



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0145788
(43) 공개일자 2016년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/728 (2006.01) *A61K 31/11* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) *A61K 31/737* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/728 (2013.01)
A61K 31/11 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7032484

(22) 출원일자(국제) 2015년04월30일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2016년11월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/059544

(87) 국제공개번호 WO 2015/166063

국제공개일자 2015년11월05일

(30) 우선권주장

1453973 2014년04월30일 프랑스(FR)

(71) 출원인

뻬에르화브르데르모-코스메띠끄
프랑스공화국블로뉴92100쁠라스아벨강스45

(72) 발명자

프와그니, 스페팡
프랑스, 에프-31600 쏘방, 께맹 데 루께떼 84

에르낭데-피쥐오, 에렌

프랑스, 에프-31270 퀴그노, 뤼 데 뜨루바두르 14
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한인열

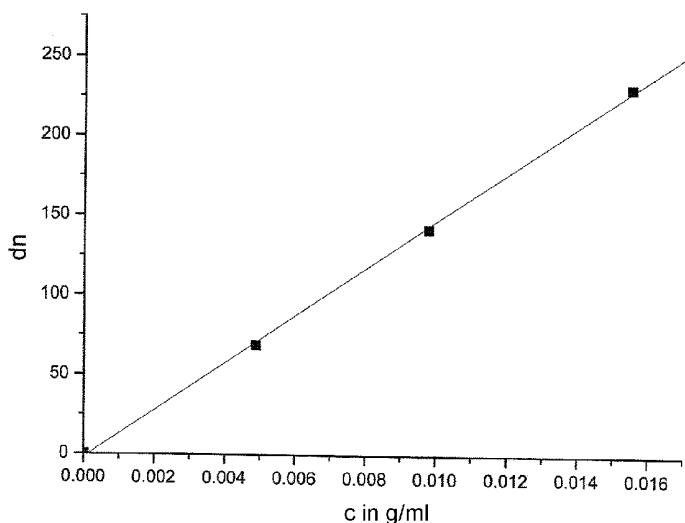
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 히알루론산 및 황산화 다당류의 조합물

(57) 요 약

본 발명은 히알루론산 또는 이의 염 및 저분자량 황산화 다당류의 조합물에 관한 것이고, 이는 특히 피부 노화 징후에 대처하고 피부 상처를 치료하기 위한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 31/737 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

쏘라, 장-이래르

스위스, 쟌아쉬-1206 제네브, 빨라쓰 르브랭 2

까야, 쥐르카

스위스, 쟌아쉬-1206 제네브, 쇠메 드 노르망디 2

명세서

청구범위

청구항 1

히알루론산 또는 이의 염 및 분자량 5 내지 25 kDa이고 황산화 푸칸 및 황산화 울반에서 선택되는 황산화 다당류를 포함하는, 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 히알루론산 또는 이의 염의 중량 평균 분자량은 50 내지 750 kDa인, 조합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 중량 평균 분자량은 60 내지 120 kDa인, 조합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 분자량 5 내지 25 kDa를 가지는 황산화 다당류는 황산화 푸칸인, 조합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 다당류에 대한 히알루론산의 질량비는 0.1 내지 10인, 조합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 섬유아세포 증식 촉진을 위하여 국소으로 사용되는, 조합물.

청구항 7

피부 노화 징후에 대처하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 의한 조합물의 국소적 용도.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 피부 병소 치료를 위하여 국소적으로 사용되는, 조합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 피부 치료 및 수복 개선을 위하여 국소적으로 사용되는, 조합물.

청구항 10

활성 성분으로서 제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 의한 조합물과, 적어도 하나의 피부과학적으로 또는 화장학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 피부과학적 또는 화장 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 또 다른 활성 성분을 더욱 포함하는, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 또 다른 활성 성분은 노화-방지제, 치료제, 진정제, 소양제, 항-라디칼제, 항-UV제, 진피 거대분자 합성 또는 에너지 대사 자극제, 수화제, 미백제, 항균제, 항진균제, 항염증제, 마취제 및 이를 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는, 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 또 다른 활성 성분은 레틴알레히드인, 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 또 다른 활성 성분은 멜타-토코페릴-글루코피라노시드인, 조성물.

청구항 15

피부 노화 징후에 대처하기 위한 제10항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 의한 화장 조성물의 화장 용도.

