(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 4 월 5 일 (05.04.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/062752 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/352 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/010295

(22) 국제출원일: 2017 년 9 월 20 일 (20.09.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0124027 2016 년 9 월 27 일 (27.09.2016) KR

(71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 **(AMOREPACIFIC CORPORATION)** [KR/KR]; 04386 서울시 용산구 한강로 100, Seoul (KR).

(72) 발명자: 정진오 **(CHUNG, Jin Oh)**; 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 김수경 **(KIM, Su Kyung)**; 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 김정기 **(KIM, Jeong Kee)**; 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 김완기 **(KIM, Wan Gi)**; 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 신송석 **(SHIN, Song Seok)**; 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 심순미 **(SHIM, Soon Mi)**; 05006 서울시 광진구 능동로 209 세종대학교, Seoul (KR). 이선봉 **(LEE, Seon Bong)**; 05006 서울시 광진구 능동로 209 세종대학교, Seoul (KR). 송지훈 **(SONG, Ji Hoon)**; 05006 서울시 광진구 능동로 209 세종대학교, Seoul (KR). 서승범 **(SEO, Seung Beom)**; 05006 서울시 광진구 능동로 209 세종대학교, Seoul (KR).

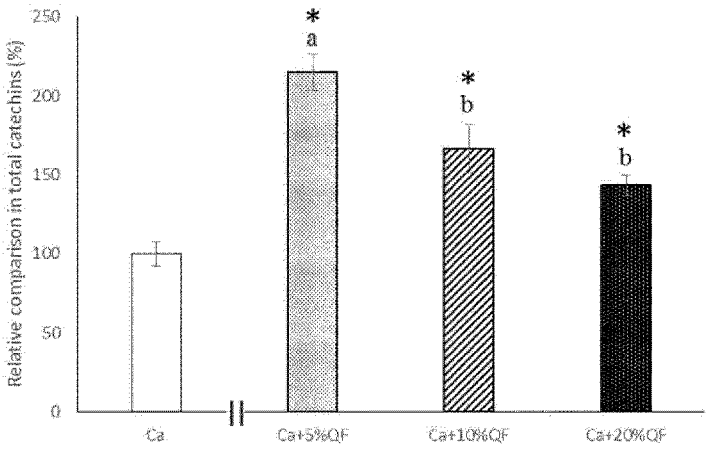
(74) 대리인: 김성호 등 **(KIM, Sung Ho** et al.); 06233 서울시 강남구 테헤란로8길 8, 5층 (역삼동, 홍은빌딩) (워너비특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

(54) **Title:** CATECHIN ABSORPTION ENHANCER FOR ENHANCING CATECHIN ABSORPTION IN SMALL INTESTINAL EPITHELIAL CELLS

(54) **발명의 명칭:** 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제



(57) **Abstract:** The present invention relates to a catechin absorption enhancer for enhancing catechin absorption in small intestinal epithelial cells, and more particularly, to an enhancer for enhancing the absorption rate of catechin in small intestinal cells, and a composition including same. A composition including a catechin absorption enhancer for enhancing catechin absorption in small intestinal epithelial cells according to the present invention increases the absorption rate of catechin in small intestinal epithelial cells, thereby leading to enhanced bioavailability, and can thus be expected to enhance the antioxidizing, anti-aging, and body fat-burning effects of catechin, as well as various other effects of catechin.

(57) **요약서:** 본 발명은 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 카테킨의 소장세포 흡수율을 향상시키기 위한 증진제 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 조성물은 카테킨의 소장 상피세포 흡수율이 증진되어 생체 이용률 향상으로 이어지며, 따라서 카테킨의 항산화 효과, 노화 방지 효과, 체지방 분해 효과 및 이외의 다양한 효과의 향상을 기대할 수 있다.

WO 2018/062752 A1

[다음 쪽 계속]

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제

기술분야

[1] 본 출원은 2016년 9월 27일자 한국 특허출원 제10-2016-0124027호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용을 본 명세서의 일부로서 포함한다.

[2] 본 발명은 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 카테킨의 소장세포 흡수율을 향상시키기 위한 증진제 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[3] 녹차의 여러 가지 생리활성을 일으키는 주된 성분은 녹차 잎에 함유되어 있는 카테킨이다. 최근 이러한 카테킨에 대한 관심이 높아지고 있는데, 이는 항산화 효과, 항바이러스 효과, 항암 효과, 항알러지 효과 등 여러 가지 활성이 보고되어 있으며, 특히 체지방 및 체중 감소 효과가 우수하다고 알려져 있기 때문이다. 일반적으로 카테킨은 (+)-카테킨(Catechin, C), (-)-에피카테킨(Epicatechin, EC), (-)-갈로카테킨(Gallocatechin, GC), (-)-에피갈로카테킨(Epigallocatechin, EGC), (-)-카테킨 갈레이트(Catechin gallate, CG), (-)-에피카테킨 갈레이트(Epicatechin gallate, ECG), (-)-갈로카테킨 갈레이트(Gallocatechin gallate, GCG), (-)-에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG)의 총 8종이 있다.

[4]

[5] 하지만 카테킨은 소장 상피세포로의 흡수율이 낮고, 소장 상피세포에서의 대사(Metabolism) 및 분비(Efflux)도 빠르게 이루어지기 때문에, 그 생체 이용률이 낮아 실제로 유용성이 크지 않다고 알려져 있다.

