



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월22일

(11) 등록번호 10-2034779

(24) 등록일자 2019년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/60 (2006.01) A61K 8/9789 (2017.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/602 (2013.01)

A61K 8/9789 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2019-0001935

(22) 출원일자 2019년01월07일

심사청구일자 2019년01월07일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140082555 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

주식회사 사인앤사인

대전광역시 유성구 과학로 125, 118호(어은동,
한국생명공학연구원바이오벤처센터)

(72) 발명자

박정숙

대전광역시 유성구 노은서로210번길 32, 405동
405호

허경선

대전광역시 유성구 노은동로 111 열매마을10단지
1005동 303호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

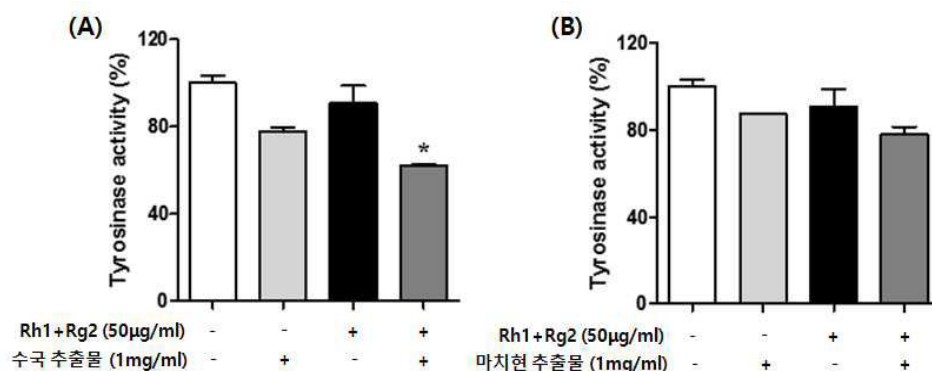
심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물

(57) 요약

본 발명은 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물에 관한 것으로, 상기 진세노사이드 Rh1, Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물이 진세노사이드 Rh1 및 Rg2 혼합물 또는 수국 추출물 단독에 비해 티로시나아제 활성 억제 효과가 현저히 우수하고, 피부 잔존율도 증가하는 것을 확인함으로써, 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물을 이용해 우수한 미백 효과를 가진 화장품을 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61Q 19/02 (2013.01)

A61K 2800/782 (2013.01)

(72) 발명자

이상은

세종특별자치시 조치원읍 이화1로 15, 119동 1405호

심소현

대전광역시 서구 만년남로 8 상록수아파트 102동 1111호

김동현

대전광역시 유성구 죽동로279번길 43-9, 202호

백소영

대전광역시 유성구 과학로 125, 118호(어은동, 한국생명공학연구원바이오벤처센터)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018-0006-01

부처명 중소기업청

연구관리전문기관 중소기업청

연구사업명 산학연공동기술개발 지원사업

연구과제명 진세노사이드 Rh1과 미백추출물을 이용한 기능성 화장품 개발

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.12.01 ~ 2018.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

진세노사이드 Rh1과 진세노사이드 Rg2가 0.25~5:1 중량비율로 혼합되어 있는 진세노사이드 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물이 1:3~20 중량비율로 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh1의 피부 잔존율이 4~6배 증가된 피부 미백용 화장품 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 진세노사이드는 진세노사이드 Rh1과 진세노사이드 Rg2가 0.25~2.5:1 중량비율로 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh1의 피부 잔존율이 4~6배 증가된 피부 미백용 화장품 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화장품 조성물은 티로시나아제의 활성을 억제하는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh1의 피부 잔존율이 4~6배 증가된 피부 미백용 화장품 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화장품 조성물은 로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트리젠트, 크림, 파운데이션, 에센스, 팩, 마스크팩, 비누, 바디클렌저, 클렌징폼, 바디오일 및 바디로션으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 제형으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 진세노사이드 Rh1의 피부 잔존율이 4~6배 증가된 피부 미백용 화장품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진세노사이드(ginsenoside) Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 포함하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부는 우리 몸을 보호하는 생물학적 피부의 작용뿐만 아니라 미적인 기능과 감정 표현을 나타내는 사회적 피부로도 매우 중요한 역할을 하고 있다. 따라서 최근 피부의 미백 및 주름에 대한 사회적인 관심이 증가하고 있다.

[0003] 피부색은 멜라닌(melanin), 혈관 분포와 혈색소, 각질층의 두께 및 카로틴(carotene) 등 여러 가지에 의해 좌우되며, 이 중 멜라닌이 주된 역할을 한다. 멜라닌은 자외선과 물리·화학적 외부 독성물질로부터 피부를 보호하지만 과잉 생성이 일어나게 되면 기미, 주근깨, 과색소 침착, 피부 노화와 같은 문제를 야기한다.

