



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0026696

(43) 공개일자 2024년02월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 7/06 (2006.01) *A23L* 33/18 (2016.01)

A61K 38/00 (2006.01) *A61K* 8/64 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01) *A61Q* 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 7/06 (2013.01)

A23L 33/18 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2022-0104868

(22) 출원일자 2022년08월22일

심사청구일자 2022년08월22일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

(72) 발명자

허윤석

인천광역시 연수구 랜드마크로 110, 109동 1904호

김은수

인천광역시 미추홀구 인하로 124, 406호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인정진

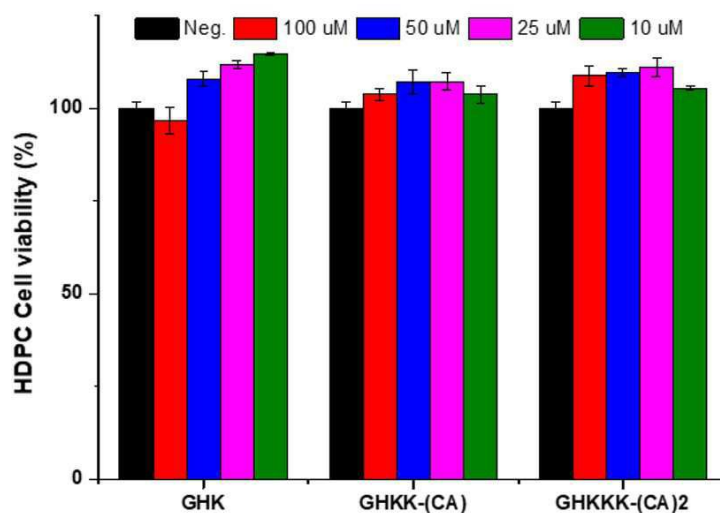
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 신규한 펩타이드 유도체 및 이를 포함하는 조성물

(57) 요약

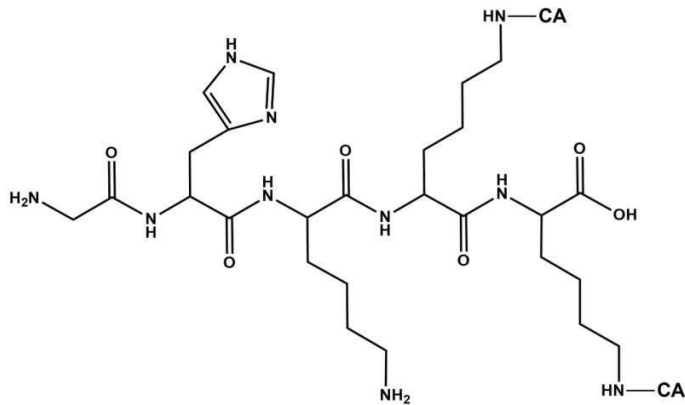
본 발명은 두피 노화 방지 및 모유두세포의 증식 효과가 우수하며, 세포독성이 없고, 안정성 및 항산화 효과가 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



우수한 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체에 관한 것이다.

[화학식 1]



(52) CPC특허분류

A61K 38/00 (2013.01)

A61K 8/64 (2013.01)

A61P 17/14 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/318 (2013.01)

(72) 발명자

김관우

경기도 김포시 중봉로 1-1, 304동 203호

김수현

서울특별시 도봉구 우이천로45길 13, 나동 201호

이후민

인천광역시 남동구 남동대로765번길 42-9, 302호

김영국

인천광역시 연수구 한진로 49, 503동 902호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425159330
과제번호	S2945836
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	기술규제해결형기술개발(R&D)
연구과제명	탈모방지 기능성 두피 세럼 화장품
기 여 율	1/1
과제수행기관명	인하대학교 산학협력단
연구기간	2020.08.01 ~ 2022.07.31

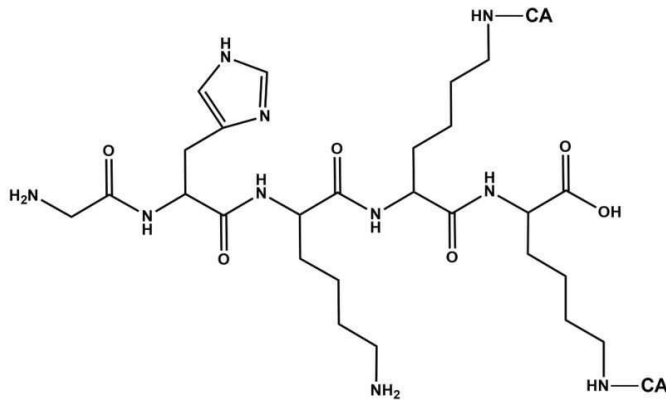
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, CA는 카페인산을 의미한다).

