



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0113511
(43) 공개일자 2017년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/28 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01) A61K 8/97 (2017.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/28 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0119656(분할)
(22) 출원일자 2017년09월18일
심사청구일자 2017년09월18일
(62) 원출원 특허 10-2016-0035495
원출원일자 2016년03월24일
심사청구일자 2016년03월24일

(71) 출원인
주식회사 차메디텍
대전광역시 유성구 유성대로 1646, 1동(전민동,
한남대학교 대덕밸리캠퍼스 신기술창업생산집적시
설)
(72) 발명자
이성진
대전광역시 유성구 노은서로266번길 61 리슈빌스
카이 505호
김수환
대전광역시 서구 관저북로 52 대자연마을아파트
106동 1601호
우희문
대전광역시 대덕구 오정로78번길 76, 3층
(74) 대리인
특허법인주원

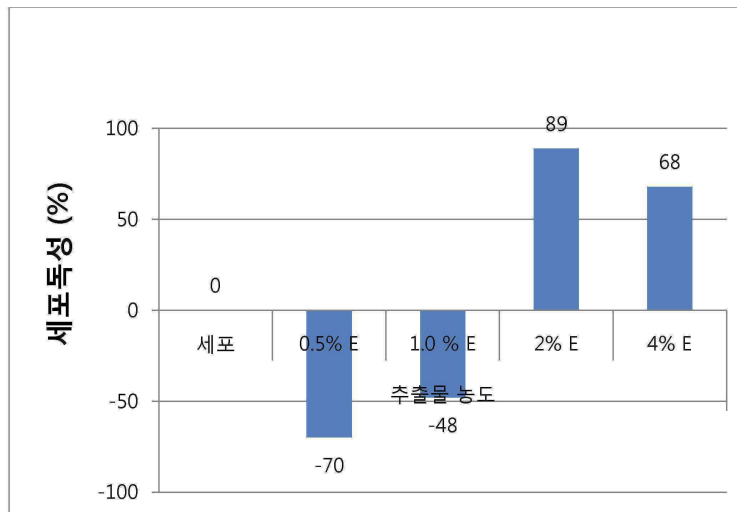
전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 **희럼 추출물을 포함하는 여드름 개선용, 예방 및 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 여드름 발생의 주요 원인균을 억제하는 희럼 추출물 및 화학식 1 내지 7의 화합물을 포함하는 희럼 추출물을 유효성분으로 포함하는 여드름 억제용 조성물에 관한 것으로서, 주요 원인균인 P. acnes에 대한 항균효과를 보이며 피부세포에 대한 독성이 없는 추출물을 활용하여 약학적 조성물 및 화장품 조성물을 제공할 수 있는 발명이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/36 (2013.01)

A61K 8/97 (2013.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

명세서

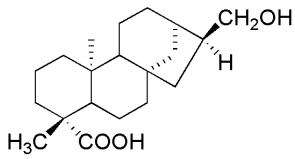
청구범위

청구항 1

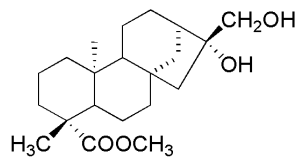
에탄올로 추출한 희림 추출물에서 분리한 하기 화학식 1 내지 3 및 화학식 5 내지 7로 표시되는 디테르펜 화합물 중 어느 하나를 유효성분으로 모두 포함하는,

프로피오박테리움 아크네(*Propionibacterium. acnes*) 균에 의해 발생하는 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물

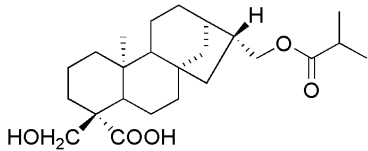
<화학식 1>



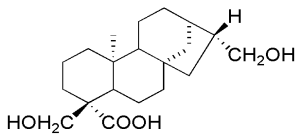
<화학식 2>



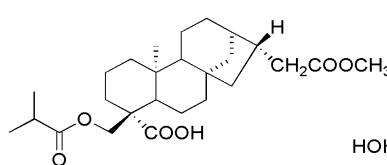
<화학식 3>



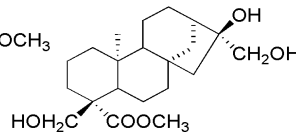
<화학식 5>



<화학식 6>



<화학식 7>

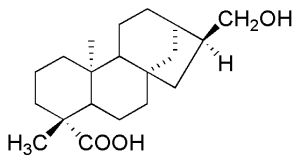


청구항 2

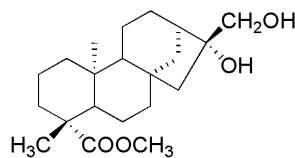
에탄올로 추출한 희림 추출물에서 분리한 하기 화학식 1 내지 3 및 화학식 5 내지 7로 표시되는 디테르펜 화합물 중 어느 하나를 유효성분으로 모두 포함하는,