청구항 16

제10항에 있어서, 외과적 시술 또는 성형 피부과학적 시술, 표피 화상, 일광 화상 후 절개 (cuts), 봉합 (sutures), 마멸 (abrasions), 소파 (scratches), 찰파 (scrapes), 흉터 (scars) 처치를 포함하는, 피부과학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 히알루론산 또는 이의 염 및 저분자량 황산화 다당류의 새로운 조합물; 및 상기 조합물의 노화-방지 및 치료 (healing) 분야에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

히알루론산 (HA)은 피부에서 가장 중요한 기능을 가지는 분자이다. 실제로 세포외 기질의 주요 성분이다. 후자는 결합조직의 세포외 거대분자의 세트를 말한다. 이는 주로 당단백질, 순수 단백질 및 글리코사미노글리칸으로 이루어진다. HA는 이합체 간 교번 β 1-3 및 β 1-4 글리코시드 결합으로 연결되며 D-글루쿠론산 및 N-아세틸-D-글루코사민의 반복 이당 단위들로 구성되는 선형의 비-황산화 글리코사미노글리칸이다 (Tammi R., Agren U.M., Tuukkanen A.L., Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. Progress in Histochemistry & Cytochemistry 29(2):1-81, 1994). 자연 형태로서, HA는 600,000 Da 내지 3 MDa의 매우 높은 분자량을 가지는 고분자이다 (Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to peracellular cue. Nat Rev Cancer 2004, 4:538-539).

[0003]

나이가 들면, HA는 함량 및 중합 정도가 감소되어, 세포외 기질에서 수분이 덜 보존된다. 그러면 피부는 노화 과정을 거쳐 섬유증이 증가되고 탄성 섬유 함량이 급감한다. 노화 과정에서, 피부 구조 및 기능 변화가 관찰된다. 이러한 노화는 자연적인 생리 현상이지만 태양광, 특히 자외선에 피부가 반복적으로 노출되면 광유도 되기도 한다. 피부 노화의 주요 임상적 증상은 선과 깊은 주름이 나타나는 것이고, 이는 나이가 들어감에 따라 증가된다. 깊이 파인 선 및 주름가 뚜렷해지고; 피부는 움푹 꺼지고 탄탄함을 상실하고; 표면에서, 피부는 윤기가 없어진다.

[0004]

황산화 다당류는, 무엇보다도, 황산화 푸칸 (fucan) 및 황산화 울반 (ulvan)으로 구성되고 분자량은 5 내지 25 kDa이다.

[0005]

이들 저분자량의 황산화 다당류는 유리한 생화학적 특성을 가진다: 콜라겐 및 엘라스틴의 분해 억제, 재구조화 (restructuring), 항-염증 작용, 및 HA 생성 유도.

[0006]

노화 과정에서, 섬유아세포는 노년기에 들어가고 증식 능력이 감소된다. 따라서, 이들 세포 증식을 다시 자극시킬 수 있다는 사실은 피부 노화를 연구하는 경로들 중 하나이다.

[0007]

또한, 상처 치료는 정상 조직 수복에서 여러 국부적 및 전신적 인자들의 상호작용들을 활성화시키는 복잡하고 동적인 생물학적 과정이다. 치료는 독립적인 3단계들로 진행된다: 지혈 및 염증, 증식 및 재구성 (Witte MB, Barbul A. Surg Clin North Am. 1997 Jun; 77(3):509-28.). 증식은 명백히 관찰되는 3 과정들이 관여된다: 조립, 수축 및 재-상피화.

[0008]

조립 과정에서, 증식 및 세포의 상처 바닥으로 이동이 관찰되고 이는 나머지 수복 과정에 관여된다. 따라서, 대식세포, 섬유아세포 및 내피세포가 거기에서 보인다. 대식세포는 일정하게 주화성 인자 및 성장 인자를 방출한다. 섬유아세포는 상처 바닥에서 세포 성장에 필요한 새로운 세포 기질을 형성한다. 이러한 비계 구조 (scaffolding)는 세포 이동을 지지한다. 마지막으로, 내피세포는 혈관 쪽 형성을 촉진하고 이는 새로운 모세혈

관을 구성하며, 관혈류를 복원하고 산소 및 상처에 있는 세포의 대사 활성에 필수적인 영양소 공급을 보장한다.

[0009] 상처 수축은 상처 크기가 줄어드는 기작이고, 섬유아세포는 수축에 선도적인 기능을 수행한다.

[0010] 재-상피화는 상처를 덮고 외부 환경에 대한 효과적인 장벽을 형성하여, 채색되고 감각 및 면역 기능이 회복될 수 있는 표피의 재생이다. 따라서 각질 이동 및 증식의 세포 과정뿐 아니라 이러한 신생-상피의 분화 및 진피 및 표피를 연결하는 기저막의 회복이 관여된다. 상처 중심으로의 기저 세포의 이동으로 두 상처의 모서리가 만나면, 세포 유사분열 주기가 진행되어 이동에 따른 공간을 채우고 3 차원 재생에서 상피 조직을 위한 세포들을 제공한다.

[0011] 각질 세포, 섬유아세포 또는 내피세포의 증식 단계들은 활성 조제의 치료 활동을 보이는 기능적 현상 중 하나로 간주된다. 섬유아세포 증식 증가로 (진피에 이르는) 깊은 상처의 치료가 관여되고, 각질 증식 증가로 인하여 재-상피화가 관여된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 피부 노화 증상에 대처할 수 있는 새로운 화장 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 출원인은 섬유아세포 증식에 대하여 히알루론산 및 저분자량 황산화 다당류의 상승 효과가 있다는 것을 보였다.

