서, 상기 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 구강 내에 투여하는 방법을 들 수 있다. 이러한 방법에 의하면 구강 내를 건강하게 유지할 수 있으므로, 상기 방법은, 치주병, 구내염, 충치, 구취 등의 예방이나 완화에 유용하다.

또, 상기 (1)의 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 사용이나 상기 (2)의 인간 β -디펜신의 분비 촉진 방법에서, 피부나 점막 상에서의 pH 조건이 특히 제한되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

도 1은, 시험예 1에 있어서, 각 유기산을 구강 내에 적용했을 경우에, 침 속에 분비 촉진된 인간 β -디펜신-2의 양(ng/min)을 도시한 도면이다.

도 2는, 시험예 2에 있어서, 각 유기산을 구강 내에 적용했을 경우에, 침 속에 분비 촉진된 인간 β -디펜신-2의 양(ng/min)을 도시한 도면이다.

도 3은, 시험예 3에 있어서, 여러가지 양의 말산을 구강 내에 적용했을 경우에, 침 속에 분비 촉진된 인간 β -디펜신-2의 양(ng/min)을 도시한 도면이다.

실시예

이하, 실시예 및 시험예를 들어서 본 발명을 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다. 또한, 이하에서 인간 β -디펜신을 단지 hBD-2라고 기재하기도 한다.

[실시예 1] 껌(gum)

하기 처방의 껌을 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

라임 파우더 5.0

(라임 파우더 중에 시트르산을 75 중량% 함유)

껌 베이스(주성분:아세트산 비닐) 22.0

자일리톨(Xylitol) 35.0

말티톨(Maltitol) 27.0

향료 적당량

합계 100 중량%

[실시예 2] 스윗 타트

하기 처방의 스윗 타트를 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

말산(Malic acid) 7.5

탄산수소나트륨(Sodium bicarbonate) 7.5

자일리톨 40.0

말티톨 30.0

콘스타치(Cornstarch) 15.0

합계 100 중량%

[실시예 3] 구강 탈취제(액상)

하기 처방의 구강 탈취제(액상)을 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

락트산 0.2

l-멘톨 1.0

에탄올 40.0

글리세롤 20.0

폴리글리세릴-10 라우린산(Polyglyceryl-10 laurate)

0.5

향료 0.1

정제수 나머지

합계 100 중량%

[실시예 4] 구강 탈취제(트로키)

하기 처방의 구강 탈취제(트로키)를 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

타르타르산 45

l-멘톨 1

탄산수소나트륨 24

락토오즈 25

수크로오스 지방산 에스테르(Sucrose esters of fatty acids)

3

향미료(Flavoring agents) 1

감미료(Sweetening agents) 1

합계 100 중량%

[실시에 5] 식품(트로키)

하기 처방의 식품(트로키)을 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

아스코르브산 5.0

락토오즈 85.5

자일리톨 5.0

수크로오스 지방산 에스테르 4.0

향미료 0.5

합계 100 중량%

[실시에 6] 액체 치약

하기 처방의 액체 치약을 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

푸마르산 45

l-멘톨 1

탄산수소나트륨 24

락토오즈 25

수크로오스 지방산 에스테르 3

향미료 1

감미료 1

합계 100 중량%

[실시예 7] 방향성 액체

하기 처방의 방향성 액체를 통상의 방법으로 제조했다.

배합량(중량%)

정제수 54

무수 에탄올 40

레몬 추출물(Lemon extract) 4

그레이프프루트 추출물(Grapefruit extract) 1

아세트산 1

향료 적당량

합계 100 중량%

[실시예 8] 점비제(Collunarium)

하기 처방의 점비제를 통상의 방법으로 제조했다.

성분명 배합량(중량%)

염화나트륨 0.9

시트르산 1.0

pH 조정제 적당량

정제수 나머지

합계 100 중량%

[실시예 9] 점안제

하기 처방의 점안제를 통상의 방법으로 제조했다.