[6]

[7] [선행기술문헌]

[8] (특허문헌 1) 한국특허 공개공보 제2013-0036631호 "카테킨 생체 이용률 증진제"

[9] (특허문헌 2) 한국특허 공개공보 제2014-0072307호 "사이클로덱스트린을 포함하는 카테킨 생체 이용률 증진제"

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명의 목적은 카테킨의 소장 상피세포 흡수율을 증진시켜 생체 이용률을 향상시키기 위한 카테킨 흡수 증진제를 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 목적은 상기 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[12] 이에 본 발명은 피세틴(Fisetin), 퀘르세틴(Quercetin) 또는 이들의 혼합물을 포함하는 소장 상피세포에서의 카테킨(Catechin) 흡수 증진제를 제공한다.

[13] 또한 본 발명은 카테킨 및 상기 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[14] 또한 본 발명은 카테킨 및 상기 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[15] 본 발명에 따른 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제와 이를 포함하는 조성물은 카테킨의 소장 상피세포 흡수율이 증진되어 생체 이용률 향상으로 이어지며, 따라서 카테킨의 항산화 효과, 노화 방지 효과, 체지방 분해 효과 및 이외의 다양한 효과의 향상을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[16] 도 1은 본 발명의 실험예 1에 따른 소장 모델의 개념도이다.

[17] 도 2는 본 발명에 따른 피세틴을 포함하는 카테킨 조성물의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다.

[18] 도 3은 본 발명에 따른 퀘르세틴을 포함하는 카테킨 조성물의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다.

[19] 도 4는 본 발명에 따른 피세틴 및 퀘르세틴을 포함하는 카테킨 조성물의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[20] 일반적으로 카테킨은 장 내에서 섭취량의 2% 미만 정도만 흡수되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 카테킨의 낮은 생체 이용률은 카테킨이 체내 소화액 조건에 민감하고, 소장 세포에 대한 흡수율이 낮으며, 소장에서 대사 및 분비가 빠르게 이루어지기 때문이라고 여겨지고 있다. 이의 근거로 소화 과정 중 pH가 높고 활성 산소가 존재하는 소장 윗부분에서 주로 카테킨이 분해되며, 카테킨이 P-글리코단백질과 같은 역수송 단백질에 의해 소장 상피세포를 투과하지 못하고 장 내로 역수송되는 현상 등을 들 수 있다.

[21]

[22] 최근 카테킨을 포함하는 차 추출물에 설탕과 같은 당 성분을 첨가하는 경우, 소화 기관 내에서 카테킨의 안정성이 증가하고, 소장 상피세포에 카테킨의 축적률이 높아진다는 사실이 알려진 바, 이는 당 성분의 첨가로 인해 카테킨의 체내 흡수율이 높아질 수 있음을 의미한다. 그러나 설탕과 같은 당 성분은 저영양 및 고열량 성분으로, 일부 사용자들의 건강에 부정적인 영향을 줄 수 있다는 문제점이 있다. 따라서 카테킨의 소장 상피세포 흡수율을 높일 수 있는 대체 방법이 필요하다.

[23]

[24] 이에 본 발명은 피세틴(Fisetin), 퀘르세틴(Quercetin) 또는 이들의 혼합물을

포함하는 소장 상피세포에서의 카테킨(Catechin) 흡수 증진제를 제공한다.

[25]

[26] 카테킨은 폴리페놀(Polyphenol)의 일종으로, 카테킨류를 통칭하는 의미로 사용되며, 이러한 카테킨류의 종류로는 (+)-카테킨(Catechin, C), (-)-에피카테킨(Epicatechin, EC), (-)-갈로카테킨(Gallocatechin, GC), (-)-에피갈로카테킨(Epigallocatechin, EGC), (-)-카테킨 갈레이트(Catechin gallate, CG), (-)-에피카테킨 갈레이트(Epicatechin gallate, ECG), (-)-갈로카테킨 갈레이트(Gallocatechin gallate, GCG) 및 (-)-에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG)가 있다. 본 발명에서 "카테킨"은 상기 열거한 카테킨류의 일부 또는 전부를 지칭하는 의미로 사용된다.

[27]

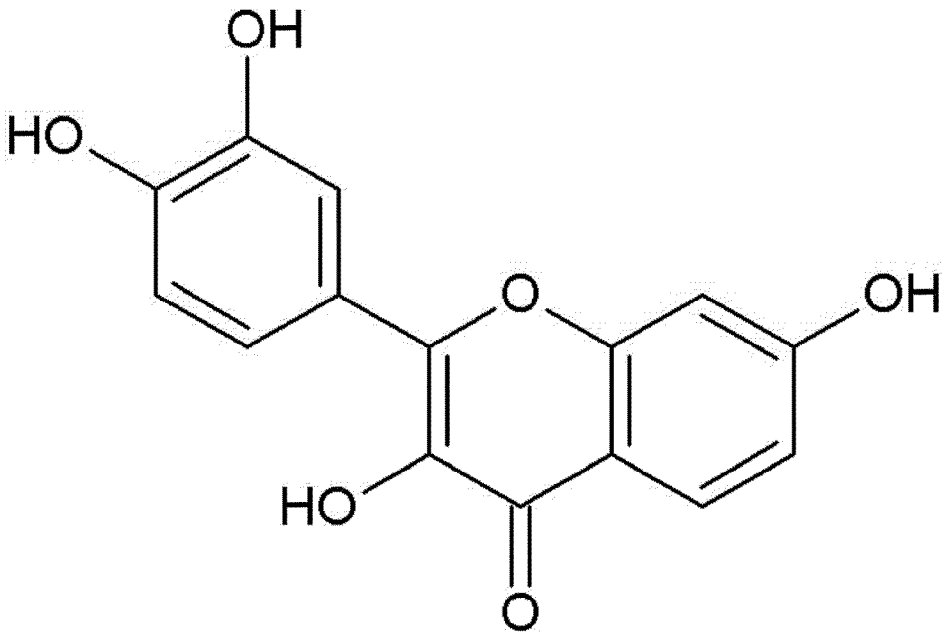
[28] 본 발명에서, 카테킨은 녹차 추출물의 형태로 조성물에 포함될 수 있다. 바람직하기로 녹차 추출물은 추출물 총 중량을 기준으로 20 중량% 이상, 더욱 바람직하기로 30 내지 50 중량% 이상의 카테킨을 포함할 수 있다.