청구항 2

제1항의 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 탈모의 예방, 치료 또는 개선용 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 펩타이드 유도체는 상기 약학적 조성물 전체 100중량%에 대하여, 0.000001 내지 30중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 탈모의 예방, 치료 또는 개선용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항의 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 탈모의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 펩타이드 유도체는 상기 화장품 조성물 전체 100중량%에 대하여, 0.000001 내지 30중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는 화장품 조성물.

청구항 6

제1항의 펩타이드 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 탈모의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 펩타이드 유도체 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 모발은 태양광선이나 추위나 더위, 외부 충격으로부터 두상을 보호하는 일차적 역할을 담당한다. 인체의 모발은 약 10~15만개 정도로 머리에 분포하고 있으며, 모발의 수명은 서로 다른 주기를 가지지만 평균적으로 성장기(3년), 퇴행기(3주) 및 휴지기(3개월)를 거쳐 85%의 성장과 15%의 탈락이 반복적으로 이루어진다. 탈모란 정상적으로 모발이 존재해야 할 부위에 모발이 없는 상태를 말하며, 성장기의 모발 비율이 짧아지고 퇴행기 또는 휴지기의 모발이 많아져 굵고 검은 머리털에 해당하는 두피의 성모가 탈락하는 것을 의미한다.
- [0003] 현대사회가 발전할수록 호르몬의 변화에 따른 탈모뿐만 아니라 유전적요인, 스트레스, 다이어트와 영양부족, 서구화된 식습관 등의 부작용으로 탈모문제가 더욱 대두되고 있다. 탈모의 원인은 매우 다양하고 여러 가지 요인들에 의해 복합적으로 발생할 수 있으며, 아직도 그 기전에 대한 충분한 연구가 필요한 실정이다. 탈모로 인해 지각되는 부정적인 사회적 인식형성은 자신감의 상실과 대인 불안을 유발하여 심리적으로 심각한 문제를 초래하게 된다.
- [0004] 탈모의 치료방법에는 약물치료, 모낭이식수술, 민간요법 등이 있으며, 원형 탈모증의 치료를 위해서는 국소 혹은 전신 스테로이드 제제, 면역 요법 등이 이용되고 있다. 현재 가장 많이 사용되고 있는 약물은 미녹시딜(2,4-디아미노-6-피페리디노-피리미딘-3-옥사이드)와 프로페시아(Merck & Co., Inc.의 상표명, 피나스테리드)로, 미국 FDA에서 탈모치료제로 승인을 받은 약품이다. 미녹시딜은 도포한 부위의 혈관 확장으로 인한 혈액순환 증가로 영양공급을 도와 모발 성장을 유도하나, 규칙적인 사용이 필요하고 영양이 부족한 경우에는 그 효과가 떨어진다. 경구투여용인 프로페시아 역시 호르몬 작용으로 인한 탈모의 억제를 가져오지만 일부 환자들에 대해서는 성욕 감퇴, 발기 부전 등의 부작용을 나타낸다는 문제점이 보도된 바 있다. 따라서 이러한 약물 제제가 가지는 부작용을 최소화하고 탈모방지 및 모발 성장이 이루어질 수 있도록 하는 방법의 개발이 요구되고 있다.
- [0005] 이와 관련하여, 대한민국 공개특허 제10-1997-7003745호에는 모발 성장을 자극하는 펩타이드-구리 착화합물에 대하여 개시되어 있다.
- [0006] 한편, 피토케미칼(phytochemical)은 식물에서 자연적으로 만들어지는 유기화합물로 강력한 항염작용, 항암작용 및 항산화작용을 포함하는 물질이다. 카페익산(Caffeic acid)은 대표적인 알칼로이드 피토케미칼의 일종으로, 원두를 볶는 과정에서 함유된 chlorogenic acids가 분해되며 카페익산이 다량 생성된다. 최근까지의 연구결과 카페익산이 강력한 항알레르기 및 항염효과가 있음이 밝혀지고 있어, 그 의약적 및 산업적 가치가 크게 증대되고 있는 소재이다. 특히, 카페익산은 세포내의 SOD, Catalase와 같은 내인성 항산화제의 기능을 유지 및 발현 증대시키는 생리적 효과가 매우 우수하며, 피부 세포에 UVB를 조사했을 경우 염증관련 COX-2 발현을 농도 의존적으로 억제한다고 보고되고 있다. 그러나 카페익산이 우수한 항산화, 항염, 항알레르기 기능을 가지고 있음에도 안정성이 매우 낮으며 난용성으로 인해 화장품 소재 및 생활용품 소재로서 활용이 어려운 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-1997-7003745호(1997.08.09)

