(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0117199
(43) 공개일자 2010년11월03일

(51) Int. Cl.
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 17/14* (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) *A61Q 7/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0035815
(22) 출원일자 2009년04월24일
심사청구일자 2009년04월24일

(71) 출원인
제주대학교 산학협력단
제주특별자치도 제주시 아라1동 1번지 제주대학교
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교
(72) 발명자
김영호
대전광역시 유성구 어은동 99 한빛아파트 107-301
강희경
제주특별자치도 제주시 일도2동 대유대림아파트 301동 402호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
신동인

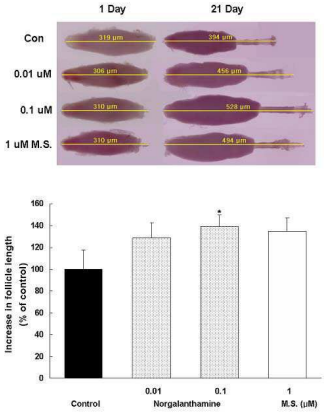
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 문주란으로부터 분리되는 노르갈란타민(Norgalanthamine) 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 모발 생장 촉진 효과를 갖는 조성물에 관한 것으로, 상세하게는 본 발명의 노르갈란타민 화합물이 모발의 성장에 중요한 역할을 하는 모유두세포(Dermal papilla cell)의 성장 증식을 촉진하여 모낭의 성장기를 유도하는 효과를 나타내므로, 탈모 방지 및 발모 개선용 피부외용 약학 조성물 및 화장료 조성물로 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

김상철

제주특별자치도 제주시 구좌읍 김녕리 1525번지

강정일

제주특별자치도 제주시 이호2동 930번지 창우연립 3동 305호

유은숙

제주 제주시 노형동 731-1 현대아파트 101동 606호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 08-C1-16-008

부처명 산업자원부 중소기업청

연구관리전문기관

연구사업명 산학 공동기술개발지원사업

연구과제명 문주란 소재의 양모제 개발

기여율

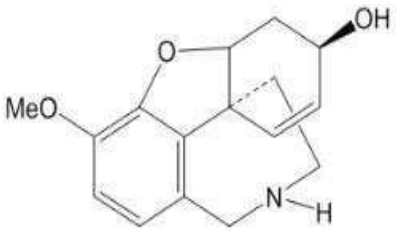
주관기관 제주대학교 산학협력단

연구기간 2008년 07월 01일 ~ 2009년 06월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조식 (Ⅰ)의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 피부외용 약학 조성물:



(Ⅰ)

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 피부외용 약학조성물은 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형인 피부외용 약학 조성물.

청구항 3

제 1항에 기재된 구조식 (Ⅰ)의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 화장료 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 화장료 조성물은 헤어토닉, 헤어컨디셔너, 헤어에센스, 헤어로션, 헤어영양로션, 헤어샴푸, 헤어린스, 헤어트리트먼트, 헤어크림, 헤어영양크림, 헤어모이스처크림, 헤어맛사지크림, 헤어왁스, 헤어에어로졸, 헤어팩, 헤어영양팩, 헤어비누, 헤어클렌징폼, 머릿기름, 모발건조제, 모발보존처리제, 모발염색제, 모발용 웨이브제, 모발탈색제, 헤어겔, 헤어글레이즈, 헤어드레싱어, 헤어래커, 헤어모이스처라이저, 헤어무스 또는 헤어스프레이의 제형인 화장료 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 본 발명은 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] [문헌 1] Elliott K, *et al.*, Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses., *J Invest Dermatol*, 113, pp.873-877, 1999

[0003] [문헌 2] Kaufman KD., Androgens and alopecia., *Mol Cell Endocrinol*, 198, pp.89-95, 2002

[0004] [문헌 3] Botchkarev VA., Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss., *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8, pp.72-75, 2003

[0005] [문헌 4] Botchkarev VA., Stress and the hair follicle: Exploring the connections., *Am J Pathol*, 162, pp.709-712, 2003

[0006] [문헌 5] Han JH, *et al.*, Effect of minoxodil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle., *J Dermatol Sci*, 34, pp.91-98, 2004

[0007] [문헌 6] Kaufman KD, *et al.*, Finasteride, a Type 2 5alpha-reductase inhibitor, in the treatment of men with androgenetic alopecia., *Expert Opin Investig Drugs*, 8, pp.403-415, 1999

[0008] [문헌 7] Botchkarev VA, *et al.*, Molecular control of epithelial- mesenchymal interactions during hair follicle cycling., *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8, pp.46-55, 2003

[0009] [문헌 8] Ozeki M, *et al.*, In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors., *Biomaterials*, 24, pp.2387-2394, 2003

[0010] [문헌 9] Jang JH, Stimulation of human hair growth by the recombinant human KGF-2. *Biotechnol. Lett*, 27, pp.749-752, 2005

[0011] [문헌 10] Kamiya T, *et al.*, Hair follicle elongation in organ culture of skin from newborn and adult mice., *Dermatol Sci*, 17, pp.54-60, 1998

[0012] [문헌 11] Hibino T, *et al.*, Role of TGF-β2 in the human hair cycle., *J. Dermatol. Sci*, 35, pp.9-18, 2004

[0013] [문헌 12] Moore KA, *et al.*, Stem cells and their niches. *Science*, 311, pp.1880-1885, 2006

[0014] [문헌 13] Jahoda CA, *et al.*, Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells., *Nature*, 311, pp.560-562, 1984

[0015] [문헌 14] Min BS, *et al.*, Cytotoxic alkaloids and a flavan from the bulbs of Crinum asiaticum var. japonicum. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 49(9), pp.1217-1219, 2001

[0016] [문헌 15] Gabrielsen B, *et al.*, Antiviral(RNA) activity of selected Amaryllidaceae isoquinoline constituents and synthesis of related substances. *J Nat Prod.* 55(11), pp.1569-1581, 1992

[0017] [문헌 16] Likhitwitayawuid K, *et al.*, Cytotoxic and antimalarial alkaloids from the bulbs of Crinum amabile. *J Nat Prod.* 56(8), pp.1331-1338, 1993