[0004] 멜라닌은 멜라닌형성세포(melanocyte)에 내재되어 있는 멜라노솜(melanosome)에서 멜라닌 생합성 과정을 통해 생성되는 것으로, 티로시나아제(tyrosinase), TRP-1(tyrosinase related protein-1) 및 TRP-2(tyrosinase related protein-2)와 같은 멜라닌 생성 효소에 의해 조절된다. 보다 자세하게는 자외선에 의해 각질형성세포

(keratinocyte)와 멜라닌형성세포에서 α -MSH(α -melanocyte stimulating hormone)가 세포막 수용체와 결합, 세포 내 cAMP(cyclic adenosine monophosphate) 양을 증가시켜 PKA(protein kinase A), 티로시나아제의 활성을 유도한다. 티로시나아제는 티로신(tyrosine)을 도파(Dopa), 도파퀴논(dopaquinone)으로 전환시키고, 도파퀴논은 자동 산화 효소 반응으로 도파크롬(dopachrome)을 거쳐 TRP-1과 TRP-2에 의해 멜라닌이 생성된다(Vincent, J.H., et al., 1987).

[0005] 피부 미백은 피부를 밝고 하얗게 하는 것으로 정의된다. 미백의 작용기작은 여러 단계로 나뉘게 되는데, 멜라닌 합성 단계에서 진행을 억제하거나 차단함으로써 피부에서 멜라닌이 과도하게 생성, 침착되는 것을 억제하고, 피부 내 색소 함량을 줄일 수 있다. 이러한 방법으로는 티로시나아제 유전자 발현 억제, 티로시나아제 효소에 대한 당전이(glycosylation) 저해, 티로시나아제 효소 활성 저해, 티로시나아제 효소 분해 촉진, 멜라닌형성세포에서 각질형성세포로의 멜라닌 전달 억제, 멜라닌형성세포에 대한 직접적인 세포 독성, 각질 제거와 각질 형성 주기 가속화에 의한 미백 등이 있다. 따라서 피부의 미백에 대해서 검정하기 위해서는 멜라닌 형성 억제 여부를 밝히는 것이 필요하다(Hearing, V.J., 2005).

[0006] 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 두릅나무과의 식물로 뿌리를 주로 약용부위로 사용하고 있으며, 뿌리의 잔 뿌리를 제거하고 말려서 사용하거나 식물 전체를 사용하고 있다. 인삼은 특이한 냄새가 있으며 맛은 달고 약간 쓰며 성질은 약간 따뜻한(甘苦微溫) 것으로 알려져 있으며, 원기를 보하고 신체허약, 권태, 피로, 식욕부진, 구토, 설사에 쓰이며 폐 기능을 도우며 진액을 생성하고 안신작용 및 신기능을 높여 주는 것으로 알려져 있다. 인삼의 약리작용으로는 자양강장작용, 면역증강작용, 중추신경계작용, 심혈관계 작용, 혈당강화작용 등 다양한 활성 등이 알려진 중요한 약재로 전 세계에서 이용되고 있다(Choi J. et al., 2013; Alraek T. et al., 2011).

[0007] 인삼의 주요 유효성분은 사포닌으로 인삼에만 들어있는 사포닌을 진세노사이드(ginsenoside)라고 하며, 당이 제거된 비당부 골격에 따라 크게 프로토파낙시디올(protopanaxadiol, PPD), 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT), 오크틸롤형(ocotillol-type) 및 올레아놀릭산(oleanolic acid)으로 구분되며 지금까지 다양한 진세노사이드 화합물이 분리되었다.

[0008] 주요(major) 진세노사이드는 진세노사이드의 90% 이상을 차지하고 있으나, 비활성 상태로 물에 대한 용해성이 높은 반면에 장내 흡수가 잘 되지 않아 생리학적 활성은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 반면, 희귀(minor) 진세노사이드는 인삼의 가공 절차 동안 진세노사이드의 가수분해에 의해 생성되는 2차 진세노사이드로 우수한 생리학적 활성을 지니고 있다. 효과와 양적인 면에서 가장 많이 알려진 희귀 진세노사이드로는 진세노사이드 Rg2, Rg3, Rh1, Rh2가 있다. 이들 2차 진세노사이드는 다수의 신규 활성을 갖는데, 예를 들면 진세노사이드 Rh1, Rh2 및 Rg3는 상당한 항암 활성을 갖고 암세포의 재분화를 유도(암 세포가 건강한 세포로 재분화 되도록 유도)할 수 있다고 알려져 있다. 또한, 진세노사이드 Rg2는 혈소판 응집 억제, 기억력 감퇴 개선, 주름개선, 미백 효과를 가지며, 진세노사이드 Rh1은 트롬빈에 의해 유도되는 피브리노겐의 피브린으로의 전환에 대해 상당한 저해 효과뿐만 아니라 간 보호 효과를 가지고 있음이 알려져 있다.