발명의 효과

[0014] 이러한 활성은 노화-방지 분야뿐 아니라 조직 재생 및 피부 병소 치료에 있어서 특히 유리하다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 히알루론산 나트륨 농도 함수에 따른 굴절률 dn을 보인다.

도 2는 본 발명에 의한 100 및 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 HA (HAF120) 및 10 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 Ascophyscient[®] 의 섬유아세포 증식에 대한 효과를 보인다. *: $p < 0.05$ 및 **: $p < 0.01$. 3회 독립적 실험들 중 대표 실험.

도 3은 본 발명에 의한 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 HA(HAF120), 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 Ascophyscient[®] 및 이를 조합물의 섬유아세포 증식에 대한 효과를 보인다. *: $p < 0.05$. 3회 독립적 실험들 중 대표 실험.

도 4는 본 발명에 의한 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 HA (HAF120), 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 Ascophyscient[®] 및 이를 조합물의 섬유아세포 증식에 대한 효과를 보인다. *: $p < 0.05$ 및 **: $p < 0.01$. 3회 독립적 실험들 중 대표 실험.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 목적은 히알루론산 또는 이의 염 및 분자량이 5 내지 25 kDa인 황산화 다당류를 포함하는 조합물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 문맥에 있어서, 용어 “히알루론산”, “히알루론산 단편”, “HA” 및 “히알루로난”은 상호 교환적으로 히알루론산을 의미하는 것으로 사용된다. 히알루론산이 염 형태일 때, 히알루론산염이라고 칭한다.

[0018] 본 발명의 특정 실시태양에서, 조합물은 중량 평균 분자량 (M_w)이 50,000 내지 750,000 Da인 히알루론산 또는 이의 염을 포함한다.

[0019] 본 발명의 특정 실시태양에서, HA 단편 또는 이의 염은 60 내지 120 kDa의 중량 평균 분자량으로 특정되며, 상기 분자량은 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)와 점도계 (VIS) 및 시차 굴절계 (RI)가 결합된 다각 광산란 광도계 (MALS)의 조합의 분석 방법으로 측정된다.

[0020] 특정 실시태양에서, 히알루론산 나트륨일 수 있다.

[0021] HA 또는 이의 염의 분자량은 Ubbelohde 모세관 점도계로 고유 점도를 측정하는 유럽약전 방법으로 측정된다 (유

법약전 7.6, 히알루론산 나트륨 기록 ref.: 01/2011:1472 참고). 이후 이러한 점도값은 Mark-Houwink 관계식에 의해 평균 분자량과 연관된다. 이러한 방법은 길고 완전한 재현성이 요구된다.

[0022] 본 발명의 문맥에 있어서, HA 또는 이의 염의 중량 평균 분자량은 SEC-MALS-VIS-RI 방법으로 측정되고, 이는 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)와 점도계 (VIS) 및 시차 굴절계가 결합되는 다각 광산란 광도계 (MALS)가 조합되는 분석 방법이다. 이러한 기술로 중량 평균 분자량 (M_w)을 획득하는 것이 가능하다.

[0023] 이러한 기술로 HA분자량을 정확하고 재현성 있게 특정할 수 있다 (Stepan Podzimek & al. Solution of Hyaluronic Acid and Comparison of SEC-MALS-VIS Data with Off-line Capillary Viscometry. Journal of Applied Polymer Science. 2009).

[0024] 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)를 MALS 검출기와 조합하면, 고분자 용액을 크로마토그래피 시스템에 주입한 후, 이를 고분자를 크로마토그래피 컬럼에서 크기별로 분리하고, 광 산란에 의해 크기를 측정하고 시차 굴절계 또는 UV 분광계로 이들을 정량하는 것이 가능하다.

[0025] - 히알루론산 또는 이의 염을 0.1 M NaCl 수용액에 녹인 후 교정된 공극 크기를 가지는 폴리스티렌-디비닐벤젠 비드들이 채워진 컬럼에서 용출시킨다. 큰 고분자 사슬은 모든 공극을 통과할 수 없고 따라서 작은 사슬 전에 용출된다.

[0026] - MALS 검출기는 입사광 산란을 여러 각도에서 측정한다. 이를 각으로, 외삽하여, 각도 0에서 산란되는 R_0 를 측정할 수 있다. R_0 는 분자 크기에 직접 비례한다.

[0027] - 시차 굴절계의 S_i 응답은 다음 식 (1)에 따라 중합도 i 를 가지는 고분자의 총 질량 C_i 에 비례한다:

$$S_i = K' \cdot dn/dc \cdot C_i$$

[0029] 식 중: S_i 는 따라서 시차 굴절계의 응답,

[0030] K' 은 장치와 관련된 상수,

[0031] C_i 는 중합도 i 를 가지는 고분자의 총 질량 (중량) ($C_i = N_i \times M_i$), N_i 는 몰 질량 M_i 의 사슬 개수이다.