[0018] [문헌 17] Abdel-Halim OB, *et al.*, New crinine-type alkaloids with inhibitory effect on induction of inducible nitric oxide synthase from Crinum yemense. *J Nat Prod.* 67(7), pp.1119-1124, 2004

[0019] [문헌 18] Samud AM, *et al.*, Anti-inflammatory activity of Crinum asiaticum plant and its effect on bradykinin-induced contractions on isolated uterus. *Immunopharmacology.* 43(2-3), pp.311-316, 1999

[0020] [문헌 19] 대한민국 특허출원 10-2008-27742, 2008.03.26 출원

[0021] [문헌 20] Philpott MP, *et al.*, Cyclical changes in rat vibrissa follicles maintained *in vitro*. *J Invest Dermatol.* 115, pp.1152-1155, 2000

[0022] [문헌 21] Filsell W, *et al.*, Transfection of rat dermal papilla cells with a gene encoding a temperature-sensitive polyomavirus large T antigen generates cell lines a differentiated phenotype., *J. Cell Sci*, 107, pp.1761-1772, 1994

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0023] 최근 몇 십년동안 탈모 치료를 위한 많은 연구가 진행되고 있지만, 아직도 탈모의 원인이 무엇인지는 정확히 알려져 있지는 않다. 지금까지 밝혀진 탈모요인에 대한 내용을 살펴보면, 모발 주기 조절과 관련된 모유두(dermal papilla)의 증식 억제 또는 기능 저하(Elliott K, *et al.*, Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses., *J Invest Dermatol*, 113, pp.873-877, 1999), 남성호르몬 작용에 의한 모발주기의 비정상화, 두피로의 혈류량 저하로 인한 모발주기의 비정상적 변화(Kaufman KD., Androgens and alopecia., *Mol Cell Endocrinol*, 198, pp.89-95, 2002), 항암제(Botchkarev VA., Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss., *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8, pp.72-75, 2003), 정신적 스트레스, 물리적 자극 및 환경오염 등(Botchkarev VA., Stress and the hair follicle: Exploring the connections., *Am J Pathol*, 162, pp.709-712, 2003)이 거론되고 있다.

[0024] 현재 모발성장을 촉진하는 약물로 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 것으로서 미녹시딜(minoxidil)과 피나스테라이드(finasteride)가 잘 알려져 있다. 미녹시딜은 처음에 고혈압 치료를 위한 혈관확장제로 개발되었으나, 부작용으로 다모증이 보고되면서 발모제로 개발되었다. 미녹시딜의 발모효과에 대한 작용기전은 현재까지 명확히 밝혀지지 않았지만, 혈관확장을 통한 영양공급 증가, 포타슘 채널 오프닝(potassium channel opening)효과 및 모유두세포(dermal papilla cells)의 세포사멸(apoptosis) 억제 효능 등이 모발성장을 유도하는 것으로 생각되고 있다(Han JH, *et al.*, Effect of minoxodil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle., *J Dermatol Sci*, 34, pp.91-98, 2004). 또한 머크(Merck)에서 개발한 피나스테라이드는 남성호르몬 대사에 작용하는 효소인 5α-환원효소(5α-reductase)의 활성을 억제시키는 물질로서 전립선 비대증 치료제로 개발되었으나, 모발의 성장을 촉진시킴이 알려지면서 발모제로 개발되었다(Kaufman KD, *et al.*, Finasteride, a Type 2 5alpha-reductase inhibitor, in the treatment of men with androgenetic alopecia., *Expert Opin Investig Drugs*, 8, pp.403-415, 1999). 최근 다양한 연구기관에서 육모 및 탈모 기전에 관여하는 많은 조절 인자들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 특히 성장기, 퇴행기 및 휴지기의 모발주기에 관련된 여러 인자들과 그들의 수용체에 의한 신호전달에 의해 육모효과가 조절됨이 계속적으로 보고되고 있다. 예를 들어 EGF 및 EGFR(Botchkarev VA, *et al.*, Molecular control of epithelial- mesenchymal interactions during hair follicle cycling., *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8, pp.46-55, 2003), VEGF 및 VEGFR(Ozeki M, *et al.*, In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors., *Biomaterials*, 24, pp.2387-2394, 2003), HGF/SF 및 c-MET(Botchkarev VA, *et al.*, Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8, pp.46-55, 2003), FGF family 및 FGFR(Jang JH, Stimulation of human hair growth by the recombinant human KGF-2. *Biotechnol. Lett*, 27, pp.749-752, 2005), IGF 및 IGF-IR(Kamiya T, *et al.*, Hair follicle elongation in organ culture of skin from newborn and adult mice., *Dermatol Sci*, 17, pp.54-60, 1998), TGF-β 및 TGF-βR(Hibino T, *et al.*, Role of TGF-β 2 in the human hair cycle., *J. Dermatol. Sci*, 35, pp.9-18, 2004) 등의 성장인자들이 모유두(dermal papilla)의 활성을 조절하여 모발주기에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 또한 돌출 부위(bulge region)에 있는 모낭 줄기세포의 증식 또는 분화에 Wnt 경로(pathway) 및 Bmp 신호(signaling)가 결정적으로 작용함이 밝혀지고 있다(Moore KA, *et al.*, Stem cells and their niches. *Science*, 311, pp.1880-1885, 2006).

[0025] 모발의 성장은 여러 유전자와 성장인자 및 그 수용체, 전신적 호르몬의 작용 등으로 인한 복잡한 기전에 의해 일어난다. 특히 상피세포로 이루어진 모낭의 모기질 세포와 간엽세포로 구성된 모유두 세포가 모발의 형성 및 성장에 중추적인 요소로 작용한다. Jahoda(Jahoda CA, *et al.*, Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells., *Nature*, 311, pp.560-562, 1984) 등에 의하면 쥐의 콧수염 모낭(rat vibrissa follicle)에서 모유두세포를 제거하였을 때, 모발의 성장이 일시적으로 중지하였다가 진피 근초로부터 세포가 이동하여 다시 모유두세포를 형성하고 모발의 성장이 다시 계속되었으며, 모낭의 아랫부분 1/3 이하를 제거하면 진피 근초로부터 모유두세포가 형성되고 외피 근초로부터 모기질세포가 형성되어 모발의 성장이 계속되나 모낭의 아랫부분 1/3 이상을 제거하면 모발의 성장의 중지되었다. 그러나 모낭의 아랫부분 1/3 이상을 제거한 후, 분리된 모유두세포를 이식하면 모발의 성장이 계속되는 사실로 미루어 모유두세포가 모발의 성장에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.