프로피오박테리움 아크네(*Propionibacterium. acnes*) 균에 의해 발생하는 여드름 개선용 화장료 조성물

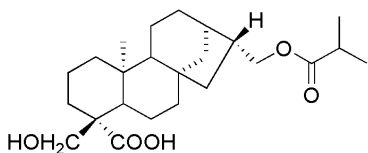
<화학식 1>



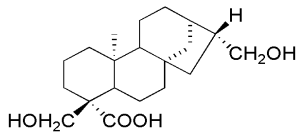
<화학식 2>



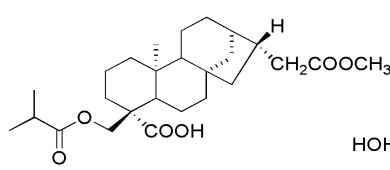
<화학식 3>



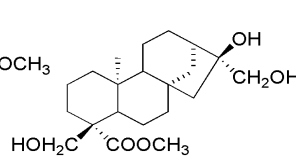
<화학식 5>



<화학식 6>



<화학식 7>



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 여드름 예방 또는 치료용 조성물 및 개선용 화장품 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 천연물인 회령의 추출물 또는 상기 추출물로부터 단리된 디테르펜(diterpene) 화합물을 유효성분으로 포함하는, 여드름 예방 또는 치료용 약학 조성물 또는 여드름 개선을 위한 화장품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 여드름은 모피지선의 염증성 질환에 기인하며, 사춘기와 젊은 연령층의 얼굴피부 모낭에 염증을 일으키는 매우 흔한 피부 질환이다. 사춘기가 되면 남녀 모두 남성호르몬 분비가 왕성해져서 모낭 옆에 붙어 있는 피지선을 자극하게 되고 그 결과 피지선이 커져 많은 피지가 분비된다. 이와 동시에 모공 입구의 각질층이 두꺼워지고 접착력이 높아져 모공이 좁아지거나 막히게 되어, 모낭 내에 피지가 쌓이고 모낭 내에 살고 있던 세균이 번식하여 염증이 발전하는데 이것이 여드름이다. 여드름의 근본 원인은 피지선을 자극하는 남성호르몬인 안드로젠이나 여성의 생리기간 중의 프로게스톤이라는 호르몬 작용, 또는 모피지선에서 번식하여 피지를 분해하고 유리지방산을 생성하고 그곳에 Propionbacterium acnes라는 세균이 작용하여 지방산으로 모공에 염증을 일으켜 모공을 막는 두가지 요인이 있다.

[0003] 여드름 치료를 위해서 국소도포요법과 경구투여법으로 약품을 적용할 수 있는데, 증상이 가벼운 여드름은 국소도포요법으로 충분히 치료가 가능하나, 증상이 심한 경우에는 경구요법을 병행하여야 효과적이다. 외용 조성물로 사용되는 주요 약물에는 베조일퍼옥사이드, 아젤레익산, 레티노익산, 살리실산, 설퍼 등이 있으나 이러한 물질들은 소량만으로는 여드름균에 대한 항균 효과가 충족스럽지 못하고 과량 도포시 피부에 부작용이 발생할 위험이 있다.

[0004] 한편, 본 발명자들은 국화과(Compositae) 식물인 털 진득찰 또는 진득찰의 전초인 "회령"으로부터 다양한 디테르펜 유도체를 분리한 바 있다(조예경, 성상현, 회령의 화학 성분(Chemical Constituents of Sigesbeckia pubescens Herb), 석사학위논문, 서울대학교 대학원 약학과, Feb. 2009). 회령은 40-100cm 높이로 자라는 한해살이 풀로 야산이나 들에서 흔히 볼 수 있으며, 전체에 짧은 털이 뽀뽀하게 나며, 끝이 뾰족하고 가장자리에 톱니가 있는 잎이 줄기에 마주 난다. 8-9월에 가지나 줄기 끝에 노란 꽃이 산방 꽃차례로 달리며, 열매를 둘러싸는 5개의 주걱 모양의 총포조각의 곁에 나있는 털에는 끈적거리는 액체가 묻어 있어서 다른 물체에 잘 달라 붙는다. 예로부터 한방에서 풍습(風濕)을 제거(除去)하고, 근육과 뼈를 튼튼히 하며, 혈압을 낮추는 효능이 있어 사지마비(四肢麻痺), 고혈압(高血壓), 류마티스 등의 치료에 사용되고 있다.