성분명 배합량(중량%)

염화나트륨 0.9

염화칼륨 0.1

플라빈 아데닌 디뉴클레오티드(flavin adenine dinucleotide/FAD)

0.05

히알루론산나트륨(Sodium hyaluronate) 0.1

시트르산 1.0

pH 조정제 적당량

정제수 나머지

 합계 100 중량%

[시험예 1]

β-디펜신 분비 촉진 확인시험-1

각종 유기산의 β-디펜신 분비 촉진 효과를 평가하기 위해서, 건강한 성인 1명을 피험자로 하여 하기 시험을 하였다.

안정을 취한 피험자가 3분 동안 분비한 침을 토출법(spitting method)으로 회수했다(이하, 이것을 컨트롤이라 함). 그 후에 푸마르산 50 mg을 구강 내에 넣고, 그대로 1분 동안 유지한 다음, 분비된 침과 함께 회수했다. 회수한 침 속의 인간 β-디펜신-2 농도를 ELISA법에 의해 측정하여, 하기 계산식에 의거하여 1분 동안 해당 유기산에 의해 분비된 인간 β-디펜신-2의 양을 산출했다. 단지, 하기 계산식 중의 침량(ml)은, 침의 중량 1 g=침량 1 ml로 하여 회수한 침의 중량(g)으로부터 산출했다. 상기와 같은 시험을 푸마르산 대신에, 아스코르브산, 시트르산, 말산, 락트산, 아디프산, 아세트산, 및 타르타르산을 사용하여 하였다. 또한, 락트산 및 아세트산의 경우에는 상기 유기산 50 mg에 물을 가하여 전량 1 g으로 조제한 것을 구강 내에 넣는 것에 의해 상기 시험을 하였다.

[1분 동안 분비된 hBD-2의 양(ng/min)]

$$= \{[\text{침 속의 hBD-2 농도(ng/ml)}] \times [\text{침의 양(ml)}]\} / [\text{침 회수 시간(min)}]$$

침 회수 시간은, 대조군의 경우는 3분이고 유기산을 투여한 경우는 1분이다.

얻어진 결과를 도 1에 나타낸다. 구강 내에 유기산을 적용함으로써, 침 속에 분비된 인간 β-디펜신-2의 양이 증가하는 것이 명확해졌다. 이러한 결과로부터, 유기산은 생체 내에서 인간 β-디펜신-2의 분비를 촉진하는 작용을 하고, 특히 구강 내에서 인간 β-디펜신-2의 분비 촉진 작용이 우수하다는 것이 확인되었다.

[시험예 2]

β-디펜신 분비 촉진 확인시험-2

각종 유기산의 β-디펜신 분비 촉진 효과를 평가하기 위해서, 건강한 성인 6명을 피험자로 하여 하기의 시험을 하였다. 유기산으로서, 시트르산, 말산, 푸마르산, L-글루탐산, 트랜스-신남산, L(+)-아스코르브산, 숙신산, DL-타르타르산, 아디프산, L-락트산, 및 아세트산을 사용하였다.

안정을 취한 피험자가 3분 동안 분비한 침을 토출법에 의해 회수했다(이하, 이것을 컨트롤이라 함). 그 후에 유기산 50 mg을 구강 내에 넣고, 그대로 1분 동안 유지한 다음, 분비된 침과 함께 회수했다. 회수한 침 속의 인간 β-디펜신-2의 농도를 ELISA법에 의해 측정하여, 하기 계산식에 의거하여 1분 동안 해당 유기산에 의해 분비된 인간 β-디펜신-2의 양을 산출하

였다. 다만, 하기 계산식 중의 침량(ml)은, 침의 중량 1 g=침량 1 ml로 하여 회수한 침의 중량(g)으로부터 산출했다. 또한, 락트산 및 아세트산의 경우에는, 상기 유기산 50 mg에 물을 가하여 전량 1 g으로 조제한 것을 구강 내에 넣는 것에 의해 상기 시험을 하였다.

[수학식 1]

[1분 동안 분비된 hBD-2의 양(ng/min)]

$$= \{[\text{침 속의 hBD-2 농도(ng/ml)}] \times [\text{침의 양(ml)}]\} / [\text{침 회수 시간(min)}]$$

침 회수 시간은, 대조군의 경우는 3분이고 유기산을 투여한 경우는 1분이다.