[0026] 수선화과의 문주란(*Crinum asiaticum var. japonicum*)은 한국 및 일본 지역에서만 넓게 분포하여 자란다. 여러 종류의 페난트리딘 알칼로이드(phenanthridine alkaloids), 트리테르펜 알코올(triterpene alcohols) 및 플라

보노이드(flavonoids)(Min BS, *et al.*, Cytotoxic alkaloids and a flavan from the bulbs of Crinum asiaticum var. japonicum. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 49(9), pp.1217-1219, 2001)를 함유하고 있으며, 알칼로이드(alkaloids)들은 항바이러스(Gabrielsen B, *et al.*, Antiviral(RNA) activity of selected Amaryllidaceae isoquinoline constituents and synthesis of related substances. *J Nat Prod.* 55(11), pp.1569-1581, 1992), 항말라리아(Likhitwitayawuid K, *et al.*, Cytotoxic and antimalarial alkaloids from the bulbs of Crinum amabile. *J Nat Prod.* 56(8), pp.1331-1338, 1993), 세포독성(cytotoxic)(Abdel-Halim OB, *et al.*, New crinine-type alkaloids with inhibitory effect on induction of inducible nitric oxide synthase from Crinum yemense. *J Nat Prod.* 67(7), pp.1119-1124, 2004), 항염작용(Samud AM, *et al.*, Anti-inflammatory activity of Crinum asiaticum plant and its effect on bradykinin-induced contractions on isolated uterus. *Immunopharmacology.* 43(2-3), pp.311-316, 1999) 등의 다양한 약리효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 또한, 문주란의 육모효능에 대한 연구도 이미 진행되어, '탈모방지 및 모발생장 촉진효과를 갖는 피부외용 조성물'(대한민국 특허출원 10-2008-27742, 2008.03.26 출원)의 명칭으로 문주란의 육모 효능에 대한 특허가 출원되어 있다.

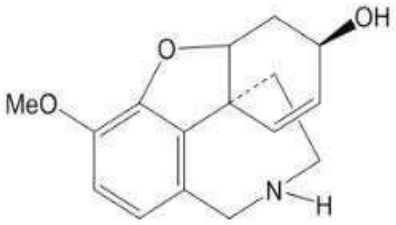
[0027] 이에 본 발명자들은 육모 효능을 나타내는 문주란의 성분을 탐색하여, 문주란의 주성분의 하나인 노르갈란타민 화합물에 의한 탈모 방지 및 발모 개선 효과에 대해 지속적으로 연구한 결과, 랫트의 콧수염 모낭(vibrissa follicles) 성장 효과 및 모발의 성장에 중요한 역할을 하는 모유두세포(Dermal papilla cell)의 증식 효과를 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

과제 해결수단

[0028] 상기 목적을 수행하기 위하여, 본 발명은 하기 구조식 (Ⅰ)의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 피부외용 약학 조성물을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 하기 구조식 (Ⅰ)의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

화학식 1

[0030] 

(Ⅰ)

[0031] 상기 노르갈란타민 화합물은 문주란(*Crinum asiaticum*) 추출물로부터 분리 가능하다.

[0032] 상기 피부외용 약학조성물은 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형을 포함한다.

[0033] 또한, 상기 화장료 조성물은 헤어토닉, 헤어컨디셔너, 헤어에센스, 헤어로션, 헤어영양로션, 헤어샴푸, 헤어린스, 헤어트리트먼트, 헤어크림, 헤어영양크림, 헤어모이스처크림, 헤어맛사지크림, 헤어왁스, 헤어 에어로졸, 헤어팩, 헤어영양팩, 헤어비누, 헤어클렌징폼, 머릿기름, 모발건조제, 모발보존처리제, 모발염색제, 모발용 웨이브제, 모발탈색제, 헤어겔, 헤어글레이즈, 헤어드레싱어, 헤어래커, 헤어모이스처라이저, 헤어무스 또는 헤어스프레이의 제형을 포함한다.

[0034] 본 발명의 탈모 방지 및 발모 개선용 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 화합물을 0.1 내지 50% 중량으로 포함한다.

[0035] 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.

[0036] 본 발명의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부외용 약학조성물은 탈모 방지 및 발모 개선용 피부외용제로서 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제의 피부 외용제 형태의 약학조성물로 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정하는 것은 아니다.

[0037] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 1일 0.0001 내지 100 ㎎/㎏으로, 바람직하게는 0.001 내지 10 ㎎/㎏으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0038] 또한, 본 발명의 노르갈란타민 화합물을 유효성분으로 함유하는 탈모 방지 및 발모를 활성화시키는 효과를 갖는 모발화장품에 다양하게 이용될 수 있다. 본 조성물을 첨가할 수 있는 제품으로는, 예를 들어, 헤어토닉, 헤어컨디셔너, 헤어에센스, 헤어로션, 헤어영양로션, 헤어샴푸, 헤어린스, 헤어트리트먼트, 헤어크림, 헤어영양크림, 헤어모이스처크림, 헤어맛사지크림, 헤어왁스, 헤어 에어로졸, 헤어팩, 헤어영양팩, 헤어비누, 헤어클렌징폼, 머릿기름, 모발건조제, 모발보존처리제, 모발염색제, 모발용 웨이브제, 모발탈색제, 헤어겔, 헤어글레이즈, 헤어드레싱어, 헤어래커, 헤어모이스처라이저, 헤어무스 또는 헤어스프레이 등과 같은 화장품류 등이 있다.

[0039] 본 발명의 화장료는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스핑고 지질 및 해초 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 조성물을 포함한다.