[0005] 그러나 회령 추출물이 피부손상 개선이나, 주름축진, 발모촉진용 등의 효과가 있다고만 알려져 있고, 여드름의 개선 또는 치료에 효과가 있음이 연구된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 천연물 유래의 다양한 화합물들을 대상으로 항균활성을 지닌 물질을 검색하였다. 그 결과, 놀랍게도 회령의 추출물이 여드름의 주요 발생원인 균인 프로피오박테리움 아크네에 대하여 현저하게 높은 활성효과를 나타낸다는 것을 발견하였으며, 상기 추출물에 다양한 디테르펜 유도체 중 카우란(kauran) 골격을 갖는 특정 디테르펜 유도체가 포함되어 있다는 것을 확인하였다. 따라서, 상기 특정 디테르펜 유도체가 포함된 회령 추출물이 여드름 개선, 예방 또는 치료를 위한 활성성분으로 사용될 수 있다는 것을 발견하였다.

- [0021] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데, 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0023] 본 발명에서 용어, "예방"이라 함은 여드름 원인으로부터 여드름 발생을 억제하거나 지연시키는 것을 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서, "치료"라 함은 완전히 치유하지 않아도 증상의 진전 및/또는 악화를 억제하여 손상의 진행을 멈추거나, 또는 증상의 일부 혹은 전부를 개선하여 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미한다.
- [0026] 본 발명자에 의해 희럼 추출물 및 상기 추출물로부터 단리된 카우란 계열의 디테르펜 화합물, 즉 화학식 1 내지 7의 화합물이 여드름을 발생을 현저하게 저하시킨다는 것이 밝혀졌다. 상기 희럼 추출물은 희럼을 물, C1~C6 알코올, 또는 물과 C1~C6 알코올과의 혼합용매, 바람직하게는 물과 메탄올과의 혼합용매로 추출하여 얻어진 것일 수 있다. 상기 물과 메탄올과의 혼합용매로는 예를 들어 70~90 부피%, 바람직하게는 약 80 부피%의 메탄올을 사용할 수 있다. 상기 추출방법은 통상의 방법으로 수행할 수 있으며, 예를 들어 실온에서 2~5 시간 동안 교반하면서 추출하거나, 2~5 시간 동안 고주파 추출기를 사용하여 추출할 수도 있다. 필요에 따라 상기 추출은 가온(예를 들어, 약 40~60 ℃)하면서 추출할 수 있으며, 상기 추출은 단회 혹은 복수회(예를 들어, 약 3회) 수행할 수도 있다. 얻어진 추출물은 통상의 건조방법, 예를 들어 감압건조, 열풍건조 등에 따라 건조될 수 있다.
- [0028] 상기 화학식 1 내지 7의 화합물은 공지의 물질로서, 희럼으로부터 공지의 방법에 따라 분리할 수 있다. 즉, 본 발명자들이 보고한 방법(조예경, 정상현, 희럼의 성분 연구(Chemical Constituents of *Sigesbeckia pubescens* Herb), 석사학위논문, 서울대학교 대학원 약학과, Feb. 2009) 또는 Jiang X, Yunbao M and Yunlong X (1992) Diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens*. *Phytochemistry* 3 917-921, 또는 등록공개공보 제10-1026070호 등에 개시된 방법에 따라 화학식 1 내지 7의 화합물을 얻을 수 있다.
- [0030] 본 발명의 조성물은 약학 조성물 형태로 제제화될 수 있다. 상기 약학 조성물은 상기 희럼 추출물 또는 화학식 1 내지 7의 화합물을 포함하는 희럼 추출물을 유효성분으로 포함하고, 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 액제, 현탁액, 에멀전, 로오손제, 연고제, 동결건조제 등의 비경구용 제형으로 제제화될 수 있다. 바람직하게는 외용액제, 에멀전, 연고제 등의 경피투여용 제형으로 제제화될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline), 정제수, 멸균수 등의 수성 희석제 혹은 용제를 포함하며, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일등의 비수성 희석제 혹은 용제를 포함한다. 또한, 필요에 따라 습윤제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 약학 조성물에 함유되는 상기 희럼 추출물 또는 화학식 1 내지 7의 화합물을 포함하는 희럼 추출물의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 상기 화학식 1의 화합물은 1일 1 내지 1000 mg/kg의 용량, 바람직하게는 5 내지 500 mg/kg의 용량, 더욱 바람직하게는 약 10 ~ 50 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다. 또한, 외용액제, 에멀전 등의 액상 단위 제제(liquid unit formulation)로 제제화될 경우, 상기 화학식 1의 화합물의 농도는 100 nM ~ 1 mM의 범위일 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 1000 μM의 범위일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 1 ~ 200 μM의 범위일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 조성물은 화장료 조성물 형태로 제제화될 수 있다. 상기 화장료 조성물은 상기 희럼 추출물 또는 화학식 1 내지 7의 화합물을 포함하는 희럼 추출물을 유효성분으로 포함하는 자외선에 의한 피부 손상 개선용 화장료 조성물로서, 그 형태는 제한되지 않는다, 즉, 본 발명의 화장료 조성물의 형태는 크림, 팩, 로션, 에센스, 화장수, 파운데이션 및 메이크업베이스 등의 통상의 화장료 조성물 형태일 수 있으며, 상기 화장료 조성물은 화

