



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0001040
(43) 공개일자 2023년01월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/675 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 8/55 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2021-0082905

(22) 출원일자 2021년06월25일

심사청구일자 2022년05월09일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

양수근

인천광역시 연수구 송도국제대로 261, 218동 1902호(송도동, 송도 더샵 센트럴시티)

김대현

인천광역시 미추홀구 인하로 100

(74) 대리인

김순웅

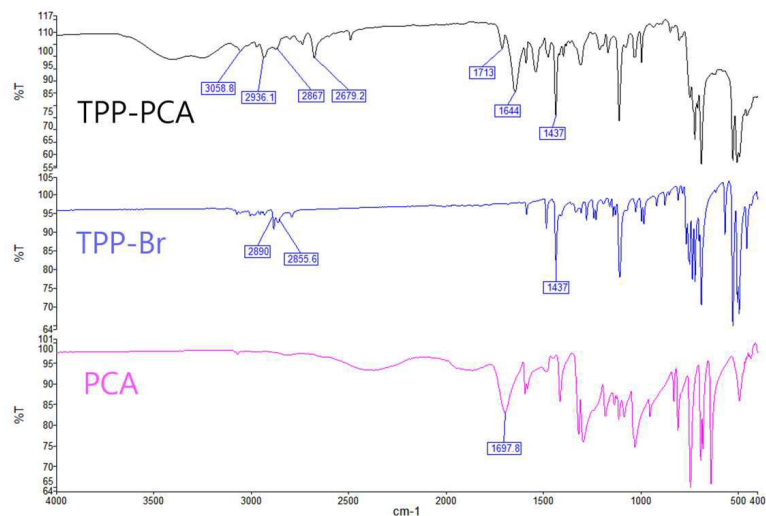
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 미토콘드리아에 표적기능을 가지며 미토콘드리아의 활성을 증진하는 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 세포내 미토콘드리아에 표적기능을 가지며 미토콘드리아 내부의 대사기능에 관여하여 미토콘드리아의 기능적, 생화학적 능력을 높이고, 동시에 미토콘드리아내의 산화적 스트레스를 줄임으로서 미토콘드리아의 활성을 증진시킬 수 있는 화합물 및 이의 응용에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/55 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61Q 19/02 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/318 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711116117
과제번호 2020R1A2B5B02002377
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 소화기암의 병기에 따른 항암 레지멘 및 면역 에티팅이 가능한 내시경기반 최소침습
형 복합치료시스템의 설계 및 평가

기 여 율 40/100
과제수행기관명 인하대학교
연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711133166
과제번호 2019M3E5D1A02069623
부처명 다부처
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 혁신형의사과학자공동연구(R&D)(과기정통부, 복지부)
연구과제명 소화기암 타겟 치료자극 전달형 의료기기 및 치료자극 반응형 약물방출기능을 가진
내시경 기반 융합치료시스템 개발

기 여 율 40/100
과제수행기관명 인하대학교의과대학부속병원
연구기간 2021.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711137980
과제번호 KMDF_PR_20200901_0035-04
부처명 다부처
과제관리(전문)기관명 (재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명 범부처전주기의료기기연구개발사업(R&D)(과기정통부, 복지부, 산업부)
연구과제명 말초혈관용 약물방출 스텐트 및 약물방출 풍선 카테터 개발
기 여 율 20/100
과제수행기관명 인하대학교 산학협력단
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

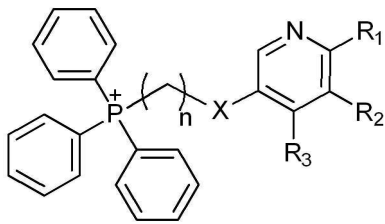
명세서

청구범위

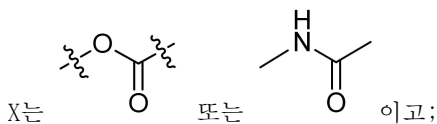
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 미토콘드리아의 대사 기능이상 관련 중추신경질환, 말초신경질환, 손발저림, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모, 피부암, 흑색종, 과색소성 질환, 피부착색, 주근깨, 모반, 이소성뿔고반점, 커피반점 및 기미로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



식 중에서,



R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n 은 1 내지 7의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 1로 표시되는 화합물은 미토콘드리아의 대사기능을 높여, 미토콘드리아내 활성산소 양을 저감시키는 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

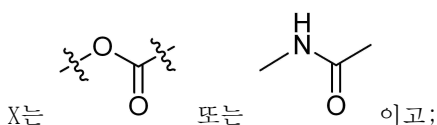
제1항에 있어서,

R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n 은 3 내지 7의 정수인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,



R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소이고,

n은 4인, 약학적 조성물.

청구항 5

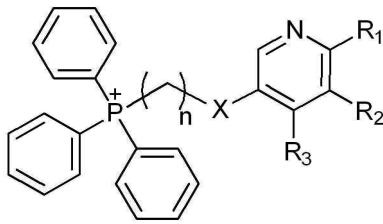
제1항에 있어서,

화학식 1로 표시되는 화합물은 미토콘드리아의 대사 활성을 향상시켜, 세포의 산화 스트레스를 감소시키는 것인, 약학적 조성물.

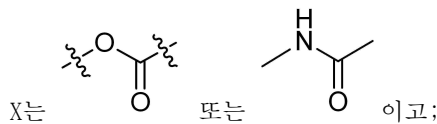
청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 주름개선, 피부 탄력강화 또는 피부 미백용 화장품 조성물:

[화학식 1]



식 중에서,



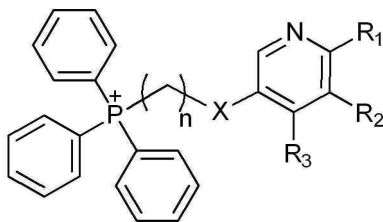
R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 7의 정수이다.

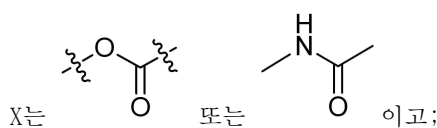
청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 주름개선, 피부 탄력강화 또는 피부 미백용 외용제 조성물:

[화학식 1]



식 중에서,



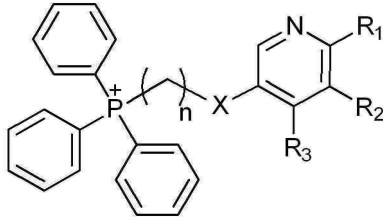
R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 7의 정수이다.

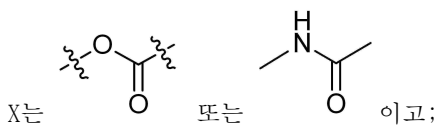
청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 미백용 또는 손발저림, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상 및 탈모로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 증상의 예방 또는 개선용 의약품:

[화학식 1]



식 중에서,



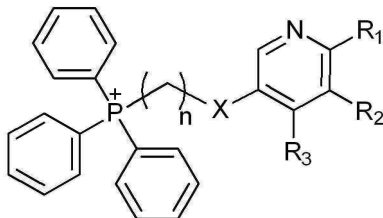
R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 7의 정수이다.

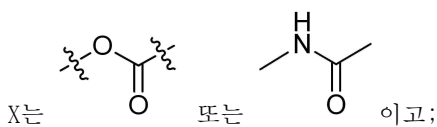
청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 피부 미백용 또는 손발저림, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모 증상의 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



식 중에서,



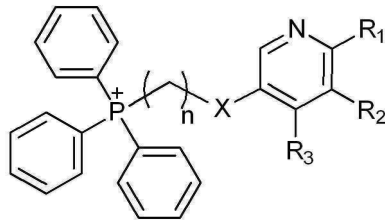
R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 7의 정수이다.

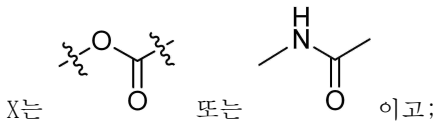
청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 피부 미백용 또는 손발저림, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모 증상의 예방 또는 개선용 건강기능식품:

[화학식 1]



식 중에서,



R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 7의 정수이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 세포내 미토콘드리아에 표적기능을 가지며 미토콘드리아 내부의 대사기능에 관여하여 미토콘드리아의 기능적, 생화학적 능력을 높이고, 동시에 미토콘드리아내의 산화적 스트레스를 줄임으로서 미토콘드리아의 활성을 증진시킬 수 있는 화합물, 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 및 이의 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

미토콘드리아는 세포내에 신진대사, 신호전달, 세포자살, 세포주기 조절, 분화 등 세포 내의 주요 기능을 수행하는 소기관(organelle)이다. 미토콘드리아의 가장 큰 역할은 세포활동의 에너지원으로 사용되는 ATP를 생산하는데 있다. 미토콘드리아에서 ATP는 세포질내 당분해과정에서 생기는 주 부산물인 피루브산(Pyruvic acid)과 NADH 대사를 통하여 이루어지거나 또는 지방산의 베타산화(β -oxidation) 과정에서 얻어진다. ATP 생산은 미토콘드리아 내막에 존재하는 전자전달계에서 일어난다. 전자전달계는 I부터 V까지의 총 5개의 단백질 복합체(complex)로 이루어져 있는데, 각각 이 높은 에너지 준위를 가진 전자를 다음 복합체로 전달함으로써 미토콘드리아 내막에 형성된 양성자 기울기(proton gradient)를 이용하여 최종적으로 복합체 V에서 ATP가 생산된다. 하지만 ATP 생산과정에서 생성된 프리라디칼이 산소와 결합하여 ROS(reactive oxygen species) 스트레스를 유발하고 결국 미토콘드리아의 기능저하를 유도하게 된다. 기능이 저하된 미토콘드리아는 오폐파지에 의해 제거되지만 노화 등으로 인하여 제거과정에 문제가 생길 경우 기능이 저하된 미토콘드리아의 양이 지속적으로 늘어나면서 산화적 스트레스를 유발하고 이는 또 다시 노화, 암, 알츠하이머, 근염, 신경염, 면역관련 질환 등 각종 질환을 일으키는 원인으로 작용한다. 따라서 미토콘드리아의 기능을 회복시키고 산화적 스트레스를 줄임으로서 다양한 질환을 치료하거나 예방하기 위한 다양한 연구가 수행되고 있다.

