

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0140663
(43) 공개일자 2024년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/7048 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A23L 33/125 (2016.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2023-0035320

(22) 출원일자 2023년03월17일

심사청구일자 2023년03월17일

기술이전 희망 : 기술양도

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

주식회사 제넨셀

경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 120, 2105-1(영덕동, 유타워)

(72) 발명자

강세찬

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 414호

김인혜

경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 120, 301호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

위병갑

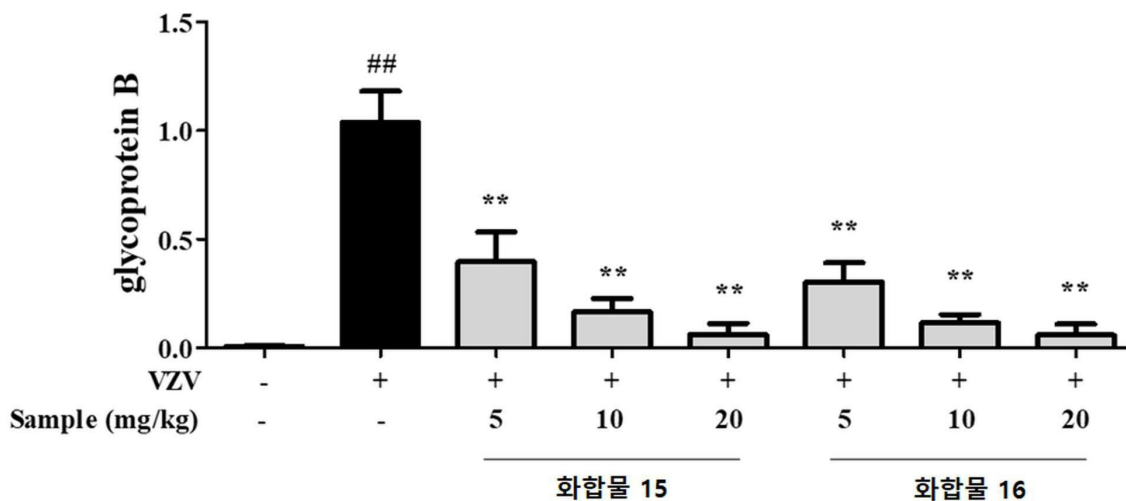
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 담팔수 유래성분 및 제라닌 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스 감염 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 담팔수 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌의 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스 감염의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 유효성분들은 천연식물 유래의 성분으로 부작용이 적거나 없으며, 수두-대상포진 바이러스의 당단백질 B(glycoprotein B, 이하 gB)과 강하게 결합하여 수두-대상포진 바이러스에 대한 감염을 현저하게 경감시킬 수 있는바, 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방, 개선 또는 치료제로 유용하게 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도11



(52) CPC특허분류

A23L 33/125 (2020.05)

A61K 31/352 (2023.05)

A61K 31/353 (2013.01)

A61K 31/7034 (2013.01)

A61K 36/185 (2024.05)

A61P 31/22 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/324 (2013.01)

A23V 2250/21 (2013.01)

(72) 발명자

박대원

서울특별시 강북구 삼양로111길 32, 1층

이영근

경기 수원시 영통구 영통로90번길 4-27, 109동
2003호

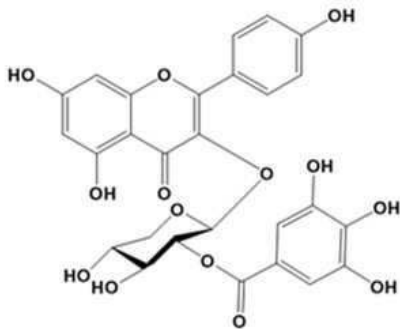
명세서

청구범위

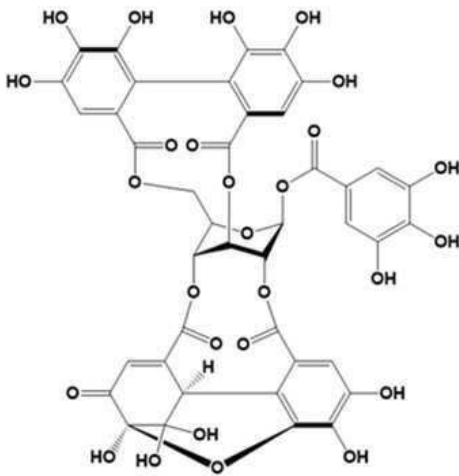
청구항 1

하기 화학식 1 내지 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

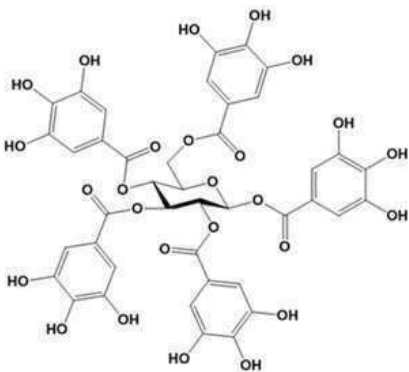
[화학식 1]



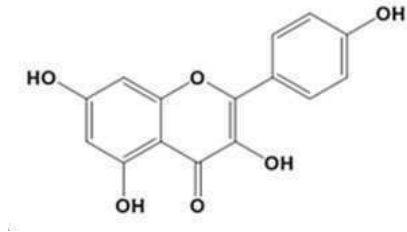
[화학식 2]



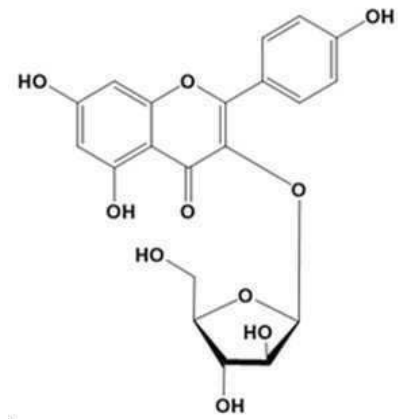
[화학식 3]



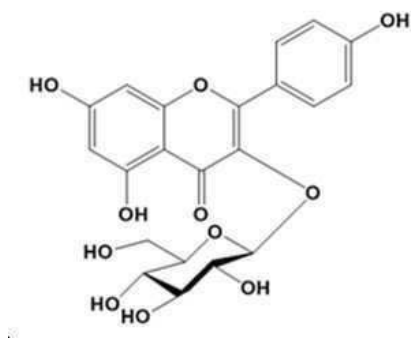
[화학식 4]



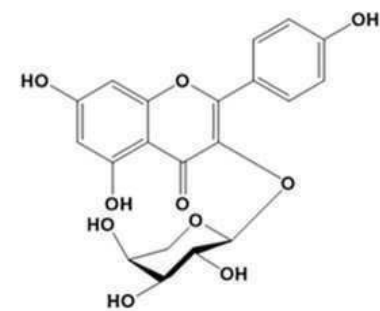
[화학식 5]



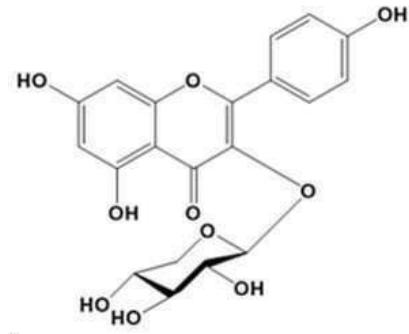
[화학식 6]



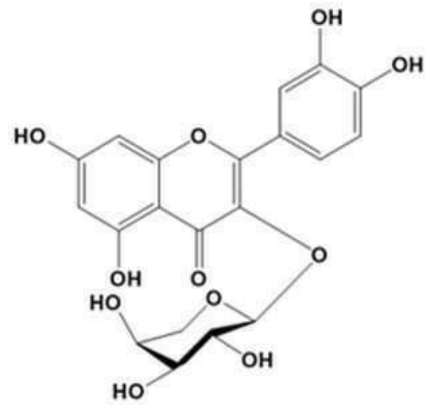
[화학식 7]



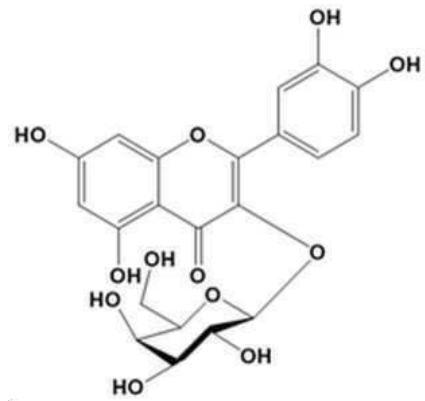
[화학식 8]



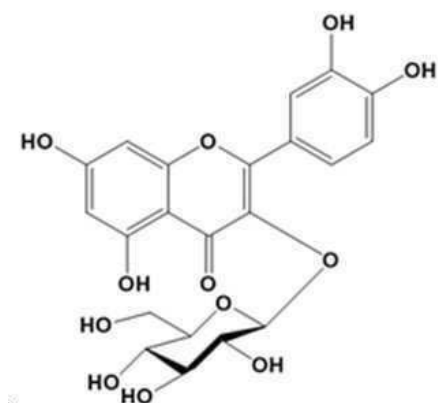
[화학식 9]



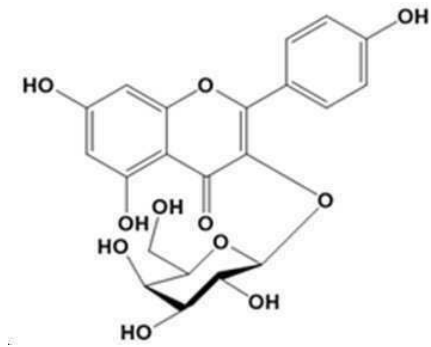
[화학식 10]



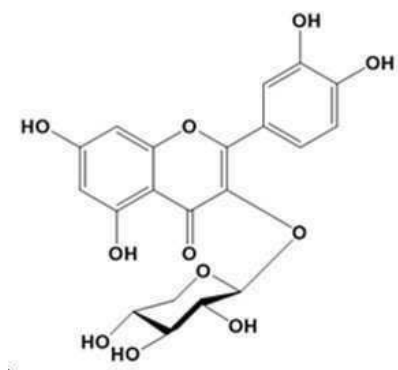
[화학식 11]



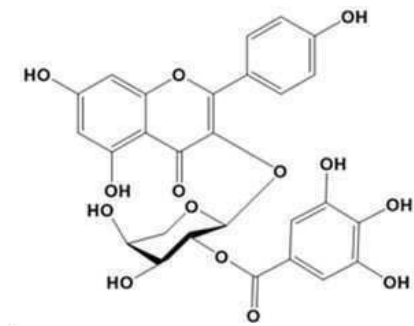
[화학식 12]



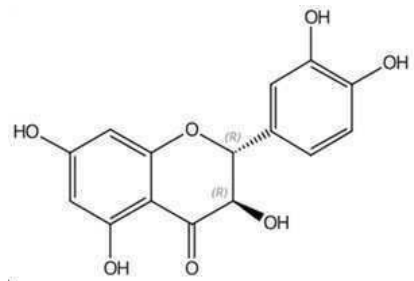
[화학식 13]



