(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121370
(43) 공개일자 2024년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7048 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A23L 33/125 (2016.01) *A61K 31/194* (2006.01)
A61K 8/362 (2006.01) *A61K 8/60* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 17/04* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7048 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-0013643
(22) 출원일자 2023년02월01일
심사청구일자 2023년02월01일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
김혜원
서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원
엄지영
서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원
김한비
서울시 영등포구 신길로 1 강남성심병원
(74) 대리인
특허법인본

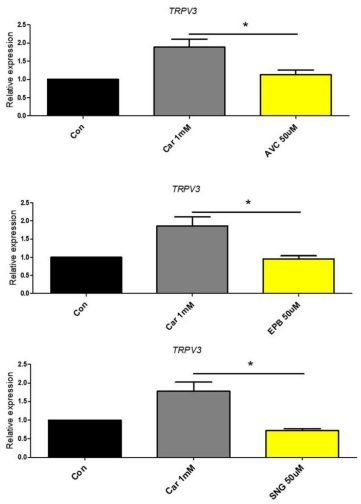
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **TRPV3 발현 억제를 이용한 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 TRPV3 활성 억제를 이용한 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A23L 33/125 (2020.05)
A61K 31/194 (2013.01)
A61K 8/362 (2013.01)
A61K 8/602 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61P 17/04 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61Q 19/005 (2013.01)
A23V 2002/00 (2023.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711159040
과제번호 2022R1A2C2007739
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 가려움증-긁기 악순환의 기전 연구 결절성 양진의 전사체 분석 및 면역-신경 상호작용 기전 연구
기 여 율 1/1
과제수행기관명 한림대학교
연구기간 2022.03.01 ~ 2027.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TRPV3(transient receptor potential vanilloid 3)의 발현을 억제하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TSLPR 및 TSLP의 발현을 추가로 억제하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

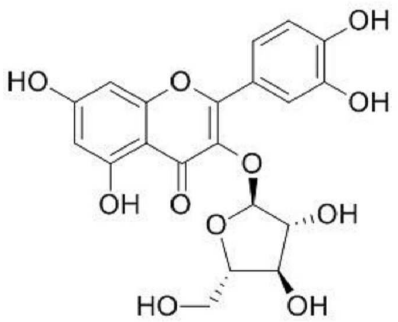
상기 피부 가려움증은 피부염, 땀띠, 짓무름, 동상, 접촉성 피부염, 건선, 유건선, 알러지, 민감성 피부질환, 피부 장벽의 염증성, 자극성 병리 및 반응에 의한 가려움증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상에 의해 발생한 것인, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 아비쿨라린은 아래 화학식 1로 나타내는 것인, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

[화학식 1]

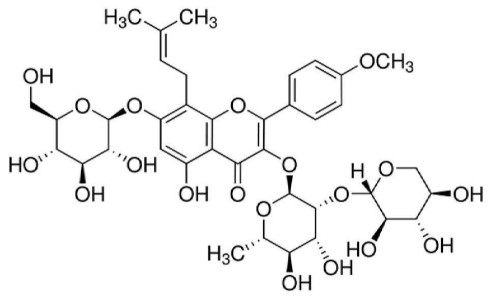


청구항 6

제1항에 있어서,

상기 에피메딘 B는 아래 화학식 2로 나타내는 것인, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

[화학식 2]

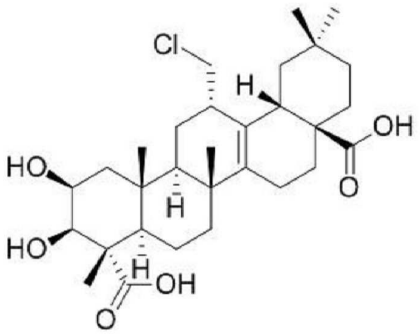


청구항 7

제1항에 있어서,

상기 세네게닌은 아래 화학식 3으로 나타내는 것인, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물.

[화학식 3]



청구항 8

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 개선용 화장료 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TRPV3(transient receptor potential vanilloid 3)의 발현을 억제하는, 피부 가려움증 개선용 화장료 조성물.

청구항 10

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TRPV3(transient receptor potential vanilloid 3)의 발현을 억제하는, 피부 가려움증 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 12

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제.