[0040] 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 염산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염(티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체(아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)도 본 발명에서 사용할 수 있는 수용성 비타민에 포함된다. 수용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다.

[0041] 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E(dl-알파 토코페롤, d-알파 토코페롤, d-알파 토코페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체(팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산 dl-알파 토코페롤, 니코틴산 dl-알파 토코페롤비타민 E, DL-판토테닐알코올, D-판토테닐알코올, 판토테닐에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함된다. 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.

[0042] 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴, 케라틴 등을 들 수 있다. 고분자 펩티드는 미생물의 배양액으로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 정제 취득할 수 있으며, 또는 통상 돼지나 소 등의 진피, 누에의 견섬유 등의 천연물로부터 정제하여 사용할 수 있다.

[0043] 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염(나트륨염 등) 등을 들 수 있다. 예를 들어, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 등은 통상 포유동물이나 어류로부터 정제하여 사용할 수 있다.

[0044] 스핑고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 세라미드, 피토스핑고신, 스핑고당지질 등을 들 수 있다. 스핑고 지질은 통상 포유류, 어류, 패류, 효모 또는 식물 등으로부터 통상의 방법에 의해 정제하거나 화학 합성법에 의해 취득할 수 있다.

[0045] 해초 엑기스로는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 갈조 엑기스, 홍조 엑기스, 녹조 엑기스 등을 들 수 있으며, 또, 이들의 해초 엑기스로부터 정제된 칼라기난, 아르긴산, 아르긴산나트륨, 아르긴산칼륨 등도 본 발명에서 사용되는 해초 엑기스에 포함된다. 해초 엑기스는 해초로부터 통상의 방법에 의해 정제하여 취득할 수 있다.

[0046] 본 발명의 화장료에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장료에 배합되는 다른 성분을 배합해도 된다.

[0047] 이외에 첨가해도 되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.

[0048] 유지 성분으로서는 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지, 식물 유지 등을 들 수 있다.

[0049] 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸, 리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸롤프로판, 트리이소스테아르산트리메틸롤프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리스틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소데실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴,카프린산)프로필렌글리콜, 디카프릴산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리운데실산글리세릴, 트리이소팔미틴산글리세릴, 트리이소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오데칸산헥실데실, 네오데칸산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트리이소세틸, 시트르산트리이소알킬, 시트르산트리이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리스틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산디이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실, 아디핀산디이소부틸, 세바신산디이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드로콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계 등을 들 수 있다.

[0050] 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부덴, 마이크로크리스탈린왁스, 와셀린 등의 탄화 수소계 유지 등을 들 수 있다.

[0051] 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산·메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산·메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리콘유, 아미노 변성 실리콘유 등을 들 수 있다.

[0052] 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.

[0053] 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새플라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마커데이미아너트유, 메도홈유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 밍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔데리러왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린, 경화피마자유 등의 동물 또는 식물 유지를 들 수 있다.

[0054] 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자, 지용성 고분자 등을 들 수 있다.

[0055] 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 n = 2 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 n = 2 이상), 폴리글리세린B(중합도 n = 2 이상), 락트산, 락트산염 등을 들 수 있다.

[0056] 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤, 콜레스테롤에스테르 등을 들 수 있다.

[0057] 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키틴, 키토산, 덱스트린 등을 들 수 있다.

[0058] 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈·에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈·헥사데센 공중합체, 니트로셀룰

로오스, 덱스트린지방산에스테르, 고분자 실리콘 등을 들 수 있다.

[0059] 에몰리엔트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아르산, 스테아르산, 로진산, 라놀린지방산콜레스테릴에스테르 등을 들 수 있다.

[0060] 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0061] 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE(폴리옥시에틸렌) 솔비탄지방산에스테르, POE 솔비트지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POE·POP(폴리옥시에틸렌·폴리옥시프로필렌) 공중합체, POE·POP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드, 수소첨가대두인지질 등을 들 수 있다.

[0062] 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인삼염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포숙신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염, 퍼플루오로알킬인산에스테르 등을 들 수 있다.

[0063] 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴디메틸암모늄, 염화스테아릴디메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드, 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0064] 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포베타인형, 포스포베타인형, 아미노카르복실산염형, 이미다졸린 유도체형, 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0065] 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 탤크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료 ; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트오렌지 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료 등을 들 수 있다.

[0066] 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누 ; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염 ; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금속염 ; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술폰산 다가금속염 ; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파-파리토일올니틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화우지지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산 ; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드 ; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산 ; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 사불화에틸렌 등을 들 수 있다.

[0067] 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모멘틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필·디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술폰산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술폰산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-*tert*-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-*p*-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진, 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸 등을 들 수 있다.

[0068] 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301호, 모노니트로

과이어콜나트륨, 운데시렌산 등을 들 수 있다.

[0069] 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리소르빈산 등을 들 수 있다.

[0070] pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등을 들 수 있다.

[0071] 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올을 들 수 있다.

[0072] 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총 중량에 대하여 바람직하게는 0.01 내지 5 % 중량 백분율, 보다 바람직하게는 0.01 내지 3 % 중량 백분율로 배합된다.

[0073] 본 발명의 화장료는 용액, 유화물, 점성형 혼합물 등의 형상을 취할 수 있다.

[0074] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효성분으로서 상기 화합물 이외에 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제 및 담체를 포함한다.

[0075] 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어 유액, 크림, 화장수, 팩, 파운데이션, 로션, 미용액, 모발화장료 등을 들 수 있다.

[0076] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0077] 본 발명의 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.