[0032] 굴절률 증분 dn/dc 은 또한 연구되는 고분자의 특정 값이다.

[0033] 이러한 dn/dc 비율은 히알루론산 나트륨으로 예시되는 다음 프로토콜에 따라 특정될 수 있다.

[0034] a/ 장치 및 용액 준비:

[0035] 굴절계 예컨대 입사광원으로 헬륨-네온 레이저 ($\lambda = 633 \text{ nm}$)를 가지는 Brice-Phoenix 모델에서 측정된다.

[0036] 피 연구대상인 다양한 고분자 농도들이 계량하여 독립적으로 제조된다 (용액 중 체류 = 24 시간). 이어 굴절계를 이용하여 각자의 굴절률 (dn)을 측정한다.

[0037] b/ 결과

[0038] 결과는 그래프 $dn = f(\text{농도})$ 형태로 제시된다 (도 1 참고). $Y = A + B*X$ 유형의 직선 회귀가 결정된다.

[0039] 히알루론산 나트륨의 경우, 결정된 A 및 B 값들은 각자 $A = -2.030$ 및 $B = 14927.911$ 이다.

[0040] dn/dc 비는 따라서 $k \times B$ 에 해당하고 여기에서 k 는 장치 상수로서 본 실시예에서는 $0.97 \cdot 10^{-5}$ 이다.

[0041] 히알루론산 나트륨에 대하여는, dn/dc 는 따라서 $0.97 \cdot 10^{-5} \times 14927.911 = 0.145 \text{ ml/g}$ 에서 평가된다.

[0042] 다음 식은 모든 측정된 파라미터들 간의 관계식을 제공한다:

$$R_0 = K \cdot C_i \cdot M_i$$

[0044] 식 중: R_0 은 산란 각도 0에서 Rayleigh 비,

[0045] K 는 장치 상수,

[0046] C_i 는 주입된 용액에서 중합도 i 를 가지는 고분자의 총 질량 [식 (1)에 따라 계산],

- [0047] 및 M_i 은 획득하고자 하는 고분자 사슬의 몰 질량이다.
- [0048] 이어 중량 평균 분자량 M_w 은 다음 식에 따라 계산된다:
- [0049] $M_w = \Sigma C_i M_i / \Sigma C_i$.
- [0050] 모든 분자량은 달톤으로 표기된다.
- [0051] 본 발명에서 히알루론산 또는 이의 염은, 당업자에게 알려진 예컨대 문헌 EP1987153에서 언급된 공정으로 얻어질 수 있다.
- [0052] HA는 주로, 산업적 방식으로, 세균 발효에 의해 획득되고: 히알루론산 필라멘트 세균에 의해 합성된다.
- [0053] 따라서 본 발명의 특정 실시태양에서, 일반적으로 1 MDa 내지 2 MDa 범위의 고분자량을 가지는 자연 HA는 선택된 박테리아 균주를 적용한 세균 발효로 얻어진다.
- [0054] 획득된 고분자는 이어 세균과 분리된다. 이어 용액을 정제한 후 원하는 분자량을 얻을 때까지 조절된 산 가수분해에 의해 가수분해한다.
- [0055] 히알루론산 나트륨 제조의 경우, NaOH 첨가에 의한 중화 단계가 진행된다.
- [0056] 히알루론산염은 바람직하게는 히알루론산 나트륨이다.
- [0057] 본 발명의 문맥에 있어서, 저분자량 황산화 다당류는 황산화 푸칸 및 황산화 울반에서 선택되고 분자량은 5 내지 25 kDa이다.
- [0058] 황산화 푸칸은 황산화 L-푸코오스를 포함하는 다당류이다. 이들 다당류는 특히 갈조류, 예를들면 모자반목 (Fucales) 또는 다시마목 (Laminariales)에서 추출된다.
- [0059] 황산화 울반은 우론산 (예를들면 글루쿠론산, 이두론산) 및 반복 모티프에 분포된 황산화 가능한 당 (예를들면 3-황산 람노오스, 갈락토오스, 자일로오스, 글루코오스)을 포함하는 황산화 음이온성 다당류이다. 주요 모티프 (motif)는 다음과 같다:
- β -D-글루쿠론산과 1 \rightarrow 4 타입 결합으로 연결되는 3-황산 α -L-람노오스로 이루어진 울바노비우론산 3-황산 타입 A, 및
 - α -L-이두론산과 1 \rightarrow 4 타입 결합으로 연결되는 3-황산 α -L-람노오스로 이루어지는 울바노비우론산 3-황산 타입 B.
- [0060] 울반은 특히 타입 울바 (ulva) 또는 엔터로모르파 (enteromorpha) (*Ulva* sp. 및 *Enteromorpha* sp.)의 녹조류에서 추출될 수 있다.
- [0061] 특정 실시태양에 의하면, 저분자량 황산화 푸칸은 WO 2010/086197에 기술된다. 조류 아스코필름 노도솜 (*Ascophyllum nodosum*)에서 추출된 상업 제품 Ascophyscient® (Algues et Mer)가 언급될 수 있다.
- [0062] 또 다른 특정 실시태양에 의하면, 저분자량 황산화 울반은 WO 2013/150253에 기재된다.
- [0063] 또한 조류 울바 락투카 (*Ulva lactuca*): 술포-올리고람노글루코로난 (sulpho-oligorhamnoglucuronan)로부터 특정 올리고당에 기초한 그린 테크 (Green Tech)에 의해 판매되는 분획물 QT40® 가 언급된다.
- [0064] 본 발명의 특정 실시태양에 의하면, 다당류에 대한 히알루론산의 질량비는 0.1 내지 10이다.
- [0065] 본 발명의 또 다른 특정 실시태양에 의하면, 다당류에 대한 히알루론산의 질량비는 0.5 내지 5, 및 바람직하게는 0.5 내지 2이다.
- [0066] 또한 본 발명은 섬유아세포 증식 촉진을 위한 용도로 히알루론산 또는 이의 염 및 본 발명에 의한 (즉 분자량 5 내지 25 kDa) 저분자량 황산화 다당류의 조합물에 관한 것이다.
- [0067] 또한 본 발명은 화장 조성물에 관한 것으로, 노화-방지 활성 성분으로서, 히알루론산 또는 이의 염 및 분자량 5 내지 25 kDa의 황산화 다당류의 조합물을 포함하고 추가로 적어도 하나의 화장학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