청구항 13

제12항에 있어서,

아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TRPV3(transient receptor potential vanilloid 3)의 발현을 억제하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 경피투여형 제제는 연고제, 크림제, 겔제, 로션제, 액제, 유제, 현탁제, 스틱제, 파스타제, 리니멘트제, 파프제, 테이프제, 에어로졸제 또는 외용산제인, 피부가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 TRPV3 활성 억제를 이용한 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 과학의 발달에 따른 산업화로 인간의 건강에 심각한 영향을 미치게 되었으며 각종 만성 및 난치성 질환이 증가하고 있는 실정이다. 이에 따라 알레르기 비염, 아토피피부염 등 환경성 질환의 발생 빈도가 크게 증가하는 추세이다.

[0003] 가려움증이란 긁고 싶어 하는 불쾌감을 유발하는 피부의 상태를 일컫는 것으로, 가벼운 접촉, 온도 변화, 스트레스 등의 자극이나 화학적, 물리적, 전기적인 자극으로도 유발될 수 있다. 또한, 아토피, 건선, 접촉성 피부염과 같은 피부질환자나 민감성 피부 보유자의 증상으로도 동반된다.

[0004] 최근 연구에서, 각질 세포 또는 신경 종말에 존재하는 TRP(Transient Receptor Potential) 채널은 아토피성 피부염(AD) 및 건선(PS)과 같은 만성 피부 또는 가려움증 상태에서 가려움증 신호의 전파에 관여하는 것으로 나타났다. TRP 계열의 구성원인 TRPV3(Transient Receptor Potential Vanilloid-3)는 표피 각질세포에서 높게 발현된다. 정상적인 TRPV3 신호는 표피 장벽 항상성을 유지하는 데 필수적이다. 최근 수십 년 동안 많은 연구에서 TRPV3가 가려움증 신호 감지에 기여한다고 보고되었다. 쥐와 인간에서 TRPV3의 기능 획득 돌연변이는 심한 가려움증, 각화과다증, 총 IgE 수치 상승을 특징으로 한다. 이러한 연구는 TRPV3가 피부 가려움증의 중요한 채널임을 시사한다. 전임상 연구는 염증성 피부 상태, 가려움증 및 통증을 치료하기 위한 TRPV3 길항제의 개발을 뒷받침하는 증거를 제공했다. 이 연구는 만성 가려움증 치료제로서 TRPV3 길항제를 찾는 것을 목적으로 한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1841429호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 가려움증 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 본 개시의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 개시의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 개시의 실시 예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 개시의 목적 및 장점들은 특허 청구 범위에 나타낸 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물을 제공한다.

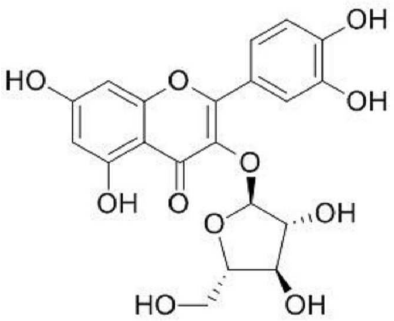
[0012] 상기 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TRPV3(transient receptor potential vanilloid 3)의 발현을 억제한다.

[0013] 상기 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)은 TSLPR 및 TSLP의 발현을 추가로 억제한다.

[0014] 상기 피부 가려움증은 피부염, 땀띠, 짓무름, 동상, 접촉성 피부염, 건선, 유건선, 알러지, 민감성 피부질환, 피부 장벽의 염증성, 자극성 병리 및 반응에 의한 가려움증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상에 의해 발생한 것이다.

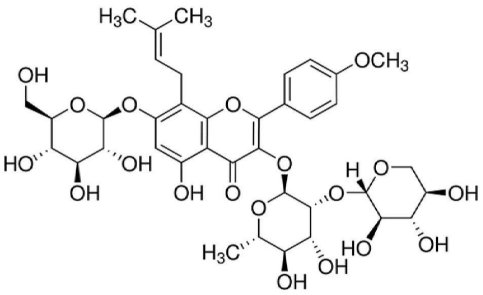
[0015] 상기 아비쿨라린은 아래 화학식 1로 나타내는 것이다.

[0016] [화학식 1]

[0017] 

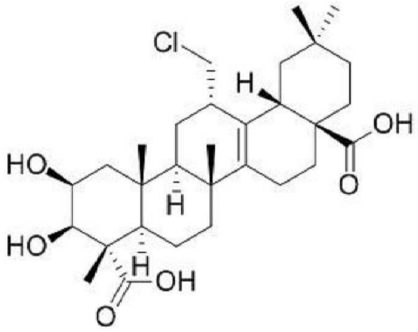
[0018] 상기 에피메딘 B는 아래 화학식 2로 나타내는 것이다.