발명의 내용

해결하려는 과제

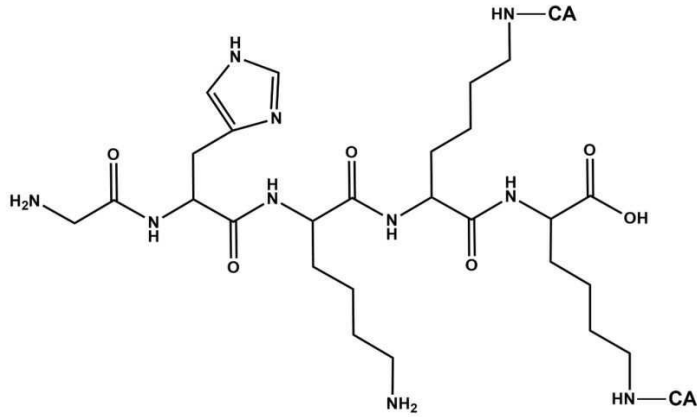
- [0008] 본 발명은 상기와 같은 문제를 해결하기 위한 것으로, 두피 노화 방지 및 모유두 세포의 성장을 촉진하면서도 카페익산의 문제인 안정성이 향상된 신규한 펩타이드 유도체를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0009] 또한, 본 발명은 상기 신규한 펩타이드 유도체를 포함함으로써 탈모의 예방, 개선 또는 치료 효과가 우수한 약학적 조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 상기 신규한 펩타이드 유도체를 포함함으로써 탈모의 예방 또는 개선 효과가 우수한 화장품 조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 상기 신규한 펩타이드 유도체를 포함함으로써 탈모의 예방 또는 개선 효과가 우수한 식품 조성

물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 신규한 펩타이드 유도체는 하기 화학식 1로 표시되는 것을 그 특징으로 한다.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, CA는 카페인산을 의미한다.)

또한, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 한다.

또한, 본 발명의 화장료 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 한다.

또한, 본 발명의 식품 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 한다.

발명의 효과

본 발명의 신규한 펩타이드 유도체는 두피 노화 방지 및 모유두 세포의 증식 효과가 우수하며, UV에 대한 세포 보호 효과가 우수한 이점이 있다. 또한, 세포독성이 없고, 물질 자체의 안정성이 우수함은 물론 피부 자극 완화 등 탈모의 예방, 개선 또는 치료 효과가 우수한 이점이 있다.

또한, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 신규한 펩타이드를 유효성분으로 포함함으로써, 전술한 바와 동일한 이점이 있다.

또한, 본 발명의 화장료 조성물은 상기 신규한 펩타이드를 유효성분으로 포함함으로써, 전술한 바와 동일한 이점이 있다.

또한, 본 발명의 식품 조성물은 상기 신규한 펩타이드를 유효성분으로 포함함으로써, 전술한 바와 동일한 이점이 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 실험예 1의 실험 결과를 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 실험예 2의 실험 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

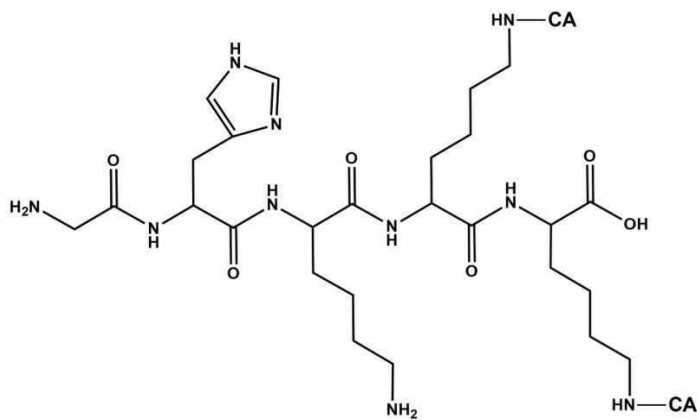
[0026] 본 발명에서 펩타이드를 명명하는 일반적인 규칙은 구체적으로 제시한 예외사항이 없는 경우 3문자 또는 1문자 아미노산 코드 적용을 기초로 한다. 즉, 아미노산 구조의 중심부를 3문자 코드(예를 들어, Als, Lys 등) 또는 1문자 코드(예를 들어, A, K 등)로 표시하며, 3문자 코드의 앞에 “D-”를 기재함으로써 D-입체형태(예를 들어, D-Ala, D-Lys 등)를 구체적으로 지시하지 않는 경우에는 L-입체형태로 가정한다.