장료 분야에서 통상적으로 사용되는 담체와 함께 통상의 방법에 따라 제제화될 수 있다. 단위 화장료 조성물 중에 함유되는 상기 희렴 추출물 또는 화학식 1 내지 7의 화합물을 포함하는 희렴 추출물의 함량(또는 예를 들어, 상기 약학 조성물의 투여량에 해당하는 추출물 또는 화합물)은 추출물/화합물의 형태 등에 따라 상이할 수 있으며, 예를 들어 단위 화장료 당 100 nM ~ 1 mM, 바람직하게는 1 ~ 1000 μM의 범위일 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 200 μM의 범위일 수 있다. 물론, 상기 함량은 여드름의 발생 정도에 따라 상이할 수 있다.

[0036] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0038] <실시예 1> 희렴 추출물의 제조

[0039] 건조된 희렴 5Kg을 70% 에탄올(물:에탄올=30:70, v/v) 10L에 가하고, 실온에서 3시간 동안 고주파 추출기를 사용하여 추출하였다. 추출액을 여과하여 여액을 얻고 나머지 잔류물에 다시 70% 에탄올을 가하여 동일한 방법으로 2회 반복하여 추출하였다. 여액을 모두 합하여 40℃에서 감압건조하여, 추출물 433g을 얻었다.

[0041] <실시예 2> 추출물의 항균 활성 분석

[0042] 상기 실시예 1에서 제조한 본 발명의 희렴 추출물이 항균 활성을 가지고 있는지 확인하기 위해 다음과 같은 실험을 수행하였다. 96 well-plate를 이용한 broth dilution method에 의해 항균력을 측정하였는데, 96 well plate의 각각의 well에 가열 멸균한 브레인하트 인퓨전 브로스 배지(BHI broth)를 첨가하고, 희렴 추출물 시료를 2배씩 단계 희석하여 첨가하였다. 이후 모든 well에 시험균 현탁액을 주입한 후, 37℃에서 혐기 상태로 배양하였다. 3일간 배양한 후, 알라머 블루(alar blue) 용액을 각 well에 분주하여 1시간 정도 배양한 후, 발색 상태를 관찰하여 청색에서 분홍색으로의 색 변화가 일어나지 않는 농도를 MIC 값으로 결정하였다.

[0044] 식물추출물의 여드름 원인균에 대한 항균력 및 분획용매별 항균효과를 알아보기 위한 시험재료로써, 희렴과 더불어 이의 대조군으로써 석류피를 사용하였다. 또한, 식물추출물의 분획하는 용매로써, 헥산, 에틸아세테이트, 부탄올 및 증류수를 사용하였다. 상기 여드름 원인균으로는 *Staphylococcus. epidermidis* (KCTC 1917, KSC 3709) 및 *Propionibacterium. acnes*(KCTC 3314, KSC 9009, 9010)을 사용하였다.

[0045] 희렴과 석류피를 에탄올로 추출한 결과는 하기 표 1과 같다. 추출수율은 희렴에서 13.5~17.3%이었고, 석류피는 5.5~5.6%이었으며, 희렴이 석류피보다 수율이 높았다.