[0019] [화학식 2]

[0020] 

[0021] 상기 세네게닌은 아래 화학식 3으로 나타내는 것이다.

[0022] [화학식 3]



[0023]

[0024] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0026] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는, 피부 가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제를 제공한다.

[0027] 상기 경피투여형 제제는 연고제, 크림제, 겔제, 로션제, 액제, 유제, 현탁제, 스틱제, 파스타제, 리니멘트제, 파프제, 테이프제, 에어로졸제 또는 외용산제이다.

발명의 효과

[0028] 본 발명은, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물을 제공할 수 있다.

[0029] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 개선용 화장료 조성물을 제공할 수 있다.

[0030] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 개선용 건강기능식품 조성물을 제공할 수 있다.

[0031] 본 발명은 또한, 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)을 포함하는 군에서 선택된 어느 1종 이상을 포함하는 피부 가려움증 치료 또는 억제용 경피투여형 제제를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은, 아비쿨라린, 에피메딘 B 또는 세네게닌 처리에 의한 TRPV3의 발현 억제 효과를 qPCR로 측정한 결과이다.

도 2는, 아비쿨라린, 에피메딘 B 또는 세네게닌 처리에 의한 TRPV3, TSLP, TSLPR의 발현 억제 효과를 qPCR로 측정한 결과이다.

도 3는, 아비쿨라린, 에피메딘 B, 세네게닌 처리에 의한 카바크롤에 의해 유도된 칼슘 유입의 억제 효과를 나타낸 것이다.

도 4는, 아비쿨라린을 처리하여 카바크롤에 의해 유도된 TRPV3 및 TSLP의 발현 억제 효과를 나타낸 것이다.

도 5는, 에피메딘 B를 처리하여 카바크롤에 의해 유도된 TRPV3 및 TSLP의 발현 억제 효과를 나타낸 것이다.

도 6은, 세네게닌을 처리하여 카바크롤에 의해 유도된 TRPV3 및 TSLP의 발현 억제 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어, "치료"는 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법으로서, 본 발명의 목적을 위해 유익하거나 바람직한 임상적 결과를 감지 가능하거나 가능하지 않거나를 불문하고, 또한 부

분적이든 전체적이든 상관없이 피부 가려움증 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 더 나빠지지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 속도감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화 및 경감을 포함한다.

[0034] 본 명세서에서, "개선"이란, 본 발명에 따른 화장료 조성물의 적용 또는 건강기능식품 조성물의 섭취에 의해 피부 가려움증을 완화, 감소, 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0035] 한편, 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 팩, 마사지크림 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지크림에 센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

[0036] 한편, 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다. 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸 렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0037] 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0038] 본 명세서에서, "건강기능식품"이란, 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 포함하며, 영양 공급 외에도 본 발명의 목적상 피부 가려움증에 의한 질환, 또는 이의 적어도 하나 이상의 증상의 예방, 생체 방어, 면역, 회복 등의 생체 조절 기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미한다.

[0039] 본 발명의 조성물을 건강기능식품에 포함하여 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 건강기능식품 또는 건강기능식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 바람직하게는 15 중량부 이하, 보다 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가할 수 있다. 그러나, 건강 조절 및 위생을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다.

[0040] 본 발명의 조성물을 포함할 수 있는 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한은 없으며, 구체적인 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있고, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함할 수 있으며, 동물을 위한 사료로 이용되는 식품을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 건강기능식품 조성물이 음료의 형태로 사용될 경우에는 통상의 음료와 같이 여러 가지 감미제, 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 수크로스와 같은 디사카라이드, 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨과 같은 당알콜일 수 있다.