[0009] 수국(*Hydrangea macrophylla*)은 쌍떡잎식물 장미목(Rosales), 수국과(Hydrangeaceae), 수국속(*Hydrangea*)의 낙엽관목으로, 일본이 원산지이며, 우리나라에서는 주로 남부지방인 제주도, 거제도, 남해안 등지에서 재배되고 있다. 민간에서는 수국의 꽃을 말려 해열제로 사용하기도 하였다. 이외에, 수국은 항말라리아, 항염증, 항산화, 혈압강하, 당뇨 및 당뇨병병증 예방 효과 등이 있는 것으로 알려져 있으며(Kim, D.H., et al., 2017), 수국의 뿌리에는 여러 가지 자가면역 질환의 진행을 억제하는 성분으로 알려져 있는 할로푸지논(halofuginone)이 함유되어 있어 의약품으로도 활용가치가 높은 것으로 알려져 있다.

[0010] 이에 본 발명자들은, 천연물질을 이용해 미백용 화장품을 개발하는 과정에서, 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 경우에, 진세노사이드의 피부 잔존율이 증가하고, 멜라닌 생합성에 중요한 티로시나아제 효소 활성을 현저히 억제시키는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성할 수 있었다.

[0011] 종래선행기술인 한국등록특허 제1569089호에는 진세노사이드 Rh1를 포함하는 진세노사이드 유도체의 미백 효과가, 한국등록특허 제1718465호에는 진세노사이드 Rg2의 함량이 증가된 인삼 추출물의 미백 효과가 기재되어 있으나, 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물 및 이의 증가된 미백 효과는 기재되어 있지 않다. 또한, 한국등록특허 제1492074호에는 수국 추출물의, 한국등록특허 제0964723호에는 수국을 포함하는 야생화 추출물의 미백 효과가 기재되어 있으나, 본 발명의 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2와의 혼합 및 이에 따른 증진된 미백 효과는 전혀 기재 및 암시되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1569089호, 진세노사이드 유도체의 제조방법 및 이에 의해 제조된 진세노사이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 미백 및 주름개선용 조성물, 2015. 11. 09. 등록.
- (특허문헌 0002) 한국등록특허 제1718465호, 신규한 락토바실러스 카제이 GFC 1 균주, 상기 균주를 이용한 인삼 발효 추출물 및 이의 제조방법, 2017. 03. 15. 등록.
- (특허문헌 0003) 한국등록특허 제1492074호, 수국 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물, 2015. 02. 04. 등록.
- (특허문헌 0004) 한국등록특허 제0964723호, 야생화 추출물을 함유하는 화장품 조성물, 2010. 06. 10. 등록.

비특허문헌

- [0013] (비특허문헌 0001) Alraek T. et al., Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. BMC Complement Altern Med. 11(87), 1-11, 2011.
- (비특허문헌 0002) Choi J. et al., Ginseng for health care: a systematic review of randomized controlled trials in Korean literature. PLoS One. 8(4). e59978. 2013.
- (비특허문헌 0003) Hearing, V.J., Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function, J. Dermatol. Sci., 37(1), 1-14.
- (비특허문헌 0004) Kim, D.H., et al., Effect of the extract of Hydrangea Dulcis Folium on alcohol-induced psychiatric deficits, Journal of Life Science, 27(3), 355-360, 2017.
- (비특허문헌 0005) Vincent, J.H., et al., Mammalian tyrosinase-the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation, Int. J. Biochem., 19, 1141-1147, 1987.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 목적은 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0015] 본 발명은 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물에 관한 것이다.
- [0016] 상기 화장품 조성물은 진세노사이드 및 수국 추출물이 1:3~20중량비율로 혼합되어 있을 수 있다.
- [0017] 상기 진세노사이드는 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2가 0.25~2.5:1 중량비율로 혼합되어 있을 수 있다.
- [0018] 상기 화장품 조성물은 티로시나아제 활성을 억제할 수 있다.
- [0019] 상기 화장품 조성물은 피부 잔존율이 4~6배 증가된 것일 수 있다.
- [0020] 상기 화장품 조성물은 로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트리젠트, 크림, 파운데이션, 에센스, 팩, 마스크팩, 비누, 바디클렌저, 클렌징폼, 바디오일 및 바디로션으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 제형으로 이루어질 수 있다.
- [0021] 이하 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0022] 본 발명은 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