[0003]

미토콘드리아의 산화적 스트레스를 제거(rescue)하기 위한 가장 대중적인 방법이 항산화제 같은 라디칼 스캐빈저(radical scavenger)를 투여하는 것이다. 현재까지 비타민 C를 필두로 하여 토코페롤, 식물유래 폴리페놀 등 다양한 항산화제가 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 줄여서 면역질환, 암, 근질환 등 다양한 질환의 치료에 적용이 가능하다는 많은 연구보고와 발명이 있다. 하지만 이러한 연구 결과나 발명이 실제로 임상개발까지 가는 경우는 매우 드물다. 대부분의 항산화제는 경구 투여 후 혈액에 흡수하여 세포내에 미토콘드리아에 조작하기 전에 대부분 분해한다. 보고된 바에 의하면 폴리페놀과 같은 항산화제의 생체이용율이 5% 이하로 매우 낮다. 항산화제가 흡수되어 세포내 미토콘드리아까지 도달하여 미토콘드리아의 산화스트레스를 줄이는 지에 대한 직접적인 증거는 매우 드물다고 할 수 있다. 항산화제의 낮은 생체이용율은 항산화제 자체의 불안정성에 기인한다. 따라서 대부분의 발명과 연구결과를 종합하여 보면 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 줄이기 위한 목적으로 항산화제 조성물을 인체에 투여하는 경우 투여량이 일반적인 사용량보다 매우 많거나 그 발명의 조성물에 대량의 안정

화제를 첨가제로 사용한다는 것을 알 수 있다.

[0004] 미토콘드리아 표적 항산화제 전달체 개발에 가장 기본적인 기술적 구성 요소 중 하나는 미토콘드리아 표적 기능을 가진 소수성 양이온성 물질 (hydrophonic cationic agent)에 대한 것이다. 친수성 양이온성 물질은 미토콘드리아의 막을 통과할 수 없으며, 소수성 양이온성 물질은 미토콘드리아 막에 선택적으로 축적되는 성질을 가지고 있다 (참조: Rottenberg, 1979 Methods Enzymol 55, 547, Chen, 1988 Ann Rev Cell Biol 4, 155). 이러한 특성을 가진 대표적인 소수성 양이온 물질로 트리페닐포스포늄 (Triphenylphosphonium; TPP)이 있으며 트리페닐포스포늄을 이용하여 항산화제를 미토콘드리아에 송달하는 다양한 발명이 공지된바 있다.

[0005] 미토콘드리아 표적 항산화제 전달체 분야에 또 다른 기술적 구성 요소 중 하나는 기존에 알려진 항산화제를 선택하거나 신규 합성된 항산화성 물질을 트리페닐포스포늄에 화학적으로 결합하는데 있다. 추가하여 이 두 가지 성분을 결합하기 위하여 다양한 스페이서나 고분자 전달체를 선택하는 또 다른 기술이 구성될 수 있으나 이러한 경우 개발과정에서 스페이서나 전달체가 가지는 독성이나 약물 흡수분포대사배설의 변화에 대한 검증을 해야하는 단점을 가지고 있다.

[0006] 이 분야에 대표적인 발명으로 대한민국 등록특허 제10-0974202호는 공지의 물질로 알려진 퀴놀 유도체로 대별되는 비타민 E, 코엔자임 Q(CoQ) 및 이데베논(Idebenone)등 퀴놀계 항산화제를 트리페닐포스포늄과 결합하여 고농도로 미토콘드리아에 송달함으로써 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 줄이고자 하는 구성을 개시한다. 이 발명의 실시예에 따르면 합성한 화합물을 허혈성 손상을 받은 심근세포에 처리한 경우 미토콘드리아의 산소소비량이 크게 개선됨을 볼 수 있다. 하지만 이 발명의 핵심 구성요소인 퀴놀 유도체 (비타민 E, 코엔자임 Q 및 이데베논)은 자체적으로 우수한 항산화작용을 가지고 있으나 물질 자체도 매우 불안정하여 별도의 안정화 담체를 사용해야 한다는 것을 실시예를 통해서 확인할 수 있으며, 미토퀴논 화합물의 경우 상온 (25도)에서 4개월 보관 후 함량이 26.3% 떨어지는 것으로 보고하고 있다. 이러한 불안정성을 개선하기 위해 사이클로덱스트린 포접, 고분자 봉입, 리포솜과 같은 지질입자 봉입, 별도의 항산화제를 더 포함하는 등의 추가의 공정이 요구되므로 경제적이기 못하며, 제형화가 용이하지 않다. 또한, 미토콘드리아 표적형 항산화제 조성물은 미토콘드리아에서 생성된 ROS를 줄이는 역할에만 관여할 뿐, 미토콘드리아의 기능을 개선하는 효과는 없다.

[0007] 이 분야 기술에 또 다른 대표적인 발명으로 대한민국 공개특허 제10-2019-0071687호가 있다. 이 발명은 미토콘드리아에 약물을 송달하기 위한 물질로 소수성 양성이온성 물질인 트리페닐포스포늄을 사용하고 여기에 하이드록시시나믹 유도체(hydroxycinnamic derivatives)항산화제로 대별되는 카페산 (caffeic acid)의 화학적 결합체에 대한 기술을 개시한다. 하지만 이러한 페놀성 항산화제 또한 상온에서 안정성이 매우 떨어져서 상업적이 목적을 가진 제품으로 개발하기 어렵다는 단점을 가지고 있다

[0008] 이에, 미토콘드리아의 대사 기능에 관여하여 미토콘드리아의 기능적, 생화학적 능력을 높이고 동시에 미토콘드리아 내의 산화적 스트레스를 줄임으로서 미토콘드리아의 기능과 관련된 질환 또는 장애를 치료할 수 있는 화학적으로 안정한 신규한 화합물의 개발이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 세포 내 미토콘드리아에 타겟하여 미토콘드리아의 대사활성을 높이고, 미토콘드리아 내의 산화적스트레스를 제거할 수 있는 화합물 및 이의 응용을 제공하는 것이다.

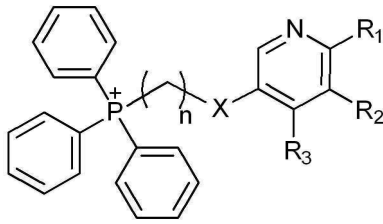
[0010] 구체적으로, 세포 내 미토콘드리아에 타겟하여 미토콘드리아의 대사활성을 높이고, 미토콘드리아 내의 산화적스트레스를 제거할 수 있는 화합물의 의약 용도 및 식품 조성물, 화장품 조성물, 외용제 조성물 또는 의약외품의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 세포 내 미토콘드리아에 타겟하여 미토콘드리아의 대사활성을 높이고, 미토콘드리아 내의 산화적스트레스를 제거할 수 있는 화합물 및 이의 응용을 제공하는 것이다.

[0012] 상기한 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

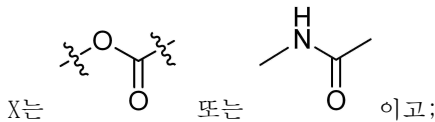
[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 식 중에서,

[0016]



[0017]

R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0018]

n은 1 내지 7의 정수이다.

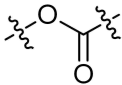
[0019]

대한민국 등록특허 제10-0974202호는 미토콘드리아 표적 항산화제 화합물은 미토콘드리아내에 항산화제를 고농도로 전달함으로써 미토콘드리아내의 산화성 스트레스를 줄일 수는 있었으나 미토콘드리아의 대사활성 자체를 높이거나 미토콘드리아의 기능을 근본적으로 회복시키는 치료에는 한계가 있었다. 반면, 본 발명의 화합물은 종래의 미토콘드리아에 단순히 항산화제를 보내는 기술보다 우수한 미토콘드리아의 보호 효과를 제공할 수 있다.

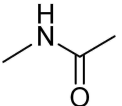
[0020]

본 발명에 의하면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 R₁, R₂ 및 R₃은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 3 내지 7의 정수인 화합물일 수 있다.

[0021]

본 발명에 의하면, 화학식 1의 화합물은 X는  이고, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 수소이고, n은 4인 화합물일 수 있다.