[0078] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

[0079] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0080] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

효 과

[0081] 본 발명의 노르갈란타민 화합물이 모발의 성장에 중요한 역할을 하는 모유두세포(Dermal papilla cell)의 성장 증식 효과를 나타내므로, 탈모 방지 및 발모 개선용 피부외용 약학 조성물 및 화장료 조성물로 이용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0082] 이하, 본 발명을 참고예, 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0083] 단, 하기 참고예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 참고예, 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0084] **실시예 1. 노르갈란타민의 분리 정제**

[0085] 제주도에서 자생하는 문주란(*Crinum asiaticum var. japonicum*)의 지상부를 수집하여 음건한 시료 1.5 Kg을 세절하고 메탄올 2,5000ml로 3회 추출한 후, 농축하여 메탄올 엑스 500 g을 수득하였다. 이 메탄올 엑스를 헥산, 디클로로메탄, 에틸아세테이트, 부탄올 각각 1,000ml으로 차례로 분획하여 각각의 분획을 수득한 후, 부탄올 분획을 클로로포름-메탄올-물(13:7:2(v/v/v), 하층)을 이동상으로 하여 실리카겔 컬럼크로마토그라피를 수행하여 9개의 소분획('Fr.1' 내지 'Fr. 9')을 수득하였다. 소분획 Fr.4를 상법에 따라서 물과 디클로로메탄에 현탁시킨 후 산 염기를 차례로 처리하여 알칼로이드 분획을 얻었다. 이를 다시 아세톤-물(2:1(v/v))을 이동상으로 하여 실리카겔 컬럼크로마토그라피를 수행하여 노르갈란타민 조분획을 얻고, 이를 아세톤에서 재결정하여 백색침상결정인 노르갈란타민 160 mg을 수득하였다.

[0086] 백색침상결정

[0087] 융점 : 179-181 ℃

[0088] $[\ \alpha\ ]_D^{20}$ (MeOH, c 0.29): -65.5°

[0089] UV λ_{max} : 278, 288 nm

[0090] FAB-MS m/z: 274 $[M+H]^+$

[0091] ^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 2.52 (H, d, J=15.9 Hz, H-1), 2.18 (H, d, 15.9 Hz, H-1), 4.21 (H, m, H-2), 6.02 (H, d, J=10.3 Hz, H-3), 6.16 (H, d, J=10.3 Hz, H-4), 2.08 (2H, m, H-6), 3.65(H, d, J=15.0 Hz, H-7), 3.63 (H, d, J=15.0 Hz, H-7), 4.34 (H, d, J=15.0 Hz, H-9), 4.54 (H, d, J=15.0 Hz, H-9), 6.83 (H, d, J=8.3 Hz, H-11), 6.86 (H, d, J=8.3 Hz, H-12), 4.63(H, m, H-16), 3.83 (3H, s, H-OCH_3)

[0092] ^{13}C-NMR (75㎒, CD_3OD) δ : 31.40(C-1), 62.08(C-2), 129.99(C-3), 127.00(C-4), 49.28(C-5), 35.94(C-6), 46.62(C-7), 51.74(C-9), 123.04(C-10), 123.55(C-11), 113.60(C-12), 148.43(C-13), 147.04(C-14), 134.20(C-15), 88.57(C-16), 56.66(OCH_3)

[0093] **참고예 1. 통계 분석**

[0094] 모든 측정결과는 평균 ± 표준편차로 나타내었으며, 통계학적 유의성 검정은 student's t test으로 검정하였으며, *p*-value가 0.05이하일 경우 유의성을 인정하였다. 통계처리는 SPSS 12.0K for Windows(Release 12.0.1. SPSS Inc. USA)를 사용하였다.

[0095] **실험예 1. 콧수염 모낭(Vibrissa follicles) 성장 효과 측정**

[0096] 1-1. 랫트의 콧수염 모낭(Rat vibrissa follicles)의 분리 및 배양

[0097] 상기 실시예 1의 노르갈란타민 화합물의 육모 효능을 측정하기 위하여 문헌에 기재된 방법을 이용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다(Philpott MP, *et al.*, Cyclical changes in rat vibrissa follicles maintained *in vitro*. *J Invest Dermatol.* 115, pp.1152-1155, 2000).

[0098] 생후 3주령인 위스터 랫트(Wistar rat) 수컷(Japan SLC, Hamamatsu, Janpan)을 (주)중앙실험동물로부터 구입하여 에틸 에테르(ethyl ether)로 마취한 후 경추도살 하였다. 랫트 왼쪽과 오른쪽 상순(mystacial pads)을 분리하여 100 units/㎖ 페니실린-100 ㎍/㎖ 스트렙토마이신(Gibco Inc, NY, USA)이 함유된 E/P buffer[(EBSS, Earle's balanced salts solution, Sigma MO, USA) + (PBS, phosphate-buffered saline, Sigma MO, USA)]에 넣었다. 해부 현미경으로 관찰하며 콧수염 모낭(vibrissa follicles)을 조심스럽게 분리하였다. 모낭이 모두 분리될 때까지 E/P buffer를 넣은 페트리 디쉬(Petri dish)에 분리된 모낭을 넣고 37℃, 5% CO_2 항온기에서 1시간

정도 배양하였다. 24-웰 플레이트의 각 웰에 2 mM L-글루타민(L-glutamine, Gibco Inc, NY, USA), 10 ㎍/㎖ 인슐린(insulin, Sigma MO, USA), 50 nM 하이드로코르티손(hydrocortisone, Sigma MO, USA)과 100 units/㎖ 페니실린-100 ㎍/㎖ 스트렙토마이신을 포함하는 500 ㎕의 윌리엄 E 배지(William E medium, Gibco Inc, NY, USA)를 넣고, 하나의 웰에 하나씩의 모낭을 넣어서 37℃, 5% CO_2 항온기에서 배양하였다. 한 실험군에 10-12개의 모낭을 이용하였으며, 배양 중에 배지는 3일마다 교환하였다. 상기 실시예 1의 노르갈란타민 화합물을 0.01 및 0.1 uM 농도로 처리하였으며, 양성 대조물질인 미녹시딜 설페이트(minoxidil sulfate, M.S., Sigma, USA)는 1 μM의 농도로 처리하였다.

[0099] 1-2. 콧수염 모낭(Rat vibrissa follicles)의 성장 측정

[0100] 배양 중인 콧수염 모낭(vibrissa follicle)의 형태는 현미경(Olympus, Japan)을 사용하여 촬영하였다. 모낭 길이는 이미지 분석기(image analyzer, DP controller; Olympus, Japan)를 사용하여 0, 7, 14 및 21일 째에 측정하였다. 모낭 길이 변화의 평균값을 구하고 대조군의 평균길이와 비교하여 성장 정도를 측정하였다.