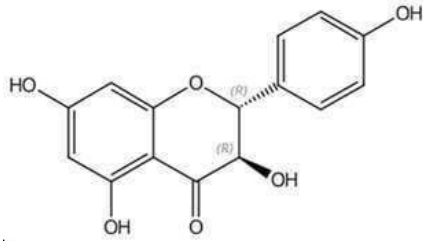
[화학식 14]



[화학식 15]



[화학식 16]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1 내지 14로 표시되는 화합물로 이루어진 군의 화합물은 담팔수 추출물로부터 분리된 것을 특징으로 하고,

상기 화합물 15 및 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군의 화합물은 제라닌 혈중 대사체인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 수두-대상포진 바이러스의 당단백질 B(glycoprotein B, gB)와 결합하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 4

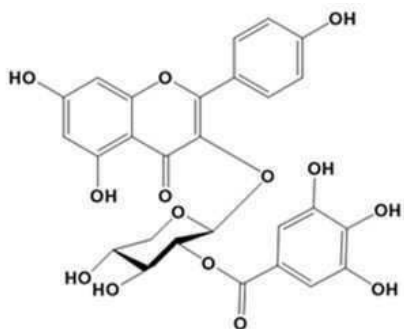
제3항에 있어서,

상기 결합은 수소결합인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

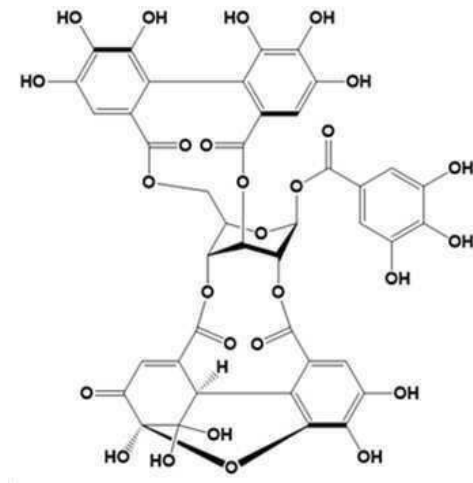
청구항 5

하기 화학식 1 내지 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물, 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방 또는 개선용 식품 조성물:

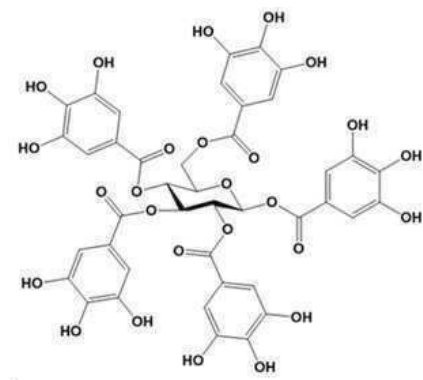
[화학식 1]



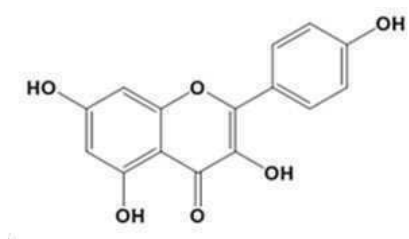
[화학식 2]



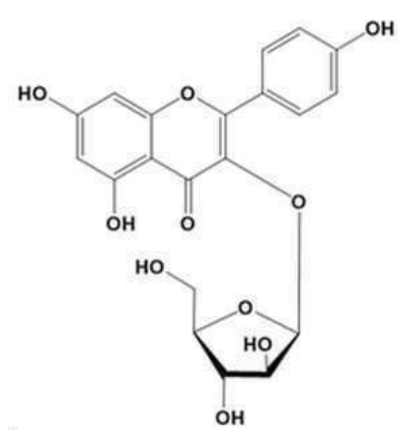
[화학식 3]



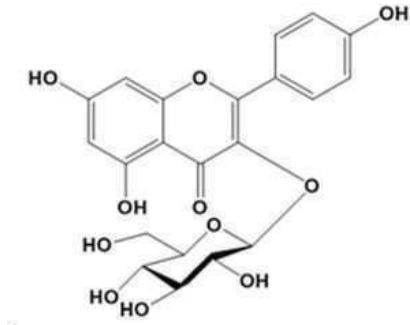
[화학식 4]



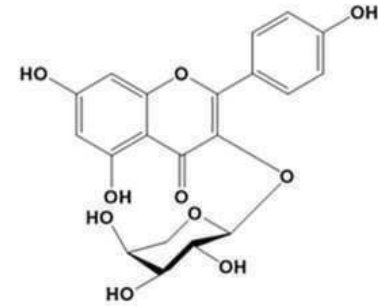
[화학식 5]



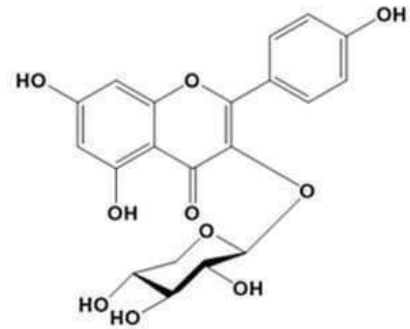
[화학식 6]



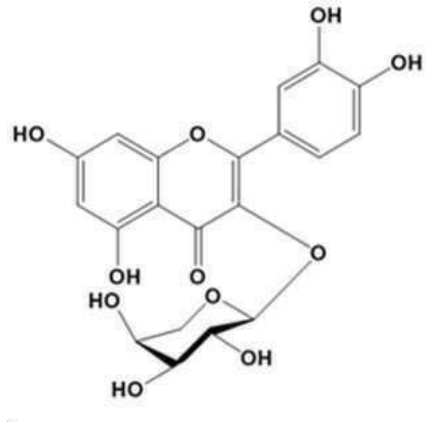
[화학식 7]



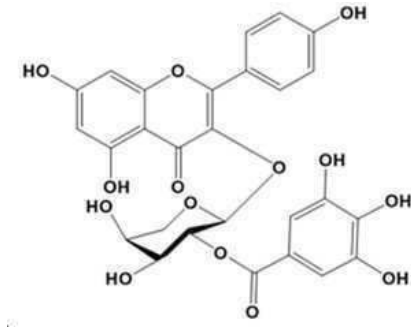
[화학식 8]



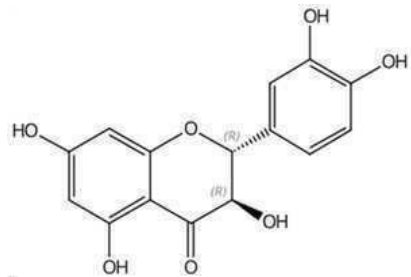
[화학식 9]



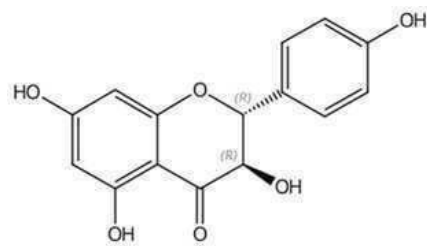
[화학식 14]



[화학식 15]



[화학식 16]



청구항 6

제5항에 있어서,

상기 식품은 건강기능식품인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수두-대상포진 바이러스(varicella-zoster virus; VZV), 혹은 사람 알파헤르페스바이러스 3(Human alphaherpesvirus 3; HHV-3)은 수두를 일으키는 바이러스다. 이는 청소년들에게는 수두를 일으키고, 성인에게는 대상포진을 일으키며, 수두바이러스, 대상포진바이러스 등의 이름으로도 불린다. 사람간 전염을 통해 전염되나, 외부 환경에서도 수시간부터 많게는 이틀까지 생존하기도 한다. 우선 허파에서 증식하며 다양한 증상을 일으킨다. 초기 감염증상인 수두가 지나고 나면 두개골 신경절, 배근 신경절, 자율신경절 등의 신경조직 잠복한다. 잠복한 바이러스들은 이후 조건이 갖춰지면 재활성화할 수 있다.

- [0003] 초기 감염증은 수두로, 뇌염이나 폐렴(일차적인 바이러스성 폐렴이나 이차적인 세균성 폐렴), 기관지염 등의 호흡기 질환이 합병증으로 발생하기도 한다. 수두로부터 회복된 후에도 바이러스는 삼차신경절, 배근 신경절 등의 신경계통에 잠복한다.
- [0004] 호흡기를 통해 신체로 침투하며, 10~21일간의 증식 후에 피부와 말초신경계통을 감염시켜 3~4일간 증상을 일으킨다. 발진이 나타나기 하루 이틀 전에 가장 전염성이 높다. 고름으로 가득찬 수포가 증상으로 나타날 수 있다. 발진은 얼굴이나 목, 등 하부에까지 미치며 흉부나 어깨에 도달하기도 한다. 대상포진은 주로 허리에서 나타난다. 10~20%는 살아가면서 바이러스 재활성화를 겪는데 이것이 바로 대상포진이다. 또한 2013년의 조사에 의하면 스위스에서 10만명 중 1.02명, 스웨덴에서 매년 10만명 중 1.8명에서 중추신경계를 감염시킨 사례가 발견되었다.
- [0005] 대상포진 후 신경통, 양성 재발성 수막염, 다발성 대상포진(zoster multiplex), 척수염, 안구헤르페스, 무발진 대상포진 등의 심각한 합병증이 나타날 수 있으며, 뇌 동맥에 염증이 생긴 경우 뇌졸중으로 이어질 수 있다. 람세이헌트증후군 2형의 경우 슬상신경절에 영향을 줘 휘하의 안면 신경들에 병변을 일으킬 수 있다. 이 경우 혀나 귀에 대상포진이 생기거나, 얼굴의 한 쪽에 마비증상이나 청력 상실이 올 수 있다. 임신 초기에 감염되면 태아가 심각한 손상을 입어 라이 증후군 등을 일으킬 수 있다. 아스피린을 통해 일부 경감할 수 있다.
- [0006] 한편, 본 발명은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체가 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염을 현저하게 경감시킬 수 있음을 확인하여 발명을 완성하였고, 이는 수두-대상포진 바이러스 감염의 예방, 개선 또는 치료제로 사용될 수 있을 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 국공개특허공보 제10-2021-0098643호(2021.08.11.)