[0041] 상기 외에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0042] 본 명세서에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 피부 가려움증 의심 개체에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통 하여 투여될 수 있다. 구체적으로, 국소도포 등을 통한 경피투여 방식으로 투여될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0043] 본 명세서에서 용어, "경피투여형 제제"는 피부를 통해 약물을 투여하여 효과를 나타내는 제형으로, 피부에 바르는 약, 피부에 붙이는 약 등의 형태로 제형화된다. 경피투여시 활성성분의 피부 투과는 화학포텐셜, 즉, 농도

기울기에 따른 단순확산에 의해 세포 내, 세포간 또는 땀구멍, 털구멍 등의 부속기관을 통과하여 이루어진다. 손상되지 않은 피부를 통과하는 것이 용이하지는 않다는 단점이 있으나, 약물의 효율, 투여속도의 제어, 환부에 직 접적용 가능성 등의 사용상 용이점이 있으며 비교적 일정한 혈중농도 유지, 위장관 독성을 나타내는 물질의 부 작용 최소화, 간의 부담 감소 등의 장점이 있다. 활성성분의 피부 투과를 용이하게 하기 위해서는 피부투여 촉진제를 추가적으로 포함하여 제형화할 수 있으며, 본 발명의 화합물은 지용성의 특성으로 인하여 경피투여에 유리할 수 있다.

[0044] 본 발명에서 피부 가려움증 치료, 억제 효능을 나타내는 물질로 사용되는 아비큘라린, 에피메딘 B, 세네게닌은 화학합성을 통해 제조하거나, 시약 형태로 구입하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 이를 함유하는 천연물로부터 추출하여 사용할 수도 있다.

[0045] 본 발명의 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 더욱 포함할 수 있다. 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자이리톨, 에리스 리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유가 있으며, 이중 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있다. 또한, 치료 및 예방제가 약제인 경우 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 등이 추가적으로 포함될 수 있다.

[0046] 한편, 본 발명의 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 제제화할 경우에는 통상 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석 제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 그러한 고형 제제는 유효성분에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카르보네이트, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 일반적으로 사용되는 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수용성용제, 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0047] 한편, 본 발명의 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물에 있어서, 투여량은 투여방법, 복용자의 연령, 성별 및 체중, 및 질환의 중증도 등을 고려하여 결정하는 것이 좋다. 일 예로, 유효성분인 아비큘라린을 기준으로 하였을 때 1일 0.001 내지 100 mg/kg (체중)으로 1회 이상 경구 투여 가능하다. 다만, 상기의 투여량은 예시하기 위한 일 예에 불과하며, 복용 자의 상태와 의사의 처방에 의해 변화될 수 있다.

[0049] 이하 본원을 실시예 및 실험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본원의 범위가 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.

[0050] **실시예**

[0051] 1. 일산화질소 생성 측정

[0052] TRPV3의 활성화는 NO 생산을 유도하는 것으로 알려져 있다 따라서, 여러 종류의 천연물 중 일산화질소 생산량 측정을 통해 TRPV3 채널 작동을 억제할 수 있는 후보 물질을 선정하였다.

[0053] HaCaT 세포를 ($4X\ 10^5$) 6well에 60~70%가 되도록 배양하였다. 천연물을 주입하고 24시간 배양 후 배지를 획득하였다. Griess 시약과 샘플을 동일 부피로 혼합하였다(작동 범위 : 0.43-65mmolar nitrite). ELISA 리더를 이용하여 15분 후 540nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0054] 그 결과, 아비큘라린, 에피메딘 B, 세네게닌을 처리한 경우 카바크롤 처리한 경우 대비 72.4~74.9%로 NO 생산량이 감소한 것을 확인하였고, 이로부터 아비큘라린, 에피메딘 B, 세네게닌의 TRPV3 채널 작동 억제 기능이 있는 것을 확인하였다.

[0056] 2. 아비쿨라린(avicularin), 에피메딘 B(epimedin B) 및 세네게닌(senegenin)의 TRPV3, TSLPR, TSLP 발현 억제 효과 확인

[0057] 카바크롤(Carvacrol)[2-메틸-5-(1-메틸에틸)페놀]은 Origanum vulgare 및 Thymus vulgaris와 같은 천연 허브에서 추출한 모노터 페닉 페놀이다. 카바크롤 은 간 보호, 진통, 항종양, 항산화 및 항염증 특성과 같은 다양한 생물학적 및 약리학적 활성을 가지고 있음이 입증되었다. 또한 카바크롤은 인간 이온 채널 TRPV3의 강력한 활성제이며, 최근 연구에 따르면 카바크롤은 TRPV3의 작용을 매개할 수 있다.

[0058] 또한, TRPV3의 활성은 아토피성 피부염과 관련 있는 사이토카인 계열에 속하는 단백질 TSLP(thymic stromal lymphopoietin) 및 TSLPR(thymic stromal lymphopoietin receptor)의 발현을 촉진한다.