[29]

[30] 본 발명에서 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제로 포함되는 피세틴(Fisetin)은 하기 화학식 1로 표시되는 물질이며, CAS NO.가 528-48-3인 화합물로서, 3,7,3',4'-테트라하이드록시플라본(3,7,3',4'-tetrahydroxyflavone)이다.

[31] [화학식 1]

[32]



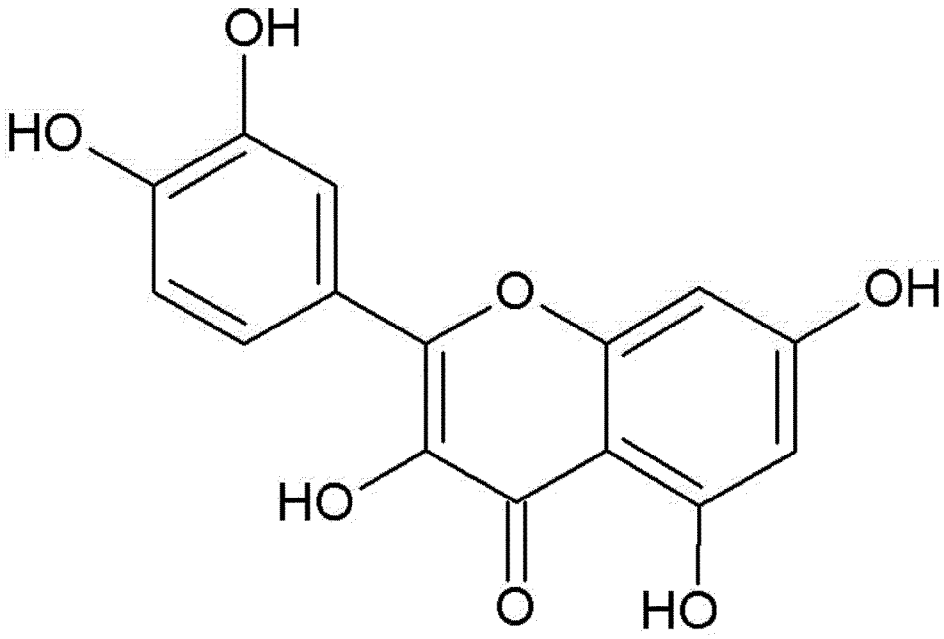
[33]

[34] 피세틴은 독특한 폴리페놀의 플라보노이드로서 딸기, 사과, 포도, 양파, 망고 및 아카시아 등에서 발견되는 성분으로, 항염증, 항암, 항바이러스 및 강력한 항산화 효과가 연구되어 있으며 특히 높은 수준의 신경 보호 효과와 기억력 향상 효과 등이 보고된 바 있다.

[35]

[36] 본 발명에서 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제로 포함되는 퀘르세틴(Quercetin)은 하기 화학식 2로 표시되는 물질이며, CAS NO.가 117-39-5인 화합물로서, 3,3',4',5,7-펜타하이드록시플라본(3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone)이다.

[37] [화학식 2]

[38] 

[39]

[40] 퀘르세틴은 플라보노이드의 하나로서 적포도주나 양파, 키위, 녹차, 사과, 베리, 배추 속(양배추, 브로콜리, 콜리플라워, 순무 등)에 풍부하게 존재하는 것으로 알려져 있다. 퀘르세틴은 중금속 제거, 혈중 콜레스테롤 감소, 고혈압 및 당뇨병 등의 성인병 예방 등 다양한 생리 활성 및 항산화 작용과 항바이러스 활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 또한 퀘르세틴은 항산화 물질로 체내세포를 산화시키는 물질로부터 보호하고, 항염증, 항암에 유효하여 유방암, 대장암, 난소암, 위암, 방광암에 항암 효과가 있는 것으로 알려진 바 있다.

[41]

[42] 본 발명에서 카테킨, 피세틴 또는 퀘르세틴은 필요한 경우 약학 또는 식품학적으로 허용 가능한 염 형태, 이의 수화물(Hydrate) 형태, 또는 프로드럭(Prodrug) 형태가 사용 가능하다. 또한 상기한 물질들은 대부분 식물을 원료로 추출되며, 따라서 인체에 저독성의 비자극 화합물이다.

[43]

[44] 본 발명에 따른 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제는 상기 피세틴과 퀘르세틴을 각각 단독으로 포함하거나 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 피세틴과 퀘르세틴의 혼합물로 포함하는 경우가 각각을 단독으로 포함하는 경우에 비하여 카테킨의 소장 상피세포에서 흡수율을 더욱 향상시킨다. 이때

상기 피세틴 및 퀘르세틴의 혼합물의 중량비는 0.1 : 9.9 내지 9.9 : 0.1일 수 있으며, 바람직하게는 1 : 2 내지 2 : 1, 더욱 바람직하게는 1 : 1의 비율로 적용한다.

[45]

[46] 카테킨이 종래 항산화 효과, 항바이러스 효과, 항암 효과, 항알러지 효과 등 다양한 효능이 보고되었으나, 소장 세포에서의 낮은 생체 이용률로 인해 만족스런 효과 및 효능 확보가 어려웠다. 이에 상기 제시한 피세틴 및/또는 퀘르세틴을 포함하는 카테킨 흡수 증진제를 적용할 경우 소장에서의 카테킨의 생체 이용률을 높여 상기 효과 및 효능을 확보할 수 있다.