발명의 내용

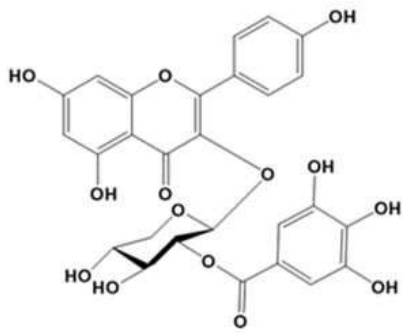
해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0009] 또한, 본 발명의 다른 목적은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

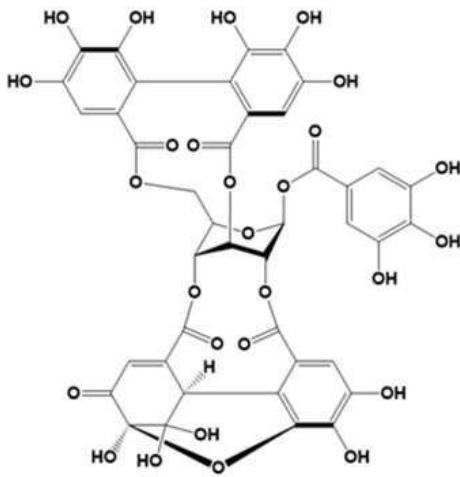
- [0010] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1 내지 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

화학식 1



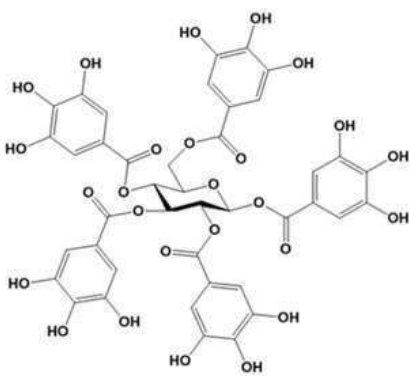
[0011]

화학식 2



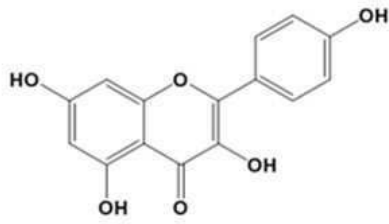
[0012]

화학식 3



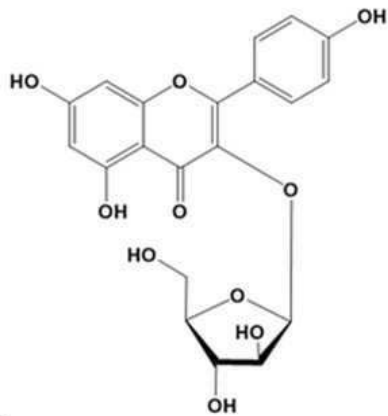
[0013]

화학식 4



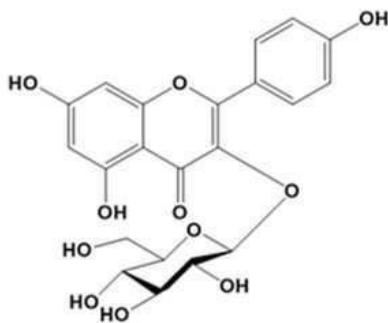
[0014]

화학식 5



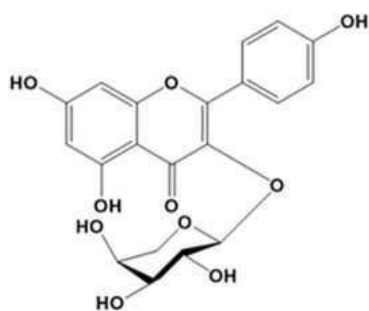
[0015]

화학식 6



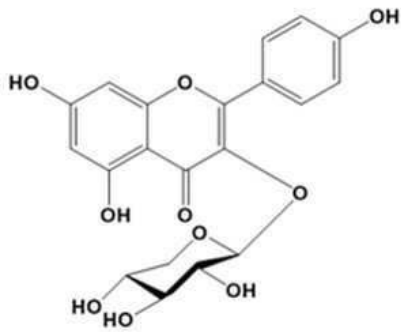
[0016]

화학식 7



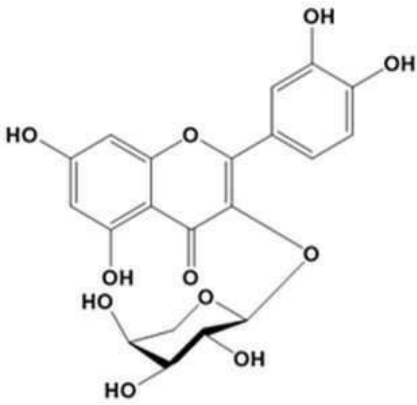
[0017]

화학식 8



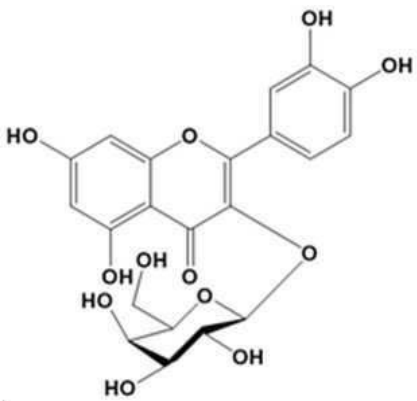
[0018]

화학식 9



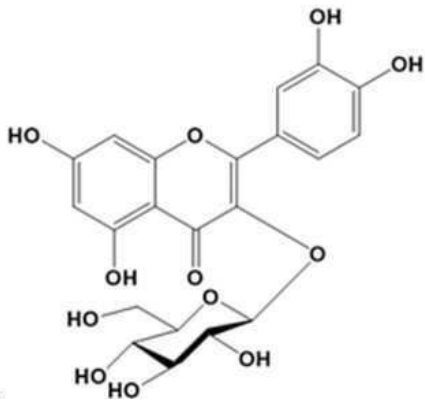
[0019]

화학식 10



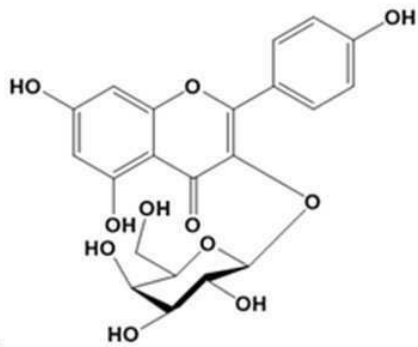
[0020]

화학식 11



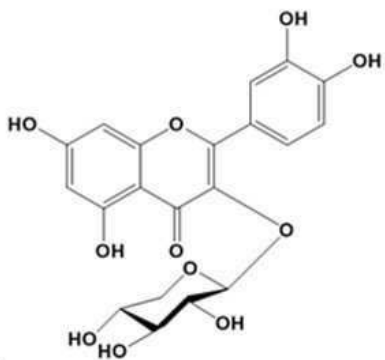
[0021]

화학식 12



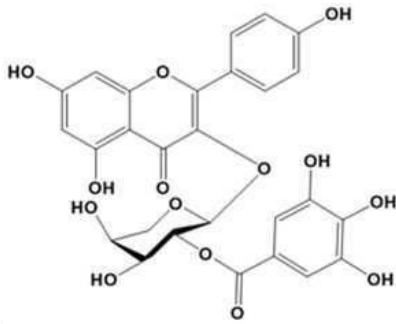
[0022]

화학식 13



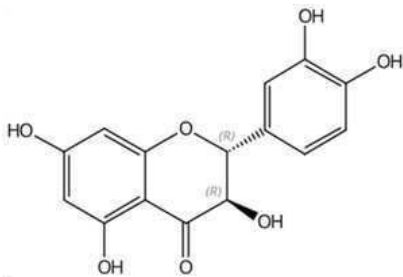
[0023]

화학식 14



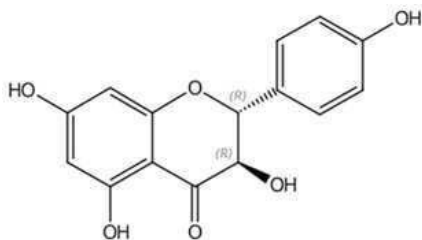
[0024]

화학식 15



[0025]

화학식 16



[0026]

[0027] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 "화학식 1 내지 14로 표시되는 화합물로 이루어진 군의 화합물"은 담팔수 추출물로부터 분리된 것을 특징으로 하고, 상기 "화합물 15 및 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군의 화합물"은 제라닌 혈중 대사체인 것을 특징으로 하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 "화합물"은 수두-대상포진 바이러스의 당단백질 B(glycoprotein B, gB)와 결합하는 것을 특징으로 하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0029] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 "결합"은 수소결합인 것을 특징으로 하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0030] 이어서, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 16으로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물, 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 식품은 건강기능식품인 것을 특징으로 하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0032] 본 발명은 담팔수 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌의 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스 감염의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 유효성분들은 천연식물 유래의 성분으로 부작용이 적거나 없으며, 수두-대상포진 바이러스의 당단백질 B(glycoprotein B, 이하 gB)과 강하게 결합하여 수두-대상포진 바이러스에 대한 감염을 현저하게 경감시킬 수 있는바, 수두-대상포진 바이러스의 감염 예방, 개선 또는 치료제로 유용하게 이용할 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 담팔수 추출물 용매계통 분획을 나타낸 도이다.
 도 2는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 담팔수 추출물 에틸아세테이트 분획의 소분획 과정을 나타낸 도이다.
 도 3은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 담팔수 추출물 유래 화합물 화학구조식을 나타낸 도이다.
 도 4는 본 발명의 일 실시예에 있어서, SWISS-MODEL을 이용해 모델링한 대상포진 바이러스의 구조를 나타낸 도이다.
 도 5는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 모델링한 대상포진 바이러스의 당단백질 B(glycoprotein B, gB)와 담팔수 유래성분의 대표적인 블라인드 분자 도킹 결과를 나타낸 도이다.
 도 6은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 담팔수 유래 유효성분의 수두-대상포진 바이러스(VZV) 복제 관련 유전자 발현 저해 확인 시험 결과를 나타낸 도이다.
 도 7은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 담팔수 유래 유효성분의 농도의존별 VZV 복제 관련 유전자 발현 저해 확인 시험 결과를 나타낸 도이다.
 도 8은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 제라닌 혈중 대사체 분석 LC/MS 크로마토그램을 나타낸 도이다.
 도 9는 본 발명의 일 실시예에 있어서, 제라닌 혈중 대사체의 화학구조식을 나타낸 도이다.
 도 10은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 모델링한 대상포진 바이러스의 gB와 제라닌 혈중 대사체의 대표적인 블라인드 분자 도킹 결과를 나타낸 도이다.
 도 11은 본 발명의 일 실시예에 있어서, 제라닌 혈중 대사체의 VZV 복제 관련 유전자 발현 저해 확인 시험 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현 예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허 청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서 다양한 변형 및 응용이 가능하다.

[0035] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(Terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시 예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0036] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 '%'는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 (w/w) %, 고체/액체는 (w/v) %, 그리고 액체/액체는 (v/v) %이다.

[0037] 이하, 본 발명에 대하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.