[0059] 따라서, 본 연구에서는 카바크롤에 의해 TRPV3, TSLP, TSLPR의 발현을 유도하고, 아비쿨라린, 에피메딘 B 또는 세네게닌을 처리하여 그 효과를 qPCR로 확인하였다. 실험결과를 도 1 및 2에 나타낸다.

[0060] 도 1에 나타낸 바와 같이, 카바크롤 1mM 처리에 의해 TRPV3의 발현이 증가하고, 아비쿨라린 50uM, 에피메딘 B 50uM, 또는 세네게닌 50uM 처리에 의해 TRPV3의 발현이 감소하는 것을 확인하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 카바크롤 1mM 처리에 의해 TRPV3, TSLPR, TSLP의 발현이 증가하고, 아비쿨라린, 에피메딘 B, 또는 세네게닌 처리에 의해 TRPV3, TSLPR, TSLP의 발현이 감소하는 것을 확인하였다.

[0062] 3. 카바크롤에 의해 유도된 칼슘 유입 억제 확인

[0063] 카바크롤에 의해 TRPV3의 발현이 유도되면, 세포내 칼슘 이온의 수준이 높아지고, 이로 인해 하위 전달 경로가 작동하여 TSLP가 생성된다. 따라서, 칼슘 이온의 수준을 측정하면 TRPV3 채널 억제 기능을 확인할 수 있다. 칼슘 유입 억제 실험 방법은 다음과 같다: $[Ca^{2+}]i$는 칼슘에 민감한 형광염료인 Fura3-AM을 이용하여 측정하였다. 먼저, HaCaT 세포를 120mM NaCl, 5.4mM KCl, 1.5mM CaCl2, 1mM NaH2PO4 및 10mM HEPES(pH 7.4)를 포함하는 PBS 완충액으로 세척한 다음 Fura3-AM과 함께 37° C에서 1시간 동안 배양했다. 다음으로, 세포를 Krebs-HEPES 완충액으로 세척하고 동일한 완충액에 1×10^{6}개 세포/ml로 재현탁시켰다. 3ml의 세포 현탁액을 Fluorescence reader에 넣고 형광을 340nm(lex1), 380nm(lex2), 510nm(lem)에서 5초마다 100초 동안 모니터링했다. $[Ca^{2+}]i$의 변화를 형광 강도(FI)(excitation 488 nm, emission at 530 nm)로 나타내었다. 모든 $[Ca^{2+}]i$ 분석은 단일 세포에서 처리되었으며 결과는 상대 형광 강도로 표시된다. 아비쿨라린, 에피메딘 B, 세네게닌 처리에 의한 카바크롤에 의해 유도된 칼슘 유입의 억제를 실험한 결과를 도 3에 나타낸다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 아비쿨라린, 에피메딘 B, 세네게닌 처리에 의해 칼슘 유입이 억제되는 것을 확인하였다.