[0028] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세히 설명한다.

[0030] 신규한 펩타이드 유도체

[0031] 본 발명의 일 양태에 따른 신규한 펩타이드 유도체는 하기 화학식 1로 표시되는 것을 그 특징으로 함으로써, 두피 노화 방지 및 모유두 세포의 증식 효과가 우수하며, 세포 독성이 없고, 안정성 및 항산화 효과가 우수하며, 피부 자극 완화와 함께 탈모의 예방, 개선 또는 치료 효과가 우수한 이점이 있다.

[0032] [화학식 1]



[0033]

[0034] (상기 화학식 1에서, CA는 카페익산을 의미한다.)

[0036] 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체는 펜타펩타이드(pentapeptide, Glycine-Histidine-Lysine-Lysine-Lysine)에 카페익산(caffeic acid)이 화학적으로 결합된 것으로, 모유두 세포의 성장 촉진 효과 및 세포 내 활성 산소종의 생성을 억제함으로써 도출되는 항산화 효과가 우수한 이점이 있을 뿐만 아니라, 물에 대한 용해도가 우수하고, 용액 상태에서의 물질 자체 안정성이 우수하여 다양한 용도로의 활용이 용이한 이점이 있다.

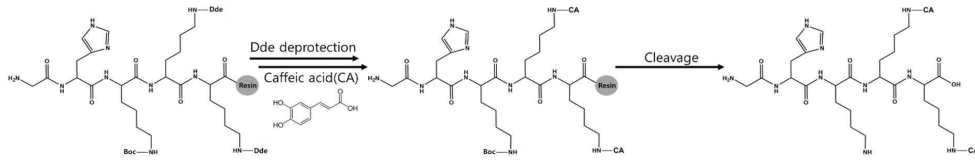
[0038] 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체를 구성하는 아미노산 잔기는 천연 또는 비-천연 아미노산 잔기 모두 가능하다.

[0040] 상기 펜타펩타이드는 통상의 펩타이드 합성방법, 예를 들어 Bruce Merrifield가 1963년도에 고안한 고체상 펩타이드 합성법(Solid-Phase Peptide Synthesis; SPPS) 등을 이용하여 제조할 수 있으며, 여기에 카페익산을 반응시킴으로써 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 이 때, 상기 카페익산은 커피원두와 같은 카페익산을 함유하는 식물체로부터 통상의 정제방법을 사용하여 수득할 수 있다.

[0042] 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드 유도체는 (a) 통상의 고체 펩타이드 합성법에 의해 NH₂-보호된 펩타이드-레진을 수득하는 단계; (b) 수득된 NH₂-보호된 펩타이드-레진을 카페익산과 반응시키는 단계; 및 (c) 레진을 제거하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있으며, 본 제조방법을 통해 이루어지는 반응은 하기 반응식 1과 같다.

[0043] [반응식 1]

[0044]



[0046] 펩타이드를 구성하는 아미노산의 잔기의 측쇄에 작용기가 존재하는 경우, 상기 (a) 단계에서 상기 작용기가 보호된 아미노산을 사용하여 펩타이드를 형성할 수 있으며, 상기 작용기에 결합된 보호기는 상기 (c) 단계에서 제거될 수 있다.

[0048] 약학적 조성물

[0049] 본 발명의 다른 양태에 따른 탈모의 예방, 치료 또는 개선용 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 함으로써, 세포 내 활성산소종 억제와 같은 항산화 효과에 따른 두피 노화 방지, 모유두 세포의 증식 효과가 우수한 이점이 있다. 또한, 세포 독성이 없고, 안정성이 우수하며, 피부 자극 완화 등 탈모의 예방, 개선 또는 치료 효과가 우수한 이점이 있다.

[0051] 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체는 이를 포함하는 약학적 조성물 전체 100중량%에 대하여, 0.000001 내지 30중량%, 바람직하게는 0.0006 내지 10중량%, 보다 바람직하게는 0.0006 내지 1중량%로 포함될 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체가 상기 범위 내로 포함되는 경우, 약학적 조성물의 부작용을 최소화하면서도, 모유두 세포의 증식효과 및 항산화 효과 등을 극대화함으로써, 탈모의 예방, 개선 또는 치료 효과를 보다 향상시킬 수 있는 이점이 있다.