- [0023] 본 발명에서 있어서, '진세노사이드(ginsenoside)'란 인삼의 주요 유효성분으로 인삼에만 들어있는 사포닌을 의미하며, 다양한 진세노사이드 화합물이 존재한다. 진세노사이드의 90% 이상을 차지하고 있는 주요(major) 진세노사이드는 비활성 상태로 물에 대한 용해성이 높은 반면에 장내 흡수가 잘 되지 않아 생리학적 활성이 거의 없다. 반면에, 희귀(minor) 진세노사이드는 인삼의 가공 절차 동안 가수분해에 의해 생성되는 2차 진세노사이드로 우수한 생리학적 활성을 지니고 있다. 따라서, 주요 진세노사이드는 생체 내(in vivo)에서 효과적으로 생리학적 활성을 나타내기 위해서 당을 구성하는 글루코스, 아라비노스, 람노스, 자일로스 등을 제거하는 탈당화(deglycosylation) 과정을 필요로 한다.
- [0024] 상기 탈당화 과정은 당 업계에서 통상적으로 이용하는 방법을 이용할 수 있다. 바람직하게는 산 처리, 효소 처리, 고온·고압 처리 등일 수 있다. 본 발명의 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2는 산 처리 및 효소 처리를 통해 얻을 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0025] 상기 산 처리는 유기산, 초산 염산, 주석산 등의 약산을 사용하거나 유기산을 생성할 수 있는 오미자, 복분자, 구기자, 산수유, 매실 등의 약재를 넣어 산성조건으로 처리할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 상기 효소는 유산균 효소, 식용 조효소, 재조합 효소 등일 수 있으며, 바람직하게는 아밀라아제(α-amylase), 펙티나아제(pectinase), 셀룰라아제(cellulase), 또는 이들의 혼합 등일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 상기 진세노사이드는 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2가 0.25 이상:1 중량비율로 혼합되어 있는 것일 수 있다. 바람직하게는 0.25~5:1이고, 더 바람직하게는 0.25~2.5:1이다. 가장 바람직하게는 0.25~2.3:1이다. 그러나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 진세노사이드의 혼합비율이 진세노사이드 Rg2를 기준으로 진세노사이드 Rh1이 0.25배 미만일 경우에는 진세노사이드에 의한 미백 효과가 미미하거나, 진세노사이드의 피부 투과율이 현저히 증가되어 피부 투과되는 진세노사이드의 양이 유효량 이상이 되어 부작용을 일으킬 수 있어 바람직하지 못하며, 진세노사이드 Rg2를 기준으로 진세노사이드 Rh1이 5배 초과일 경우에는 진세노사이드의 피부 투과 효율이 낮아져 피부에 잔존하는 진세노사이드가 없거나 매우 적을 수 있어 바람직하지 못하다.
- [0028] 상기 진세노사이드는 Rh1 및 진세노사이드 Rg2는 가장 많이 알려진 희귀 진세노사이드로, 진세노사이드 Rh1은 간 보호, 항종양, 혈소판 응집 억제, 항알레르기, 항염증 효과 등이 있음이 알려져있고, 진세노사이드 Rg2는 혈소판 응집 억제, 기억력 감퇴 개선, 피부 항상성 유지, 주름 개선, 항산화 효과 등이 있음이 알려져있다.
- [0029] 상기 인삼은 산삼, 산양삼, 배양근, 수인삼, 화기삼, 전칠삼 및 인삼의 뿌리로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 그러나 이에 한정되지 않는다.
- [0030] 상기 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2는 각각 단독으로 분리된 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2를 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0031] 상기 수국은 해열제로 이용되기도 하고, 항말라리아, 항염증, 항산화, 혈압강하, 당뇨 및 당뇨합병증 예방, 미백 등의 효과가 있음이 알려져 있다.
- [0032] 상기 수국 추출물은 당업계에 공지된 추출 방법을 사용하여 천연으로부터 추출하여 수득한 것일 수 있다. 바람직하게는 수국을 물, C1~4의 저급 알코올, 아세톤(acetone), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 디에틸아세테이트(diethyl acetate), 디에틸에테르(diethyl ether), 벤젠(benzene), 클로로포름(chloroform) 및 헥산(hexane)으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 용매로 추출한 추출물일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 상기 C1~4의 저급 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등일 수 있다.
- [0033] 상기 추출 방법으로는 열수추출법, 냉침추출법, 환류냉각추출법, 용매추출법, 수증기증류법, 초음파추출법, 용출법, 압착법 등의 방법 중 어느 하나를 선택하여 사용할 수 있다. 또한, 목적하는 추출물은 추가로 통상의 분획 공정을 수행할 수도 있으며, 통상의 정제 방법을 이용하여 정제될 수도 있다. 본 발명의 수국 추출물의 제조 방법에는 제한이 없으며, 공지되어 있는 어떠한 방법도 이용될 수 있다.
- [0034] 예를 들면, 본 발명의 조성물에 포함되는 수국 추출물은 상기한 용매 추출법으로 추출된 1차 추출물을, 원심분리, 여과, 농축 후 동결 건조하여 냉장실에 보관하면서 그대로 사용할 수도 있고, 상기 1차 추출물을 감압 증류 및 동결 건조 또는 분무 건조 등과 같은 추가적인 과정에 의해 분말 상태로 제조할 수 있다. 또한, 상기 1차 추출물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography), 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography), 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography) 등과 같은 다양한 크로마토그래피를 이용하여 추가로 정제된 분획을 얻을 수도 있다.
- [0035] 따라서 본 발명에 있어서 수국 추출물은 추출, 분획 또는 정제의 각 단계에서 얻어지는 모든 추출액, 분획 및

