 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0122425 (43) 공개일자 2012년11월07일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 36/237</i> (2006.01) <i>A61K 8/97</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 19/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0040553 (22) 출원일자 2011년04월29일 심사청구일자 없음	(71) 출원인 주식회사한국전통의학연구소 전라북도 익산시 익산대로 460(신용동, 원광대학교 무빙테크노관창업보육센터 101호) 정경채 경기도 광명시 디지털로 64, 한신아파트 101동 1003호 (철산동) 황성연 인천시 남동구 논현동 소래논현도시 개발지구 10블럭 에코메트로 한화꿈에그린아파트 1001-601 (72) 발명자 황성연 인천시 남동구 논현동 소래논현도시 개발지구 10블럭 에코메트로 한화꿈에그린아파트 1001-601 정경채 경기도 광명시 디지털로 64, 한신아파트 101동 1003호 (철산동) (74) 대리인 박진호, 김창영

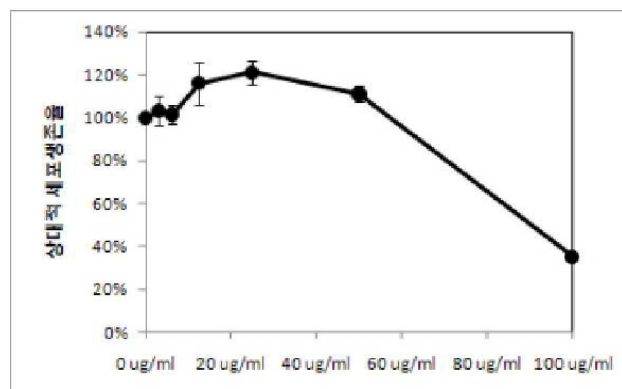
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 독활 추출물을 포함하는 체장암 치료용 조성물 및 화장료 조성물

(57) 요약

본 발명은 독활 추출물의 신규한 용도에 관한 것에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 독활 에탄올 추출물을 유효 성분으로 함유하는 체장암 예방 및 치료용 조성물 및 화장품학적으로 허용 가능한 화장료 보조 첨가제를 포함하는 독활 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 체장암 예방용 화장료 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 체장암 치료용 조성물 및 화장료 조성물은 체장암 세포의 성장을 억제하고 세포사멸을 유도하는 효과가 있어 체장암 치료 및 예방에 효과적으로 사용할 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 에탄올 추출물은 50℃에서 24시간 동안 추출되는 것을 특징으로 하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 에탄올 추출물은 45℃ 감압 조건에서 건조 및 농축되는 것을 특징으로 하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 에탄올은 95%인 것을 특징으로 하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 췌장암은 췌장관 선암(pancreatic ductal adenocarcinoma)인 것을 특징으로 하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물.

청구항 7

화장품학적으로 허용 가능한 화장품 보조 첨가제를 포함하는 독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 예방용 화장품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 독활 추출물의 신규한 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 췌장암에 대해 탁월한 예방 또는 치료 효능을 나타내는 독활 추출물을 유효성분으로 함유하는 치료용 조성물 및 화장품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 현대인의 주요 질환 중에서, 암의 치료방법과 진단방법에 관한 연구는 발병빈도가 높은 폐암, 간암, 위암 등을 중심으로 비교적 활발히 진행되고 있다. 그러나, 발병빈도가 낮은 식도암, 대장암, 췌장암 등에 대한 연구는 상대적으로 저조한 실정이다.