[0065] 4. 아비쿨라린, 에피메딘 B, 세네게닌 처리에 의한 TRPV3, TSLP 억제 효과 확인

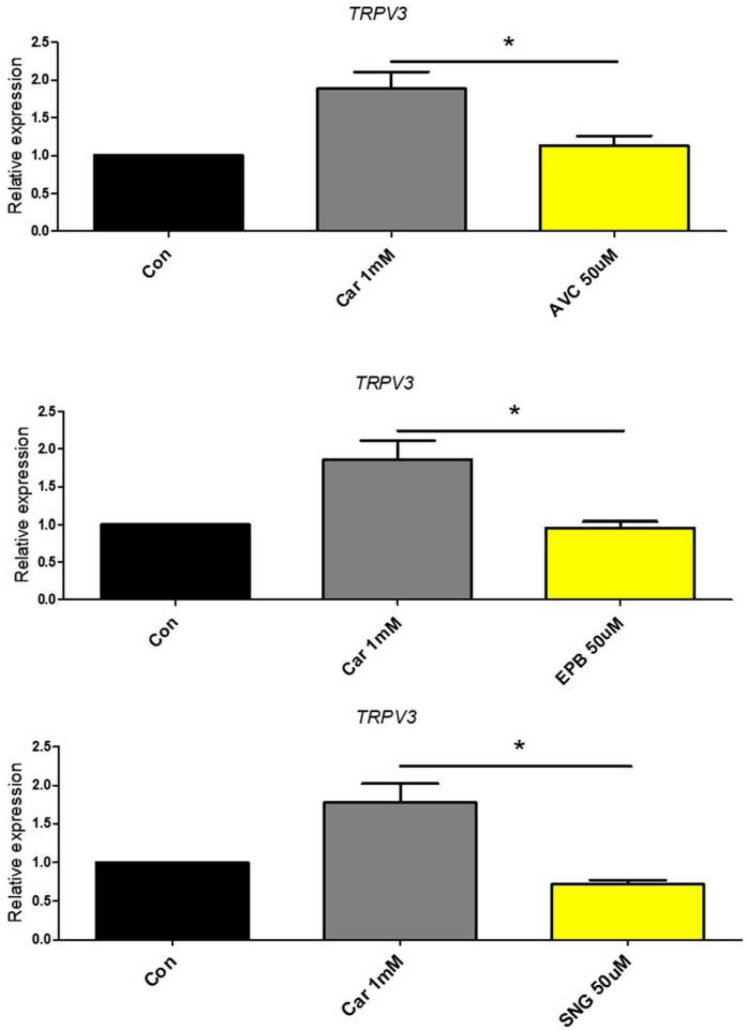
[0066] 아비쿨라린 50uM, 에피메딘 B 50uM, 세네게닌 50 uM 처리하여 카바크롤에 의해 유도된 TRPV3 및 TSLP의 발현 억제 효과를 확인하였다. 구체적인 실험 방법은 다음과 같다: HaCaT 세포를 4% 파라포름알데히드로 30분 동안 고정시켰다. 세포를 10분 동안 1% 소 혈청 알부민(BSA) 내 0.2% Triton X-100으로 투과화하고, 실온에서 1시간 동안 3% BSA로 차단하고, 항-TRPV3, 항-TSLP과 함께 4° C에서 밤새 배양했다. 그런 다음 세포를 염소 항-마우스 HRP, 염소 항-Rb HRP(Millipore) 및 FITC(Abcam)와 접합된 두 번째 항체에서 1:200으로 1시간 동안 배양했다. 염색된 HaCaT 세포를 포획하고 현미경(Leica Microsystems, Germany)을 사용하여 가시화하였다. 핵 대조염색용, Vectashield 마운팅하여 확인하였다. 그 결과를 도 4~6에 나타낸다.

[0068] **결론**

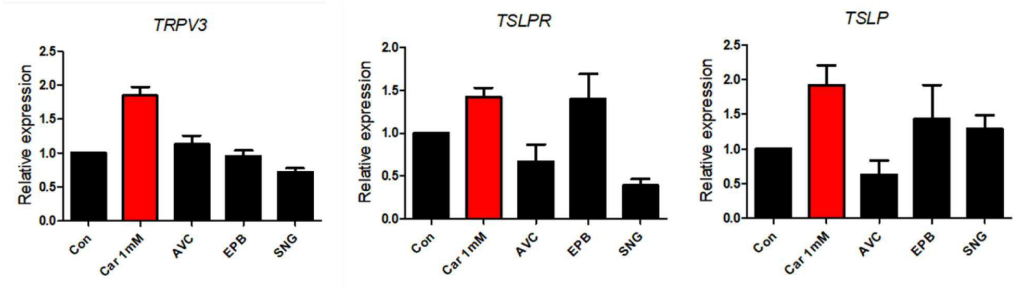
[0069] 아비쿨라린, 에피메딘 B, 또는 세네게닌은 카바크롤에 의해 증가된 TRPV3, TSLP, TSLPR의 발현 수준을 억제하였다. 따라서, 아비쿨라린, 에피메딘 B, 또는 세네게닌은 피부 가려움증 치료 또는 억제용 조성물로서 사용 가능하다.

도면

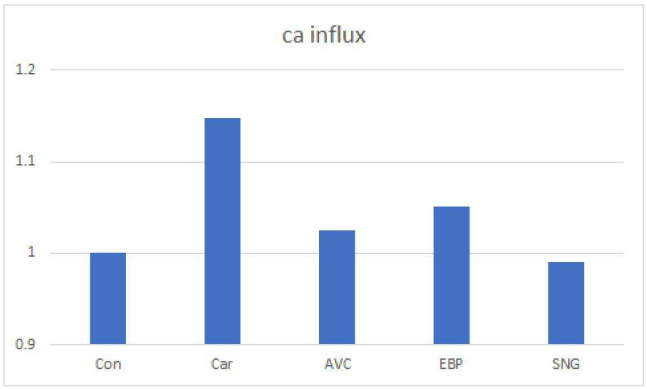
도면1


TRPV3
Relative expression
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
Con
Car 1mM
AVC 50uM
TRPV3
Relative expression
*
Con
Car 1mM
EPB 50uM
TRPV3
Relative expression
*
Con
Car 1mM
SNG 50uM