[0022]

본 발명에 의하면, 화학식 1의 화합물은 X는  이고; R₁, R₂ 및 R₃은 각각 수소이고, n은 4인 화합물일 수 있다.

[0023]

본 발명에 의하면, 상기 화학식 1의 화합물은 미토콘드리아의 대사 활성을 향상시키고, 산화 스트레스를 감소시키는 것일 수 있다.

[0024]

이에, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

[0025]

상기 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 질환은 중추신경질환, 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모, 피부암, 흑색종, 과색소성 질환, 피부착색, 주근깨, 모반, 이소성뿔고반점, 커피반점 및 기미로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0026]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물을 제공한다.

[0027]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 미백용 외용제 조성물을 제공한다.

[0028]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는

피부 미백용 또는 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 항반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상 또는 탈모 예방 또는 개선용 의약외품을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 피부 미백용 또는 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 항반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상 및 탈모로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 예방 또는 개선용 식품 조성물, 또는 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0030] 본 발명의 화합물은 화학적 안정성 및 생체내 안정성이 뛰어나며, 높은 효율로 미토콘드리아에 표적하여 염증, 노화, 자외선, 면역반응, 저산소와 같은 스트레스 자극으로부터 미토콘드리아가 기능저하 되는 것을 예방할 뿐만 아니라 미토콘드리아의 기능을 회복하여 미토콘드리아 대사활성을 향상시킬 수 있다. 이를 통해 미토콘드리아의 기능이상과 관련된 질환을 치료 또는 예방할 수 있다.

[0031] 미토콘드리아는 에너지 대사를 담당하는 세포내의 소기관으로, 미토콘드리아가 기능이 이상을 가지는 경우 높은 에너지 요구량을 갖는 신경계와 근육 조직에 특히 손상을 입히게 된다. 본 발명에 따른 화합물은 미토콘드리아의 기능을 향상시키거나, 저하된 기능을 회복 또는 유지시킬 수 있는 모이어티와 미토콘드리아에 선택적 및 고농도로 표적할 수 있는 모이어티, 예컨대 양이온성 물질을 포함하므로 미토콘드리아에 치료물질을 용이하게 전달할 수 있으며, 이를 통해 미토콘드리아 기능이상과 관련된 질환, 예컨대 퇴행성 신경질환, 허혈성 신경질환 및/또는 근육질환, 예를 들어 노화성 근신경염, 망막신경계 질환, 알츠하이머 등의 치료, 예방 또는 개선에 효과적이므로 이와 관련된 질환, 상태 또는 증상을 치료 또는 개선하기 위한 약학조성물, 식품조성물 또는 건강기능식품으로 이용이 가능하다. 뿐만 아니라 본 발명의 화합물은 산화적 스트레스로 유발된 멜라닌 생성 과다와 관련된 질환, 증상 또는 상태를 개선하기 위한 약학적 조성물, 화장품 조성물, 피부 외용제, 식품 첨가물 또는 건강기능식품으로도 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 본 발명의 합성에 1에 따라 제조된 TPP-PCA (I-a), TPP-Br 및 의 FT-IR 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 합성에 1에 따라 제조된 TPP-PCA (I-a)의 NMR 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 합성에 2에 따라 제조된 TPP (I-b)의 FT-IR 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 합성에 2에 따라 제조된 TPP-PCA (I-b)의 NMR 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 합성에 1에 따라 제조된 TPP-PCA (I-a)의 세포독성을 대조군으로 아스코르브산을 사용하여 L929 세를 대상으로 확인한 결과이다.

도 6은 본 발명에 따른 TPP-PCA (I-a)의 미토콘드리아내 활성산소 제거능을 마우스 유래 신경세포 (Mouse Hypothalamus Cell Line; N38 cells)를 이용하여 공초점 현미경으로 분석한 결과이다. 녹색형광은 세포내에 활성산도가 많이 존재한 다는 것을 의미한다.

도 7은 본 발명에 따른 TPP-PCA (I-a)의 활성산소 제거능을 인체유래 망막색소상피세포 (Retina Pigmented Repithelium 1/ RPE1)을 이용하여 유세포분석기로 분석한 결과이다.

도 8은 과산화수소수로 처리한 RPE1 세포의 사멸을 억제하는 TPP-PCA (I-a)의 효과를 아세틸 시스테인과 PCA를 대조군으로 하여 비교한 결과이다.

도 9는 본 발명에 따른 TPP-PCA 처리로 증가된 미토콘드리아의 개수를 형광영상을 통하여 비교한 결과이다.

도 10는 본 발명의 TPP-PCA 처리에 따른 미토콘드리아의 막전위 회복을 과산화수소 처리한 음성 대조군과 비교한 결과이다.

도 11는 본 발명의 TPP-PCA 처리에 따른 피부 세포에서의 멜라닌 생성 및 축적 억제 특성을 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

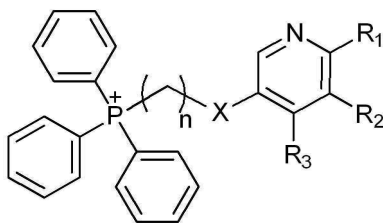
[0033] 본 발명은 세포 내 미토콘드리아에 타겟하여 미토콘드리아의 대사활성을 높이고, 이를 통해 미토콘드리아 내의 산화적스트레스를 제거할 수 있는 화합물 및 이의 응용에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 미토콘드리아에 표적기능을 하는 모이어티 및 미토콘드리아의 활성을 조절하는 모이어티를 포함하며, 따라서, 미토콘드리아

를 표적하고, 미토콘드리아의 대사 기능을 증진시켜 염증, 노화, 자외선, 면역반응, 저산소와 같은 자극으로부터 미토콘드리아의 기능이 저하되지 않도록 유지시키거나 또는 활성화시킴으로써 세포의 생존율과 세포활성을 높이는 기능을 가진다.

[0034] 본 출원인은 미토콘드리아의 전자전달계에서 니코틴아마이드 아데닌 디뉴클레오타이드 (NAD^+) 보조소 (coenzyme)가 매우 중요한 역할을 한다는 것에 주목하였다(Science. 2015 Dec 4;350(6265):1208-13). 그러나 NAD^+ 를 실험실에서 합성하거나 직접 세포내로 전달하는 방법은 여러 가지 난점이 있다. 이에 본 출원인은 NAD^+ 의 생합성 과정에서 절대적으로 필요한 물질인 니코틴산(pyridine-3-carboxylic acid; PCA), 니코틴산 아마이드 또는 니코틴산 유도체 등을 직접 세포내 혹은 미토콘드리아내로 전달한 경우 보다 우수한 효과를 나타낼 것이라는 것에 착안하여 본 발명을 완성하였다.

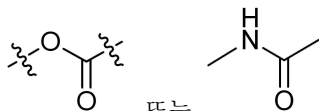
[0035] 본 발명에 따른 세포 내 미토콘드리아에 타겟하여 미토콘드리아의 대사활성을 높이고, 미토콘드리아 내의 산화적 스트레스를 제거할 수 있는 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.

[0036] [화학식 1]



[0037]

[0038] 식 중에서,



[0039] X는 이고;

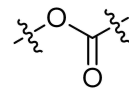
[0040] R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0041] n은 1 내지 7의 정수이다.

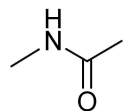
[0042] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 미토콘드리아를 표적하는 능력이 우수할 뿐만 아니라, 세포내 미토콘드리아의 활성을 향상시키고, 미토콘드리아의 산화 스트레스를 효과적으로 감소시킬 수 있다.

[0043] 본 발명의 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 3 내지 7의 정수일 수 있다.

[0044] 본 발명의 다른 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 X는 이고, R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소이고, n은 4인 화합물일 수 있다.



[0045] 본 발명의 다른 일 실시 형태에서, 화학식 1의 화합물은 X는 이고; R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소이고, n은 4인 화합물일 수 있다.



[0046] 본 발명에서, 용어 "알킬"은 선형(또는 직쇄형, linear) 포화탄화수소기 또는 분지형(또는 측쇄형, branched) 포화탄화수소기를 의미하는 것으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 포함한다.

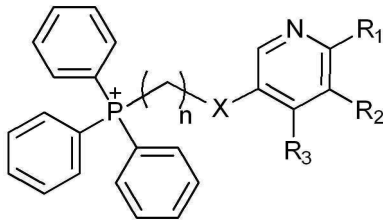
[0047] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 트리페닐포스포늄 모이티와 피리딘-3-카복실산(PCA) 유도체가 결합된

구조적 특징으로 인해 세포내 NAD^+ 의 생합성 과정에 작용하며, 미토콘드리아의 NAD^+ 결핍을 방지하고, NAD^+ 를 풍부하게 함으로써 미토콘드리아의 기능저하로 유발되는 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

[0048] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 줄이는 것으로 알려진 항산화제, 예컨대 아세틸시스테인(NAC)이나 피리딘-3-카복실산(PCA) 유도체를 단독으로 미토콘드리아에 제공하는 경우보다 미토콘드리아의 활성을 향상시키고, 산화적 스트레스를 현저하게 감소시키는 것을 실험적으로 확인하였다.