- [0003] 췌장은 인체에서 글루코오스를 에너지로 전환하는 것을 돕는 인슐린 및 인체에서 음식 소화를 돕는 효소를 생산한다. 췌장암은 췌장의 악성 성장으로서, 주로 췌장관의 세포에서 발생한다. 상기 질병은 아홉 번째로 가장 흔한 암 형태이지만, 남자와 여자에게 각각 네 번째 및 다섯 번째로 암 사망의 주된 원인이 된다. 췌장암은 3% 미만이 5년 생존율을 나타내어 대부분이 항상 치명적이다. 췌장암 중 췌장관에서 발생하는 췌장관 선암(腺癌)(pancreatic ductal adenocarcinoma)이 90% 이상을 차지하고 있어 일반적으로 췌장암이라고 하면 췌장관 선암을 말하는 것이다. 췌장관 선암은 췌장 선암, 췌관 선암 또는 췌장 선관암이라 불리기도 한다.
- [0004] 많은 다른 악성 질병과 같이 췌장암은 획득 돌연변이(acquired mutation)의 축적으로 발생한다. 원암유전자(protooncogenes)의 활성화, 종양 억제유전자(tumor suppressor genes)의 불활성화, 및 유지 유전자(maintenance genes)의 기형을 포함한 다중 유전적 및 후생유전적 변화가 췌장암의 발생, 지속된 성장, 및 전이와 관련이 있다. 이와 같은 유전자 내의 축적된 돌연변이가 "PanINs"(췌장 상피내 종양형성, Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) 단계 동안 예상가능한 시간 안에 발생하는 것으로 알려져 있다(Hruban et al. (2000) Clin Cancer Res 6:2969-2972; Kern et al. (2002) Cancer Biol Therapy 1:607-613; Li et al. (2004) Lancet 363:1049-1057). K-ras의 돌연변이는 PanIN-1의 절반쯤에서 발생한다. PanIN-2 단계는 K-ras 돌연변이 속도의 부가의 변화 및 증가, 및 다수의 p16 기형의 외양으로 표시되며, p53 돌연변이의 존재를 나타낼 수 있는 p53 단백질 패밀리발현은 더 진보된 PanINs에서 때때로 나타난다. 종양 억제 유전자, TP53, DPC4 및 BRCA2의 손실은 췌장 종양형성, PanIN-3의 발생 후기에 생기는 것으로 보인다. 구체적으로, 췌장관 선암의 85% 이상이 췌장암 발생에서 활성화시킨 K-ras 유전자 점돌연변이(point mutation)를 가지고 있다(Li et al. (2004) Lancet 363:1049-1057; Xiong (2004) Cancer Chem Pharm 54:S69-77). K-ras 돌연변이는 세포 증식을 유도하여 이 유전자에 점돌연변이를 포함하는 세포상에 형질전환 성질을 부여하도록 하는 세포내 신호 경로(intracellular signaling pathway)인 Ras-Raf-MEK-ERK의 구성성분 활성화를 야기시킨다. 라스(ras) 돌연변이는 종양 단계 또는 예후에 연관되지 않으며, K-ras 발암유전자가 발암의 개시에 관련될 수 있으나 인간 췌장암의 악성일 가능성 또는 축진에 연관되지는 않는 것을 가리킨다. 라스(ras) 패밀리의 주요한 다운스트림 타겟(downstream target) 중의 하나는 포스포이노시톨 3 키나제(phosphoinositol 3 kinase, PI3K)이다. PI3K의 활성화는 화학요법 또는 분자 약물표적화 약제에 의하여 유도된 세포사멸(apoptosis)에 대한 췌장암 내성에 관련된다.
- [0005] 췌장관 선암은 미국에서만 사망자가 매년 30,000명 이상에 달하는 가장 치명적인 인간 악성 종양 중의 하나이다. 진단시 이들 암은 국부적으로 진행되는 질환 또는 원격 전이의 존재로 인하여, 단지 10% 내지 15%만이 절제될 수 있는 상태로 발견된다. 최근에, 가장 일반적인 진행성 췌장암의 치료 전략은 인간 췌장암 세포의 세포 사멸을 유도하고 종양의 성장 및 진행을 억제할 수 있는 정맥 투여용 2'-디옥시시티딘 뉴글레오사이드 유사체인 겐시타빈(gemcitabine)에 의한 치료법이다. 그러나, 최고의 의학적 또는 외과적 치료에도 불구하고, 췌장관 선암 환자의 치료 결과는 참담하며, 하나의 집단으로서, 이 질환 환자의 정중(正中) 생존 기간은 21개월 이하이다. 따라서, 이 치명적 질병에 대처하기 위한 분명하고도 새롭고 효율적인 치료 전략이 요구되고 있다. 이와 같이, 췌장암은 선진국의 주요한 건강상의 이슈이며, 매우 불량한 예후를 가지고 있다(Faint et al. (2004) Datamonitor DMHC2045; Garcea et al. (2005) Pancreatology 5:514-529; Kern et al. (2002) Cancer Biol Therapy 1:607-613; Laheru and Jaffee (2005) Nature Rev Cancer 5:59-467; Li et al.(2004) Lancet 363:1049-1057). 과도한 외과 및 의학적 치료에도 불구하고, 평균기대수명이 국부 질환 환자의 경우에는 약 15-18개월이고, 전이성 질환 환자의 경우에는 3-6개월이다. 거의 100%의 췌장암 환자들은 전이를 경험하며, 그들의 제한되지 않은 성장으로 신진대사를 약화시키는 작용으로 인하여 죽음에 이르며, 절제수술을 하지 않은 환자들이 총 5년을 생존할 가능성은 5% 미만에 불과하다. 또한, 특이적이지 않은 초기 증상으로 인하여 초기 진단이 어렵다는 문제점이 있다. 현재, 췌장암의 초기 감지법은 아직 개발 중에 있어 상용화되어 있지 않으며, 종래의 암치료법으로는 예후 또는 질병 결과에 거의 영향을 미치지 않는다. 췌장암의 불량한 예후는 늦은 표시, 공격적인 국부 침입, 초기 전이 및 화학요법에 대한 불충분한 반응으로 인한 것이다.
- [0006] 췌장암의 가장 흔한 증상은 황달, 복통 및 체중 감소 등을 들 수 있으며, 다른 출현 인자들과 함께 실질적으로 특별한 것은 아니다. 따라서, 종양 성장의 초기 단계에서 췌장암을 진단하는 것이 대개 어렵고, 상당한 의혹 및 광범위한 진단용 정밀검사, 종종 시험적 수술(exploratory surgery)을 포함하는 상황을 필요로 한다. 내시경초음파검사(endoscopic ultrasonography) 및 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)은 현재 췌장암 진단을 위하여 이용할 수 있는 비침입성 방법 중 가장 좋은 것이다. 그러나, 병소의 췌장염으로부터 췌장암의 분화뿐만 아니라 작은 종양의 확실한 검출은 힘들다. 궁교롭게도, 환자의 대다수가 현재 종양이 이미 주변 기관을

침입하여 막낭의 외부로 연장되고 및/또는 광범위하게 전이된 말기 단계에서 진단되고 있다(Gold et al., Crit. Rev. Oncology/Hematology, 39 :147-54(2001)). 상기 질병은 뒤늦은 검출이 일반적이고, '조기' 췌장암 진단은 임상적 상황(clinical setting)에서 드문 일이다.