[0039] 본 발명은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

- [0040] 상기 "예방"은 병리학적 현상의 발생 빈도 또는 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 증상이 상기 조성물을 사용 하지 않은 경우와 비교하여 감소하는 현상을 의미할 수 있다.
- [0041] 상기 "치료"는 치료하고자 하는 대상 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위하여 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하며, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위하여 수행할 수 있다. 목적하는 치료효과는 질병의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키거나, 전이를 예방하거나, 질병 진행 속도를 감소시키거나, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 "약학 조성물"은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여, 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0043] 본 발명에서 "개체"는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염을 예방 또는 치료를 목적으로 하는 개체이면 특별히 한정되지 않고, 인간을 포함하는 동물, 예를 들어 비-영장류(예를 들면, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류(예를 들면, 원숭이, 예를 들어 사이노몰구스(cynomolgus) 원숭이 및 침팬지)를 비롯한 포유동물을 나타낸다. 때에 따라서는 인간을 제외하는 개체일 수 있다.
- [0044] 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 유효한 양의 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다. 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.
- [0045] 또한, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 생리식염수, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 텍스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜 및 리퀴드 파라핀으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 상기 성분들은 상기 유효성분인 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.
- [0046] 또한, 경구 투여를 위한 고형제에는 정제환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형제에는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0047] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0048] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을

가질 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0049] 본 발명의 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체는 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[0050] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0051] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0052] 본 발명의 약학 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 또는 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0053] 본 발명의 약학 조성물은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 유효성분으로 포함하는 외용제의 제형으로 제공할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물을 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 피부 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 성분들은 피부과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물이 피부 외용제로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제 등의 제형일 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명의 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있다.

[0056] 나아가, 본 발명은 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체, 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 수두-대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus; VZV) 감염 예방 또는 치료용 식품/건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0057] 본 발명의 식품 조성물은 유효성분인 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 함유하는 것 외에 통상의 식품 조성물과 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0058] 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 향미제는 천연 향미제(타우마틴), 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 하기 약학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화 되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 음료류, 육류, 초콜렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 알콜 음료류, 비타민 복합제 및 건강보조식품류 등이 있다.

[0059] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 유효성분인 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체 외에 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 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. 그 밖에 본 발명의 건강식품 및 건강기능성식품 조성물은 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0060] 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 함유하는 건강식품 및 건강기능성식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0061] 본 발명의 건강기능성식품 조성물은 정제, 환제, 과립제, 캡슐제, 액상제제, 음료 등 다양한 형태로 제제화되어 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명에서 '건강기능성식품 조성물'이라 함은 건강기능성식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 목적으로 섭취하는 것을 의미한다. 본 발명의 건강 기능성 식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다. 상기 '식품 첨가물 공전'에 수재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합제제류 등을 들 수 있다. 예를 들어, 정제 형태의 건강 기능성 식품은 본 발명의 유효성분을 부형제, 결합제, 봉해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강 기능성 식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다. 캡셀 형태의 건강 기능성 식품 중 경질 캡셀제는 통상의 경질 캡셀에 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡셀제는 본 발명의 유효성분을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캡셀 기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질 캡셀제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다. 환 형태의 건강 기능성 식품은 본 발명의 유효성분과 부형제, 결합제, 봉해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다. 과립 형태의 건강 기능성 식품은 본 발명의 유효성분의 부형제, 결합제, 봉해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.

[0062] 본 발명에 따른 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 함유하는 건강기능성식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 및 건강기능성식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 담팔수(*Elaeocarpus sylvestris*) 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌 혈중 대사체를 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0064] 이하, 본 발명의 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 보다 상세하게 설명하도록 한다. 그러나, 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 구체화하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아닐 것이다.

[0066] <실시예 1> 담팔수 추출물의 제조

[0067] 제주도 일대의 국내산 담팔수의 잎을 입수하여 건조하고 세절한 다음 담팔수 잎 100 kg을 50% 에탄올 2,000L로 60℃에서 16시간 동안 추출하였으며, 여과 및 농축 후 건조하여 담팔수 추출물 28 kg (수율 28%)을 얻었다.

[0069] <실시예 2> 용매계통분획을 통한 담팔수 추출물 유래 분획물 제조

[0070] 유효성분 정제를 위해, 상기 실시예 1에서 수득한 담팔수 추출물 중 1 kg에 대하여 물 500 mL를 연속적으로 부었고, n-부탄올(n-BuOH, 4 L×4) 및 에틸 아세테이트(EtOAc, 5 L×4)를 이용하여 분배 추출하였다. 이후 상기

분획물에 대하여 TLC(thin-layer chromatography)로 검정하고, 페놀화합물이 높은 분획인 EtOAc 분획물(ESE)에 대하여 감압농축을 진행하여 261 g의 잔류물을 얻었다. 이 과정은 도 1에 나타내었다.

[0072] <실시예 3> 담팔수 추출물 유래 페놀화합물 정제 및 화학구조 결정

[0073] 상기 실시예 2의 EtOAc 분획물(ESE)에 대하여 SiO₂ c.c.(SiO₂ Column chromatography, ø 14×19 cm)을 이용하여 CHCl₃-MeOH(40:1→30:1→10:1→5:1, 각각 16.2 L)로 용출하였고, 19개의 분획물(ESE-1 내지 ESE-19)을 얻었다.

[0074] 상기 19개의 분획물 중에서, ESE-12 분획물[7.7 g, 용리액/총 부피(Ve/Vt) 0.491-0.591]을 ODS c.c.(ø 5×10 cm)을 이용하여 acetone-물(2:1, 6.6 L)로 용출하였고, 최종 12개의 분획물(ESE-12-1 내지 ESE-12-12)을 얻었다.

[0075] 상기 12개의 분획물 중에서, ESE-12-2 분획물[6.7 g, Ve/Vt 0.491-0.591]을 ODS c.c.(ø 5.5×10 cm)을 이용하여 acetone-물(1:1, 2.0 L)로 용출하였고, 8개의 분획물(ESE-12-2-1 내지 ESE-12-2-8)을 얻었다.

[0076] 상기 8개의 분획물 중에서, ESE-12-2-5 분획물[178.0 mg, Ve/Vt 0.090-0.170]을 Sephadex LH-20 c.c.(ø 1.5×55 cm)을 이용하여 MeOH 1.0 L로 용출하였고, 10개의 분획물(ESE-12-2-5-1 내지 ESE-12-2-5-10)을 얻었다. 이후, 상기 10개의 분획물 중 ESE-12-2-5-8 분획물에서 화합물 4(캄페롤, Kaempferol)[34.7 mg, Ve/Vt 0.460-0.550, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.62, CHCl₃-MeOH(7:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.46, MeOH-물(3:1)]를 분리하였다.

[0078] 또한, 상기 19개의 분획물(ESE-1 내지 ESE-19) 중에서, ESE-17 분획물[9.7 g, Ve/Vt 0.799-0.884]을 ODS c.c.(ø 5×11 cm)을 이용하여 MeOH-물(1:1, 1 L)로 용출하였고, 3개의 분획물(ESE-17-1 내지 ESE-17-3)을 얻었다.

[0079] 상기 3개의 분획물 중에서, ESE-17-2 분획물[5.9 g, Ve/Vt 0.050-0.560]을 SiO₂ c.c.(ø 4×16 cm)을 이용하여 CHCl₃-MeOH-물(15:3:1→10:3:1, 각각 2.85 L)로 용출하였고, 14개의 분획물(ESE-17-2-1 내지 ESE-17-2-14)을 얻었다.

[0080] 상기 14개의 분획물 중에서, ESE-17-2-4 분획물[178.0 mg, Ve/Vt 0.133-0.167]을 Sephadex LH-20 c.c.(ø 1×55 cm)을 이용하여 MeOH 1.0 L로 용출하였고, 5개의 분획물(ESE-17-2-4-1 내지 ESE-17-2-4-5)을 얻었다. 이후, 상기 5개의 분획물 중 ESE-17-2-4-4 분획물에서 화합물 5(저글라닌, Juglanin)[4.3 mg, Ve/Vt 0.320-0.360, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.45, CHCl₃-MeOH-물(10:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.45, MeOH-물(3:2)]를 분리하였다.

[0082] 계속하여, 상기 14개의 분획물(ESE-17-2-1 내지 ESE-17-2-14) 중에서, ESE-17-2-8 분획물[269.0 mg, Ve/Vt 0.303-0.330]을 Sephadex LH-20 c.c.(ø 1.5×55 cm)을 이용하여 MeOH 1.3 L로 용출하였고, 8개의 분획물(ESE-17-2-8-1 내지 ESE-17-2-8-8)을 얻었다. 이후, 상기 8개의 분획물 중 ESE-17-2-8-4 분획물[41.9 mg, Ve/Vt 0.354-0.385]에 대하여 Preparative HPLC(Waters 600S)을 활용하여 정제를 진행하였다. 이때 컬럼으로 Cosmosil 5C18 column(Waters, 5 µm, 250×10 mm)를 사용하였으며, 254 nm 조건하에 isocratic(0.1% formic acid in DW 70%, acetonitrile 30%)조건으로 용출시켰다. 이때 용출속도는 4.0 µL/min로 하였다. 이를 통하여 화합물 7(저글라닌, Juglanin)[13.9 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.52, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.37, MeOH-물(3:2)] 및 화합물 8(캄페롤-3-O-β-D-자일로피라노사이드, Kaempferol-3-O-β-D-xylopyranoside)[28.0 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) R_f 0.52, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) R_f 0.37, MeOH-물(3:2)]을 분리하였다.

[0084] 계속하여, 상기 14개의 분획물(ESE-17-2-1 내지 ESE-17-2-14) 중에서, ESE-17-2-10 분획물[876.6 mg, Ve/Vt 0.453-0.633]을 ODS c.c.(ø 3×6 cm)을 이용하여 MeOH-물(2:3, 110 mL)로 용출하였고, 7개의 분획물(ESE-17-

2-10-1 내지 ESE-17-2-10-7)을 얻었다. 이후, 상기 7개의 분획물 중 ESE-17-2-10-6 분획물[58.1 mg, Ve/Vt 0.265-0.345]에 대하여 Preparative HPLC(Waters 600S)을 활용하여 정제를 진행하였다. 이때 컬럼으로 Cosmosil 5C18 column(Waters, 5 μ m, 250 $\times$ 10 mm)를 사용하였으며, 254 nm 조건하에 isocratic(0.1% formic acid in DW 70%, acetonitrile 30%)조건으로 용출시켰다. 이때 용출속도는 4.0 μ L/min로 하였다. 이를 통하여 화합물 6(아스트라갈린, Astragalín)[37.4 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.51, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.60, MeOH-물(3:2)] 및 화합물 9(과이아베린, Guaiaverin)[20.7 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.52, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.60, MeOH-물(3:2)]를 분리하였다.

[0086] 계속하여, 상기 14개의 분획물(ESE-17-2-1 내지 ESE-17-2-14) 중에서, ESE-17-2-13 분획물[320.0 mg, Ve/Vt 0.453-0.633]을 ODS c.c.($\varnothing$ 2.5 $\times$ 6 cm)을 이용하여 MeOH-물(2:3 $\rightarrow$ 1:1, 110 mL)로 용출하였고, 15개의 분획물(ESE-17-2-13-1 내지 ESE-17-2-13-15)을 얻었다. 이후, 상기 15개의 분획물 중 ESE-17-2-13-7 분획물에서 화합물 2(제라닌, Geraniin)[43.7 mg, Ve/Vt 0.100-0.153, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.49, CHCl₃-MeOH-물(65:35:10), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.65, MeOH-물(1:1)]를 분리하였다.