얻어진 결과를 도 2에 나타낸다. 이 결과로부터, 시험에 1의 결과와 같이 구강 내에 유기산을 적용함으로써, 침 속에 분비되는 인간 β-디펜신-2의 양이 증대되는 것이 확인되었다.

[시험예 3]

β-디펜신 분비 촉진 확인시험-3(농도 의존성)

유기산의 β-디펜신 분비 촉진 효과와 농도 의존성의 관계를 평가하기 위해서, 건강한 성인 3명을 피험자로 하여 하기의 시험을 하였다.

안정을 취한 피험자가 3분 동안 분비한 침을 토출법에 의해 회수했다(이하, 이것을 컨트롤이라 함). 그 후에 0.01 중량% 말산 수용액 1 ml(말산 섭취량 0.1 mg)을 구강 내에 넣고, 그대로 1분 동안 유지한 다음, 분비된 침과 함께 회수했다. 회수한 침 속의 인간 β-디펜신-2의 농도를 ELISA법에 의해 측정하여, 하기 계산식에 의거하여 1분 동안 0.1 mg의 말산 섭취에 의해 분비된 인간 β-디펜신-2의 양을 산출했다. 다만, 하기 계산식 중의 침량(mL)은, 침의 중량 1 g=침량 1 ml로 하여, 회수한 침의 중량(g)으로부터 산출했다. 또한, 상기와 같은 시험을 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 및 1 중량% 말산 수용액(섭취량 0.5, 1, 2, 5, 10 mg)을 사용하여 하였다.

[수학식 1]

[1분 동안 분비된 hBD-2의 양(ng/min)]

$$= \{[\text{침 속의 hBD-2 농도(ng/ml)}] \times [\text{침의 양(ml)}]\} / [\text{침 회수 시간(min)}]$$

침 회수 시간은, 대조군의 경우는 3분이고 유기산을 투여한 경우는 1분이다.

얻어진 결과를 도 3에 나타낸다. 도 3으로부터, 침 속에 분비된 인간 β-디펜신-2의 양은 말산 수용액 농도 의존적으로 증대하고 있는 것이 확인되었다. 이 결과로, 유기산의 인간 β-디펜신-2의 분비 촉진 효과는 농도 의존성이고, 0.01% 농도(섭취량 0.1 mg)에서도 인간 β-디펜신-2의 분비 유도 효과를 갖는다는 것이 확인되었다.

산업상 이용 가능성

인간 β-디펜신은, 이하의 뛰어난 특성을 구비하는 것이 알려져 있다: (a) 그 자체에 항균성이 있기 때문에, 단시간에 항균 작용을 발휘할 수 있고, (b) 생체 내에서 분비되기 때문에, 외용 또는 내용 형태로 투여하는 종래의 항균제로는 곤란했던 부위에 대하여도 뛰어난 항균작용을 발휘할 수 있으며, (c) 수상세포나 메모리 T 림프구를 주화성으로 행동하게 한다(즉, 면역담당 세포를 동원해서 획득 면역에 관여함).

본 발명의 인간 β-디펜신 분비 촉진제는, 적용된 부위에서 β-디펜신의 분비, 특히 인간 β-디펜신-2의 분비를 촉진할 수 있다. 이러한 이유로 인해, 본 발명의 인간 β-디펜신 분비 촉진제에 의하면 β-디펜신 분비를 촉진하여 생체 내의 항균 작용이나 면역작용을 증강할 수 있고, 이것에 의하여 생체의 방어기구를 높일 수 있게 된다. 그 때문에, 본 발명의 인간 β-디펜신 분비 촉진제는, 세균, 진균, 바이러스, 원생동물 감염이 원인이 되어 일어나는 증상의 예방이나 완화에 효과적이다. 특히, 아토피성 피부염의 2차 감염 예방, 여드름 예방, 구취 방지, 발냄새 방지, 면도나 탈모 후의 2차 감염 예방, 기저귀 발

진(diaper rash)에 의한 2차 감염 예방, 땀띠(heat rash)에 의한 2차 감염 예방, 화상(thermal burns)에 의한 2차 감염 예방, 스테로이드제 사용에 의해 감염이 쉬운 감염성의 예방 등의 피부 보호에 효과적이다. 또한, 세균, 진균, 바이러스, 원생동물의 감염이 원인이 되는 거친 피부, 건조한 피부, 거친 손 등을 치료하는 피부 보호에 효과적이다.