[0101] 1-3. 실험결과

[0102] 실험결과, 생후 3 주령 랫트의 성장기 콧수염 모낭(vibrissa follicles)을 분리하여 3주간 배양하면서 모낭 길이를 측정함으로써 노르갈란타민 화합물의 육모 효능을 확인하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 노르갈란타민 처리군과 대조군과의 모낭의 길이 차이(%)를 비교한 결과, 노르갈란타민을 0.01 및 0.1 uM 농도로 각각 처리하였을 때, 21일째에 모섬유질(hair fiber)의 성장 효과는 대조군(100%)보다 128.7±13.8% 및 139.2±10.3% (P>0.05)로 유의성 있게 증가하였으며, 양성대조군인 1 uM 미녹시딜 설페이트(minoxidil sulphate, M.S.)는 135.03±38.8% 성장 효과를 확인할 수 있었다.

[0103] **실험예 2. 모유두세포(Dermal papilla cell)의 증식 효과 측정**

[0104] 상기 실시예 1의 노르갈란타민 화합물이 모발의 성장에 매우 중요한 역할을 하는 모유두세포 증식 효과가 있는지 확인하기 위하여 불멸화된 모낭유두 세포(rat vibrissa immortalized dermal papilla cell)를 사용하여 문헌에 기재된 방법을 이용하여 하기와 같이 MTT 분석법으로 실험하였다(Han JH, *et al.*, Effect of minoxodil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle., *J Dermatol Sci*, 34, pp.91-98, 2004).

[0105] 흰쥐 수염에서 분리된 모낭 유두 세포를 불멸화한 세포(Rat vibrissa immortalized dermal papilla cell: Filsell W, *et al.*, Transfection of rat dermal papilla cells with a gene encoding a temperature-sensitive polyomavirus large T antigen generates cell lines a differentiated phenotype., *J. Cell Sci*, 107, pp.1761-1772, 1994)를 100 units/㎖ 페니실린-100 ㎍/㎖ 스트렙토마이신(Gibco Inc, NY, USA)과 10% 열-비활성화 FBS(heat-inactivated fetal bovine serum; Gibco Inc, NY, USA)가 함유된 DMEM(Hyclone Inc, USA) 배지를 사용하여 37℃, 5% CO_2 항온기에서 배양하였으며, 3 일에 한 번씩 계대배양 하였다.

[0106] 상기에서 배양한 모유두세포(dermal papilla cell, 1.0×10^4 cells/㎖)를 96-웰 플레이트에 넣고 24시간 배양한 후, 무혈청 DMEM 배지로 교환하여 다시 24시간 배양한 다음, 상기 실시예 1의 노르갈란타민 화합물은 0.01 및 0.1 uM의 농도로 처리하였고, 양성 대조군인 미녹시딜 설페이트(minoxidil sulfate, M.S., Sigma, MO, USA)는 1 μM의 농도로 처리하였다. 4 일 동안 배양한 후 50 ㎕ 의 MTT(Sigma, MO, USA)를 첨가하고 4 시간 동안 반응시켰다. 상층액은 제거하고 DMSO 200 ㎕을 가하여 침전물을 용해시킨 후, 마이크로플레이트 판독기(microplate reader; Amersham Pharmacia Biotech, NY, USA)를 사용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 시료군에 대한 평균 흡광도 값을 구하였으며, 대조군의 흡광도 값과 비교하여 증식 정도를 조사하였다.

[0107] 실험결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 노르갈란타민 화합물을 0.01 및 0.1 uM의 농도로 처리하였을 때, 대조군의 증식효과(100%)와 비교하여 114.0±4.3% (P>0.05) 및 106.2±5.6% 로 증가하였으며, 이런 노르갈란타민 화합물의 모유두세포(dermal papilla cell) 증식효과는 대표적 모발성장 촉진 약물로 널리 알려진 미녹시딜 설페이트(minoxidil sulfate, M.S.)의 증식 효과(114.9±4.5%)와 유사한 수준으로 증가하였음을 확인할 수 있었다.

[0108] 결론적으로, 문주란의 성분인 노르갈란타민 화합물은 모발성장에 매우 중요한 역할을 하는 모유두세포의 성장 증식을 촉진하여 모낭의 성장기를 유도하거나 성장기를 유지시키는데 작용할 것으로 사료된다. 따라서 노르갈란타민 화합물은 탈모 예방 및 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

[0109] 하기에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0110] **제제예 1. 헤어토닉의 제조**

[0111]	레조시놀	0.1%
[0112]	멘톨	0.05%
[0113]	판테놀	0.2%
[0114]	살리실산	0.1%
[0115]	토코페릴 아세테이트	0.1%
[0116]	염산피리독신	0.1%
[0117]	피마자유	5.0%
[0118]	노르갈란타민 화합물	10.0%
[0119]	색소	적량
[0120]	향료	적량
[0121]	에탄올	적량
[0122]	정제수	잔량
[0123]	계	100.0%

[0124] **제제예 2. 헤어컨디셔너의 제조**

[0125]	세탄올	3.5%
[0126]	자기유화형 모노스테아린산글리세린	1.5%
[0127]	프로필렌 글리콜	2.5%
[0128]	염화스테아릴메틸벤질 암모늄(25%)	7.0%
[0129]	파라옥시안식향산메틸	0.3%
[0130]	노르갈란타민 화합물	2.5%
[0131]	색소	적량
[0132]	향료	적량
[0133]	정제수	잔량
[0134]	계	100.0%

[0135] **제제예 3. 헤어로션의 제조**

[0136]	레조시놀	2.0%

[0137] 멘톨 2.0%

[0138] 판테놀 0.5%

[0139] 피록톤올아민 0.1%

[0140] 노르갈란타민 화합물 5.0%

[0141] 향료, 색소 0.5%

[0142] 정제수 잔량

[0143] 계 100.0%

[0144] **제제예 4. 헤어비누의 제조**

[0145] 노르갈란타민 화합물 0.1%

[0146] 이산화티탄 0.2%

[0147] 폴리에틸렌글리콜 0.8%

[0148] 글리세린 0.5%

[0149] 에틸렌디아민테트라아세트산 0.05%

[0150] 나트륨 1.0%

[0151] 색소 적량

[0152] 비누향 적량

[0153] 화장비누베이스 (수분 13%, 중량부) 잔량

[0154] 계 100.0%

[0155] **제제예 5. 친수성 연고제**

[0156]