[0088] 또한 상기 15개의 분획물(ESE-17-2-13-1 내지 ESE-17-2-13-15) 중 ESE-17-2-13-11 분획물[28.5 mg, Ve/Vt 0.501-0.633]에 대하여 Preparative HPLC(Waters 600S)을 활용하여 정제를 진행하였다. 이때 컬럼으로 Cosmosil 5C18 column(Waters, 5 μ m, 250 $\times$ 10 mm)를 사용하였으며, 254 nm 조건하에 isocratic (0.1% formic acid in DW 70%, acetonitrile 30%)조건으로 용출시켰다. 이때 용출속도는 4.0 μ L/min로 하였다. 이를 통하여 화합물 12(트리폴리인, Trifoliin)[9.7 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.51, CHCl₃-MeOH-물(65:35:10), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.35, MeOH-물(1:1)] 및 화합물 13(레이노우트린, Reynoutrin)[18.8 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.51, CHCl₃-MeOH-물(65:35:10), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.37, MeOH-물(1:1)]을 분리하였다.

[0090] 또한, 상기 19개의 분획물(ESE-1 내지 ESE-19) 중에서, ESE-18 분획물[31.0 g, Ve/Vt 0.814-0.910]을 SiO₂ c.c.($\varnothing$ 7 $\times$ 15 cm)을 이용하여 CHCl₃-MeOH-물 (13:3:1 $\rightarrow$ 10:3:1, 각 2.2 L)로 용출하였고, 11개의 분획물(ESE-18-1 내지 ESE-18-11)을 얻었다.

[0091] 상기 11개의 분획물 중에서, ESE-18-8 분획물[1.7 g, Ve/Vt 0.617-0.763]을 SiO₂ c.c.($\varnothing$ 4 $\times$ 18 cm)을 이용하여 EtOAc-BuOH-물(50:3:1 $\rightarrow$ 23:3:1 $\rightarrow$ 13:3:1, 각 1.5 L)로 용출하였고, 11개의 분획물(ESE-18-8-1 내지 ESE-18-8-11)을 얻었다.

[0092] 계속하여, 상기 11개의 분획물 중에서, ESE-18-8-2 분획물[172.4 mg, Ve/Vt 0.090-0.153]을 Sephadex LH-20 c.c.($\varnothing$ 1.5 $\times$ 55 cm)을 이용하여 MeOH 710 mL로 용출하였고, 6개의 분획물(ESE-18-8-2-1 내지 ESE-18-8-2-6)을 얻었다. 이후, 상기 6개의 분획물 중 ESE-18-8-2-5 분획물[91.2 mg, Ve/Vt 0.479-0.634]에 대하여 Preparative HPLC(Waters 600S)을 활용하여 정제를 진행하였다. 이때 컬럼으로 Cosmosil 5C18 column(Waters, 5 μ m, 250 $\times$ 10 mm)를 사용하였으며, 254 nm 조건하에 isocratic(0.1% formic acid in DW 70%, acetonitrile 30%)조건으로 용출시켰다. 이때 용출속도는 4.0 μ L/min로 하였다. 이를 통하여 화합물 14(캄페롤-3-O- α -L-(2''-갈로일)-아라비노피라노사이드, Kaempferol-3-O- α -L-(2''-galloyl)-arabinopyranoside)[60.5 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.34, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.56, MeOH-물(2:1)] 및 화합물 1(캄페롤-3-O- β -D-(2'-갈로일)-자일로피라노사이드(엘라오크아르포사이드 A), Kaempferol-3-O- β -D-(2'-galloyl)-xylopyranoside(Elaeocarposide A))[30.7 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.34, CHCl₃-MeOH-물(8:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.56, MeOH-물(2:1)]을 분리하였다.

[0094] 계속하여, 상기 11개의 분획물(ESE-18-8-1 내지 ESE-18-8-11) 중에서, ESE-18-8-5 분획물[297.3 mg, Ve/Vt 0.270-0.300]을 ODS c.c.($\varnothing$ 2.5 $\times$ 6 cm)을 이용하여 MeOH-물(2:3, 1.5 L)로 용출하였고, 10개의 분획물(ESE-18-8-5-1 내지 ESE-18-8-5-10)을 얻었다. 이후, 상기 10개의 분획물 중 ESE-18-8-5-2 분획물에서 화합물

3(1,2,3,4,6-펜타-O-갈로일-β-D-글루코피라노사이드; 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucopyranoside)[23.2 mg, Ve/Vt 0.080-0.130, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.43, EtOAc-BuOH-물(23:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.79, MeOH-물(3:2)]을 분리하였다.

[0096] 또한 상기 10개의 분획물(ESE-18-8-5-1 내지 ESE-18-8-5-10) 중 ESE-18-8-5-5 분획물[100.9 mg, Ve/Vt 0.700-0.860]에 대하여 Preparative HPLC(Waters 600S)을 활용하여 정제를 진행하였다. 이때 컬럼으로 Cosmosil 5C18 column(Waters, 5 μm, 250×10 mm)를 사용하였으며, 254 nm 조건하에 isocratic(0.1% formic acid in DW 70%, acetonitrile 30%)조건으로 용출시켰다. 이때 용출속도는 4.0 μL/min로 하였다. 이를 통하여 화합물 10(하이페로사이드, Hyperoside)[72.8 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.44, EtOAc-BuOH-물(23:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.51, MeOH-물(3:2)] 및 화합물 11(히르수트린, Hirsutrin)[28.1 mg, TLC(Kieselgel 60 F₂₅₄) Rf 0.44, EtOAc-BuOH-물(23:3:1), TLC(RP-18F_{254S}) Rf 0.51, MeOH-물(3:2)]을 분리하였다.

[0098] 상기 화합물 분리 과정은 도 2에 나타내었고, 분리한 14종의 페놀화합물의 구조는 도 3에 나타내었다.

[0100] <실시예 4> 담팔수 유래 유효성분과 수두-대상포진 바이러스의 gB와의 분자 도킹(Molecular Docking) 분석

[0101] 수두-대상포진 바이러스(Varicella-Zoster Virus; VZV)의 envelope를 구성하는 glycoprotein에는 gB, gC, gE, gH, gI, gK, gL가 있으며, 그 중에서 host cell과의 membrane fusion에 가장 크게 기여하는 protein은 gB, gH, 그리고 gL으로 밝혀져 있다. 이중 당단백질 B(glycoprotein B, gB)는 평상시에 비활성화 상태와 유사한 ‘prefusion’ 상태로 존재하는데, gH와 gL로 이루어진 복합 연결체가 host cell과 binding을 시작하게 되면 활성화되어 membrane fusion을 일으킨다(Madavaraju, K., Koganti, R., Volety, I., Yadavalli, T., & Shukla, D. (2020). Herpes Simplex Virus Cell Entry Mechanisms: An Update. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.).

[0102] gB는 크게 5개의 도메인(I, II, III, IV, V)로 나눌 수 있는데, Residue study와 돌연변이 연구를 통해 membrane fusion에 있어 가장 필수적인 역할을 수행하는 것은 4번째 도메인, DIV인 것으로 알려져 있다. gB/gH-gL를 매개로 하는 membrane fusion을 억제할 수 있는 인간 유래의 단클론 항체 93k(Human mAb 93k)가 DIV와 작용하여 이러한 기능을 수행할 수 있는 것으로 밝혀져 있다(Oliver, S., Xing, Y., Chen, D., Roh, S., Pintilie, G., Bushnell, D., Sommer, M., Yang, E., Carfi, A., Chiu, W., & Arvin, A. (2020). A glycoprotein B-neutralizing antibody structure at 2.8Å uncovers a critical domain for herpesvirus fusion initiation. *Nature Communications*, 11.).

[0103] 현재 RCSB PDB를 통해 gB structure를 확보 가능한 VZV strain에는 Dumas와 Oka vaccine, 2종이 있으나 Oka vaccine은 백신 용도의 활용을 위해 기존 바이러스에 attenuation을 진행한 구조물이므로 Dumas strain으로 진행하였다. 오픈 소스 분자 도킹 시뮬레이션 소프트웨어인 AutoDock(The Scripts Research Institute, 미국, 캘리포니아, 라호이아)을 이용해 담팔수 추출물로부터 분리된 화합물 및 제라닌(Geraniin)의 혈중 대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB(PDB ID: 6VN1) 사이의 결합 친화도 및 결합 구조를 분석하였다(도 4, 도 5).

[0104] 담팔수 추출물 유래의 유효성분의 화학 구조를 Open Babel(<http://openbabel.org>) 소프트웨어를 이용해 ‘.pdb’ 형식으로 변환하였고, 변환된 형식의 유래성분 및 제라닌의 구조와 수두-대상포진 바이러스의 gB를 AutoDock으로 불러왔다. 극성 수소 분자들을 화합물과 수두-대상포진 바이러스를 추가해준 뒤 수두-대상포진 바이러스의 gB에서는 Kollman charge, 유효성분 및 제라닌(Geraniin)의 혈중 대사체에서는 Gasteiger charge를 계산하였다. 담팔수 유래성분과 수두-대상포진 바이러스의 gB는 분자 도킹 시뮬레이션의 입력 형식인 ‘.pdbqt’ (Protein Data Bank, Partial Charge (Q), 및 Atom Type (T)) 형식으로 변환하였다.

[0105] 도킹 결과는 Kcal/mol 단위의 결합 친화도의 형태로 얻어졌고, 도킹 과정은 별도의 10개의 컴퓨터 시스템에서 10번 되풀이하여 수행하였다. 결합 모드는 Discovery Studio 4.0을 이용하여 시각화하였고, 분자의 상호작용을 확인하기 위해 2차원 또는 3차원 이미지를 이용하였다(도 5). 또한, 하기 표 1에 담팔수 추출물 유래의 유효성분과 수두-대상포진 바이러스의 gB와의 분자 도킹의 Autodock 결과를 나타내었다.