정제물, 그들의 희석액, 농축액 또는 건조물을 모두 포함하는 개념이다.

- [0036] 또한, 상기 수국 추출물은 상업적으로 제조되어 판매되는 것을 이용할 수 있다.
- [0037] 상기 미백용 조성물은 진세노사이드 및 수국 추출물이 1:3~20 중량비율로 혼합된 것일 수 있다. 바람직하게는 1:5~20 중량비율이고, 더 바람직하게는 1:10~20 중량비율이다. 상기 진세노사이드 및 수국 추출물의 혼합비율이 진세노사이드 중량을 기준으로 수국 추출물이 3배 미만일 경우에는 진세노사이드 및 수국 추출물의 혼합에 의한 상승적인 미백 효과를 얻기 어려우며, 진세노사이드 중량을 기준으로 수국 추출물이 20배 초과일 경우에는 미백용 조성물의 피부 투과율이 감소되어 피부에 잔존되는 조성물의 양이 감소하여 미백 효과가 감소될 수 있어 바람직하지 못하다.
- [0038] 상기 미백용 조성물은 진세노사이드 Rh1 단독에 비해 피부 잔존율이 4~6배 증가된 것일 수 있다. 보다 구체적으로, 피부에 존재하는 진세노사이드 Rh1을 기준으로 할 경우, 진세노사이드 Rh1에 진세노사이드 Rg2를 첨가하면 피부 잔존율이 5~6배 정도 증가하고, 상기 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2에 수국 추출물을 첨가하면 피부 잔존율이 4배 정도까지 증가한다. 상기 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2에 수국 추출물을 첨가한 경우에는 수국 추출물의 피부 잔존으로 인해 진세노사이드 Rh1의 피부 잔존율이 진세노사이드 Rh1와 진세노사이드 Rg2 혼합물에 비해 다소 낮을 수 있으나, 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물의 유효성분의 총량의 경우에는 피부 잔존율이 더 증가할 수 있다.
- [0039] 상기 미백용 조성물은 티로시나아제의 활성을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0040] 상기 미백용 조성물은 피부 미백용 화장품 조성물일 수 있다.
- [0041] 상기 화장품 조성물은 상기 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물과 화장 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제, 예컨대 친수성 또는 친유성 겔화제, 친수성 또는 친유성 활성제, 보존제, 향산화제, 용매, 방향제, 충전제, 차단제, 안료, 흡취제 또는 염료를 함유할 수 있다.
- [0042] 상기 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물은 화장품 조성물 총 중량을 기준으로 0.001~50중량%, 바람직하게는 0.001~30중량%가 함유될 수 있다.
- [0043] 상기 보조제의 양은 당해 분야에서 통상적으로 사용되는 양이며, 예컨대 화장품 조성물 총 중량에 대해 0.001~50중량%, 바람직하게는 0.001~70중량%이다. 다만, 어떠한 경우라도 보조제 및 그 비율은 본 발명에 따른 화장품 조성물의 바람직한 성질에 악영향을 미치지 않도록 선택될 수 있다.
- [0044] 상기 피부 미백용 화장품 조성물은 미백 원료와 혼합하여 사용될 수 있다.
- [0045] 상기 미백 원료는 닥나무 추출물, 알부틴(arbutin), 에틸아스코르빌에테르(ethyl ascorbyl ether), 유용성 감초 추출물, 아스코르빌글루코사이드(ascorbyl glucoside), 나이아신아마이드(niacinamide), α -비사보롤(α -bisabolol) 및 아스코르빌테트라이소팔미테이트(ascorbyl tetraisopalmitate)일 수 있으며, 이에 한정하는 것은 아니다.
- [0046] 상기 화장품 조성물은 로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트리젠트, 크림, 파운데이션, 에센스, 팩, 마스크팩, 비누, 바디클렌저, 클렌징폼, 바디오일 및 바디로션으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 제형으로 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0047] 상기 화장품 조성물은 매일 사용할 수 있으며, 또한, 정해지지 않은 기간 동안에도 사용할 수 있고, 바람직하게는 사용자의 연령, 피부상태 또는 피부타입에 따라 사용량, 사용횟수 및 기간을 조절할 수 있다.
- [0048] 또한, 상기 미백용 조성물은 멜라닌 색소 과다 침착 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물일 수 있다.
- [0049] 상기 멜라닌 색소 과다 침착 질환은 주근깨, 간반, 기미, 갈색 또는 흑점, 임신성 갈색 반점, 노인성 반점, 자외선 노출로 인한 반점, 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과색소 또는 약물 사용 후의 과색소 침착일 수 있다.
- [0050] 상기 약학 조성물은 상기 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0051] 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리

톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화 할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토즈, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 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, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오 지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0052] 또한, 제형에 특별한 제한을 두지는 않으나, 연고제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 크림제, 젼제 및 젼 중에서 선택되는 1종의 제형을 갖는 피부 외용제로 사용될 수 있으며, 상기 피부 외용제를 피부에 도포하여 염증 관련 피부 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 사용할 수 있고, 경피 흡수를 증가시키는 제제, 예를 들면 비한정적인 의미로 특히 디메틸설폭사이드, 디메틸아세트아마이드, 디메틸포름아마이드, 계면활성제, 알코올, 아세톤, 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜을 포함할 수 있다. 도포 빈도는 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 상당히 변할 수 있으며, 도포 빈도는 매달 내지 1일 10회, 바람직하게는 매주 내지 1일 4회, 더 바람직하게는 1주당 3회 내지 1일 3회, 보다 더 바람직하게는 1일 1회 또는 2회가 제안된다.

[0053] 상기 약학 조성물의 투여량은 치료 받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 0.1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0054] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 피부, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 바람직하게는 피부 투여이다.

발명의 효과

[0055] 본 발명은 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국(*Hydrangea macrophylla*) 추출물을 포함하는 피부 미백 용 화장품 조성물에 관한 것으로, 상기 진세노사이드 Rh1, Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물이 진세노사이드 Rh1 및 Rg2 혼합물 또는 수국 추출물 단독에 비해 티로시나아제 활성 억제 효과가 현저히 우수하고, 피부 잔존율도 증가하는 것을 확인하였다.

[0056] 이를 통해, 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물을 이용해 우수한 미백 효과를 가진 화장품을 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2)(A), 수국 추출물(B) 및 마치현 추출물(C)의 시험관 내 티로시나아제 활성 억제 효과를 확인한 결과를 보여주고 있다.

도 2는 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 멜라닌 세포에서의 미백 효과를 확인한 결과로, (A)는 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의, (B)는 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 마치현 추출물을 포함하는 조성물의 미백 효과를 확인한 결과를 보여주고 있다.

도 3은 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 피부 잔존율을 프란츠 확산 셀 시스템을 통해 확인한 결과를 보여주고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