번호	원 료	함량(중량%)	함량(중량%)
1	노르갈란타민 화합물	0.5	-
2	백색 바세린	250	250
3	스테아릴 알콜	220	220
4	에칠(또는 메칠)p-옥시벤조에이트	0.25	0.25
5	프로필렌 글리콜	120	120
6	라우릴 황산 나트륨	15	15
7	프로필 p-옥시벤조에이트	0.15	0.15

[0157] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]

[0158] [과제고유번호]

[0159] 08-C1-16-008

[0160] [부처명]

[0161] 산업자원부 중소기업청

[0162] [연구사업명]

[0163] 산학 공동기술개발지원사업

[0164] [연구과제명]

[0165] 문주란 소재의 양모제 개발

[0166] [주관기관]

[0167] 제주대학교 산학협력단

[0168] [연구기간]

[0169] 2008년 07월 01일 ~ 2009년 06월 30일

도면의 간단한 설명

[0170] 도 1은 노르갈란타민 화합물의 콧수염 모낭(vibrissa follicles) 성장 효과를 나타낸 도이며(대조군에 대한 %),

[0171] 도 2는 노르갈란타민 화합물의 모유두세포의 증식 효과를 나타낸 도이고(대조군에 대한 %),

[0172] 도 3은 노르갈란타민 화합물의 ^{13}C-NMR 스펙트럼(75㎒, CD_3OD)이며,

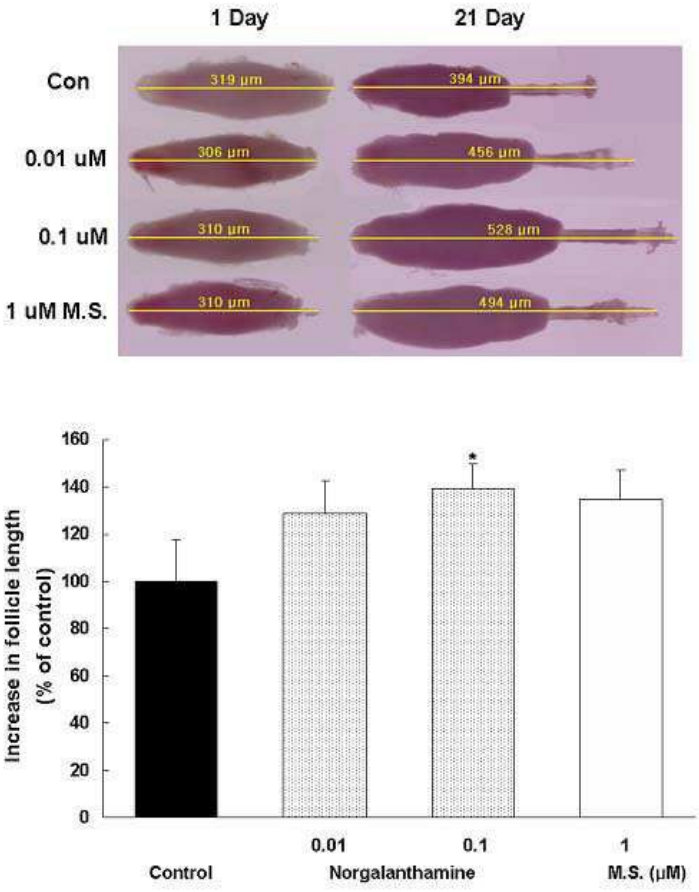
[0173] 도 4는 노르갈란타민 화합물의 DEPT 스펙트럼이고,

[0174] 도 5는 노르갈란타민 화합물의 ^{1}H-NMR 스펙트럼(300㎒, CD_3OD)이며,

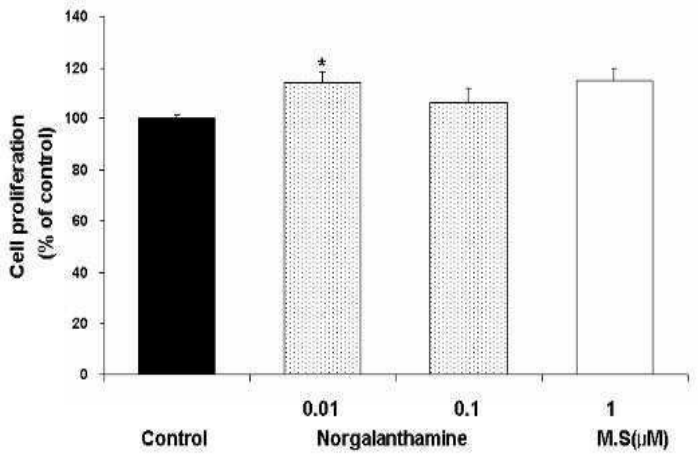
[0175] 도 6은 노르갈란타민 화합물의 FAB(+)-mass 스펙트럼이다.