- [0070] 바람직하게는, 화장학적으로 허용되는 부형제는 국소적 투여에 적합한 것이다.
- [0071] 특히 허용가능한 부형제로 인하여 양호한 안정성 및 상쾌한 질감 및 촉감이 보장된다. 이들은 또한, 예를들면, 화장품 분야에서 공지되고 통상 사용되는 제제 조제 또는 첨가제일 수 있고: 예컨대 계면활성제, 착색제, 보존제, 향료, 필름-형성제, 점증제, 기타 등일 수 있다.
- [0072] 노화-방지 조성물은 피부에 국소적 적용되는 통상의 형태, 즉 특히 크림, 유화제, 로션, 유액 (serums), 마스크, 주름 필러, 아이 라이너, 기타 등일 수 있다.
- [0073] 본 발명은 본 발명에 의한 조합물 또는 본 발명에 의한 이러한 화장 조성물의 피부 노화 징후를 처리하기 위한 화장 용도에 관한 것이다. 본 발명에 의한 조합물 또는 본 발명에 의한 화장 조성물의 화장 용도는 특히 피부 물질 회복, 피부 탄력 강화 및 선명한 주름 및 깊이 과임을 가시적으로 감소하기 위한 것이다.
- [0074] 또한 본 발명은 피부 노화 징후를 처리하는 방법에 관한 것으로 이를 필요로 하는 사람에게 유효 함량의 본 발명에 의한 조합물 또는 본 발명에 의한 화장 조성물을 투여하는 단계, 바람직하게는 국소적 투여 단계를 포함한다.
- [0075] 본 발명의 또 다른 목적은 피부의 무결성 (integrity) 및 상태를 회복하기 위하여 피부 수복을 촉진시키는 피부 과학적 (dermatological) 조성물에 관한 것으로, 피부과학적 또는 화장 활성 성분으로서 히알루론산 또는 이의 염 및 분자량 5 내지 25 kDa 황산화 다당류의 조합물을 포함하고 적어도 하나의 피부과학적으로 또는 화장학적으로 허용되는 부형제를 더욱 포함한다.
- [0076] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 조성물은 국소적 적용에 적합하다.
- [0077] 피부과학적으로 (약학적으로) 또는 화장적으로 양립가능한 부형제는 밀크, 크림, 밤 (balm), 오일, 로션, 젤, 포밍 젤, 연고, 스프레이, 기타 등 형태로 국소적 적용이 가능한 조성물 획득에 있어서 당업자에게 알려진 임의의 부형제일 수 있다.
- [0078] 바람직한 실시태양에서, 조성물은 크림 또는 연고 형태일 수 있다.
- [0079] 특정 실시태양에서, 본 발명에 의한 피부과학적 및 화장 조성물은 적어도 하나의 기타 활성 성분을 포함한다.
- [0080] 이러한 기타 활성 성분은 특히 노화-방지제, 치료제, 진정제, 소양제, 항산화제, 항-라디칼제, 항-UV제, 진피 거대분자 합성 또는 에너지 대사 자극제, 수화제, 미백제, 항균제, 항진균제, 항염증제, 또는 마취제로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0081] 특정 실시태양에 의하면, 본 발명에 의한, 바람직하게는 화장 조성물은, 레틴알레히드를 더욱 포함한다. 이러한 보충적 노화-방지 활성제는 즉시적 세포 대사 재활성제 효과를 위한 레티노산의 직접 전구체이다. 레틴알레히드는 HA 수용체, CD44 발현을 증가시키고, HA 합성을 유도한다.
- [0082] 본 발명에 의한 조성물은 히알루론산 또는 이의 염, 저분자량 황산화 다당류 및 레틴알레히드의 조합물을 포함한다. 이러한 조합물은 피부-표피 접합 (dermo-epidermal junction) 및 유두 진피에서 재구성 및 재치밀화 효과를 가진다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 실시태양에 따르면, 조성물은 엘타-토코페릴-글루코파라노시드를 포함한 토코페롤 유도체를 더욱 포함하고: 이의 강력한 항산화효과는 피부 보호 및 광택 보존 효과가 있다.
- [0084] 본 발명에 의한 조성물은 히알루론산 또는 이의 염, 저분자량 황산화 다당류 및 엘타-토코페릴-글루코파라노시드의 조합물을 포함한다.
- [0085] 또 다른 특정 실시태양에 의하면, 기타 활성 성분은 치료제, 진정제 및 이들 혼합물에서 선택된다. 이러한 활성 성분은 바람직하게는 피부과학적 조성물에서 사용될 것이다.
- [0086] 마지막으로, 본 발명의 또 다른 목적은 히알루론산 또는 이의 염 및 저분자량 황산화 다당류의 조합물 또는 본 발명에 의해 동일한 것을 포함하고 특히 피부 병소 처치 및 치료용 의약 (특히 피부과학적 의약)으로서의 피부 과학적 조성물에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명은 또한 특히 피부 병소 처치 및 치료용 의약 (특히 피부과학적 의약) 제조를 위한 히알루론산 또는 이의 염 및 분자량 5 내지 25 kDa의 황산화 다당류의 조합물 용도에 관한 것이다.
- [0088] 또한 본 발명은 피부 병소 처치 및 치료 방법에 관한 것으로, 유효 함량의 히알루론산 또는 이의 염 및 분자량