[47]

[48] 본 발명은 카테킨; 및 피세틴, 퀘르세틴 또는 이들의 조합 중에서 선택된 1종의 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물을 제공한다.

[49]

[50] 또한 본 발명은 카테킨; 및 피세틴, 퀘르세틴 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종의 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물을 제공한다.

[51]

[52] 본 발명에 따르면 상기 카테킨 흡수 증진제는 상기 카테킨 총 중량 대비 0.1 내지 50 중량%로 포함한다. 보다 바람직하기로 상기 카테킨 흡수 증진제가 피세틴 또는 퀘르세틴을 단독으로 포함하는 경우, 카테킨 흡수 증진제는 상기 카테킨 총 중량 대비 5 내지 20 중량%로 포함되고, 상기 카테킨 흡수 증진제가 피세틴 및 퀘르세틴의 혼합물의 형태로 포함하는 경우, 카테킨 흡수 증진제는 상기 카테킨 총 중량 대비 1 내지 10 중량%로 포함된다. 상기 함량일 경우 본 발명의 의도한 효과를 나타내기에 적절할 뿐만 아니라, 조성물의 안정성 및 안전성을 모두 만족할 수 있으며, 비용 대비 효과의 측면에서도 바람직하다.

[53]

[54] 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 건강식품 조성물은 상술한 성분 이외에도 카테킨의 생체 이용률을 높일 수 있는 이외의 성분을 카테킨의 효능을 저해하지 않는 수준의 양에서 추가적으로 더욱 포함할 수 있다. 예컨대 당분, 산, 당알코올 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[55]

[56] 상기 약학 조성물 또는 건강식품 조성물은 체중 감소, 체지방 감소, 나아가 비만의 예방 및 개선 효과를 가질 수 있다. 또한 상기 약학 조성물은 우수한 항산화능을 가지며, 노화를 억제할 수 있다.

[57]

[58] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 상용되는 무기 또는 유기의 담체를 가하여 고체, 반고체 또는 액상의 형태로 경구 투여할 수 있다. 상기 경구 투여를 위한 제재로서는 정제, 환제, 연질 및 경질 캡슐제, 산제, 세립제, 과립제, 용액, 유탁제,

시럽제, 펠렛제 등을 들 수 있다.

[59]

[60] 상기 약학 조성물은 상법에 따라서 용이하게 제제화할 수 있으며, 계면 활성제, 부형제, 착색료, 향신료, 보존료, 안정제, 완충제, 현탁제 또는 기타 상용하는 보조제를 적당히 사용할 수 있다.

[61]

[62] 또한, 상기 유효 성분의 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중 및 치료할 질환 또는 병리 상태, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있고, 예를 들어 100 내지 1,000mg, 바람직하게는 300 내지 500 mg의 카테킨을 1일 1 내지 3회 분할하여 투여할 수 있으나, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[63]

[64] 상기 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[65]

[66] 본 발명에 따른 건강식품 조성물은 건강 식품, 기능성 식품 및 식품 첨가제 조성물일 수 있다. 상기 조성물은 다양한 종류의 부형제 또는 첨가제를 가하는 단계를 포함하는 통상적인 방법을 통하여 정제, 환제, 캅셀제, 과립제, 드링크제, 캐러멜, 다이어트바, 티백 등의 여러 제형으로 응용이 가능하다. 조성물에는 제형 또는 사용 목적에 따라 유효 성분 이외에 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 성분들을 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있으며, 다른 성분과 배합할 경우 상승 효과가 일어날 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[67] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예 및 실험예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나 본 발명에 따른 실시예 및 실험예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 아래에서 상술하는 실시예 및 실험예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다.

[68]

[69] <실시예 1>

[70] 카테킨과 피세틴의 혼합 비율을 카테킨 총 중량 대비 피세틴이 5 중량%, 10 중량%, 20 중량%로 하여 조성물을 제조하였다. 이때 카테킨은 에피카테킨(Epicatechin, EC), 에피갈로카테킨(Epigallocatechin, EGC),

에피카테킨 갈레이트(Epicatechin gallate, ECG), 에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG)의 4종을 포함하며, 이들의 함량비는 일반적인 녹차 추출물에서의 4종 카테킨의 비율로서, 각각 200ppm, 600ppm, 150ppm, 850ppm으로 포함한다.

[71]

[72] <실시예 2>

[73] 상기 실시예 1에서 피세틴 대신 퀘르세틴으로 하여 조성물을 제조하였다.

[74]

[75] <실시예 3>

[76] 상기 실시예 1에서 피세틴 대신 피세틴과 퀘르세틴의 혼합물으로 하여 조성물을 제조하였다. 이때 피세틴과 퀘르세틴의 함량비는 1 : 1이 되도록 하였다.

[77]

[78] <실험예 1>

[79] 일반적으로 생체 흡수율을 측정하기 위해서는 인체 소장세포인 Caco-2 cell을 사용한다. 세포 배양과 시료 처리시 사용된 배지는 10% 우태아혈청(fetal bovine serum: FBS, Biotechnics research), 1% 비필수 아미노산(nonessential amino acid, Sigma), 1% 페니실린/스트렙토마이신(Penicillin/Streptomycin, Corning), 0.1% 젠타마이신(Gentamycin, Sigma)을 추가한 둘베코수정이글배지 (Dullbeco's modified eagle media: DMEM, Corning)를 사용하였다.