또한, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 인간 β -디펜신 분비 촉진 작용에 근거한 약리효과가 기대된다. 따라서, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 예를 들면 눈 안에 투여할 경우에는 바이러스성 결막염, 세균성 결막염, 맥립종(hordeolum) 등; 비강 내나 인두(pharynx)에 투여할 경우에는 감기, 인플루엔자 등; 비강 내에 투여할 경우에는 비염, 화농성 비루(pyogenic rhinorrhea), 코 부비강염(sinusitis) 등; 구강 내에 사용할 경우에는 치주병, 구내염, 충치 등; 입술부에 사용할 경우에는 단순포진 등; 피부에 사용할 경우에는 무좀(tinea pedis)의 예방, 농가진(impetigo), 사마귀(verrucae), 전염성 연속종(molluscum contagiosum), 수두(chicken pox), 성기 포진(genital herpes) 바이러스 감염증, 칸디다증(candidiasis), 대상 포진(herpes zoster), 단순 포진(herpes simplex), 여드름, 아토피성 피부염, 상처 치료제 등; 그 밖의 부위에 사용하는 경우에는 페렴, 위염, 종상, 후천성 면역 결핍 증후군(acquired immuno-deficiency syndrome), 수면병(trypanosomiasis) 등의 질환의 예방이나 치료제로서 유용하다. 이들 질환 중에서도, 특히, 세균, 진균, 바이러스, 원생동물 등이 관여하는 질환의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

또한 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는, 구강내 및 입술부에서 더한층 뛰어난 β -디펜신 분비 촉진 작용을 발휘할 수 있으므로, 치주병, 구내염, 충치, 구취, 단순 포진 등의 예방 또는 치료제로서 특히 효과적이다. 따라서, 본 발명의 인간 β -디펜신 분비 촉진제는 건강한 구강내 환경을 유지하기 위한 구강 보호 제품에 적합하게 사용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유기산을 유효성분으로 하는 것을 특징으로 하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진제.

청구항 2.

제1항에 있어서,

유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산, 아스코르브산, 락트산, 아세트산, 아디프산, 타르타르산, 신남산, 글루탐산 및 숙신산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인

인간 β -디펜신 분비 촉진제.

청구항 3.

제1항에 있어서,

유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산 및 타르타르산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인

인간 β -디펜신 분비 촉진제.

청구항 4.

제1항에 있어서,

분비 촉진 대상이 되는 인간 β -디펜신이, 인간 β -디펜신-2인

인간 β -디펜신 분비 촉진제.

청구항 5.

제1항에 있어서,

입술부 또는 구강 내에서 사용되는 것인

인간 β -디펜신 분비 촉진제.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나에 따른 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물.

청구항 7.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나에 따른 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는 인간 β -디펜신 분비 촉진용 내용 조성물.

청구항 8.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나에 따른 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 함유하는 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품.

청구항 9.

유효량의 유기산을 투여 또는 섭취하도록 하는 것을 특징으로 하는, 인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서,

유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산, 아스코르브산, 락트산, 아세트산, 아디프산, 타르타르산, 신남산, 글루탐산 및 숙신산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 11.

제9항에 있어서,

유기산이, 푸마르산, 말산, 시트르산 및 타르타르산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 12.

제9항에 있어서,

분비 촉진 대상이 되는 인간 β -디펜신이, 인간 β -디펜신-2인

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 13.

제9항에 있어서,

입술부 또는 구강 내에서의 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하는

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 14.