[0007] 현재 췌장암을 위해 사용할 수 있는 치료 방법은 병을 치유 또는 실질적으로 개선된 생존 시간에 도달하지 못하고 있다. 수술 절제만이 생존의 기회를 제공하는 유일한 방법이다. 그러나, 종양 적하(tumor burden)로 인해 환자의 10-25% 만이 '근치적 절제(curative resection)'를 위한 대상이 된다. 절제 치료를 경험하는 이들 환자들에게서, 5년의 생존율은 평균적으로 대략 10% 정도로 아직 미흡하다.

[0008] 한편, 독활(*Araliae Cordatae* Radix ; *Angelica pubescens* for. Biserrata Shan Etyuan)은 두릅나무과(Araliaceae)에 속하는 다년생초본으로 땃두릅 혹은 땅두릅이라고 불리며, 산에서 주로 자생하고, 높이는 1.5 m 이고 꽃을 제외한 전체에 털이 약간 있다. 잎은 3~ 5장의 잔잎으로 된 겹잎으로 어긋나며, 잔잎 가장자리에는 톱니가 있다. 또한, 잎은 어긋나고 길이 50~100 cm, 나비 3~20 cm이며 어릴때에는 연한 갈색 털이 있다. 작은 잎은 달걀 모양 또는 타원형이고 가장자리에 톱니가 있다. 잎 표면은 녹색이고 뒷면은 흰빛이 돌며 잎자루 밑부분 양쪽에 작은 땃잎이 있다. 꽃은 연한 초록색으로, 암꽃과 수꽃이 따로 한 그루에 피는데, 7~ 8월에 가지 끝에 산형(傘形) 꽃차례로 핀다. 열매는 장과(漿果)로 10월에 검은색으로 익는다. 흔히 약으로 쓰기 위해 심기도 하는데, 한방에서 쓰는 독활은 봄과 가을에 뿌리줄기 및 뿌리를 캐서 겉껍질을 벗겨 햇볕에 말린 것으로 편두통 치료에 쓰인다. 뿌리를 캐자마자 바로 햇볕에 말리면 향기가 없어지므로 바람이 잘 통하는 그늘에서 어느 정도 말린 다음 햇볕에 말리는 것이 좋다. 이른 봄 어린 순은 식용하며, 가을에 잎이 죽은 다음 혹은 덮어서 어린 순이 길게 자랄 수 있도록 한다.

[0009] 독활은 동아시아 지역의 산지에 분포하는데, 스테로이드 호르몬의 복합물질을 함유하고 있어, 신경 중추를 마비시키는 진통 작용을 한다. 또한, 약리 실험에서 강장작용, 혈당량 감소 작용, 중추신경 흥분작용, 성선 자극 작용, 강심작용, 이뇨작용, 피로회복 촉진작용 등이 밝혀져 있다. 한방에서는 또한 다리나 무릎에 무력감이 올 때에도 응용되었고, 반신불수, 하지마비, 손발이 차거나 저린데, 허리와 어깨 통증 등에 널리 이용되어 왔다. 지금까지 알려진 독활의 성분으로는 비타민 B12, 엽산(folic acid), 리모넨(limonen), 사비넨(sabinene), α-피넨(α-pinene), γ-테르피넨(γ-terpinene), 미르센(myrcene), 후물렌(humulene, α-caryophyllene)등이 가장 널리 알려져 있다.

[0010] 독활은 특이한 냄새가 나며, 맛은 약간 쓰고 맵다. 효과로는 풍한습으로 인한 근육통, 관절염, 요통, 무릎과 하지 동통에 사용하고 조습작용이 있어 피부가려움증, 외감성 발열, 두통 등에 효과가 있다. 약리작용으로는 진정, 최면, 진통, 항염증, 혈압강하, 항경련, 항け양, 햇빛 알러지 등에 대한 효과가 보고되었다.