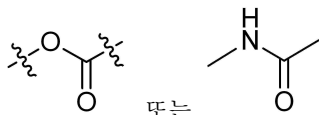
[0049] 이에, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 미토콘드리아의 대사 기능이상 관련 중추신경질환, 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모, 피부암, 흑색종, 과색소성 질환, 피부착색, 주근깨, 모반, 이소성몽고반점, 커피반점 및 기미로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0050] [화학식 1]



[0051]

[0052] 식 중에서,



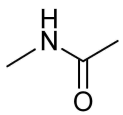
[0053] X는 또는 이고;

[0054] R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 아미노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0055] n은 1 내지 7의 정수이다.

[0056] 본 발명의 일 실시형태에 의하면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, n은 3 내지 7의 정수인 화합물일 수 있다.

[0057] 본 발명의 바람직한 일 실시 형태에 의하면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 X는



이고; R_1 , R_2 및 R_3 은 각각 수소이고, n은 4인 화합물일 수 있다.

[0058] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 미토콘드리아의 대사기능 이상으로 인한 산화성 스트레스 및 이로 유발되는 질환의 치료, 개선 또는 예방에 적용할 수 있다. 대표적인 미토콘드리아의 대사기능 이상으로 유발된 산화성 스트레스 유래 질환은 근염(myositis, 筋炎) 등의 퇴행성 질환, 망막신경질환 및 뇌신경질환 등의 퇴행성 신경질환, 피부세포의 활성산소 축적에 의한 기미, 검버섯 등, 모근 세포의 활성 산소 축적세포에 의한 탈모 등이 있으며, 연령관련 황반변성의 문제가 발생될 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 이와 같은 질환에 대해 효과적으로 작용한다.

[0059] 본 발명의 화합물은 투여 시 치료 대상, 예컨대 장기에서의 화학식 1의 화합물의 대사적 특성에 따라 X가 아마이드 결합인 화합물 또는 에스터 결합인 화합물을 단독으로 사용하거나, 또는 이들을 조합하여 사용할 수 있다. 혼합비는 치료의 목적, 대상 및 바라는 효과의 정도에 따라 조절할 수 있다.

[0060] 본 발명의 발명자들은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포

합하는 조성물이 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 기능을 향상 또는 기능이상을 회복시키는 특성을 나타내므로, 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 질환의 치료용으로 사용될 수 있음을 확인하였다.

- [0061] 일 구현예에서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 망막색소상피세포에서 미토콘드리아의 양을 현저하게 증가시켜 망막상피세포의 활성을 증가, 회복 또는 유지할 수 있다. 이를 통해 미토콘드리아 기능이상과 관련된 망막상피세포 관련 질환, 예컨대 황반 변성, 바람직하게는 연령관련 황반 변성의 예방, 치료 또는 개선에 사용될 수 있다.
- [0062] 일 구현예에서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 질환, 예컨대 미토콘드리아 대사 기능저하성 중추신경질환 또는 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 황반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상 및 탈모에 효과를 나타낼 수 있다.
- [0063] 일 구현예에서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 티로시나제 발현 억제 및 멜라닌 생성 억제 특성을 나타내므로, 티로시나아제 과다 발현 또는 멜라닌 과다 생성과 관련된 상태의 예방, 개선 또는 치료용으로 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [0064] 일 구현예에서, 미토콘드리아내 산화성 스트레스, 티로시나아제 과다 발현 또는 멜라닌 과다 생성과 관련된 피부 질환은 피부암, 흑색종, 과색소성 질환, 피부작색, 주근깨, 모반, 이소성뿔고반점, 커피반점 및 기미로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0065] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 세포 독성이 없으며, 세포내의 활성산소 제거 능력이 통상의 항산화 지표 물질로 사용되는 아스코르브산에 비해 현저히 우수하여 항산화 기능성을 갖고, 세포내 미토콘드리아의 양을 증가시키는 것을 확인하였다.
- [0066] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로온 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [0067] 이때, 부가염으로서 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산, 석신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0068] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 염 또는 이들의 혼합 염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 한편, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제, 액제, 경점막 필름제, 경피 패취제 피부하/점막하/안구내/근육/관절강 등 병소부위 국소삼입형 펠렛제 또는 하이드로젤제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 다만, 본 발명의 조성물은 경구 투여 또는 피부외용제의 형태로 제공되는 것이 가장 바람직할 수 있다. 피부외용제 형태로 제공되는 경우, 구체적으로, 액제, 연고제, 크림제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 젼제 또는 에어로졸제 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0070] 또한 각각의 제형에 따라 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 또한 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 크림, 젼, 패취, 분무제, 연고제, 경구제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형을 가질 수 있다. 예컨대, 해당 부위에 국부적으로 사용되는 피부외용제인 경우에는 통상적인 첨가제, 예를 들어 보존제, 의약 침투를 보조하는 용매, 연고 및 크림의 경우 연화제 등을 포함할 수 있으며, 에탄올 또는 올레일 알콜과 같은 통상적 담체를 함유할 수 있다. 해당 기술 분야에 알려진 적합한 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 최근, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 것을 사용하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0071] 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스

리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유 등이 있다. 상기 약학적 조성물을 제제화나 제형화할 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, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose), 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 상기 성분들은 유효성분, 즉 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물에 독립적으로 또는 조합하여 추가될 수 있다.

[0072] 본 발명의 약학적 조성물은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상에 의해 생각되는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 유효 성분 또는 약학적 조성물의 양, 즉 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 완화를 유도하는 양인 치료상 유효량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 대한 치료상 유효투여량 및 투여횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다. 그러므로, 투여될 최적의 투여량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효성분 및 다른 성분의 함량, 제형의 종류, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자 등에 따라 조절될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 구강, 심장내, 골수내, 경막내, 경피, 장관, 피하, 설하 또는 국소 투여할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0073] 본 발명의 약학적 조성물은 1 내지 10,000mg/kg/일, 바람직하게는 1 내지 200mg/kg/일의 양으로 투여할 수 있으며, 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수 회에 나누어 투여할 수도 있다.

[0074] 또한, 본 발명은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공한다.

[0075] 본 발명의 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1로 표시되는 화합물은 화장품 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 95 중량%로 포함되는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함되는 것이다. 그 함량이 0.01 중량% 미만일 경우에는 피부 미백 개선 효과가 미미할 수 있으며, 95 중량%를 초과할 경우에는 사용량 대비 효과 상승률이 낮아 비경제적일 수 있다.

[0076] 본 발명의 화장품 조성물은 상기 유효성분 이외에 화장품 조성물에 통상적으로 사용되는 향산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료, 향료 등과 같은 통상적인 보조제 및 담체가 더 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 화장품 조성물에는 글리세린, 부틸렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유, 토크페틸 아세테이트, 시트릭산, 판테놀, 스쿠알란, 소듐 시트레이트, 알란토인 등의 보조성분이 추가로 더 포함될 수 있다.

[0077] 본 발명의 화장품 조성물은 기본적으로 피부에 도포되는 것이므로, 당업계의 화장품 조성물을 참조하여 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있다. 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 클렌징크림, 클렌징폼, 클렌징워터, 마스크팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

[0078] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 등이 포함될 수 있다.

[0079] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실리케이트, 폴리아미드 파우더 등이 포함될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로

클로로폴루오로히드로카본, 프로판/부탄, 디메틸 에테르 등의 추진체를 포함할 수 있다.

- [0080] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로 용매, 용해화제, 유탁화제 등이 포함될 수 있고, 구체적으로 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 등이 포함될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로 물, 에탄올, 프로필렌글리콜 등의 액상 희석제; 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 등의 현탁제; 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가, 트라칸트 등이 포함될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알콜 설페이트, 지방족 알콜 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알콜, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성유, 라놀린유도체, 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 포함될 수 있다.
- [0083] 또한, 본 발명은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 피부 미백용 또는 피부 침착 상태의 개선용 의약외품을 제공한다.
- [0084] 본 발명에서 의약외품은 피부 미백, 피부 보습, 탄력 증진 또는 주름개선, 항산화 또는 항염증을 위해 제공되는 의약외품일 수 있다.
- [0085] 본 발명에서 용어, "의약외품"은 사람이나 동물의 질병을 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 섬유, 고무제품 또는 이와 유사한 것, 인체에 대한 작용이 약하거나 인체에 직접 작용하지 아니하며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 감염병 예방을 위하여 살균, 살충 및 이와 유사한 용도로 사용되는 제제 중 하나에 해당하는 물품으로서, 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것 및 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적 영향을 줄 목적으로 사용하는 물품 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것을 제외한 물품을 의미한다.
- [0086] 또한, 본 발명은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물을 포함하는 피부 미백용 외용제 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물은 피부세포 내의 활성산소 양의 조절을 통해 멜라닌 생성 저해활성을 나타내어 미백에 효과를 나타낸다.
- [0087] "피부 외용제"는 외용제 중에서도 피부 외용에 작용하는 제제를 의미한다. 구체적으로, 피부 외용제에는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제의 피부 외용제 형태의 의약품 또는 의약외품으로 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0088] 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 상태의 개선 또는 예방용 식품 조성물을 제공하며, 여기서, 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 상태는 중추신경질환, 말초신경질환, 근육염증, 근감소증, 항반변성, 안신경질환, 산화성 망막손상, 탈모, 피부암, 흑색종, 과색소성 질환, 피부착색, 주근깨, 모반, 이소성몽고반점, 커피반점 및 기미로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0089] 본 발명의 일 구현예에서 미토콘드리아내 산화성 스트레스와 관련된 또는 미토콘드리아 대사 기능이상과 관련된 상태의 개선 또는 예방은 예컨대, 피부미백일 수 있다.
- [0090] 상기 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물은 건강기능식품, 식품 첨가제 또는 식이보조제로 사용될 수 있으며, 상기 건강기능식품은 티로시나아제 과다 발현 또는 멜라닌 과다 생성과 관련된 질환을 예방 또는 개선, 피부 미백 또는 항산화 기능성을 제공하기 위한 것일 수 있다.
- [0091] 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.
- [0092] 본 발명의 식품 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 80 중량%로 포함할 수 있다. 함량이 0.01 중량% 미만일 경우에는 항산화 또는 피부 미백 작용이 미미할 수 있으며, 95 중량%를 초과할 경우 사용량 대비 효과 상승률이 낮아 비경제적일 수 있다.
- [0093] 구체적인 예로, 식품 또는 음료의 제조 시에는 본 발명의 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물은 원료에