제9항에 있어서,

유기산으로서, 제1항 내지 제5항 중 어느 하나에 따른 인간 β -디펜신 분비 촉진제를 사용하는

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 15.

제9항에 있어서,

유기산으로서 제6항에 따른 외용 조성물을 사용하는

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 16.

제9항에 있어서,

유기산으로서 제7항에 따른 내용 조성물을 사용하는

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 17.

제9항에 있어서,

유기산으로서 제8항에 따른 식품을 사용하는

인간 β -디펜신 분비 촉진 방법.

청구항 18.

유기산의, 인간 β -디펜신 분비 촉진제의 제조를 위한 사용.

청구항 19.

유기산의, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 내용 조성물의 제조를 위한 사용.

청구항 20.

유기산의, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 식품의 제조를 위한 사용.

청구항 21.

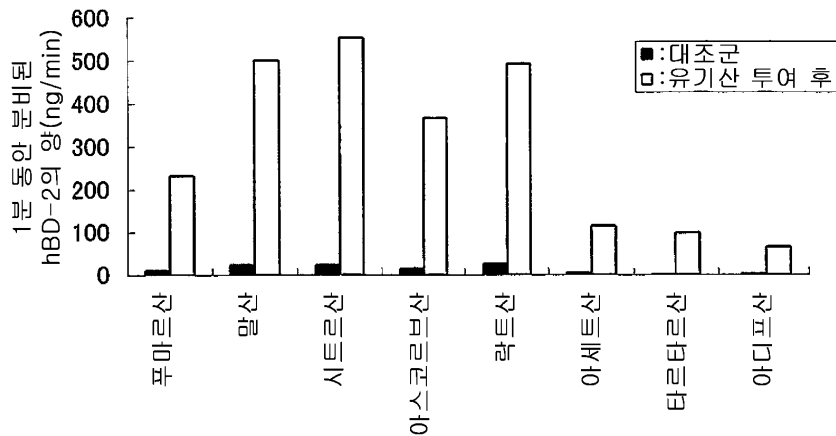
유기산의, 인간 β -디펜신 분비 촉진용 외용 조성물의 제조를 위한 사용.

청구항 22.

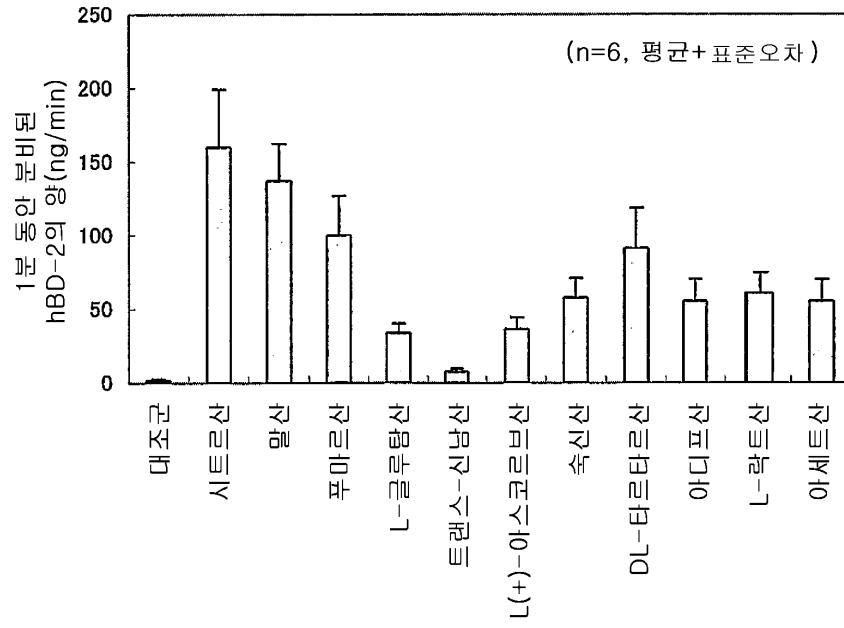
유기산의, 인간 β -디펜신의 분비를 촉진하기 위한 사용.

도면

도면1



도면2



도면3