[0011] 독활의 신선한 뿌리에는 정유(essential oil) 0.07%가 함유되어 있고, 정유 중에는 리모넨(limonen), 사비넨(sabinene), 알파-피넨(α-pinene), 감마-테르피넨(γ-terpinene), 미르센(myrcene), 후물렌(humulene, α-caryophyllene), 시스(cis) 및 트랜스(trans) 포수 사비넨, 알파 코페인(α-copaene), 테르피넨-4-올(terpenene-4-ol)이 함유된 것으로 알려져 있으며, 과거로부터 독활의 뿌리는 거풍, 화혈, 감기, 두통, 류머티즘 신경통에 효과가 있는 것으로 보고된 바가 있다. 뿌리는 약용하는데, 근육통, 하반신마비, 두통, 중풍의 반신불수 등에 많이 쓰인다. 맛은 맵고 성질은 따뜻하며 무독하며 해열작용, 진통작용, 진경작용, 소염작용, 혈액응고 촉진작용, 강심작용, 강압작용 등의 효능이 있다. 민간에서는 전초를 해열제, 이뇨제 및 진통제로 사용한다. 약으로는 뿌리를 사용하는데 거풍제습, 통비지통의 효능이 있어 비증, 신경통, 두통, 중풍 후유증 등의 처방에 사용한다(정보섭 및 신민교 저, 도해향약대사전, 영림사, p435, 1998). 또한 독활의 성분 중 디테르펜(diterpene) 성분은 진통 및 항염증 작용(Han BH et al., Arch. Pharm. Res., 6, pp17-23, 1983 ; Okuyama E et al., Chem. Pharm. Bull., 39, pp405-407, 1991) 및 시클로옥시게나제(cyclooxygenases ; COX)-1,2의 저해 작용(Bae KH et al. Arch. Pharm. Res., 28(1), pp28-33, 2005)이 있는 것으로 보고된 바가 있다.

[0012] 그러나, 아직까지 독활의 췌장암 관련 질환과 관련하여 상기 문헌 어디에도 개시되거나 공개된 바가 없다.

[0013] 이에, 본 발명자들은 독활에 대한 생약 연구를 하던 중, 독활 추출물이 췌장암 세포를 효과적으로 사멸시킬 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 독활 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 치료용 조성물 및 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 화장품학적으로 허용 가능한 화장품 보조 첨가제를 포함하는 독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 예방용 화장료 조성물을 제공한다.

[0017] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0018] 본 발명은 독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 예방 및 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 활성성분으로서 독활 추출물을 포함하며, 추가적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 췌장암 예방 및 치료용 조성물에 있어서, 상기 에탄올 추출물은 50℃에서 24시간 동안 추출되는 것이 바람직하고, 이때 상기 에탄올 추출물은 45℃ 감압 조건에서 건조 및 농축되는 것이 보다 바람직하며, 상기 에탄올은 95%인 것이 가장 바람직하다.

[0020] 또한, 본 발명의 췌장암 예방 및 치료용 조성물에 있어서, 상기 췌장암은 췌장관 선암(pancreatic ductal adenocarcinoma)인 것이 바람직하다.

[0021] 본 발명의 독활 추출물은 독활의 어느 부위에서도 가능하지만, 바람직하게는 뿌리로부터 추출되는 것이 바람직하다. 그리고 추출용액은 물 또는 유기용매로 추출하여 얻을 수 있는데, 유기용매로는 저급 알콜, 아세톤, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 에테르, 에틸아세테이트, 헥산 등을 예시할 수 있다. 저급알콜로는 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올을 예시할 수 있으며, 에탄올이 가장 바람직하다.

[0022] 구체적으로, 독활 건조물 또는 분말에 1 내지 5 배, 바람직하게는 3배의 95% 에탄올을 첨가하고 20 내지 100℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 온도에서 10 내지 100시간, 바람직하게는 15 내지 40시간, 더욱 바람직하게는 24시간 동안 추출한 후 여과하여 독활의 에탄올 추출물을 제조할 수 있다. 바람직하게는 상기 추출액을 여과하여 얻어진 여액을 감압농축하여 제조할 수 있다. 상기 추출방법들에서 추출 공정은 필요에 따라 2회 이상 반복하여 실시할 수 있으며, 여과 후 얻어진 추출물을 동결 건조 또는 감압건조시켜 분말 형태로 만들 수도 있다.

[0023] 상기 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 다른 기관 또는 부분으로 활성 성분을 수송하는 역할을 하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제 또는 용매와 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 운반체(vehicle)를 의미한다.

[0024] 본 발명의 췌장암 치료용 조성물은 유효성분과 함께 추가로 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 담체를 첨가하여 약제로 제조할 수 있다. 상기 담체로는 식염수, 완충 식염수, 물, 글리세롤 및 에탄올 등이 있으나 이에 한정되지 않으며, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제(Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA)를 모두 사용 가능하다.

[0025] 본 발명의 독활 추출물을 약제화하기 위한 제제는 임상 투여시에 경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드, 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제 감미제, 방향제, 보존