[80]

[81] 카테킨의 소장세포 흡수율을 알아보기 위한 인체의 소장과 유사한 *In vitro* 모델을 적용하기 위하여 12 well-transwell(Collagen coated, Corning)을 실험에 사용하였다. 보다 구체적으로 도 1에 도시된 바와 같이 소장 모델을 제조하여, 정단부(Apical part, 20)에 Caco-2 세포(10)를 주입한 뒤 37℃, 5%의 CO_2 환경에서 2 ~ 3주간 배양, 배지는 2일 마다 교체하였다. Caco-2 세포를 정단부(Apical part, 20)에 주입한 후 2 ~ 3주가 지난 뒤, TEER 저항값을 측정한 값이 250Ω이 넘는 세포를 선별하여 실험에 사용하고, 상기 제조된 실시예 1 내지 3의 시료 조성물을 처리군 별로 Caco-2 세포가 폴리테트라플루오로에틸렌(Polytetrafluoroethylene, PTFE, 40) 막 위에 단일층으로 깔려있는 정단부(Apical part, 20)에 처리한 뒤, 5%의 CO_2 환경에서 2시간 동안 배양한 후, 기저부(Basolateral part, 30)의 배지를 취하여 메탄올(MeOH)과 1:1(v:v) 희석한 뒤 10초간 초음파 처리(Sonication)하고 0.45um 주사기(Syringe)로 여과를 한 후 바로 UPLC-PDA-ESI-MS/MSn으로 분석하였다.

[82]

[83] 결과

[84] 도 2는 피세틴을 포함하는 카테킨 조성물(실시예 1)의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다. 무처리 카테킨의 흡수율 100%를

기준으로, 카테킨 조성물의 흡수율은 피세틴을 5 중량% 함유할 때 160%으로 약 1.6배 증가하였으며, 피세틴을 10 중량% 함유할 때 170%으로 약 1.7배 증가하였고, 피세틴을 20 중량% 함유할 때 140%로 약 1.4배 증가하는 것으로 나타났다. 즉, 피세틴을 10 중량% 함유하는 카테킨 조성물의 흡수율이 가장 우수한 것을 알 수 있다.

[85]

[86] 도 3은 퀘르세틴 을 포함하는 카테킨 조성물(실시예 2)의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다. 무처리 카테킨의 흡수율 100%를 기준으로, 카테킨 조성물의 흡수율은 퀘르세틴을 5 중량% 함유할 때 135%으로 약 1.35배 증가하였으며, 퀘르세틴을 10 중량% 함유할 때 160%으로 약 1.6배 증가하였고, 퀘르세틴을 20 중량% 함유할 때 145%로 약 1.45배 증가하는 것으로 나타났다. 즉, 퀘르세틴을 10 중량% 함유하는 카테킨 조성물의 흡수율이 가장 우수한 것을 알 수 있다.

[87]

[88] 도 4는 피세틴 및 퀘르세틴을 1 : 1의 중량비로 포함하는 카테킨 조성물(실시예 3)의 소장 모델에서의 카테킨 흡수율 증진 효과 상대비 데이터이다. 무처리 카테킨의 흡수율 100%를 기준으로, 카테킨 조성물의 흡수율은 피세틴/퀘르세틴을 5 중량% 함유할 때 220%로 약 2.2배 증가하였으며, 피세틴/퀘르세틴을 10 중량% 함유할 때 165%로 약 1.65배 증가하였고, 피세틴/퀘르세틴을 20 중량% 함유할 때 145%로 약 1.45배 증가하는 것으로 나타났다.

[89]

[90] 상기 실험의 결과로 피세틴과 퀘르세틴을 각각 첨가하는 실시예 1과 실시예 2의 경우에는 이들의 함량이 10 중량%로 함유되는 조성물의 카테킨 흡수율이 가장 우수한 것을 알 수 있었으며, 피세틴과 퀘르세틴의 혼합물으로 첨가하는 실시예 3의 경우에는 함량이 5 중량%로 함유되는 조성물의 카테킨 흡수율이 가장 우수한 것을 알 수 있었다.

[91]

[92] 또한 카테킨 함량 대비 5 중량%로 함유되는 데이터만을 비교했을 때, 피세틴의 경우 약 1.6배, 퀘르세틴의 경우 약 1.35배 증가한 것에 비해, 피세틴과 퀘르세틴의 혼합물으로 첨가하는 경우에는 약 2.2배 증가한 것으로 나타났다. 또한 피세틴과 퀘르세틴을 10 중량%로 첨가하는 경우의 증가량(1.7배, 1.6배)보다, 이들의 혼합물으로 5 중량% 첨가하는 경우의 증가량(2.2배)이 더욱 우수한 것으로 나타났다. 결론적으로 피세틴과 퀘르세틴의 혼합물인 카테킨 흡수 증진제는 각각을 단독으로 포함하는 카테킨 흡수 증진제에 비해 시너지 효과를 보이는 것을 알 수 있다.

[93]

[94] 본 발명의 일측면에 따른 조성물의 제형예를 아래에서 설명하나, 다른 여러

가지 제형으로도 응용 가능하며, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[95]

[96] [제형예 1] 건강 음료

[97] 카테킨 10 중량%, 카테킨 흡수 증진제 1 중량%, 효소 처리 스테비아 10 중량%, 자몽 농축액 10 중량% 및 정제수 잔량을 혼합한 다음, 통상의 건강 음료 제조 방법에 따라, 약 1시간 동안 80 ~ 90℃에서 교반 가열하고, 얻은 용액을 여과하여 멸균된 용기에 취득하고 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하여 건강 음료 조성물 제조에 사용한다.