대하여 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하여 장기간 섭취할 경우에는 상기 범위 이하의 양으로 첨가될 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0094] 본 발명의 식품 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다. 예를 들어, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제, 및 다른 첨가제와의 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축성형할 수 있다. 또한, 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수 있으며, 필요에 따라 적당한 제피제로 제피할 수도 있다.

[0095] 캡슐 형태의 건강기능식품 중 경질캡슐제는 통상의 경질캡슐에 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물 또는 그의 입상물 또는 제피한 입상물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질캡슐제는 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물 및 부형제 등의 첨가제와의 혼합물을 젤라틴 등 캡슐기체에 충전하여 제조할 수 있다. 상기 연질캡슐제는 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.

[0096] 환 형태의 건강기능식품은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 적당한 제피제로 제피를, 또는 전분, 탈크 또는 적당한 물질로 환의를 입힐 수도 있다.

[0097] 과립형태의 건강기능식품은 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물, 부형제, 결합제, 붕해제 등의 혼합물을 적당한 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다. 과립형태의 건강기능식품은 12호 (1680 μm), 14호 (1410 μm) 및 45호 (350 μm) 체를 써서 다음 입도시험을 할 때에 12호체를 전량 통과하고 14호체에 남는 것이 전체량의 5.0 %이하이고 또 45호체를 통과하는 것은 전체량의 15.0 % 이하일 수 있다.

[0098] 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 교미제, 착향제 등에 대한 용어 정의는 당업계에 공지된 문헌에 기재된 것으로 그 기능 등이 동일 내지 유사한 것들을 포함한다 (대한약전 해설편, 문성사, 한국약학대학협의회, 제 5 개정판, p33-48, 1989).

[0099] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한이 없다. 본 발명의 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 음료, 껌, 비타민 복합제, 드링크제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

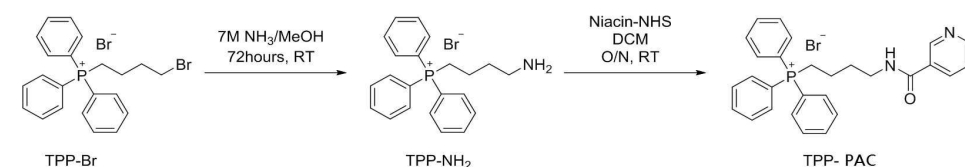
[0100] 상기 식품 조성물은 식품보조첨가제를 포함할 수 있으며, 식품류는 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있으며, 캡슐, 정제, 분말, 과립, 액상, 환, 편상, 페이스트상, 시럽, 젤, 음료, 젤리 또는 바인 형태로 사용할 수 있다.

[0101] 미토콘드리아를 타겟하는 화학식 1의 화합물의 함량은 건강기능식품 총 중량을 기준으로 0.01 내지 15 중량%로 함유할 수 있으며, 건강음료 조성물의 경우에는 총 100 g을 기준으로 0.02 내지 10 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g으로 함유할 수 있다.

[0102] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0104] 실시예

[0105] 합성예 1. TPP-pyridine-3-carboxylic acid (PCA) (I-a)의 합성



[0106]

- [0107] 1) Pyridine-3-carboxylic acid-NHS 합성
- [0108] 피리딘-3-카복실산 (PCA) 800 mg (6.4982 mmol, 1 eq), 디사이클로헥실카보디이미드 (Dicyclohexylcarbodiimide, DCC) 2011 mg (9.7474 mmol, 1.5 eq) 및 N-하이드록시숙신이미드(N-Hydroxysuccinimide, NHS) 1122 mg (9.7474 mmol, 1.5 eq)를 디클로로메탄(DCM) 30 mL에 첨가한 후 교반하여 혼합물을 제조하였다. 제조된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 인큐베이션 시킨 후, 반복적인 진공 여과를 통해 불용성 고형분을 제거하여 맑은 여액을 얻었다. 얻어진 여액은 물로 여러 번 세척한 뒤, DMC 층을 모으고, MgSO₄로 건조하고, 증발시켜 흰색의 부드러운 분말을 수득하였다. 이후, 4 °C에서 보관하면서 추후 사용하였다.
- [0110] 2) TPP-NH₂ 합성
- [0111] (4-브로모부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (TPP-Br) 1000 mg을 진탕 및 가벼운 초음파 처리를 통해 메탄올 40 mL에 용해시켰다. 가열건조, 질소 퍼징된 밀봉 플라스크에 7M NH₃ 메탄올 용액 100 mL을 투입한 뒤, 교반하면서, 상기 제조된 TPP-Br 메탄올 용액을 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 3일간 인큐베이션 시킨 다음, DMC를 첨가하고, 증발시켜 거품형태의 고형분을 수득하였다.
- [0113] 3) TPP-PCA의 합성
- [0114] 합성한 PCA-NHS 141.4 mg (0.623 mmol, 1 eq) 및 TPP-NH₂ 310.2 mg (0.748 mmol, 1.2 eq)을 DCM 15 mL에 용해시키고, TEA 104 µL (0.748 mmol, 1.2 eq)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 불완전 농축시키고, MPLC를 사용하여 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다(BioTage™ Isolera One® 265nm, Threshold 6mAU, ZIP KP-Sil® 45g column, 60mL/min).
- [0115] MPLC 검출 피크로 3.0CV에서 목적화합물, 1.2CV 및 2.0CV에서 불순물 피크가 관찰되었다. 목적 화합물의 합성 여부를 검증하기 위하여, 3.0CV에서 수득된 화합물을 FT-IR(Fourier transform infrared spectroscopy) 및 NMR (nuclear magnetic resonance)로 확인하였다. 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 합성되었음이 확인되었다.
- [0117] 합성에 2. TPP-PCA (I-b)의 합성
- [0118] PCA 123.1 mg을 DMF에 녹인 후 여기에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (1.2 eq)를 가하고 상온에서 교반한 후 정치하였다. 정치액에 1 당량 이상의 (4-브로모부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (TPP-Br)를 첨가하고, 12 시간 이상 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축한 뒤, 컬럼크로마토그래피 법으로 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다.
- [0119] 수득된 화합물을 FT-IR 및 NMR로 확인한 결과, 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 목적하는 화합물의 합성이 확인되었다.
- [0121] 실시예 1. MTT assay 분석을 통한 세포 독성 평가
- [0122] MTT assay법은 MTT [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드] 시약이 세포내로 흡수된 후 미토콘드리아의 숙시네이트 데하이드로네이즈 (succinate dehydronase)에 의해 포마잔 (formazan)을 형성하는데 이 물질의 세포내 축적은 미토콘드리아의 활성, 넓게는 세포의 활성을 의미하는 것으로써 물질의 세포 독성이나 세포의 활성을 측정하는 대표적인 방법이다.
- [0123] 본 발명에서는 L929 (인체 섬유아세포)를 RPMI-1640 배지에 풀어 37°C, 10% CO₂ incubator에서 72 시간 동안 안정화시킨 후 실험에 사용하였다. L929 세포를 96-well plate에 적정 세포수 (0.5×10^4 cells/well)로 분주하고 37°C, 10% CO₂ incubator에서 24시간 배양하였다. 이후, 실시예 1에 따라 제조된 TPP-PCA 및 비교예로서 아스코로브산(Ascorbic acid)을 사용하여 이들 각각을 농도별(1500 µM, 1000 µM, 500 µM, 250 µM)로 희석시켜 200 µL씩 넣은 후 37°C, 10% CO₂ incubator에서 48시간 배양하였다. Plate를 1,000 rpm에서 10분간 원심분리한

다음 PBS로 1회 washing하고 MTT가 0.5 mg/mL 함유된 배지를 200 μ L씩 넣은 후 37°C, 10% CO₂ incubator에서 3 시간 배양하였다. Plate를 1,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 cell이 바닥에 가라앉게 한 다음 배지를 버리고 DMSO를 200 μ L씩 넣고 plate shaker에서 15분간 cell을 녹여낸 다음 ELISA reader로 540 nm 파장에서 흡광도를 측정하여 측정된 흡광도로부터 약물의 세포독성을 상대적으로 측정하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0124] 도 5을 참조하면, 일반적으로 항산화 특성을 갖는 것으로 알려진 아스코르브산(비타민 C)에 대비하여 본 발명의 TPP-PCA 화합물을 처리한 경우 세포독성이 더 적은 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 기존에 알려진 항산화 물질보다 본 발명의 화합물이 세포 독성 측면에서 더 유리하다는 것을 시사한다.