제 등이 포함될 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명의 조성물에 추가될 수 있는 생약재는 약학적으로 허용되는 임의의 생약재일 수 있으며, 예를 들면, 고본(Angelicae tenuissimae Radix), 천마(Gastrodiae Rhizoma), 시호(Bupleuri Radix), 당귀(Angelicae gigantis Radix), 도인(Persicae Semen), 계지(Cinnamomi Ramulus), 대황(Rhei Rhizoma), 감초(Glycyrrhizae Radix), 천궁(Cnidii Rhizoma), 진피(Aurantii nobilis Pericarpium), 택사(Alismatis Rhizoma), 황련(Coptidis Rhizoma), 황금(Scutellariae Radix), 복령(Hoelen), 작약(Paeoniae Radix), 백출(Atractylodis Rhizoma alba), 황백(Phellodendri Cortex), 치자(Gardeniae Fructus), 반하(Pinelliae Tuber), 조구등(Uncaria Ramulus et Uncus), 지실(Ponciri Fructus), 인삼(Gingseng), 맥문동(Liriopsis Tuber), 원지(Polygalae Radix), 석창포(Acori graminei Rhizoma), 창출(Atractylodis Rhizoma alba), 감국(Chrysanthemi Flos), 방풍(Ledebouriellae Radix), 생강(Zingiberis Rhizoma crudus), 망초(Natrii sulfas), 대조(Zizyphi Fructus), 단삼(Salviae Radix), 목단피(Moutan Radicis Cortex), 지황(Rehmanniae Radix), 박하(Menthae Herba), 산약(Dioscoreae Rhizoma), 저령(Polyporus), 하수오(Polygonum multiflori Radix), 구자(Allii tuberosi Semen), 결명자(Cassiae Semen), 구기자(Lycii Fructus), 두충(Eucommiae Cortex), 백화사철초(Hedyotis Herba), 삼백초(Saururus Herba), 인진(Artemisiae capillaris Herba), 지모(Anemarrhenae Rhizoma), 홍화(Carthami Flos), 황기(Astragali Radix), 석송자(Lycopodium), 은행잎(Ginkgonis Folium), 황정(Polygonati Rhizoma), 연자육(Nelumbinis Semen), 용골(Fossil ossis Mastodi), 지골피(Lycii radices Cortex), 우슬(Achyranthis Radix), 숙지황(Rehmanniae Radix preparata), 흑임자(Perillae Semen), 백자인(Thujae Semen), 맥아(Hordei Fructus germinatus), 토사자(Cuscutae Semen), 파극천(Morindae Radix), 해송(Pini koraiensis Radix) 등을 단독으로 또는 배합하여 사용할 수 있다.

[0027] 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여시에 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 물, 리퀴드, 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 구체적으로, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 또한 치료제의 효능 증진을 위해 칼슘이나 비타민 D₃를 첨가할 수 있다. 이러한 조성물은 단위-용량(1회분) 또는 다중-용량(수 회분) 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들면, 주사용 수의 부가만을 요구하는 동결-건조 조건 하에 저장할 수 있다. 즉석의 주사 용제 및 현탁제는 멸균성 산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0028] 본 발명의 제제는 대상의 연령, 성별, 상태, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 병용되는 약물에 따라 달리 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 투약 단위의 제형들을 포함한다. 제형은 개별 투약 형태, 예를 들면 정제, 피복 정제, 캡슐제, 환제, 좌약 및 앰플제로 존재하고, 약제 중 유효 화합물의 함량은 개별 투약량의 분율 또는 배수에 해당한다. 투약 단위는, 예를 들면 개별 투여량의 1, 2, 3 또는 4배로, 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투여량은 바람직하기로는 유효 화합물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다.

[0029] 본 발명에서 용어, "추출물(extract)"은 천연물로부터 분리된 활성성분을 의미한다. 추출물은 물, 유기용매, 또는 이의 혼합용매를 이용하는 추출과정으로 획득할 수 있으며, 추출액, 이의 건조 분말 또는 이를 이용하여 제형화된 모든 형태를 포함한다.

[0030] 본 발명의 구체적인 실시에서, 독활의 에탄올 추출물은 Panc-1 췌장암 세포를 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에서 64.7% 사멸시키고, IC₅₀(half maximal inhibitory concentration)은 98.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 상기 결과는 본 발명의 독활 추출물이 우수한 Panc-1 췌장암 세포의 사멸 활성을 가지며, 나아가 췌장암 치료 및 예방 활성을 가진다는 것을 입증하는 것이다.