[98]

[99] [제형예 2] 환제

[100] 카테킨 28 중량%, 카테킨 흡수 증진제 2 중량%, 구연산 10 중량%, 자일리톨 10 중량%, 옥수수 전분 10 중량%, 글리세린 20 중량% 및 솔비톨 20 중량%를 혼합하고, 제환기를 사용하여 환을 제조한다.

[101]

[102] [제형예 3] 정제

[103] 카테킨 37 중량%, 카테킨 흡수 증진제 3 중량%, 아스코르브산 10 중량%, 자일리톨 7.5 중량%, 덱스트린 20 중량% 및 결정 셀룰로오스 20 중량%를 혼합하고, 유동층 건조기를 이용하여 과립화한 다음에 슈거 에스테르(sugar ester) 2.5 중량%를 첨가하여 타정기로 타정한다.

[104]

[105] [제형예 4] 과립제

[106] 카테킨 18 중량%, 카테킨 흡수 증진제 2 중량%, 아스코르브산 10 중량%, 자일리톨 10 중량%, 효소 처리 스테비아 5 중량% 및 이소말트 55 중량%를 혼합하고 유동층 과립기를 사용하여 과립으로 성형한 후에 포에 충진한다.

[107]

[108] [부호의 설명]

[109] 10. Caco-2 세포

[110] 20. 정단부(Apical part)

[111] 30. 기저부(Basolateral part)

[112] 40. PTFE 막

청구범위

[청구항 1] 피세틴(Fisetin), 퀘르세틴(Quercetin) 또는 이들의 혼합물을 포함하는 소장 상피세포에서의 카테킨(Catechin) 흡수 증진제.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 피세틴 및 퀘르세틴의 혼합물의 중량비는 0.1 : 9.9 내지 9.9 : 0.1인 것을 특징으로 하는 소장 상피세포에서의 카테킨 흡수 증진제.

[청구항 3] 카테킨; 및
피세틴, 퀘르세틴 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종의 카테킨 흡수 증진제;를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 카테킨은 (+)-카테킨(Catechin, C), (-)-에피카테킨(Epicatechin, EC), (-)-갈로카테킨(Gallocatechin, GC), (-)-에피갈로카테킨(Epigallocatechin, EGC), (-)-카테킨 갈레이트(Catechin gallate, CG), (-)-에피카테킨 갈레이트(Epicatechin gallate, ECG), (-)-갈로카테킨 갈레이트(Gallocatechin gallate, GCG), (-)-에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG) 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 5] 제3항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 상기 카테킨 총 중량 대비 0.1 내지 50 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 피세틴 또는 퀘르세틴을 카테킨 총 중량 대비 5 내지 20 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 7] 제3항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 피세틴 및 퀘르세틴의 혼합물을 카테킨 총 중량 대비 1 내지 10 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 8] 카테킨; 및
피세틴, 퀘르세틴 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종의 카테킨 흡수 증진제를 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

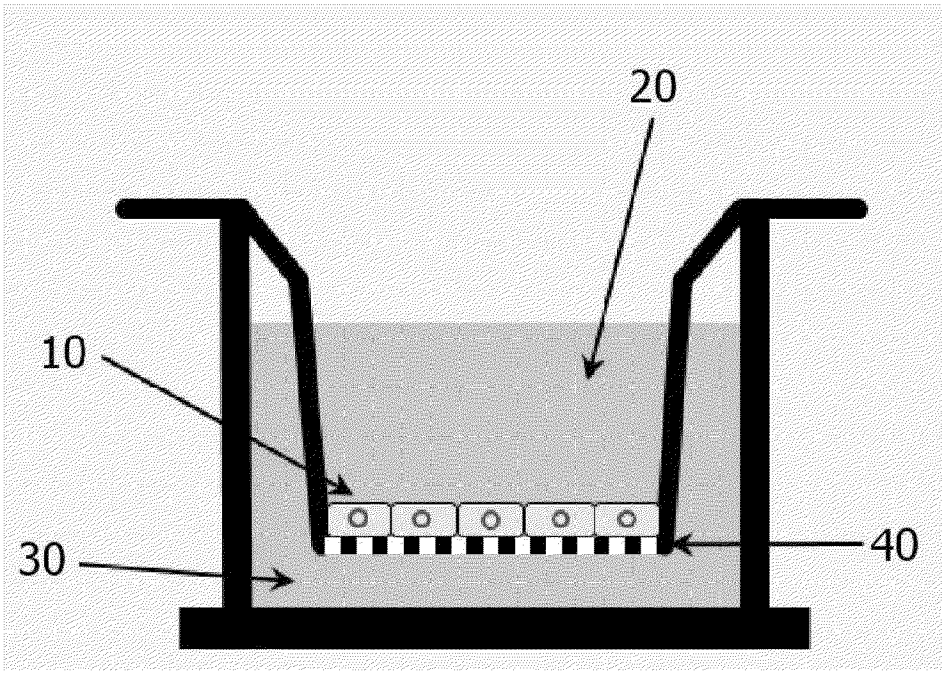
[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 카테킨은 (+)-카테킨(Catechin, C), (-)-에피카테킨(Epicatechin, EC), (-)-갈로카테킨(Gallocatechin, GC), (-)-에피갈로카테킨(Epigallocatechin, EGC), (-)-카테킨 갈레이트(Catechin gallate, CG), (-)-에피카테킨 갈레이트(Epicatechin gallate, ECG), (-)-갈로카테킨 갈레이트(Gallocatechin gallate, GCG), (-)-에피갈로카테킨 갈레이트(Epigallocatechin gallate, EGCG) 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

[청구항 10] 제8항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 상기 카테킨 총 중량 대비 0.1 내지 50 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