표 1

ligand	ESE-1	ESE-2	ESE-3	ESE-4	ESE-5
	Geraniin (A form)	Geraniin (B form)	PGG	Kaempferol-3-O-β-D-(2''-galloyl)-xylopyranoside	Kaempferol-3-O-α-L-(2''-galloyl)-arabinopyranoside
binding_energy	-4.5	-4.78	-4.09	-5.15	-6.2
ligand_efficiency	-0.07	-0.07	-0.06	-0.13	-0.15
inhib_constant	501.76	311.23	1	168.42	28.55
inhib_constant_units	uM	uM	Mm	uM	uM
intermol_energy	-8.68	-9.86	-10.95	-8.43	-10.38
vdw_hb_desolv_energy	-8.28	-9.18	-10.25	-8.29	-10
electrostatic_energy	-0.4	-0.67	-0.7	-0.14	-0.38
total_intermol	-9.42	-10.62	-10.96	-5.28	-6.12
torsional_energy	4.18	5.07	6.86	3.28	4.18
unbound_energy	-9.42	-10.62	-10.96	-5.28	-6.12

ESE-6	ESE-7	ESE-8	ESE-9	ESE-10	ESE-11	ESE-12	ESE-13	ESE-14	ESE-15
kaempferol-3-O-β-D-xylopyranoside	Juglalin	Juglanin	Astragalin	trifoliin	kaempferol	reynoutrin	Guaiaverin	Hyperoside	Hirsutrin
-5.98	-5.42	-7.72	-5.92	-5.02	-6.67	-6.54	-6.66	-5.22	-6.07
-0.2	-0.18	-0.26	-0.18	-0.16	-0.32	-0.21	-0.21	-0.16	-0.18
41.02	107.13	2.19	45.92	208.43	12.91	15.94	13.13	149.84	35.73
uM	uM	uM	uM	uM	uM	uM	uM	uM	uM
-7.77	-8.1	-9.51	-8.3	-8.3	-8.16	-8.63	-8.75	-7.9	-8.75
-7.45	-7.49	-8.9	-7.98	-8.12	-7.81	-8.24	-8.46	-7.46	-8.36
-0.32	-0.61	-0.61	-0.32	-0.18	-0.35	-0.4	-0.29	-0.44	-0.39
-3.44	-3.45	-3.68	-4.12	-5.29	-0.51	-5.22	-4.35	-5.86	-6.14
1.79	2.68	1.79	2.39	3.28	1.49	2.09	2.09	2.68	2.68
-3.44	-3.45	-3.68	-4.12	-5.29	-0.51	-5.22	-4.35	-5.86	-6.14

[0107]

[0109] <실시예 5> 담팔수 유래의 유효성분들의 VZV 복제 관련 유전자 발현 저해 확인

[0110] 알파 허피스 바이러스에 속하는 수두-대상포진 바이러스(VZV)에 대한 담팔수 추출물 유래의 유효성분들의 항 효능을 분석하였다. VZV 감염 가능 세포인 인간 태아 폐 섬유아세포(Human fetal lung fibroblast)인 MRC-5 세포를 VZV로 감염된 세포와 함께 cell-to-cell 비율을 1:8로 맞추어 배양하여 감염시키고, 각각 담팔수 추출물 유래의 유효성분들(10 mg/kg)을 처리한 뒤, 감염 3일 후 세포를 수거하여 바이러스 복제 억제 효능을 VZV 당단백질 B(glycoprotein B, gB) 및 오픈 리딩 프레임 62(open reading frame 62, ORF62) DNA를 이용하여 실시간 PCR(real time PCR)을 통해 분석하여 그 결과를 도 6에 나타내었다. 이때 양성대조군으로 항바이러스제인 아시클로버(acyclovir, ACV)를 사용하였다. 도 6에 나타난 바와 같이, 담팔수 유래의 유효성분 중 화합물 1, 2, 및 14에서 우수한 VZV 바이러스 복제 억제 효능을 보임을 확인할 수 있었고, 이는 양성대조군 보다 적은 투여량임에도 불구하고 현저히 우수한 효과를 내었다.

[0111] 이어서, 바이러스 복제 억제 효능이 가장 우수한 화합물 3종(화합물 1, 2, 및 14)에 대하여 농도별로 처리하여 gB의 발현량을 측정하였고, 그 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7에서 확인되는 바와 같이, 모든 화합물 10 mg/kg 이상의 투여군에서 양성대조군 아시클로버(acyclovir, ACV) 보다 우수한 VZV 복제 억제 효능을 보였으며, 특히 화합물 2(제라닌, Geraniin)에서 가장 우수하게 VZV 복제 억제 효능을 보였다.

[0113] <실시예 6> LC/MS 프로파일링을 통한 제라닌 혈중 대사체 관측

[0114] 상기 실시예 5에서 가장 우수하게 VZV 복제 억제 효능을 보이는 화합물 2(제라닌, Geraniin)에 대하여 혈중 대사체 관측을 수행하였다. 피험동물은 일반적으로 가장 많이 사용되는 Sprague-Dawley Rat으로 선정하였고, 기초독성실험에 근거하여 각 물질에 대한 용량은 2000 mg/kg로 경구투여 하였다. 이때, SD rat은 5주령을 입고 있었으며, 약 2주 동안의 교화 기간을 거쳐 7주령의 동물을 사용하였다. 투여 전날 rat를 마취하여 경정맥에 catheter를 삽입하고, 약물 투여후 미리 설정한 채혈시간(10분)에 따라 채혈을 진행하였다. 그 뒤, micro-centrifuge tube에 공혈장 8 ul에 제단백 용매 ACN 30 ul을 가한 뒤 10분 동안 vortex 한 후, 15000 rpm에 10 분동안 원심분리를 수행하여, 상층액을 분리하였으며, 얻어진 상층액을 활용하여 LC/MS 프로파일링을 수행하였다.

[0115] 본 분석에 사용된 LC는 Ultimate3000(Thermo Scientific, USA)를 사용하였으며, MS는 Triple TOF 5600+(AB Sciex, USA)를 사용하였다. 분석에 사용된 column은 Waters Cortex C18(2.1 mm X 150 mm, 1.6 um)이며, 분석하는 동안 column oven의 온도는 45℃로 유지하였으며, 분석용매(A: 0.1% Formic acid in water, B: 0.1% Formic acid in acetonitrile)를 0.3 mL/min의 유속으로 하기 표 2와 같이 혼합하여 시료당 60분간 분석을

진행하였다.

표 2

	A (%)	B (%)
0 min	99	1
10 min	95	5
30 min	70	30
50 min	0	100
54 min	0	100
55 min	99	1
60 min	99	1

Electrospray ionization(ESI) 기법으로 이온화를 시켰으며, Positive 및 Negative 모드에서 측정을 수행하였다. 상세 MS 조건은 하기 표 3과 같이 진행하였다.

표 3

MS data type	MS1 and MS2
MS scan type	Full scan and Information Dependent Acquisition (IDA) Scanning
Ionization source	Electrospray ionization(ESI)
MS scan range	100 ~ 2000 m/z
MS/MS scan range	30 ~ 2000 m/z
Ion source 1(Nebulizing gas)	50 psi
Ion source 2(Heating gas)	50 psi
Curtain gas	25 psi
Desolvation temperature	500도
ionspray voltage floating	Positive: 5.5kV, Negative: 4.5 kV
Declustering Potential (DP)	POS: 60, Neg: -60
Collision Energy (CE)	POS: 10, Neg: -10
Collision Energy	POS: 35±15, Neg: -35±15
Collision gas	N2

측정이 완료된 spectrum에 대하여, software(PeakView 2.2 및 Scaffold Elements version 2.2.1)를 사용하여 화합물 선별 및 보정을 진행하였으며, 각 성분은 NIST Library(ver. 2017 for Elements), the Human Metabolome Database(HMDB, <http://www.hmdb.ca>), 및 MoNA export LC-MS, MS-MS Library를 통하여 동정하였다. 그 결과, 도 8의 positive mode에서 RT 30.07, 30.18 peak에 대해 하기와 같이 mass 값을 확보하였으며, 이를 기반으로 30 분대 경구투여, 복강투여군에서 새로이 생성되는 peak가 flavononol 계열인 택시폴린(taxifolin; 화합물 15)과 아로마덴드린(aromadendrin; 화합물 16)임을 확인하였다(도 8, 9).

<실시예 7> 제라닌(Geraniin; 화합물 2)의 혈중 대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB와의 분자 도킹(Molecular Docking) 분석

오픈 소스 분자 도킹 시뮬레이션 소프트웨어인 AutoDock(The Scripts Research Institute, 미국, 캘리포니아, 라호이아)을 이용해 제라닌(Geraniin; 화합물 2)의 혈중 대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB(PDB ID: 6VN1)

사이의 결합 친화도 및 결합 구조를 분석하였다.

[0127] 제라닌의 혈중 대사체의 화학 구조를 Open Babel(<http://openbabel.org>) 소프트웨어를 이용해 ‘.pdb’ 형식으로 변환하였고, 변환된 형식의 제라닌 혈중대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB를 AutoDock으로 불러왔다. 극성 수소 분자들을 화합물과 수두-대상포진 바이러스를 추가해준 뒤 수두-대상포진 바이러스의 gB에서는 Kollman charge, 제라닌의 혈중 대사체에서는 Gasteiger charge를 계산하였다. 제라닌의 혈중 대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB는 분자 도킹 시뮬레이션의 입력 형식인 ‘.pdbqt’ (Protein Data Bank, Partial Charge (Q), 및 Atom Type (T)) 형식으로 변환하였다.

[0128] 도킹 결과는 Kcal/mol 단위의 결합 친화도의 형태로 얻어졌고, 도킹 과정은 별도의 10개의 컴퓨터 시스템에서 10번 되풀이하여 수행하였다. 결합 모드는 Discovery Studio 4.0을 이용하여 시각화하였고, 분자의 상호작용을 확인하기 위해 2차원 또는 3차원 이미지를 이용하였다(도 10). 하기 표 4는 제라닌 혈중 대사체와 수두-대상포진 바이러스의 gB와의 분자 도킹의 Autoduck 결과를 나타낸 것이다.

[0129] 표 4에 나타난 바와 같이, 타시폴린의 결합에너지는 -4.87 kcal/mol로 나타났고, 아로마덴드린은 -4.557 kcal/mol로 결합에 필요한 에너지가 마이너스로 나타나며, 이러한 결과는 수두-대상포진 바이러스의 gB와 결합할 때의 높은 결합에너지를 요구하지 않으므로 결합력이 높음을 의미한다.

[0130] 따라서, 원물질인 담팔수 추출물의 혈중대사체인 타시폴린과 아로마덴드린은 수두-대상포진 바이러스에 결합하여 바이러스의 증식을 억제할 수 있는 효능에 분자결합적 측면에서의 항바이러스 효능에 잠재력을 가지는 것을 의미한다.

표 4

[0132]

VZV glycoprotein B Grid:60x60x60,0.375)			
타시폴린(taxifolin; 화합물 15)			
	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in uM)	H-bond Residue
Trial #1	-5.010	212.19	LEU240, ASN246, LYS251, ASP337, ARG339
Trial #2	-4.970	227.71	LEU240, ASN246, LYS251, ASP337, ARG339
Trial #3	-4.630	405.07	LEU240, ALA242, SER243, ARG339
Mean	-4.870	281.6566667	X
STD	0.209	107.1604206	X
VZV glycoprotein B Grid:60x60x60,0.375)			
아로마덴드린(aromadendrin; 화합물 16)			
	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in uM)	H-bond Residue
Trial #1	-4.570	450.41	LEU240, ASP337, ARG339 (2)
Trial #2	-4.550	465.62	LEU240, ASP337, ARG339 (2)
Trial #3	-4.550	462.82	LEU240, ASP337, ARG339 (2)
Mean	-4.557	459.6166667	X
STD	0.012	8.095185812	X

[0134]

<실시예 8> 제라닌(Geraniin)의 혈중 대사체의 VZV 복제 관련 유전자 발현 저해 확인

[0135]

알파 허피스 바이러스에 속하는 수두-대상포진 바이러스(VZV)에 대한 제라닌(Geraniin)의 혈중 대사체(화합물 15 및 화합물 16)의 항 효능을 분석하였다. VZV 감염 가능 세포인 인간 태아 폐 섬유아세포(Human fetal lung fibroblast)인 MRC-5 세포를 VZV로 감염된 세포와 함께 cell-to-cell 비율을 1:8로 맞추어 배양하여 감염시키고, 각각 농도별 제라닌(Geraniin)의 혈중 대사체(화합물 15 및 화합물 16)(5, 10 또는 20 mg/kg)을 처리한 뒤, 감염 3일 후 세포를 수거하여 바이러스 복제 억제 효능을 VZV 당단백질 B(glycoprotein B, gB) 및 오픈 리딩 프레임 62(open reading frame 62, ORF62) DNA를 이용하여 실시간 PCR(real time PCR)을 통해 분석하였다.