표 1

식물명	수 율(%)	
	1차	2차
희렴	17.3	13.5
석류피	5.6	5.5

표 2

식물명	추출물 농도 (%)	균수 (cfu/ 10 ⁶ 균)				
		S. epidermidis		P. acnes		
		KCTC 1917	KSC 3709	KCTC 3314	KSC 9009	KSC 9010
희렴	0.125	2.6	2.3	0	2.8	0.7
	0.25	1.1	0.4	2.6	1	1.4
	0.5	2.4	1.7	0	2	0
	1	0.7	3	0	0	0

석류피	0.125	0	0	0.7	0.6	0.3
	0.25	0	0.3	0	1.4	0
	0.5	0.6	2.3	0.3	0.3	0.4
	1	6.6	3.9	2	0	0.7
평균수	0	26.7	15.9	12.4	14.5	16.5

[0051] 상기 표 2에서 나타내고 있듯이, 희렴과 석류피의 편판도말법에 의한 항균효과를 보면, 균수는 멸균수에 비하여 희렴추출물 모든 농도는 S. epidermidis 와 P. acnes 균의 모든 균주에서 없거나 현저히 적었으며, 대조구인 석류피추출물과 거의 같은 수준으로 적어 항균효과가 있었다. 또한 추출물에 포함되어 있는 화합물들의 항균효과를 하기 표 3과 같이 얻어 각각의 화합물에도 항균효과가 있음을 확인하였다.

표 3

[0053]

화합물	P. acnes IC ₅₀ (μg/ml)
1	0.9
2	1.8
3	0.8
4	1.9
5	2.5
6	5.5
7	7.9

[0055]

<실시예 3> 항염증 세포독성 검정

표 4

[0056]

	추출물 농도				
	세포	0.5% E	1.0 % E	2% E	4% E
세포독성 (%)	0	-70	-48	89	68

[0058]

항염증 세포독성 검정을 위한 시험재료는, 희렴, 석류피, 항생제를 사용하였고 피부세포인 skin fibroblast (HDF) 를 대상으로 실험을 수행하였다. 세포독성 검정방법으로는 MTT 분석법을 이용하였고, 이때 570nm~690nm에서의 흡광도를 측정하였다. 희렴추출물 농도에 따른 인간 피부세포에 대한 세포독성을 도 1에서 보면 추출물 1%까지는 세포독성이 전혀 없었다.

[0060]

<실시예 4> 피부 병원균의 섬유아세포 부착 저해활성

[0061]

피부 병원균의 동물피부 섬유아세포 (NIH3T3) 부착에 대한 희렴 추출물의 저해활성을 측정한 결과, 여드름 간균 (P. acnes)에 대하여 농도 (0.01-1.0 mg/ml)에 따라 저해하는 활성을 보였다. 도 2는 피부병원균의 동물 피부 섬유아세포 부착에 대한 희렴 추출물의 저해활성을 나타낸것이다.

표 5

[0063]

	concentration (mg/ ml)			
	0	0.25	0.5	0.1

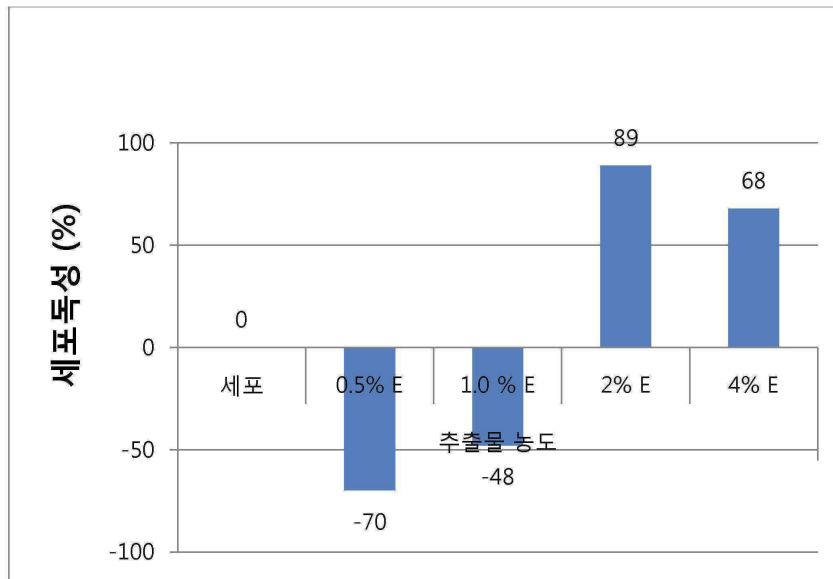
Attached P. acnes	100	77	66	44
-------------------	-----	----	----	----

[0065]

이상의 설명은 본 발명을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로, 본 발명에 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 사상과 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호범위는 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위내에 있는 모든 기술은 본 발명의 권리범위에 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