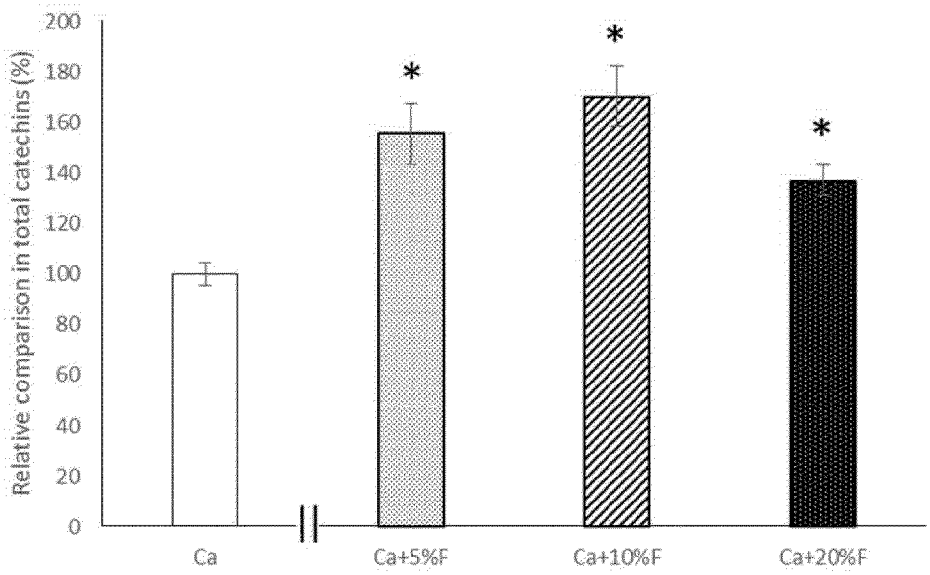
[청구항 11] 제8항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 피세틴 또는 퀘르세틴을 카테킨 총 중량 대비 5 내지 20 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

[청구항 12] 제8항에 있어서,
상기 카테킨 흡수 증진제는 피세틴 및 퀘르세틴의 혼합물을 카테킨 총 중량 대비 1 내지 10 중량%로 포함하는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

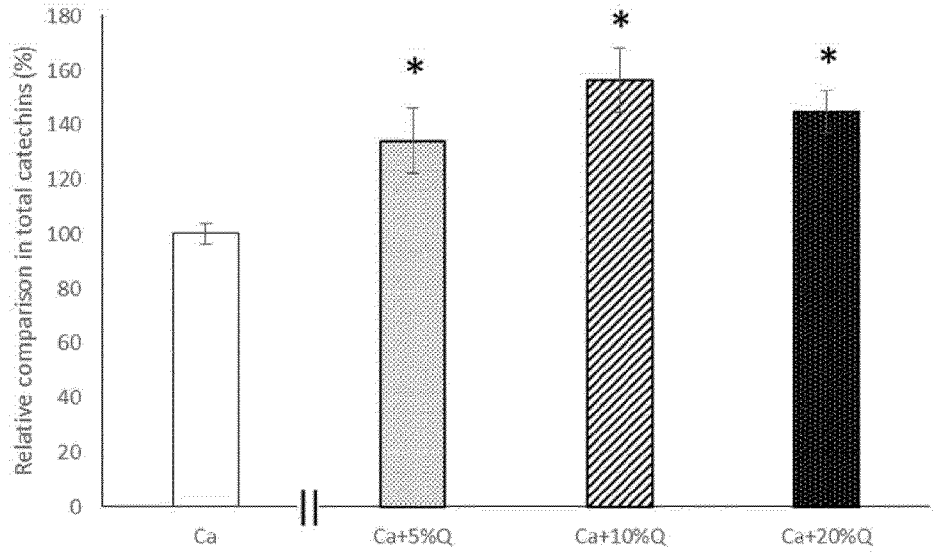
[도1]


20
10
30
40

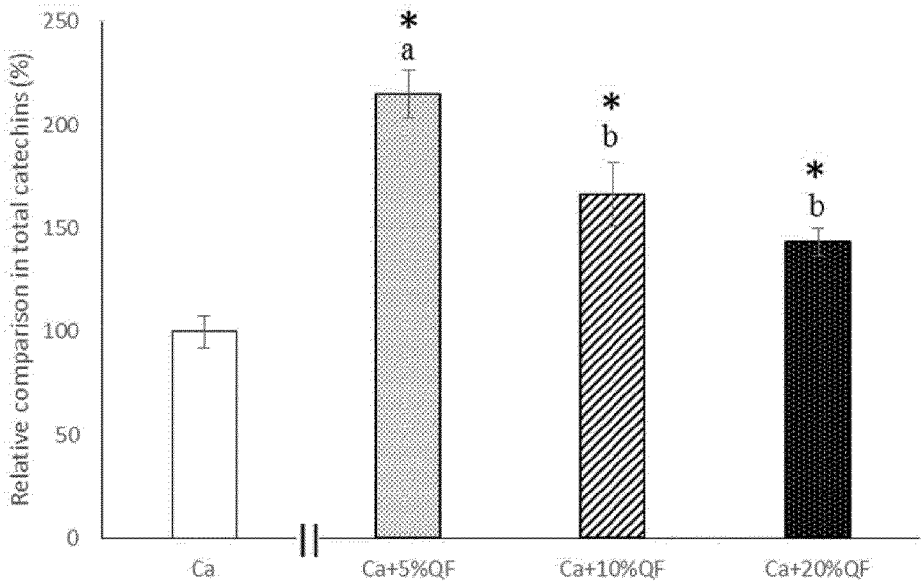
[도2]


Relative comparison in total catechins (%)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
*
Ca
Ca+5%F
Ca+10%F
Ca+20%F