5 내지 25 kDa의 황산화 다당류의 조합물 또는 본 발명에 의해 동일한 것을 포함한 피부과학적 조성물을 이를 필요로 하는 사람에게 바람직하게는 국소적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0089] 본 발명에 의한 피부과학적 및 화장 조성물은 특히 다음과 같이 손상된 피부 케어를 위한 것이다:

[0090] - 침습적 시술/치료: 봉합 유무의 외과적 시술 (절제, 면도), 냉동요법, 레이저 절제, 중간 또는 심한 박피, 메조테라피, 소파술 후,

[0091] - 표피상 절개 또는 화상의 외상-후,

[0092] - 장기간 (완전한 피부 수복까지) 피부 수복 촉진 치료제가 필요한 표면적 (비침습적) 시술 후,

[0093] - 가벼운 외부 손상: 표피 찰과상, 일광화상 후.

[0094] 본 발명에 의한 피부 및 점막 병소 처치는 특히 외과적 시술 또는 성형 피부과학적 시술, 표피 화상, 일광 화상 후 절개, 봉합, 마멸, 소파, 찰과, 흉터 처치를 포함한다.

[0095] 본 발명은 또한 치료 및 피부 수복 개선을 위한 본 발명에 의한 화장 조성물 용도에 관한 것이다.

[0096] 본 발명은 범위에 제한되지 않고 본 발명을 예시한 하기 결과를 통해 더욱 잘 이해될 것이다.

[0097] 실시예들

[0098] 중량 평균 분자량 60 내지 120 kDa의 히알루론산 나트륨 단편 (HAF120) 및 저분자량 (5-25 kDa)의 황산화 푸칸을 가지는 조합물의 섭유아세포 증식에 대한 약리 평가

[0099] 프로토콜:

[0100] 적용 기술은 S-기 세포의 DNA에 뉴클레오티드, 5-브로모-2' -데옥시우리딘 (BrdU), 티미딘 유사체를 37° C에서 포함하는 것이다. 이러한 기술로 증식 세포 (S-기 또는 DNA 합성 기)를 특정할 수 있는 세포 주기에서 선행하는 세포를 정량화할 수 있다.

[0101] 수술 폐기물 피부에서 분리된 정상 인간 섭유아세포 (NHF)는 통상 10% 우태아혈청 (FCS)이 있는 둘베코수정이글 배지 (DMEM)에서 배양된다. 실험 조건에서, 피험 제품 희석은 3% FCS의 DMEM에서 준비된다.

[0102] 먼저 세포를 24 시간 동안 FCS 부재에서 세포 증식을 중지시킨 후 평가 대상 분자들의 존재에서 44 시간 동안 37° C에서 5% CO₂ 분위기에서 배양하였다.

[0103] 세포 증식 속도에 비례하여 BrdU 결합이 항-BrdU 항체 시스템 (Roche Applied Science)으로 평가된다. 상응하는 흡광도 (OD)를 450 nm에서 측정한다. 이러한 데이터는 따라서 세포 증식 속도에 비례한다.