도면

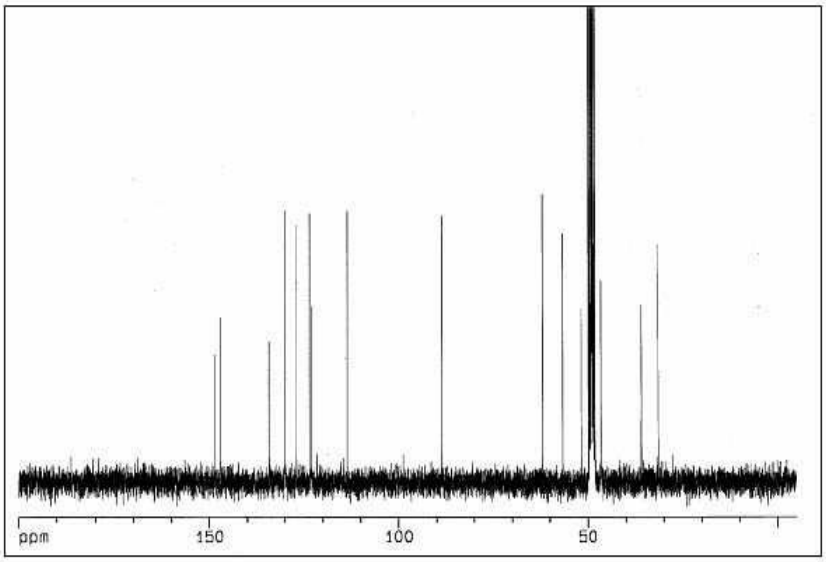
도면1



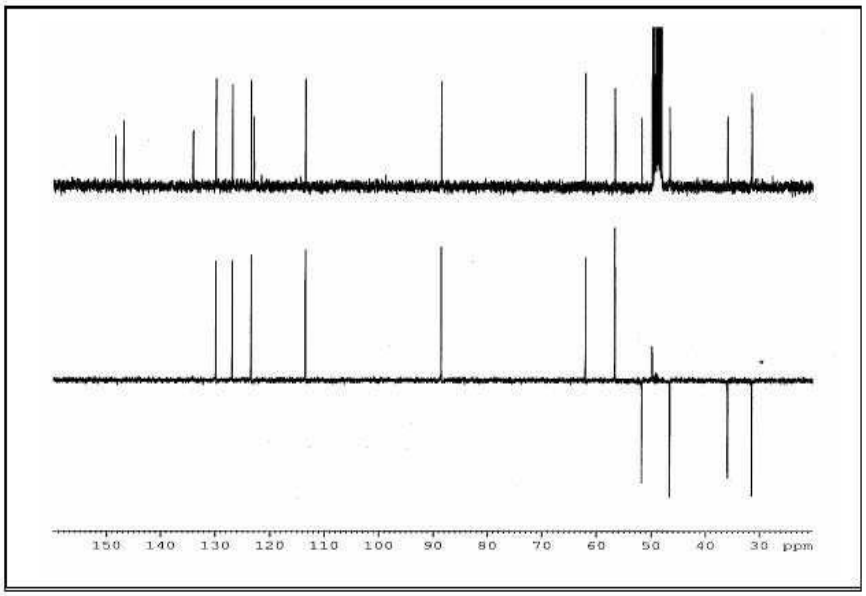
도면2


Cell proliferation
(% of control)
140
120
100
80
60
40
20
0
*
Control
0.01
0.1
1
Norgalanthamine
M.S(μM)

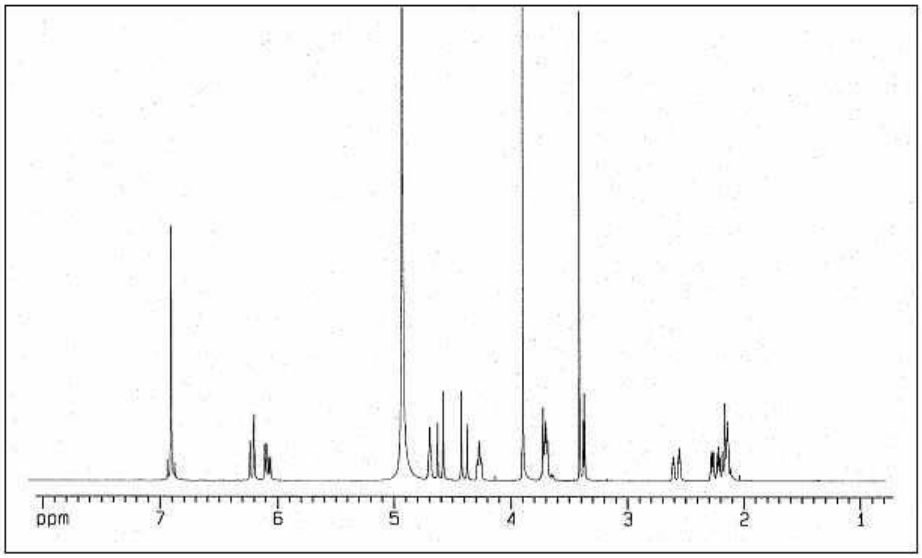
도면3


ppm
150
100
50

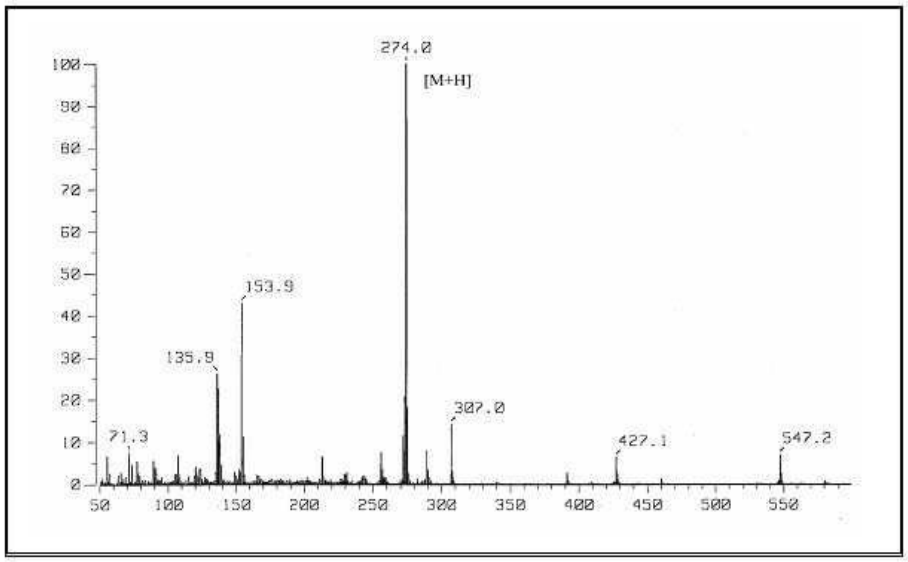
도면4



도면5



도면6


274.0
[M+H]
153.9
135.9
307.0
71.3
427.1
547.2
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550