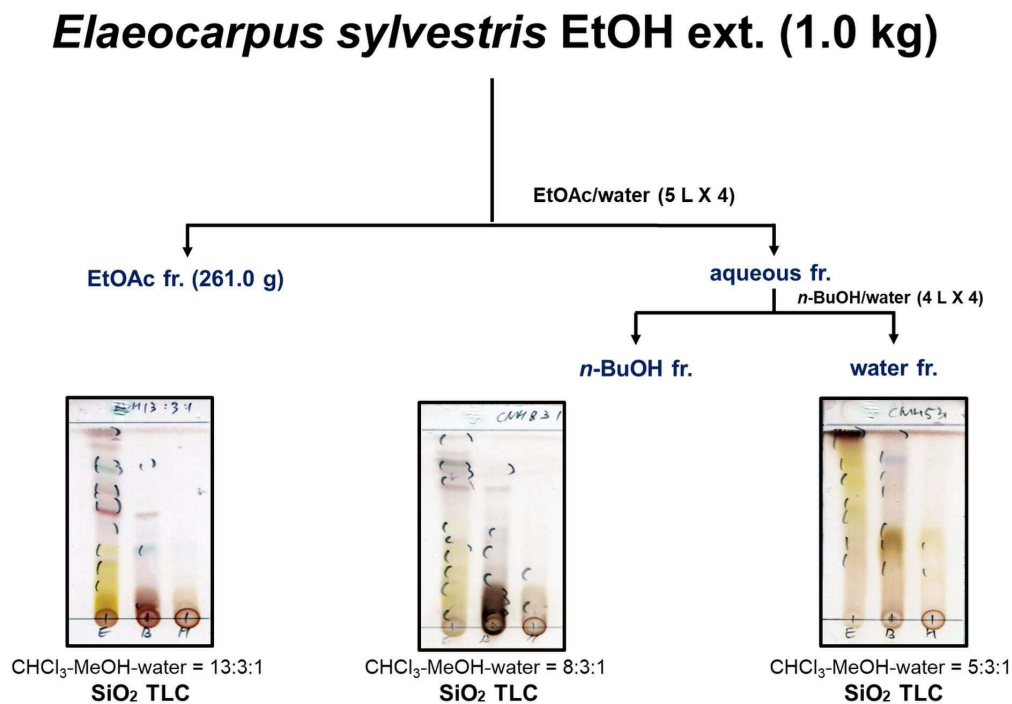
그 결과를 도 11에 나타내었다.

[0136] 도 11에 나타난 바와 같이, 제라닌 혈중 대사체 두 종(화합물 15 및 화합물 16) 모두에서 우수한 VZV 바이러스 복제 억제 효능을 보임을 확인할 수 있었다.

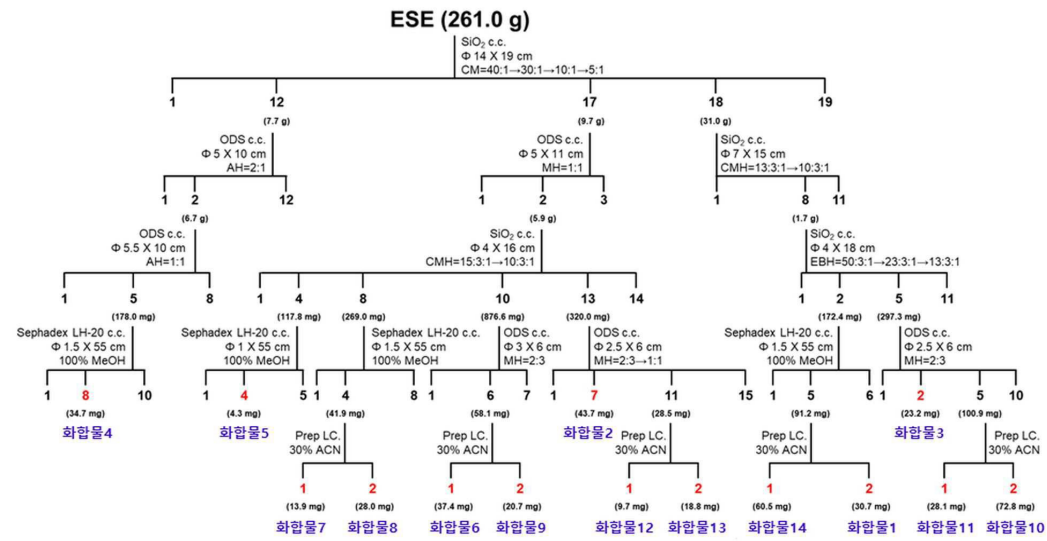
[0138] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 구체적인 실시예를 상세하게 설명되었으나, 본 발명의 사상을 이해하는 당업자는 동일한 사상의 범위 내에서 다른 구성요소를 추가, 변경, 삭제 등을 통하여, 퇴보적인 다른 발명이나 본 발명 사상의 범위 내에 포함되는 다른 실시예를 용이하게 제안할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