[0104] 평가된 활성제들은 다음과 같다:

[0105] - 양성 대조: 10 ng/ml에서의 표피 성장 인자 (EGF)

[0106] - 상업 제품 Ascophyscient® (Algues et Mer): 10 및 100 µg/ml (각각 0.001% 및 0.01%에 상당)

[0107] - 실시예들 1에 따른 60-120 kDa 히알루론산 나트륨: 100 및 1000 µg/ml (각각 0.01 및 0.1%에 상당)

[0108] - 다음 각자의 농도들로 각각 Ascophyscient® 및 60-120 kDa 히알루론산 나트륨을 포함한 조합물:

[0109] - 10 µg/ml + 100 µg/ml,

[0110] - 10 µg/ml + 1000 µg/ml.

[0111] 결과 분석:

[0112] - OD로 표현 (BrdU 결합 및 따라서 세포 증식 속도에 비례)

[0113]

- 자극 비율로 표현:

$$\frac{\text{처치 OD}}{\text{대조 OD}} \times 100] - 100$$

[0114]

- 평균의 표준오차로 표현: SEM = 표준편차 (SD) / \sqrt{n}

[0116]

통계 분석:

[0117]

비대응표본 양방 학생 t-검정 (unpaired bilateral Student's t-test)에 의한 통계 분석을 미가공 OD 값들에 대하여 수행하였다.

[0118]

검정으로 p-값들을 얻고 이는 다양한 조건들에 대하여 얻은 결과들의 유의성을 특정할 수 있다. 유의 정도는 다음과 같이 설정된다: $p < 0.05$ (*) 유의

[0119]

$p < 0.01$ (**) 매우 유의

[0120]

$p < 0.001$ (***) 상당한 유의

[0121]

$p > 0.05$ 유의하지 않음

[0122]

결과들:

[0123]

이들 실험 조건에서,

[0124]

Ascophyscient[®] 는 섬유아세포 증식을 매우 재현성 있게 및 통계적으로 유의하게, 특히 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 유도하였다 (도 2).

[0125]

히알루론산 나트륨 단독으로는 섬유아세포 증식에 중도 효과를 가졌다 (도 2).

[0126]

이들 두 화합물의 조합물은 상승 효과적 방식으로 섬유아세포 증식을 유도하였다 (도 3 및 4).

[0127]

결론:

[0128]

이들 실험 조건에서, Ascophyscient[®] 는 섬유아세포 증식을 매우 재현성 있게 및 통계적으로 유의하게 유도하였다. Ascophyscient[®] 및 HAF120와의 조합물은 상승 효과적 (synergistic) 방식으로 섬유아세포 증식을 유도하였다.

[0129]

섬유아세포 증식을 유도함으로써, Ascophyscient[®] 및 60-120 kDa 히알루론산 나트륨 단편과의 이들 조합물은 세포 대사를 회복시키고 노화에 대응하여 피부 수복에 참여한다.

[0130]

예시적 조성물

[0131]

실시예들 1:

표 1

[0132]

명칭	비율
정제수	q.s. 100%
글리세린	6
디소듐 EDTA	0.1
페녹시에탄올	0.35
아크릴레이트/C10-30 아킬 아크릴레이트 가교고분자 (Carbopol [®] Ultrez 21)	0.4
폴리아크릴레이트-13 & 폴리이소부텐 & 폴리소르베이트 20 & 룰 (Sepiplus TM 400)	1

글리세릴 스테아레이트 & PEG-100 스테아레이트 (Simulsol TM 165)	4
세틸 알코올	1
카프릴/카프라 트리글리세리드 (Myritol [®] 318)	10
디메티콘 (DC 200)	4
디카프릴일 카르보네이트	4
본 발명에 의한 60-120 kDa 히알루론산 나트륨	0.5
Ascophyscient [®]	0.3
향료	0.1

[0133]