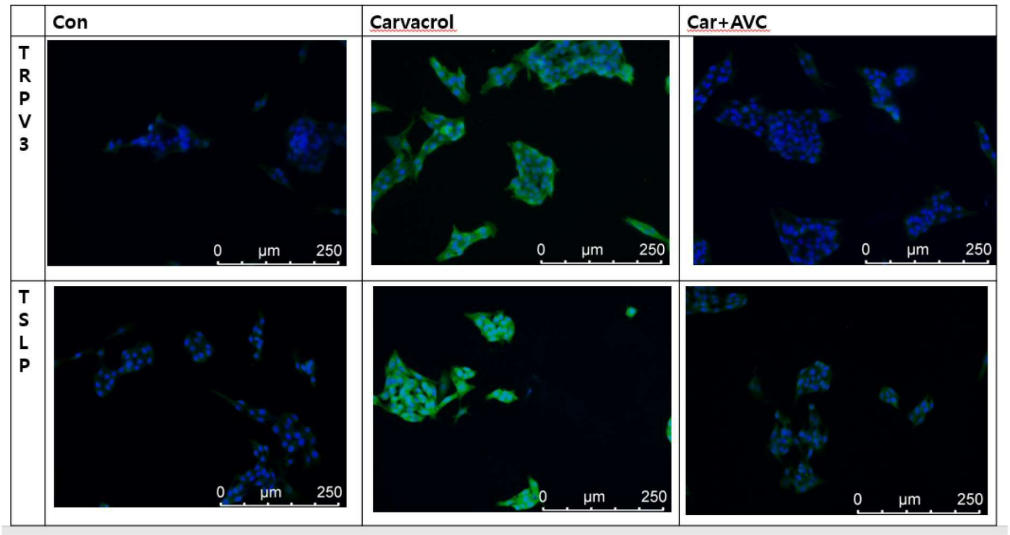
도면2


TRPV3
TSLPR
TSLP
Relative expression
Con
Car 1mM
AVC
EPB
SNG

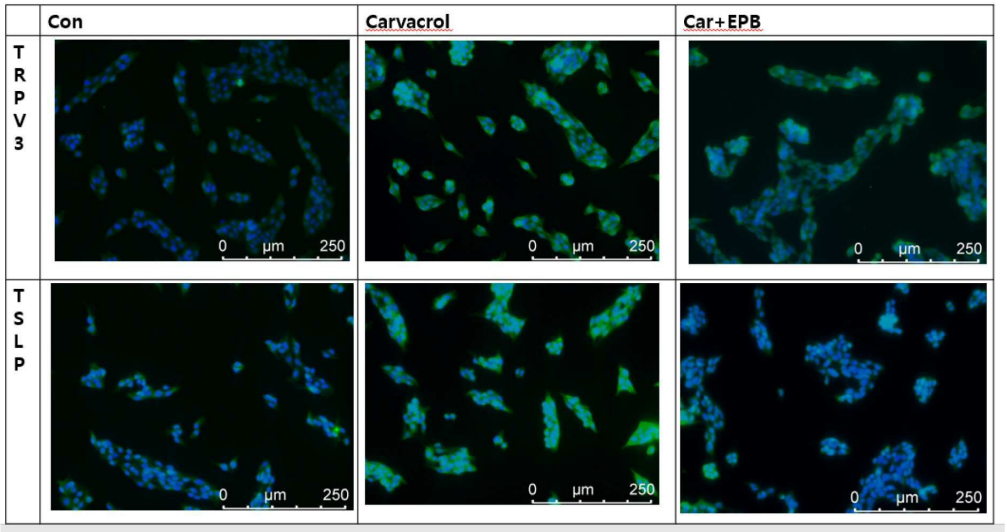
도면3


ca influx
1.2
1.1
1
0.9
Con
Car
AVC
EBP
SNG

도면4


Con
Carvacrol
Car+AVC
TRPV3
TSLP
0 μm 250

도면5


Con
Carvacrol
Car+EPB
TRPV3
TSLP
0 μm 250

도면6