- [0031] 본 발명에서 용어, "예방"이란 조성물의 투여로 체장암 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0032] 본 발명에서 용어, "치료"란 조성물의 투여로 체장암의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.
- [0033] 본 발명에서 독활 추출물은 물, 유기 용매, 또는 이의 혼합 용매를 사용하여 추출하여 사용할 수 있다. 바람직하게는 유기 용매, 특히 에탄올을 사용하여 추출한다. 추출한 액은 바로 사용하거나 또는 농축 및/또는 건조하여 사용할 수 있다. 유기용매를 사용하여 추출하는 경우, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸렌, 아세톤, 헥산, 에테르, 클로로포름, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 디클로로메탄, N, N-디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 1,3-부틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 또는 이들의 혼합용매인 유기용매를 사용하며 생약의 유효 성분이 파괴되지 않거나 최소화된 조건에서 실온 또는 가온하여 추출할 수 있다. 추출하는 유기용매에 따라 약제의 유효성분의 추출정도와 손실정도가 차이가 날 수 있으므로, 알맞은 유기용매를 선택하여 사용하도록 한다. 추출 방법은 특별히 제한되지 않고, 예를 들어 냉침 추출, 초음파 추출, 환류 냉각 추출 등이 있다. 여과는 추출액으로부터 부유하는 고체 입자를 제거하는 과정으로, 먼, 나일론 등을 이용하여 입자를 걸러내거나 한외여과, 냉동여과법, 원심분리법 등을 사용할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0034] 추출액의 농축에는 감압농축, 역삼투압 농축 등의 방법이 사용될 수 있다. 농축 후 건조 단계는 동결건조, 진공건조, 열풍건조, 분무건조, 감압건조, 포말건조, 고주파건조, 적외선건조 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 경우에 따라, 최종 건조된 추출물을 분쇄하는 공정을 추가할 수 있다.
- [0035] 또한, 상기 추출물은 추가의 분획 공정을 수행할 수 있다. 바람직하게는 상기 추출물을 증류수에 현탁시켜 비극성 유기 용매, 예를 들어, 헥산, 에테르, 디클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트 또는 이들의 혼합 용매로 비극성용매 가용층을 추출, 분리하여 수득하도록 하고, 이를 농축 및/또는 건조하여 사용할 수 있다.
- [0036] 본 발명에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"이란 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 무기산, 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 의미한다. 적합산 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 알칼리토금속, 예를 들어, 마그네슘, 암모늄 등을 포함할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 체장암 질환 예방 및 치료용 약학조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물 또는 화합물을 0.1 내지 50 중량%로 포함한다. 또한, 상기 조성물은 약효를 증가시키지는 않으나 약제 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가성분을 포함할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 비타민 B1, B2, B6, C, E, 니아신, 카르니틴, 베타인, 엽산 판토텐산, 비오틴, 아연, 철, 칼슘, 크롬, 마그네슘, 이들의 혼합물 등의 무기, 유기 첨가물들을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 단독 사용하거나 기존 사용되어진 체장암에 대한 치료 활성을 가지는 물질을 포함할 수 있다.
- [0038] 본 발명에서 용어, "환자"는 체장암 및 이의 직, 간접적 원인에 의해 유발된 질환을 가지고, 본 발명의 조성물을 투여에 의하여 증상이 호전될 수 있는 인간과 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개 등의 동물을 의미한다. 본 발명의 독활 추출물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함으로써, 상기에서 언급한 체장암을 효과적으로 예방 및 치료할 수 있다. 본 발명의 조성물을 기존의 체장암 치료제와 병행하여 투여할 수 있다.
- [0039] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서 용어, "약제학적으로 유효한 양"은 의학 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 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 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한

의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 제조 방법에 따라 제조된 추출물 또는 화합물을 포함하는 조성물의 투여방법은 경구투여 또는 정맥투여가 바람직하고, 일반적으로 그 유효 용량은 경구투여인 경우에는 보통 성인을 기준으로 1회에 1 내지 500 mg/kg이 바람직하며, 정맥투여인 경우에는 1 내지 100 mg/kg이 바람직하며, 하루 2-3 회 투여될 수 있다. 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 성별, 연령, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 약제혼합, 환자의 상태 및 신경 질환의 발병 정도에 따라 변화될 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명은 화장품학적으로 허용 가능한 화장품 보조 첨가제를 포함하는 독활(*Araliae Cordatae Radix*) 에탄올 추출물을 유효성분으로 함유하는 철허암 예방용 화장료 조성물을 제공한다.

[0042] 본 발명의 화장료 조성물은 에탄올 추출물을 총중량에 대해 0.01 내지 10중량% 포함하는 것이 바람직하며, 0.1~1중량%로 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 본 발명의 화장료 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바는 없으며, 예를 들어 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 젤 또는 피부 점착타입의 화장료 제형을 가질 수 있으며, 또한 로션, 연고, 젤, 크림, 패취 또는 분무제와 같은 경피투여형의 제형일 수 있다.

[0043] 본 발명에서는 Panc-1 철허암 세포에 본 발명의 독활 추출물을 투입한 결과, Panc-1 세포가 사멸하는 것을 확인하였다(도 1 참조). 따라서, 독활 추출물이 철허암 치료 효과가 있다는 것을 새롭게 알 수 있다. 이에, 본 발명에서는 독활 추출물을 유효성분으로 함유하는 철허암 예방용 화장료 조성물을 제조함으로써 본 발명을 완성하였다(제조예 2 참조).

발명의 효과

[0044] 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 독활 추출물은 철허암 세포의 성장을 억제하고 세포사멸을 유도한다. 따라서 본 발명에 따른 철허암 치료용 조성물은 철허암 환자의 치료에 매우 효과적일 것이다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 인간 철허암 세포인 Panc-1 세포에서 독활의 도입이 철허암 세포의 성장에 미치는 영향을 알아보기 위한 Alamar Blue 분석 결과이고, 이때 X축은 독활 추출물의 농도이고, Y축은 생존한 인간 철허암 세포의 생존율을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명은 하기 실시예에 의해 한정되는 것이 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 치환 및 균등한 타 실시예로 변경할 수 있음은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 명백할 것이다.

[0047] <실시예 1> 독활 추출물의 제조

[0048] 서울 약제사에서 구입한 독활(국산) 3 kg을 음지 및 실온에서 5일간 건조하고 분쇄하였다. 상기 분쇄된 독활을 95% 에탄올(ethanol) 30 ℓ에 침지시키고 50℃에서 24시간 동안 추출하였다. 이것을 여과지를 통하여 여과한 후 45℃ 감압 조건에서 건조 및 농축하여 총 추출물 281 g을 수득하고, -20℃에서 보관하였다.