[0126] 실시예 2. 신경세포에서 활성산소 제거 능력 평가

[0127] 항산화 특성을 확인하기 위해 *In vitro* 세포실험을 이용하여 본 발명의 화합물의 세포내 활성산소 생성 억제 특성을 분석하였다. 구체적으로, 활성 산소종 (ROS)의 세포 내 수준은 DCFH-DA 분자 프로브를 사용하여 측정하였다. 마우스 유래 뇌시상하부 신경세포 (Mouse Hypothalamus Cell Line; N38 cells)를 12-well plate에서 배재 1x10⁴ cell/well로 접종하였다. 그런 다음 오래된 배지를 제거하고 실시예 1에 따라 제조된 화합물 또는 아스코르브산 0.25 mM 을 각각 포함하는 새로운 배지를 추가한 후, 100 μ M의 H₂O₂로 처리하였다. 세포를 10 μ M DCFH-DA와 함께 37°C에서 30분 동안 배양한 다음 PBS로 세척하였다. 세포는 각각 488 및 525 nm의 여기 및 방출 파장에서 공초점 현미경을 사용하여 분석하였으며, 처리되지 않은 세포를 대조군(DMEM)으로 사용하여 대조군과 비교하여 디클로로플루오레세인 (dichlorofluorescein, DCF)의 형광 강도와 유세포 분석을 수행하였다.

[0128] 도 6은 형광강도 분석 결과로, 본 발명의 TPP-PCA 화합물이 종래 알려진 항산화 물질인 아스코르브산에 비해 세포내 활성산소 생성을 억제능이 우수한 것을 보여준다. 특히, 도 7의 유세포 분석실험 결과는 과산화수소 처리에 의한 세포내 활성 산소 양을 감소시키는 효과가 아스코르브산에 비해 우수한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 발명의 TPP-PCA 화합물은 세포내 미토콘드리아의 기능을 향상시켜 항산화 스트레스를 줄이는 효과가 있음을 시사한다. 한편, 도 8은 미토콘드리아 표적형 PCA가 산화성 스트레스에 의해 죽어가는 세포의 활성을 다시 높이는 효과가 있음을 보여준다.

[0130] 실시예 3. TPP-PCA (I-b) 화합물이 망막상피세포의 미토콘드리아의 양에 미치는 영향

[0131] *In vitro* 세포실험을 이용하여 본 발명의 화합물이 저산소 환경에서 저하된 세포내 미토콘드리아의 양 (number and amount of mitochondria)을 회복하고 증가시키는데 대한 분석을 하였다. 세포내 미토콘드리아는 미토타레커 (MitoTracker™)를 이용하여 염색하고 측정하였다. RPE1 (인체 망막색소상피세포)를 12-well plate에서 1x10⁴ cell/well로 접종하고 저산소 환경에서 일정기간 배양하였다.

[0132] 합성예 2에 따라 제조된 TPP-PCA (I-b) 화합물을 배지에 추가하여 배양한 세포를 실험군으로 사용하였으며, 처리하지 않거나 또는 일반산소 환경에서 배양한 세포를 기준군 (control)으로 사용하였다. 미토타레커 (MitoTracker™)는 마지막 단계에서 각 시험군에 가하고 배양한 다음 PBS로 세척하고 바로 488 nm 및 525 nm의 여기 및 방출 파장에서 공초점 현미경을 사용하여 분석하였으며, 그 결과를 도 9에 나타내었다.

[0133] 도 9에서 관찰할 수 있는 바와 같이 저산소 환경에서 배양한 망막색소상피세포에서는 세포질내에 미토콘드리아의 양이 현저하게 줄어들었다. 반면 TPP-PCA (I-b) 화합물을 추가한 세포에서는 미토콘드리아의 양이 현저하게 늘어난 것이 확인되었다. 이를 통해 본 발명에 따른 화합물이 미토콘드리아의 기능회복에 직접적으로 관여하는 물질임을 확인하였다. 또한 동일한 실험에서 평가한 미토콘드리아 막전위 회복에서도 TPP-PCA (I-b)가 매우 우수하다는 것을 확인하였다 (도 10).

[0135] 실시예 4. 피부세포에서의 멜라닌 생성 억제 특성 평가

[0136] 기미나 주근깨 같은 피부 색소 침착은 티로신이 티로시나아제(카테콜산화효소)에 의한 산화 또는 UV 등 자외선에 의한 자동산화 반응에 의해 생성되는 것으로, 본 발명의 TPP-PCA (I-a)이 피부세포의 항산화력을 증가시켜 멜라닌 색소 침착을 억제하는 효과가 있는지를 분석하였다.

[0137] 구체적으로, 피부색소 침착 저해를 위한 실험으로 B16 흑색종세포를 RPMI-1640 배지에 풀어 37℃, 10% CO₂ incubator에서 72 시간 동안 안정화시킨 후 실험에 사용하였다. 세포를 96-well plate에 적정세포수(2×10^4 cells/well)로 분주하고 37℃, 10% CO₂ incubator에서 24시간 배양하였다. 이후 실시예 1에 따라 제조된 TPP-PCA를 농도별(1.563, 3.125, 6.25, 12.5 μg/mL)로 희석시켜 500 μL씩 넣어 멜라닌 형성 유도 물질을 가한 후, 37℃, 10% CO₂ incubator에서 72시간 배양하고, 다시 TPP-PCA를 처리하여 72시간 배양한 후 1N NaOH 용액으로 멜라닌을 용해시켜 490 nm에서 흡광도를 측정하였다. 양성대조군 (arbutin 처치군)과 약물(TPP-PCA) 처치군 모두 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX)으로 B16F10 흑색종 세포의 멜라닌 축적을 유도하였으며 유도과정에서 TPP-PCA 화합물의 멜라닌 형성 억제능에 대해 평가하였으며, 그 결과를 도 11에 나타내었다.

[0138] 도 11에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 TPP-PCA 화합물은 농도 의존적으로 피부세포에서 멜라닌 형성을 억제하는 것으로 나타났다. 또한, 본 발명의 TPP-PCA 화합물은 양성 대조군인 알부틴 처치군(Arbutin 200 μM)에 비해 피부세포에서 멜라닌 형성을 억제하는 효과가 우수한 것으로 나타났다. 이에 본 발명에 따른 화합물이 멜라닌 과다 생성과 관련된 질환의 예방 또는 치료 효과가 있음을 확인하였다.

[0140] **제제예: TPP-PCA 화합물을 포함하는 약학 및 향장 제형의 제조**

[0141] 제제예 1. 경구용 제형의 제조

[0142] - 정제의 제조

[0143] 성분 성분비

[0144] TPP-PCA (I-a, I-b 또는 이의 혼합) 0.1~20.0

[0145] 만니톨 80.0

[0146] 전분글리콜산 나트륨 5.0

[0147] 콜로이드성 이산화규소 3.0

[0148] 옥수수 전분 10.0

[0149] 포비돈 K-30 3.0

[0150] 소듐 라우릴 설페이트 (SLS) 1.0

[0151] 스테아르산 마그네슘 1.0

[0152] 크로스카멜로오스 나트륨 8.0

[0154] 방법 : (1) TPP-PCA (I-a, I-b 또는 이의 혼합), 만니톨, 전분글리콜산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 옥수수 전분을 상호 혼합시킨 후 #30 호체를 통과하여 혼합 미세분말 (a)을 준비한다. (2) 포비돈 K-30 및 SLS를 정제수에 용해하여 균질한 용액 (b)을 획득한다. (3) 혼합분말 (a)을 (b)와 혼합하여 얻은 혼합물을 과립기를 통과한 후 건조시키고 #16 호체를 통과하여 제립한다. (4) 스테아르산 마그네슘 및 크로스카멜로오스 나트륨을 #40 호체를 통과하고 건조과립과 혼합한 후 타정기로 타정하여 정제를 수득한다.

[0156] 제제예 2. 외용크림제의 제조

[0157] (1) 수상의 제조 (a)

[0158] 스테인레스 용기에 정제수 적량과 프로필렌글리콜 121.4 mg을 넣고 55~60℃를 유지하면서 상기 실시예 1에서 수득한 TPP-PCA (I-a, I-b 또는 이의 혼합) 30 mg을 넣어 용해시킨 후, 조제탱크에 넣어 60 rpm으로 지속 교반하면서 유지시킨다.

[0159] (2) 유상 제조 (b)

[0160] 미리 준비한 별도의 스테인레스 용기에 경질 유동파라핀 111.7 mg을 넣고 75~80℃로 가온한 후 스테아릴알코올

37.9 mg, 세탄올 37.9 mg, 폴리소베이트 60 25.2 mg, 모노스테아린산소르비탈 25.2 mg을 넣고 75~80℃로 유지하면서 용해시킨 후, 60 rpm으로 교반하면서 추가로 파라옥시안식향산메칠 1 mg, 파라옥시안식향산프로필 1 mg을 넣어 용해한다.