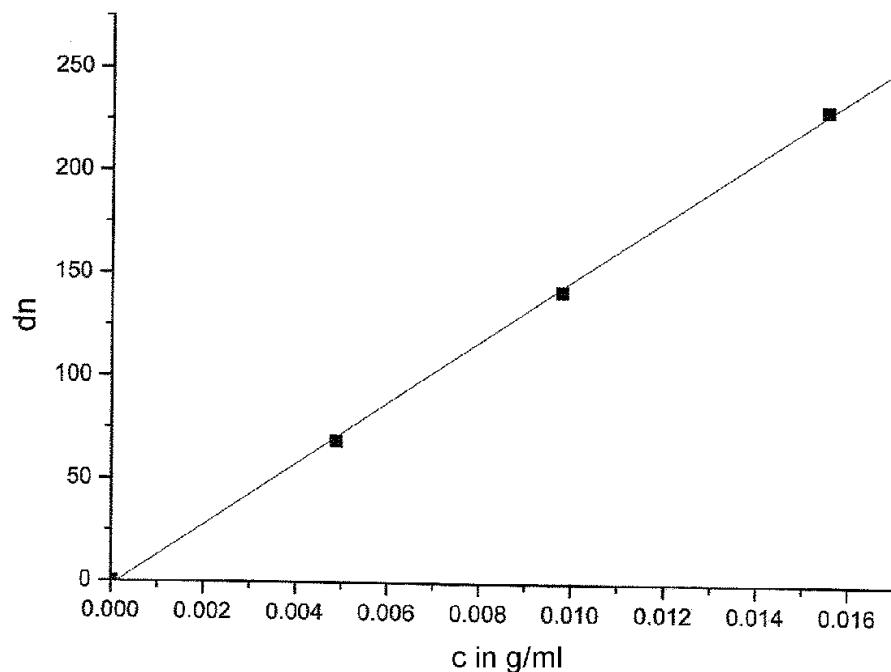
실시예들 2:**표 2**

[0134]

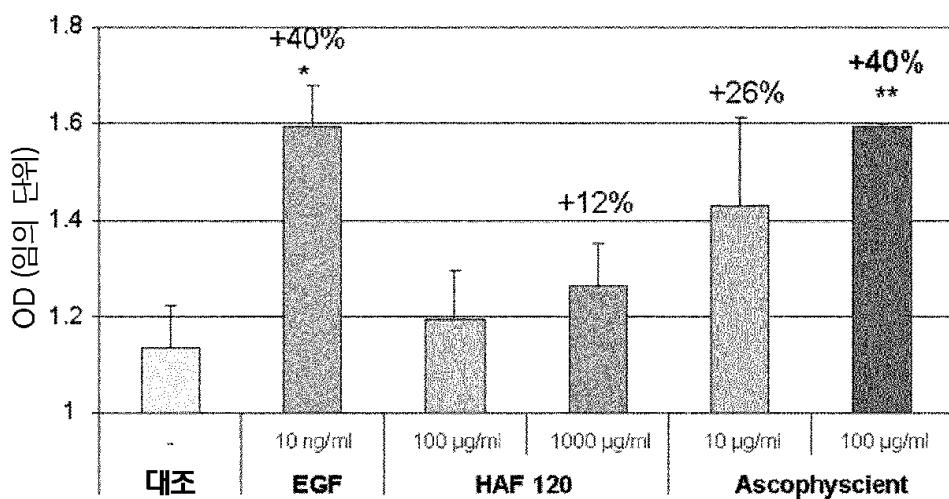
명칭	비율
정제수	q.s. 100%
글리세린	6
디소듐 EDTA	0.1
페녹시에탄올	0.35
아크릴레이트/C10-30 아킬 아크릴레이트 가교고분자 (Carbopol [®] Ultrez 21)	0.4
폴리아크릴레이트-13 & 폴리이소부텐 & 폴리소르베이트 20 & 물 (Sepiplus TM 400)	1
글리세릴 스테아레이트 & PEG-100 스테아레이트 (Simulsol TM 165)	4
세틸 알코올	1
카프릴/카프라 트리글리세리드 (Myritol [®] 318)	10
디메티콘 (DC 200)	4
이소도데칸	4
60-120 kDa 히알루론산 나트륨 본 발명에 의한	0.5
Ascophyscient [®]	0.3
레틴알레히드	0.05
향료	0.1

도면

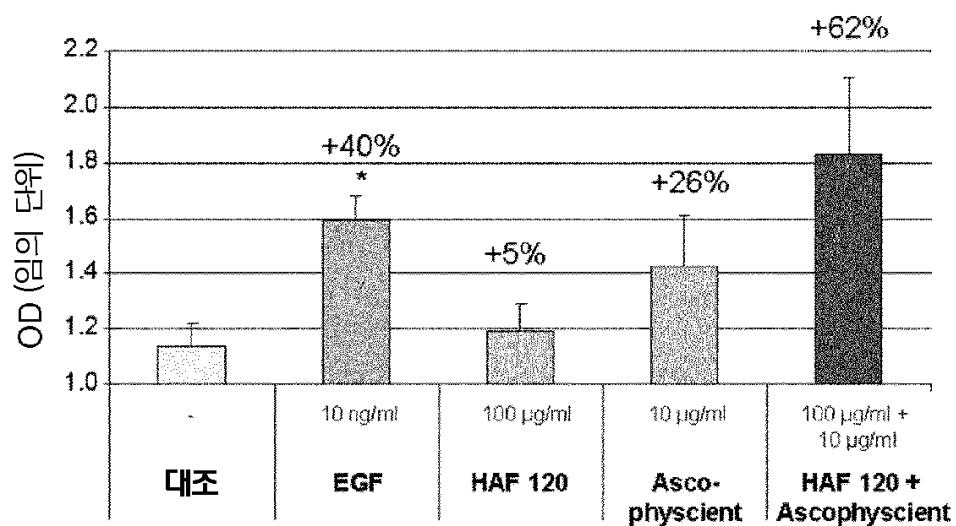
도면1



도면2



도면3



도면4