[도3]


Relative comparison in total catechins (%)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
*
Ca
Ca+5%Q
Ca+10%Q
Ca+20%Q

[도4]


Relative comparison in total catechins (%)
250
200
150
100
50
0
*
a
*
b
*
b
Ca
Ca+5%QF
Ca+10%QF
Ca+20%QF

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/010295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/352(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/352; A23L 1/302; A61K 47/40; A23L 1/30; A61K 31/185; A61K 31/045; A23L 33/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: fisetin, quercetin, catechin, absorption, bioavailability

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WANG, Piwen et al., "Quercetin Increased the Antiproliferative Activity of Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin Gallate in Prostate Cancer Cells", Nutrition and Cancer, 2012, vol. 64, no. 4, pages 580-587 (Author Manuscript inner pages 1-15) See abstract; Introduction section; lines 3-6, 9-15 of Intracellular Concentration and Methylation of EGCG and Quercetin section in Results section; Figure 1; lines 1-5 of Discussion section.	1-12
Y	KR 10-2014-0072307 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 13 June 2014 See abstract; background art of paragraph [0002]; paragraphs [0014], [0050].	1-12
A	WO 2010-136570 A1 (NESTEC S.A.) 02 December 2010 See abstract; and claims 1-13.	1-12
A	BORGES, G. et al., "Bioavailability of Multiple Components Following Acute Ingestion of a Polyphenol-rich Juice Drink", Molecular Nutrition & Food Research, 2010, vol. 54, pages S268-S277 See abstract; tables 1, 7; page S275.	1-12
A	KR 10-2013-0036631 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 12 April 2013 See the entire document.	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 DECEMBER 2017 (29.12.2017)	**29 DECEMBER 2017 (29.12.2017)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/010295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VAN HET HOF, K. et al., "Bioavailability of Catechins from Tea: the Effect of Milk", European Journal of Clinical Nutrition, 1998, vol. 52, pages 356-359 See the entire document.	1-12
A	NAUMOVSKI, N. et al., "Food Inhibits the Oral Bioavailability of the Major Green Tea Antioxidant Epigallocatechin Gallate in Humans", Antioxidants, 2015, vol. 4, pages 373-393 See the entire document.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/010295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0072307 A	13/06/2014	CN 104853779 A	19/08/2015
		JP 2016-506381 A	03/03/2016
		US 2015-0283251 A1	08/10/2015
		WO 2014-084572 A1	05/06/2014
WO 2010-136570 A1	02/12/2010	BR PI1012287A2	22/09/2015
		CN 102458155 A	16/05/2012
		CN 102458155 B	19/03/2014
		EP 2263481 A1	22/12/2010
		EP 2434911 A1	04/04/2012
		JP 2012-528125 A	12/11/2012
		US 2012-0177738 A1	12/07/2012
		US 9180077 B2	10/11/2015
KR 10-2013-0036631 A	12/04/2013	NONE	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/010295

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/352(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 31/352; A23L 1/302; A61K 47/40; A23L 1/30; A61K 31/185; A61K 31/045; A23L 33/10

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 피세틴, 퀘르세틴, 카테킨, 흡수, 생체이용률

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WANG, PIWEN 등, "Quercetin increased the antiproliferative activity of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate in prostate cancer cells", Nutrition and Cancer, 2012년, 64권, 4호, 페이지 580-587 (Author Manuscript 내부페이지 1-15) 요약; Introduction 섹션; Results 섹션의 Intracellular Concentration and Methylation of EGCG and Quercetin 섹션의 3-6줄, 9-15줄; Figure 1; Discussion 섹션의 1-5줄 참조.	1-12
Y	KR 10-2014-0072307 A ((주)아모레퍼시픽) 2014.06.13 요약; 단락 [0002]의 배경기술; 단락 [0014], [0050] 참조.	1-12
A	WO 2010-136570 A1 (NESTEC S.A.) 2010.12.02 요약; 및 청구항 1-13 참조.	1-12
A	BORGES, G. 등, "Bioavailability of multiple components following acute ingestion of a polyphenol-rich juice drink", Molecular Nutrition & Food Research, 2010년, 54권, 페이지 S268-S277 초록; 표 1, 7; 페이지 S275 참조.	1-12
A	KR 10-2013-0036631 A ((주)아모레퍼시픽) 2013.04.12 전체 문헌 참조.	1-12

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2017년 12월 29일 (29.12.2017)	2017년 12월 29일 (29.12.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
이기철
전화번호 +82-42-481-3353

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2017/010295

C(계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	VAN HET HOF, K. 등, "Bioavailability of catechins from tea: the effect of milk", European Journal of Clinical Nutrition, 1998년, 52권, 페이지 356-359 전체 문헌 참조.	1-12
A	NAUMOVSKI, N. 등, "Food inhibits the oral bioavailability of the major green tea antioxidant epigallocatechin gallate in humans", Antioxidants, 2015년, 4권, 페이지 373-393 전체 문헌 참조.	1-12

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/010295

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0072307 A	2014/06/13	CN 104853779 A	2015/08/19
		JP 2016-506381 A	2016/03/03
		US 2015-0283251 A1	2015/10/08
		WO 2014-084572 A1	2014/06/05
WO 2010-136570 A1	2010/12/02	BR PI1012287A2	2015/09/22
		CN 102458155 A	2012/05/16
		CN 102458155 B	2014/03/19
		EP 2263481 A1	2010/12/22
		EP 2434911 A1	2012/04/04
		JP 2012-528125 A	2012/11/12
		US 2012-0177738 A1	2012/07/12
		US 9180077 B2	2015/11/10
KR 10-2013-0036631 A	2013/04/12	없음	