[0161] (3) 혼합 및 유화

[0162] 상기의 방법에 따라 수득한 유상 (b)을 100 메쉬로 여과하여 수상 (a)가 담긴 조제탱크 (steam kettle)에 넣고 교반기를 40 rpm으로 가동하면서 80℃에서 60분간 유화한다. 유화가 끝나면 감압하여 탈기한다.

[0163] (4) 냉각

[0164] 냉각수를 열고 30℃가 될 때까지 40 rpm으로 교반하면서 냉각한다. 냉각 시작 후 10분간 homomixer를 가동하고, 냉각 시작 후, 15분간 감압한다. 냉각 후 크림의 상태를 확인하고 30℃를 유지하면서 하룻밤 방치하여 균질한 크림을 수득한다.

[0166] 제제예 3. 샴푸의 제조

[0167] 조성 조성비

[0168] 암모늄라우레스설페이트 10

[0169] 글라이콜디스테아레이트 2.0

[0170] 세틸알코올 0.6

[0171] 코카마이드 MEA 0.5

[0172] 암모늄라우릴설페이트 6

[0173] 폴리쿼터늄-10 0.1

[0174] 실리콘 0.5

[0175] 염화 디스테아릴디메틸암모늄 0.2

[0176] 소디움 코코암포아세테이트 4.0

[0177] 향료 1.0

[0178] 방부제 0.03

[0179] 구연산 1.0

[0180] TPP-PCA (I-a) 0.1~3.0

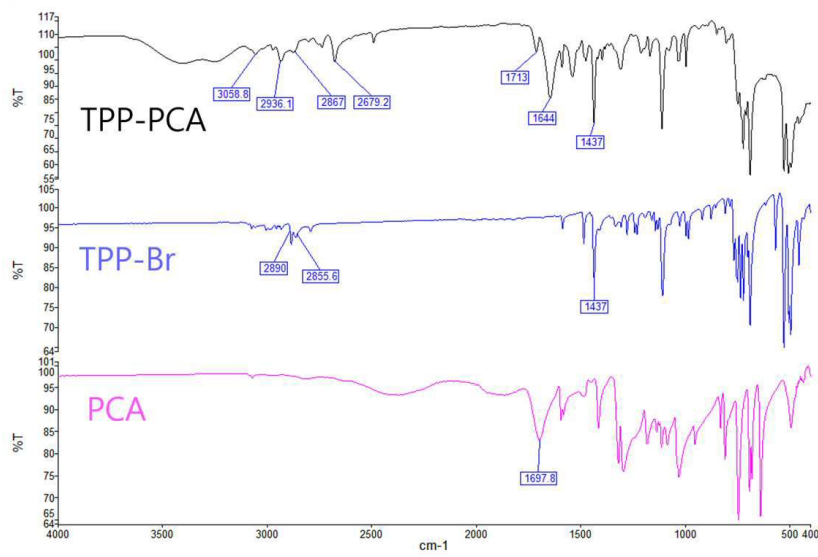
[0181] 정제수 잔량

[0183] TPP-PCA을 함유한 샴푸 조성물은 상기 조성물과 조성비를 적용하여 통상의 샴푸 제조방법에 따라 샴푸를 제조하였다.

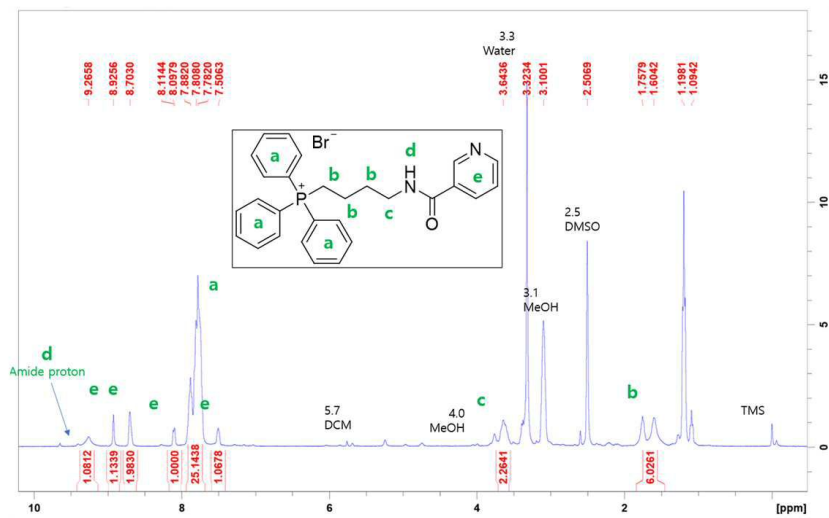
[0185] 위 결과를 종합한 바, 별도의 안정화제를 첨가해야하는 불안정한 종래 항산화제(예, 비타민 C)와는 달리 본 발명의 TPP-PCA 화합물은 별도의 첨가제 없이도 안정성을 유지하면서, 미토콘드리아의 기능을 개선시켜 세포 내 미토콘드리아가 가진 항산화 성능을 향상시키는 우수한 효과가 있는 것을 확인하였다. 또한 이와 같이 미토콘드리아의 기능을 증진시키고 산화적 스트레스를 줄일 수 있다는 것을 확인하였으며 이는 본 화합물을 이용하여 약학적 혹은 향장학적으로 다양하고 유용한 효과를 얻을 수 있다는 것을 예상할 수 있다.