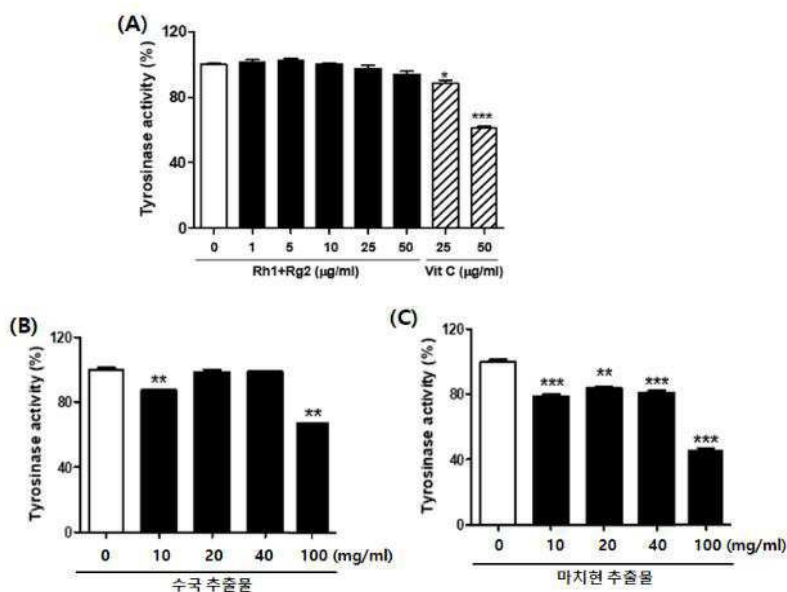
- [0058] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.
- [0059] <실시예 1. 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물, 수국 추출물, 마치현(쇠비름) 추출물의 티로시나아제 활성 억제 효과 확인>
- [0060] 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2) 및 꽃 추출물의 미백 효과를 확인하기 위해서, 인체 내 멜라닌 생합성 경로에서 중요하게 작용하는 효소인 티로시나아제(tyrosinase)의 활성 억제 정도를 시험관 내에서 확인하였다. 이때, 꽃 추출물로는 수국 추출물 및 마치현 추출물을 이용하였다.
- [0061] 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2), 수국 추출물, 마치현(쇠비름) 추출물은 (주)샤인앤샤인(대한민국)으로부터 제공받았다.
- [0062] 시험관에 0.1M 인산칼륨 완충용액(pH 6.5) 및 상기 Rh1+Rg2(1~50 μ g/ml), 수국 추출물 또는 마치현 추출물(10~100mg/ml)을 시료로 처리하였다. 이때, 아무것도 처리하지 않은 것을 대조군으로, 비타민 C(Vit C)를 처리한 것을 양성 대조군으로 이용하였다. 인산칼륨 완충용액과 상기 시료들이 혼합된 혼합액에 200unit/ml 버섯형 티로시나아제(mushroom tyrosinase)(Sigma사, USA) 20 μ l를 첨가하고, 상온에서 30분간 반응시킨 후, 반응액을 492nm에서 흡광도를 측정하여 티로시나아제 활성을 분석하였고, 그 결과를 도 1에 나타내었다. 이때, 아무것도 처리하지 않은 대조군의 흡광도를 100% 기준으로 하여, 티로시나아제 활성을 계산하였다.
- [0063] 도 1에서 보듯이, Rh1+Rg2의 경우(A)에는 낮은 농도에서는 티로시나아제 활성 억제 효과가 거의 나타나지 않고, 50 μ g/ml에서만 약한 티로시나아제 활성 억제 효과가 나타났다. 수국 추출물(B) 및 마치현 추출물(C)의 경우에는 100mg/ml 농도에서 가장 높은 티로시나아제 활성 억제 효과를 나타내는 것을 확인하였고, 수국 추출물에 대비하여 마치현 추출물의 티로시나아제 활성 억제 효과가 좀 더 우수함을 확인하였다.
- [0064] <실시예 2. 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 미백 효과 확인>
- [0065] 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 미백 효과를 확인하기 위해 멜라닌 세포주에서의 티로시나아제 활성 억제 여부를 확인하였다. 이때, 상기 실시예 1의 결과를 바탕으로, 수국 추출물 및 마치현 추출물의 경우에는 높은 처리 농도로 인해 세포에 대해서 세포 독성이 나타날 수 있어, 티로시나아제 활성 억제 효과가 나타난 농도 중 가장 낮은 농도를 이용해 멜라닌 세포에서의 티로시나아제 활성 억제를 확인하였다.
- [0066] 10% FBS(fetal bovine serum) 및 1% 항생제가 포함되어 있는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium, Gibco사) 배지를 이용하여 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 배양한 인간 멜라닌 세포주(human melanoma cell)인 SK-MEL-2 세포를 12웰 플레이트에 각 웰 당 1×10^5 개가 되도록 분주하여 배양한 후, Rh1+Rg2(50 μ g/ml) 단독, 수국 추출물 또는 마치현 추출물(1mg/ml) 단독, 또는 이들의 혼합물을 72시간 동안 처리하였다. 이후, 1 $\times$ PBS(phosphate buffered saline)로 세포를 세척하고, 각 웰에 1% 트리톤 X-100(Triton X-100) 100 μ l씩 처리한 뒤, 1000rpm으로 5분 동안 원심 분리하여 상층액을 확보하였다. 확보한 상층액을 96웰 플레이트에 20 μ l씩 분주하고, 10mM L-DOPA(티로시나아제의 기질물질) 80 μ l를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 반응시킨 후 405nm에서 흡광도를 측정하여 티로시나아제 활성 억제 정도를 분석하였고, 그 결과를 도 2에 나타내었다.
- [0067] 도 2에서 보듯이, Rh1+Rg2 또는 수국 추출물을 각각 단독으로 처리한 경우보다 Rh1+Rg2 및 수국 추출물을 모두 처리한 경우에 티로시나아제 활성이 현저히 감소되는 것을 확인하였다(A). 반면에, Rh1+Rg2 및 마치현 추출물을 모두 처리한 경우에는 수국 추출물과 달리 Rh1+Rg2 및 마치현 추출물의 혼합에 의한 상승적인 티로시나아제 활성 억제 효과가 나타나지 않음을 확인하였다(B).
- [0068] 이를 통해, 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물이 진세노사이드 Rh1 및 Rg2에 수국 추출물을 혼합함으로써 각각 단독 처리에 비해 증가된 미백 효과를 나타낼 수 있음을 알 수 있었으며, 이러한 증가된 미백 효과는 수국 추출물에 특이적으로 나타남을 알 수 있었다.
- [0069] <실시예 3. 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 피부 잔존율 확인>
- [0070] 본 발명의 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 피부 잔존율을 프란츠 확

산 셀 시스템(Franz Diffusion Cell system)을 이용해 확인하였다.