[0049] <실시예 2> 독활 추출물이 철허암 세포의 성장에 미치는 영향

[0050] 상기 실시예 1에서 추출한 독활 추출물이 철허암 세포의 성장에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 인간 철허암 세포인 Panc-1 세포에 독활의 에탄올 추출물을 48시간 처리하고 Alamar Blue 분석을 시행하였다. Alamar Blue 분석은 MTT 분석의 변형된 형태인데, 특정 효소에 의해서 분해되는 화합물을 살아있는 세포에 처리한 후 화합물

이 분해되면서 나오는 생성물의 형광 세기를 측정함으로써 약물을 처리한 후 살아있는 세포의 상대적인 숫자를 알아내는 실험방법이다. 하기에서 보다 상세히 설명한다.

[0051] <2-1> 인간 췌장암 세포주의 준비 및 처리

[0052] 본 발명에 사용된 췌장암 세포주인 Panc-1 세포는 한국세포주은행(Korean Cell Line Bank, KCLB)으로부터 분양 받아 실험에 이용하였다. 구체적으로, Panc-1 췌장암 세포를 10% FBS(fetal bovine serum, 소태아혈청)(Welgene)와 25 mM HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)를 포함하는 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 배지에서 계대배양하였다.

[0053] <2-2> Panc-1 췌장암 세포의 세포 성장 억제 측정

[0054] 상기 실시예 1에서 추출한 독활 추출물이 췌장암 세포인 Panc-1 세포의 성장을 억제시키는 효과를 확인하였다. 구체적으로, 96 웰 플레이트에 각 웰 당 4.5×10^3 개의 Panc-1 췌장암 세포를 주입(seeding)하고 24시간 동안 배양한 후, DMSO(Dimethyl sulfoxide)에 녹인 상기 독활 에탄올 추출물을 각각 0 내지 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도(구체적으로, 각각 0, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도)로 48시간 동안 처리하였을 때, 세포 성장을 저해하는 정도를 확인하였다(표 1). 각 농도의 추출물을 처리한 후, 96-웰 플레이트에서 각 웰에 채워진 0.2 ml의 세포 배양액에 20 μl 의 Alamar Blue 시약을 첨가한 후 플레이트를 인큐베이터에서 2시간 동안 배양하였다. 각 웰의 세포를 고르게 반응시키기 위하여 플레이트를 천천히 흔들고, 544 nm의 파장에서 조사광을 조사하면서 590 nm에서 형광의 세기를 형광광도계(Fluorescence Microplate Reader; Molecular Devices Corp.)로 측정하였고, 췌장암 세포의 생존율을 도 1에 나타내었다.

표 1

독활 농도	췌장암 세포 생존율 (평균)	표준편차
0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.000	0.000
3.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.031	0.069
6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.016	0.046
12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.161	0.100
25 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.211	0.054
50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.111	0.040
100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.353	0.005

[0056] 그 결과, 표 1 및 도 1에서 나타난 바와 같이, 독활의 처리 농도가 높을수록 췌장암 세포의 성장이 감소하였으며, 이로부터 독활이 췌장암 치료 효과를 가짐을 알 수 있었다. 즉, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 64.7%로 췌장암 세포를 사멸시켰다. 아울러, IC_{50} (half maximal inhibitory concentration)은 98.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 측정되었다. 상기 표 1에서 독활을 처리하지 않은 대조군의 췌장암 세포의 생존율 수를 1을 기준으로 하여 각각의 독활 처리 농도에 따른 48시간 후의 췌장암 세포의 상대적 세포수를 기재하였다. 이와 같이, 본 발명의 독활 추출물은 우수한 Panc-1 세포 사멸 활성을 가지며, 나아가 췌장암 치료 및 예방 활성을 가진다는 것을 입증한다.

[0057] <실시예 3> 독활 추출물에 의한 급성독성 시험

[0058] 본 발명에 이용된 독활은 널리 약제로 이용되고 있어서 안정성에 문제가 없을 것으로 판단하였으나, 경구 투여 시 및 복강내 투여시의 독성 실험을 수행하여 이를 확인하고자 하였다.

[0059] 6주령의 특정병원부재(SPF) SD계 랫트를 사용하여 급성독성실험을 실시하였다. 군당 2 마리씩의 동물에 본 발명의 실시예 1의 독활 추출물을 각각 0.5% 메틸셀룰로즈 용액에 현탁하여 5 g/kg의 용량으로 단회 경구투여하였다. 시험물질 투여후 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

[0060] 시험결과, 시험물질을 투여한 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검조건 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다. 이상의 결과 독활 추출물은 모두 랫트에서 5 g/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며 경구 투여 최소치사량 (LD₅₀)은 5 g/kg이상인 안전한 물질로 판단되었다.

[0061] <제조예 1> 독활 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 치료제의 제조

[0062] 본 발명자들은 상기 실시예를 통해 독활 추출물의 췌장암 치료 효능이 뛰어난을 확인하여 상기 추출물을 유효성분으로 함유하는 췌장암 치료제를 하기와 같이 제조하였다. 또한, 하기 치료제의 제조에는 치료제 뿐만 아니라 화장료 조성물의 제조에도 응용하여 사용될 수 있다.