도면

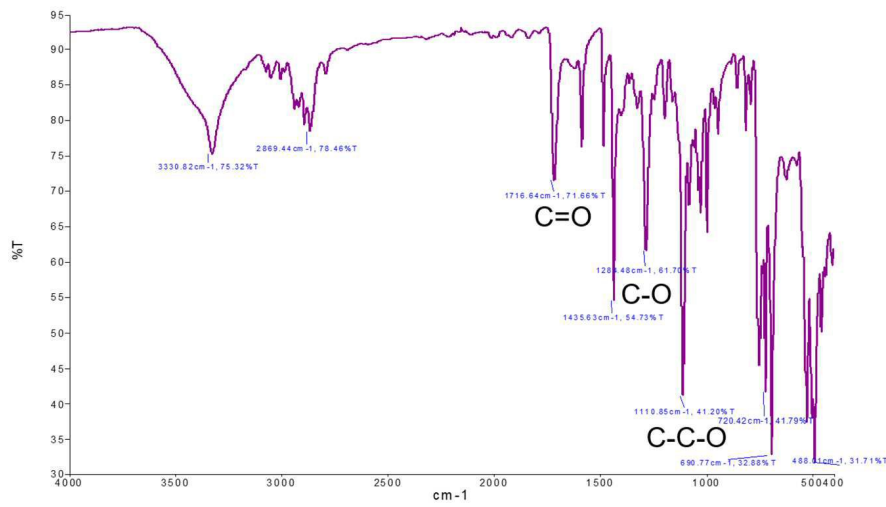
도면1



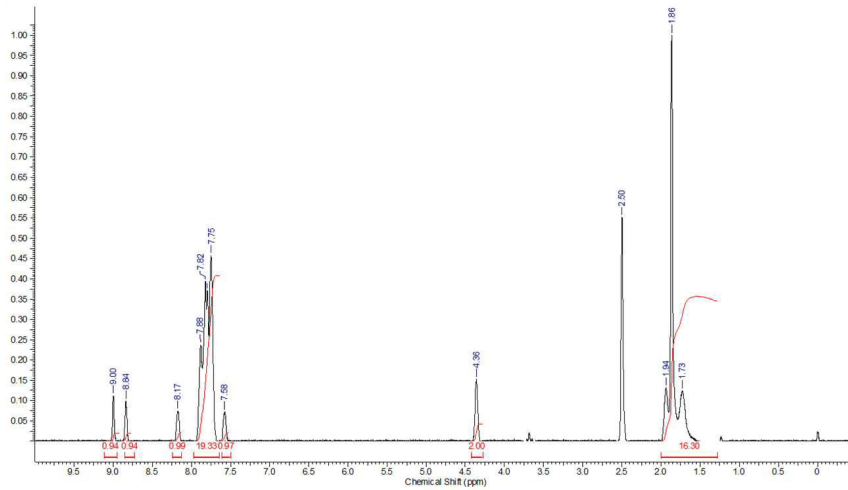
도면2



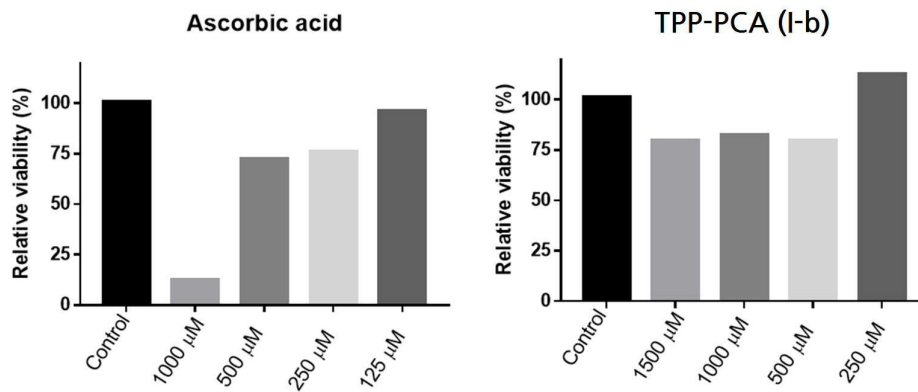
도면3



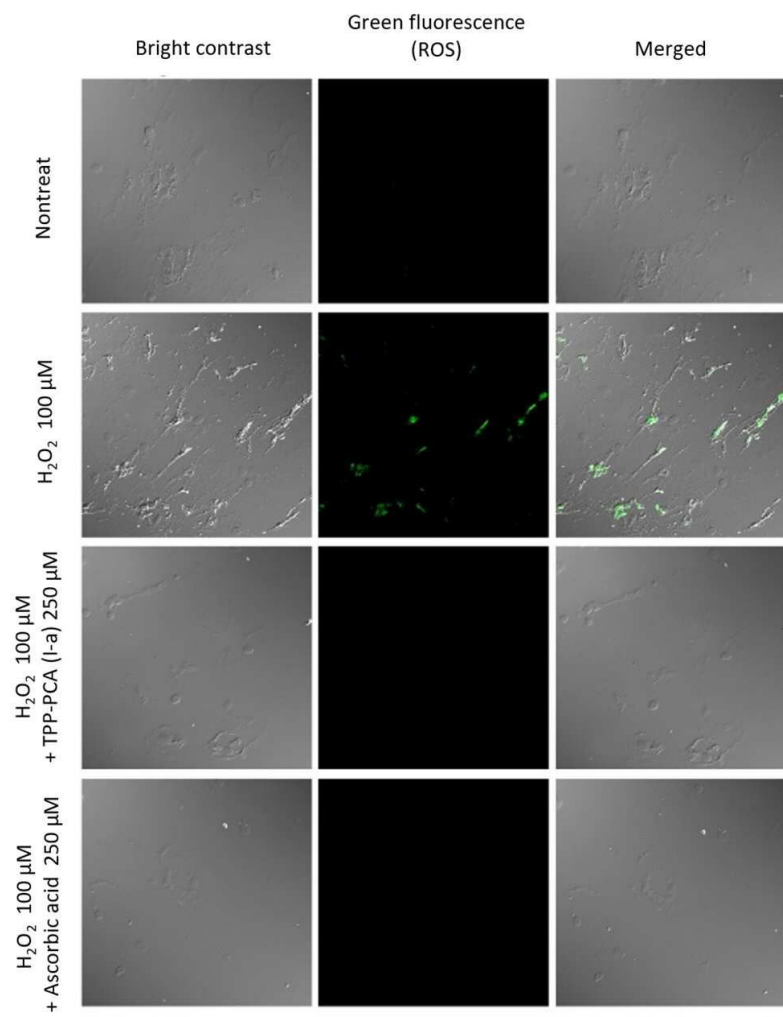
도면4



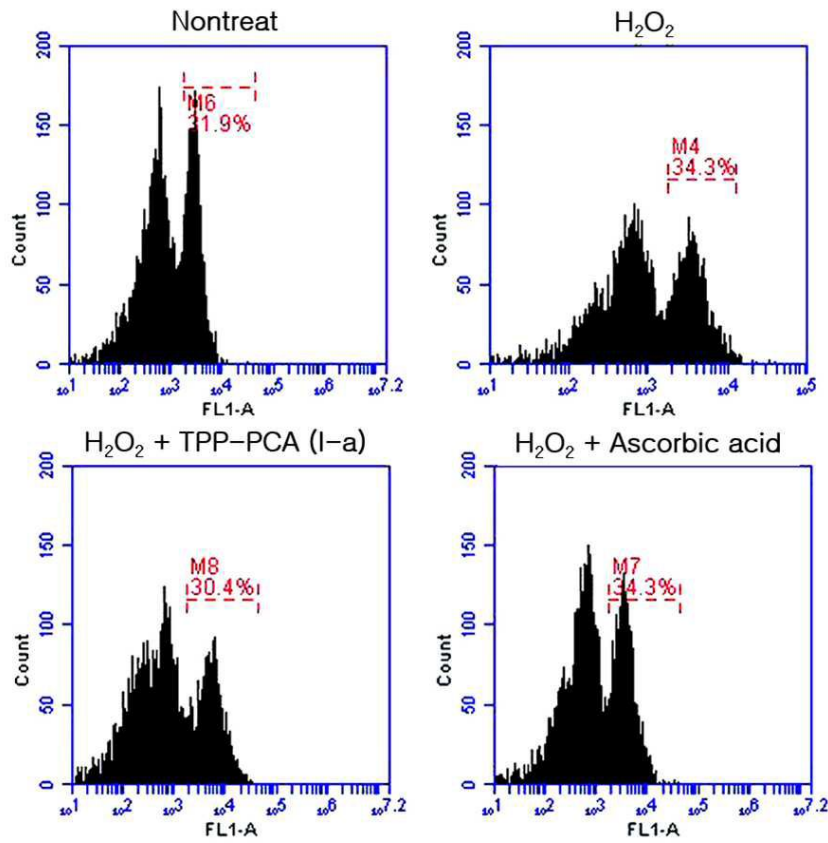
도면5



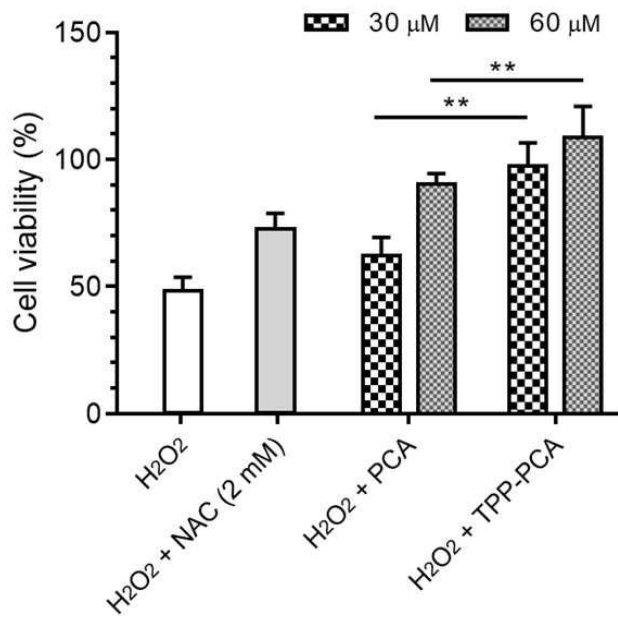
도면6



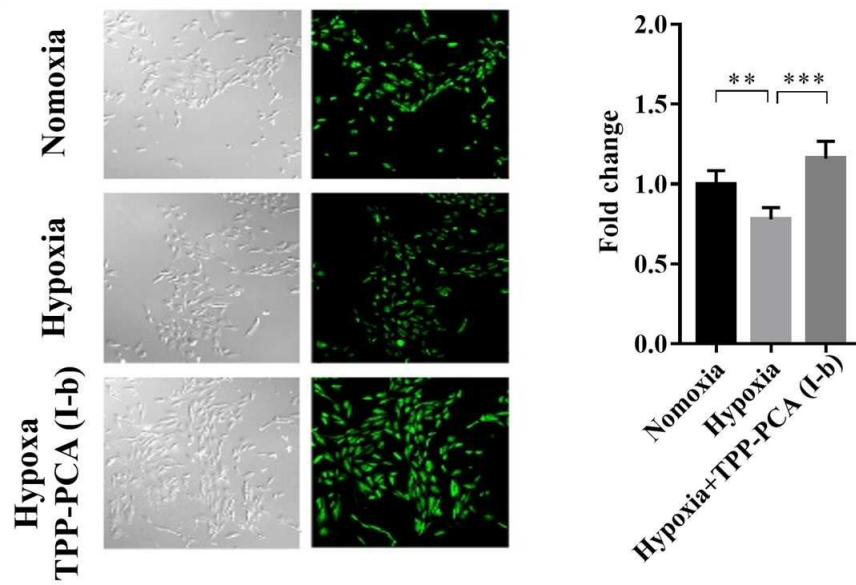
도면7



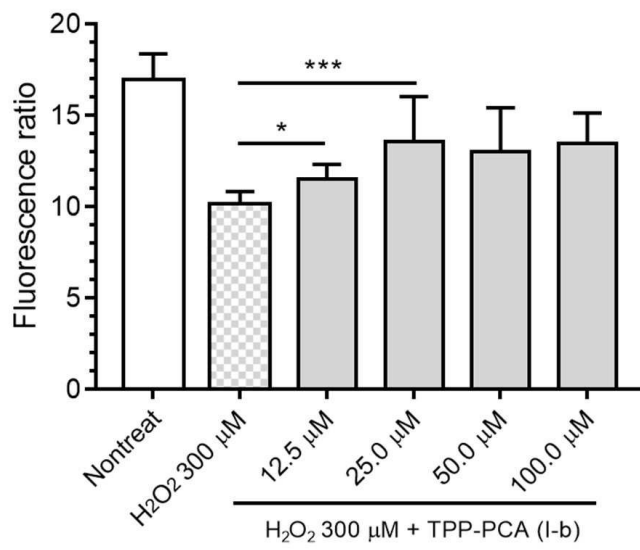
도면8



도면9



도면10



도면11