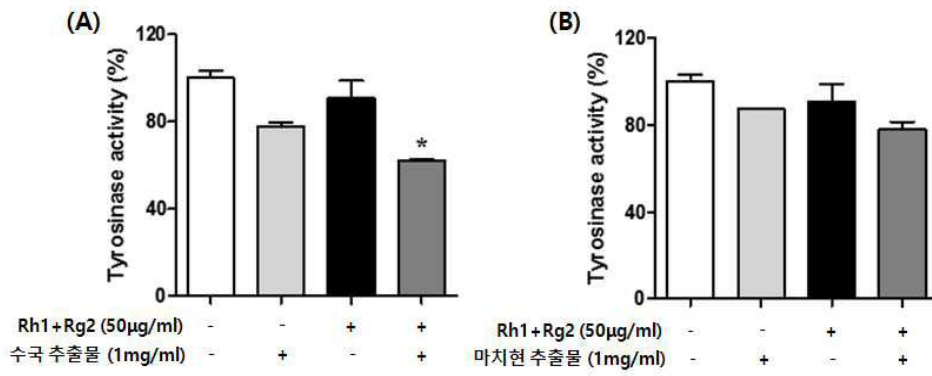
- [0071] 상기 프란츠 확산 셀 시스템은 도너 챔버(donor chamber)에 약물을 포함하는 제형을 적용하고, 리셉터 챔버(receptor chamber)에는 PBS(phosphate buffered saline)와 같은 생리 식염수 등을 충전시키고, 도너 챔버와 리셉터 챔버 사이에는 투과막, 동물 피부 또는 세포배양 피부 등과 같은 투과층을 고정시켜 준 후, 도너 챔버에서 투과층을 통과하여 투과층에 잔존되어 있는 약물 및 리셉터 챔버로 투과되는 약물의 양을 측정함으로써 피부 잔존율 및 투과도 등을 측정할 수 있다.
- [0072] 투과층으로는 (주)바이오솔루션에서 구입한 세포배양 피부(KeraSkin)를 이용하였다. 도너 챔버에는 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2)(HPLC로 분석한 결과 진세노사이드의 Rh1이 70중량%가 포함되어 있음을 확인함) 및 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물을 (주)샤인앤샤인에서 판매하는 애플루트 크림(Absolute cream)과 혼합하여 처리 시료로 만들어 적용하였다. 이때, 각 처리 시료에는 진세노사이드 Rh1의 함량이 1mg/g이 되도록 하였고, 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 경우에는 수국 추출물을 처리 시료 총 중량을 기준으로 1중량%(10mg/g)가 포함되도록 하였다. 리셉터 챔버에는 20% PEG 400(polyethylene glycol 400)이 첨가된 PBS를 충전하였고, 상기에서 구입한 세포배양 피부를 도너 챔버와 리셉터 챔버 사이에 고정시킨 후 프란츠 확산 셀 시스템을 6시간 동안 작동시켰다. 6시간 후에 도너 챔버와 세포배양 피부, 리셉터 챔버의 각 부위에서 샘플을 채취하고, 채취한 각 샘플을 메탄올에 1:1 중량비율로 희석하여 원심 분리하여 상층액을 확보하였다. 확보한 상층액을 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)에 적용하여, 각 부위에서의 진세노사이드 Rh1의 양을 분석하여 각 부위별 진세노사이드 Rh1의 분포도를 확인하였고, 그 결과를 도 3에 나타내었다.
- [0073] 도 3에서 보듯이, 진세노사이드 Rh1 단독의 경우(Rh1), 진세노사이드 Rh1 대부분이 도너 챔버에만 검출되고 세포배양 피부에서는 1% 미만이 검출되었다. 반면에 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2)와 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물을 포함하는 조성물의 경우에는 진세노사이드 Rh1 단독과 대비하여 세포배양 피부에서의 진세노사이드 Rh1의 잔존율이 4배 이상 증가한 것을 확인하였다.
- [0074] 한편, 진세노사이드 Rh1 및 진세노사이드 Rg2 혼합물(Rh1+Rg2)에 비해 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물의 경우, 세포배양 피부에서의 진세노사이드 Rh1의 잔존율이 조금 낮게 나타났으나, 이는 추가된 수국 추출물의 피부에의 잔존에 따라 상대적으로 진세노사이드 Rh1의 양이 감소한 것으로 예상된다.
- [0075] 이를 통해, 진세노사이드 Rh1, 진세노사이드 Rg2 및 수국 추출물이 포함되어 있는 조성물의 경우에 조성물의 피부에서의 잔존율이 증가함으로써, 이들 조성물에 의한 피부 미백 효과가 현저히 증가될 수 있음을 알 수 있었다.

도면

도면1



도면2



도면3