[0063] <1-1> 독활 추출물을 함유하는 연질캡슐(soft gelatin capsules)(중량%)

[0064]	독활 추출물	20%
[0065]	비타민 C	4.5%
[0066]	비타민 D ₃	0.001%
[0067]	황산망간	0.1%
[0068]	밀납	10%
[0069]	팜유	25%
[0070]	홍화씨유	30.399%

[0071] <1-2> 독활 추출물을 함유하는 정맥주사용 제제의 제조(중량%)

[0072]	독활 추출물	0.2%
[0073]	만니톨	0.3%
[0074]	생리식염수	9.5%

[0075] <1-3> 독활 추출물을 함유하는 정제(tablet)(중량%)

[0076]	독활 추출물	35%
[0077]	비타민 C	10%
[0078]	비타민 D ₃	0.001%
[0079]	황산망간	0.1%
[0080]	결정셀룰로오스	25.0%
[0081]	유당	17.999%
[0082]	스테아린산마그네슘	2%

[0083] <제조예 2> 독활 추출물을 유효성분으로 함유하는 화장료 조성물의 제조

[0084] 본 발명자들은 상기 실시예를 통해 독활 추출물이 췌장암 치료 활성이 뛰어난을 확인하여 이를 유효성분으로 함유하는 화장료 조성물을 하기와 같이 제조하였다.

[0085]	<2-1> 독활 추출물을 함유하는 영양화장수(중량%)	
[0086]	하기 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 영양화장수를 제조하였다.	
[0087]	글리세린	8.0 %
[0088]	부틸렌글리콜	4.0 %
[0089]	히알루론산 추출물	5.0 %
[0090]	베타글루칸	7.0 %
[0091]	카보머	0.1 %
[0092]	독활 추출물	0.05 %
[0093]	카프필릭/카프릭 트리글리세라이드	8.0 %
[0094]	스쿠알란	5.0 %
[0095]	세테아틸 글루코사이드	1.5 %
[0096]	소르비탄 스테아레이트	0.4 %
[0097]	세테아틸 알콜	1.0 %
[0098]	트리에탄올 아민	0.1 %
[0099]	정제수	잔량

[0100]	<2-2> 독활 추출물을 함유하는 영양크림(중량%)	
[0101]	하기 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 영양크림을 제조하였다.	
[0102]	글리세린	3.0 %
[0103]	부틸렌글리콜	3.0 %
[0104]	유동과라핀	7.0 %
[0105]	베타글루칸	7.0 %
[0106]	카보머	0.1 %
[0107]	독활 추출물	3.0 %
[0108]	카프필릭/카프릭 트리글리세라이드	3.0 %
[0109]	스쿠알란	5.0 %
[0110]	세테아틸 글루코사이드	1.5 %
[0111]	소르비탄 스테아레이트	0.4 %
[0112]	폴리솔베이트 60	1.2 %
[0113]	트리에탄올 아민	0.1 %
[0114]	정제수	잔량

[0115]	<2-3> 독활 추출물을 함유하는 마사지 크림(중량%)	
[0116]	하기 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 마사지 크림을 제조하였다.	
[0117]	글리세린	8.0 %
[0118]	부틸렌글리콜	4.0 %

[0119]	유동과라핀	45.0 %
[0120]	베타글루칸	7.0 %
[0121]	카보머	0.1 %
[0122]	독활 추출물	1.0 %
[0123]	카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	3.0 %
[0124]	밀납	4.0 %
[0125]	세테아릴 글루코사이드	1.5 %
[0126]	세스퀴 올레인산 소르비탄	0.9 %
[0127]	바세린	3.0 %
[0128]	과라핀	1.5 %
[0129]	정제수	잔량

[0130] <2-4> 독활 추출물을 함유하는 팩(중량%)

[0131] 하기 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 팩을 제조하였다.

[0132]	글리세린	4.0 %
[0133]	폴리비닐알콜	15.0 %
[0134]	히알루론산 추출물	5.0 %
[0135]	베타글루칸	7.0 %
[0136]	알란토인	0.1 %
[0137]	독활 추출물	0.5 %
[0138]	노닐 페닐에테르	0.4 %
[0139]	폴리솔베이트 60	1.2 %
[0140]	에탄올	6.0 %
[0141]	정제수	잔량

[0142] <2-5> 독활 추출물을 함유하는 피부외용제 연고(중량%)

[0143] 하기 기재된 조성에 따라 통상적인 방법으로 연고를 제조하였다.

[0144]	글리세린	8.0 %
[0145]	부틸렌글리콜	4.0 %
[0146]	유동과라핀	15.0 %
[0147]	베타글루칸	7.0 %
[0148]	카보머	0.1 %
[0149]	독활 추출물	3.0 %
[0150]	스쿠알란	1.0 %
[0151]	세테아릴 글루코사이드	1.5 %
[0152]	소르비탄 스테아레이트	0.4 %

[0153]	세테아릴 알콜	1.0 %
[0154]	밀납	4.0 %
[0155]	정제수	잔량

[0156] 한편, 본 발명의 구체적 범위는 상기 기술한 실시예 보다는 특허청구범위에 의하여 한정지어지며, 특허청구 범위의 의미와 범위 및 그 등가적 개념으로 도출되는 모든 변경 및 변형된 형태를 본 발명의 범위로 포함하여 해석하여야 한다.

도면

도면1