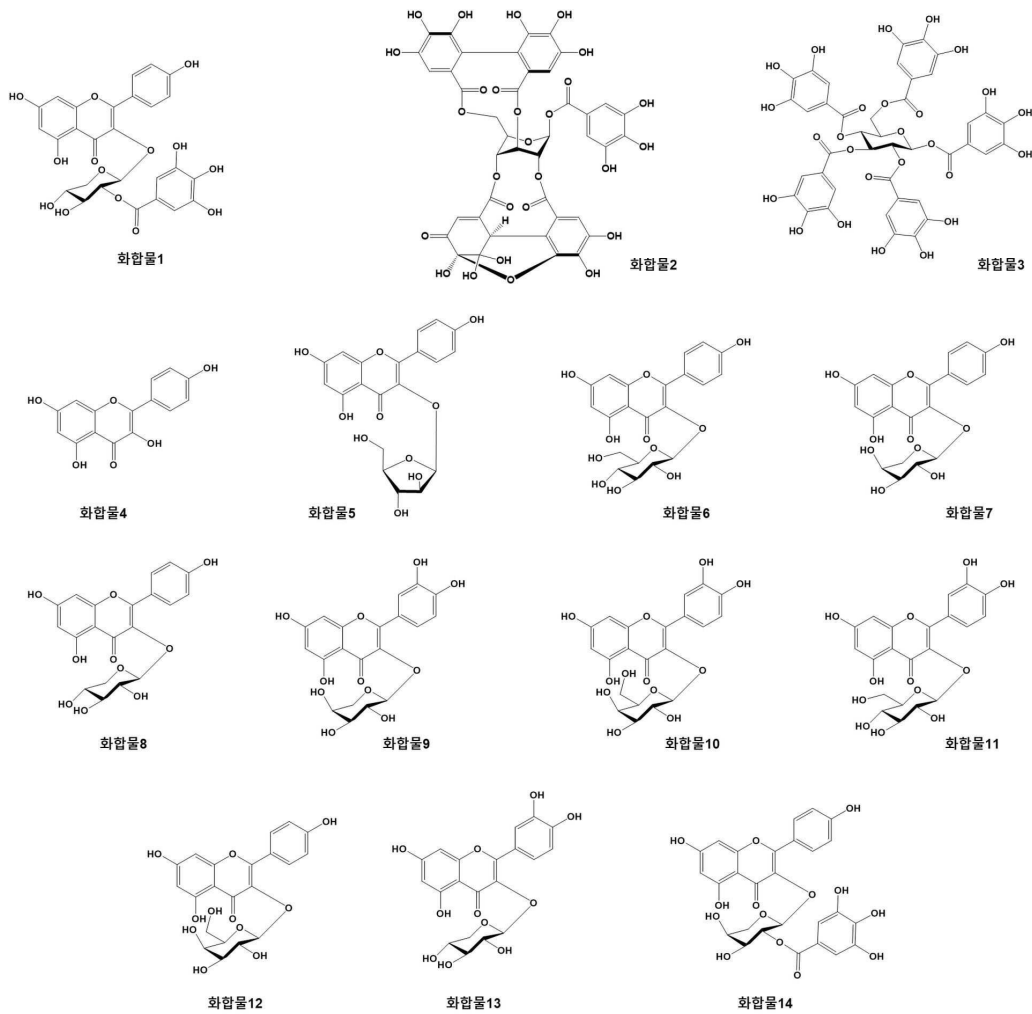
도면1



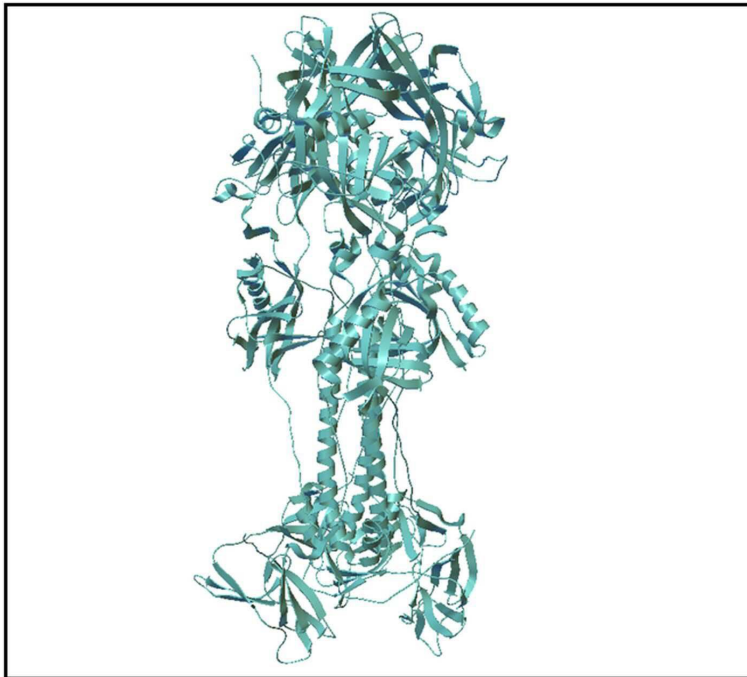
도면2



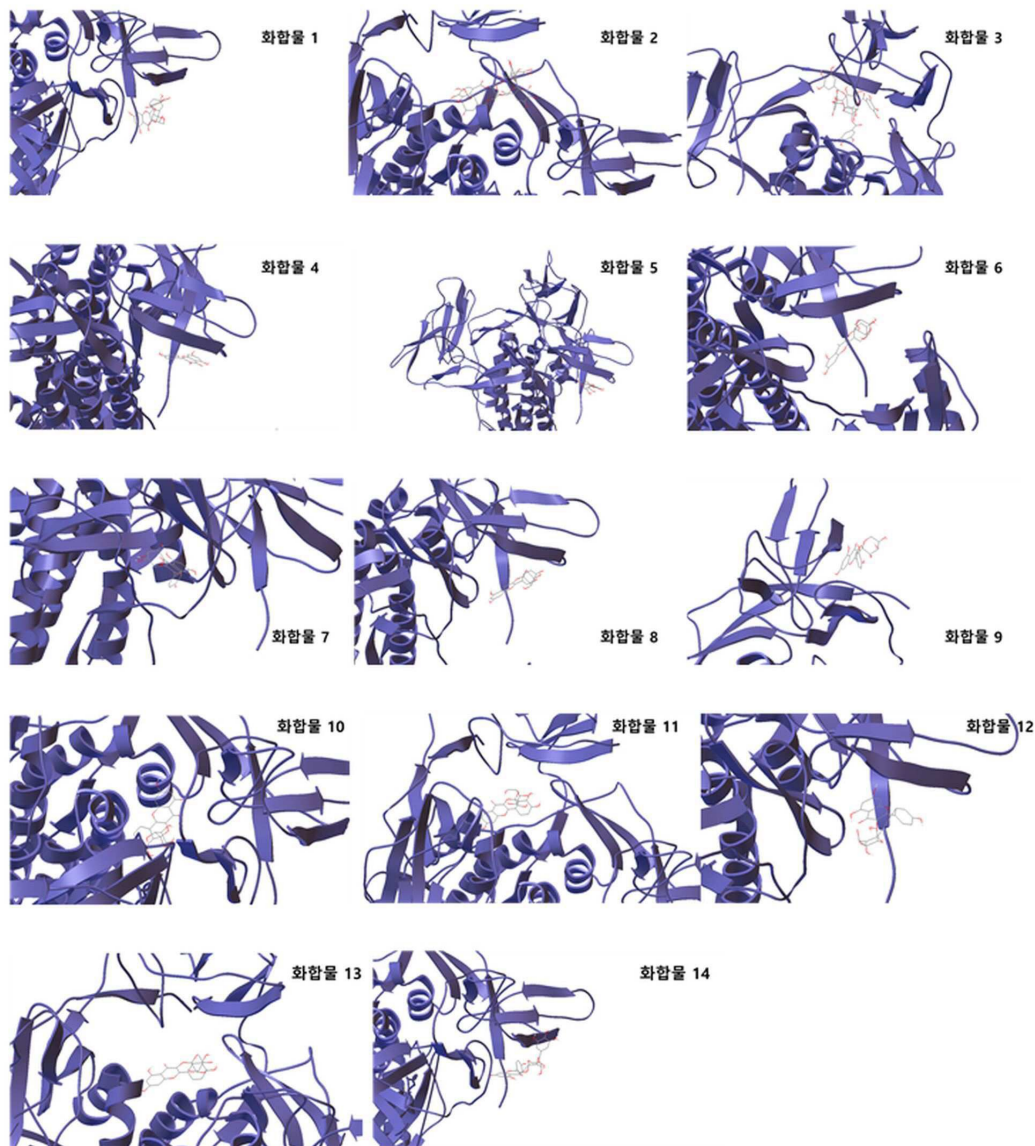
도면3



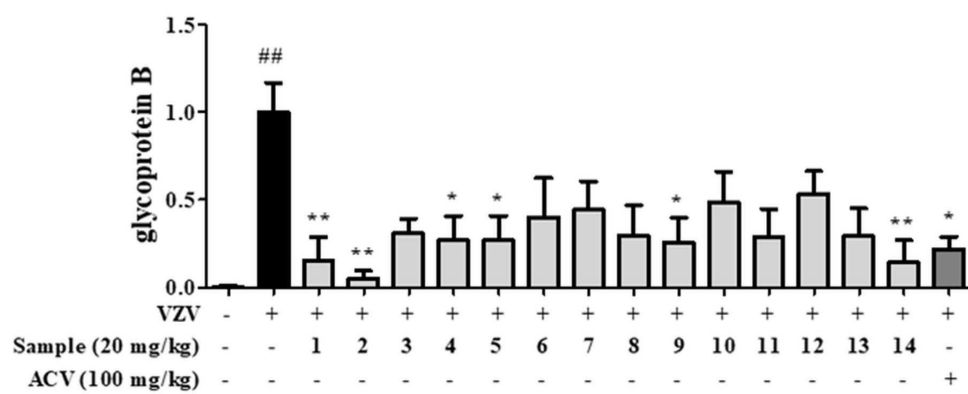
도면4



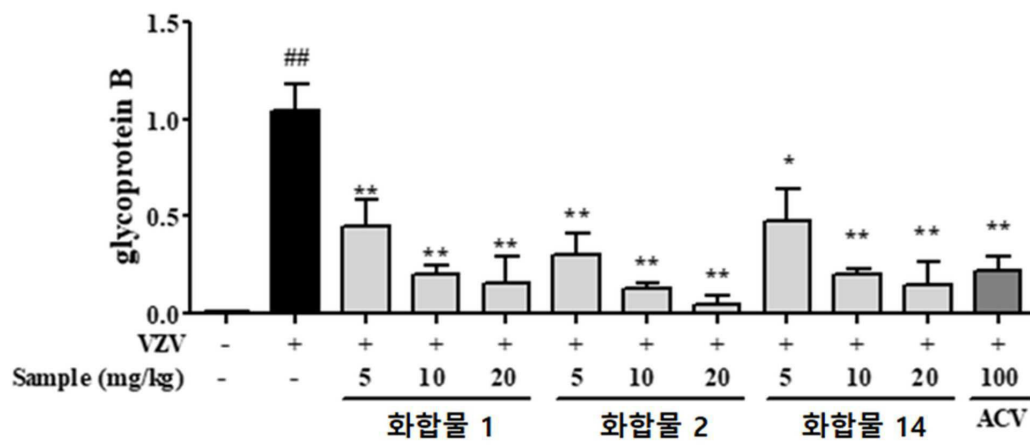
도면5



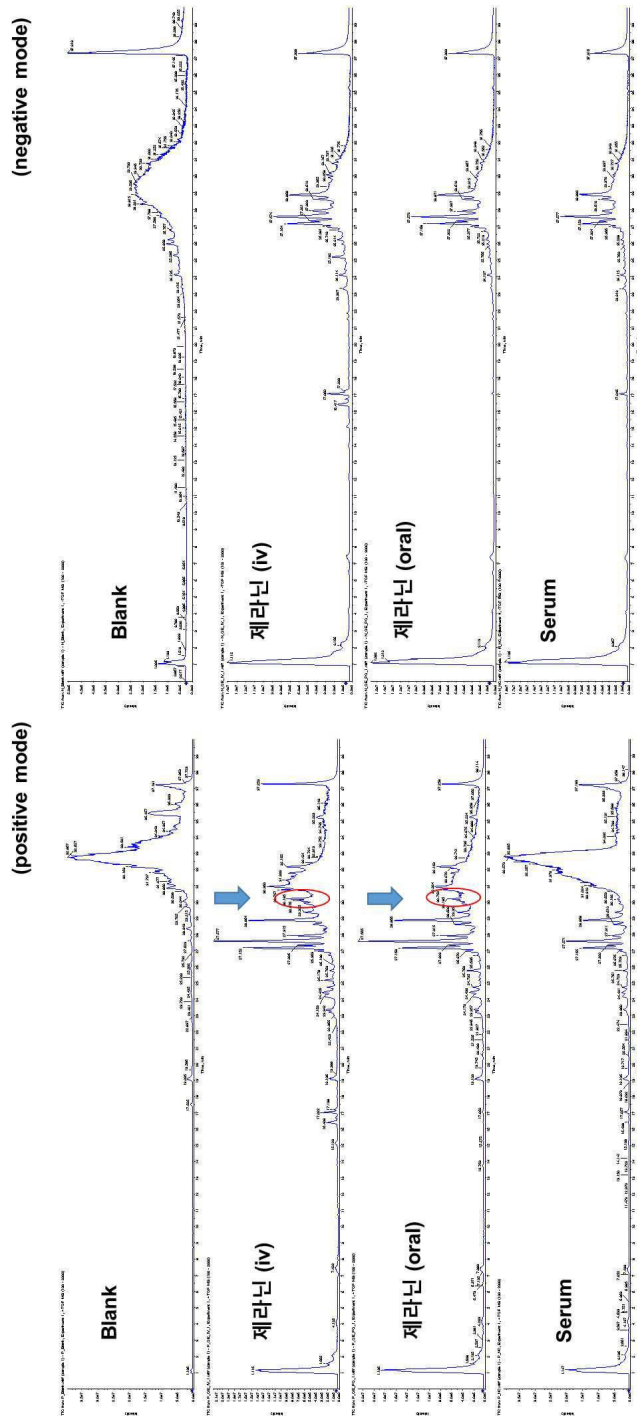
도면6



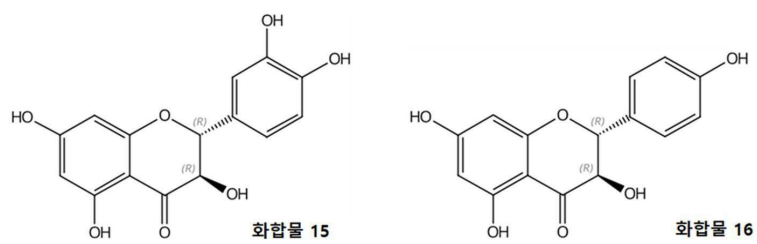
도면7



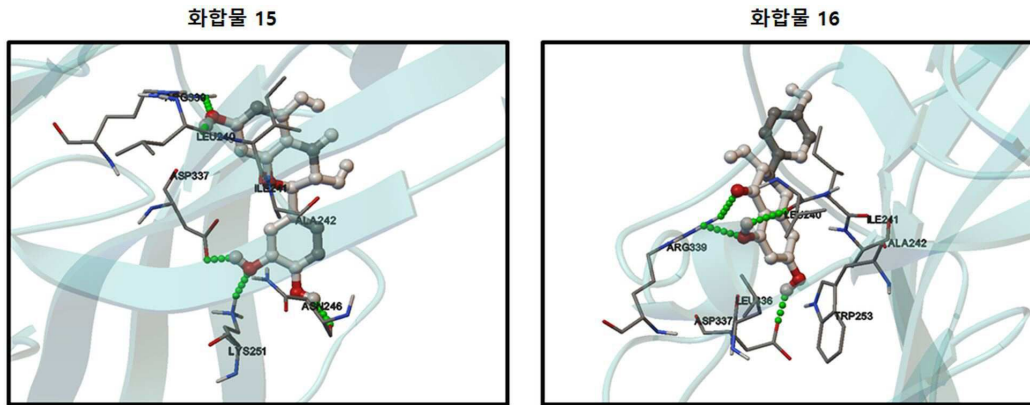
도면8



도면9



도면10



도면11