[0053] 상기 약학적 조성물은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 담체, 부형제, 희석제, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 더 포함할 수 있으며, 이들은 상기 약학적 조성물을 체 내 전달하는데 적합한 것이라면 본 발명에서 그 종류를 특별히 한정하지는 않으나, 일 예를 들면, 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨, 탈크 등을 들 수 있다.

[0055] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 개체에 투여될 수 있다.

[0056] 이 때, 상기 “개체”라 함은 인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미할 수 있으며, 바람직하게는 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.

[0057] 상기 “투여”라 함은 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 경구 투여 또는 비경구 투여를 들 수 있다. 이와 같이 상기 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 상기 비경구 투여의 일 예를 들면, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0058] 상기 “약학적으로 유효한 양”이라 함은 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량의 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강 상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 다양한 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 동물실험을 통해 결정된 유효량으로부터 인간에 사용되는

양을 추정하는 것 또한 가능하다.

[0059] 이와 같이, 상기 약학적 조성물의 일일 투여량은 당업자에 의해 다양하게 적용될 수 있는 것으로, 본 발명에서 이를 특별히 한정하는 것은 아니나, 일 예를 들면, 0.0001 내지 100mg/kg일 수 있고, 바람직하게는 5 내지 25mg/kg일 수 있다.

[0060] 또한, 상기 투여는 하루에 일 회 내지 수 회에 나누어 투여될 수 있다.

[0062] 상기 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 경구형, 외용제, 좌제, 멸균 주사용액 및 분무제로 이루어진 군 으로부터 선택되는 하나 이상의 제형일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 바람직하게는 외용제일 수 있다.

[0063] 상기 외용제는 일 예를 들면, 연고제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 크림제, 산제, 현탁제, 겔제 또는 젤 형태의 피부 외용제 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고 피부 외부에서 도포되는 모든 형태를 특별한 제한 없이 의미할 수 있다.

[0065] 화장료 조성물

[0066] 본 발명의 다른 양태에 따른 탈모의 예방 또는 개선용 화장료 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 함으로써, 세포 내 활성산소종 억제와 같은 항산화 효과에 따른 두피 노화 방지, 모유두 세포의 증식 효과가 우수한 이점이 있다. 또한, 세포 독성이 없고, 안정성이 우수하며, 피부 자극 완화 등 탈모의 예방 또는 개선 효과가 우수한 이점이 있다.

[0068] 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체는 이를 포함하는 화장료 조성물 전체 100중량%에 대하여, 0.000001 내지 30중량%로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 0.0006 내지 10중량 %, 보다 바람직하게는 0.005 내지 2중량%로 포함될 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체가 상기 범위 내로 포함되는 경우, 화장료 부작용을 최소화하면서도, 모유두 세포의 증식효과 및 항산화 효과 등을 극대화함으로써, 탈모의 예방 또는 개선 효과를 보다 향상시킬 수 있는 이점이 있다.

[0070] 상기 화장료 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체 외에 당 업계에서 통상적으로 사용되는 화장료 조성물의 기능성 첨가물이 더 포함될 수 있으며, 일 예를 들면, 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩타이드, 고분자 다당, 스펅고 지질, 해조 엑기스, 유지 성분, 보습제, 에멀리엔트제, 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 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0072] 상기 화장료 조성물의 제형은 본 발명에서 특별히 한정하지는 않으며, 용액, 유탁액, 겔, 고체 또는 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 페이스트, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜), 비이온형의 소낭 분산제의 형태, 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱, 포말(foam)의 형태 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태일 수 있다.

[0073] 이와 같은 제형이 적용된 상기 화장료 조성물은 스킨, 로션, 크림(영양크림, 마사지 크림, 아이크림, 클렌징 크림, 바디크림 등), 에센스, 바디 오일, 팩, 파운데이션, 색조화장품, 선크림, 투웨이케이이크, 페이스파우더, 콤팩트, 메이크업베이스, 스킨커버, 아이섀도우, 립스틱, 립글로스, 립픽스, 아이브로우 펜슬, 화장수(유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수 등) 등의 화장품 및 샴푸, 비누, 클렌징 폼, 클렌징 워터 등의 세정제의 다양한 제품으로 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0075] 상기 화장료 조성물은 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제, 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장

료 조성물에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 통상적으로 사용되는 보조제 또는 담체를 함유할 수 있다.

[0076] 구체적으로, 상기 화장료 조성물의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등을 더 포함할 수 있다.

[0077] 상기 화장료 조성물의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더를 더 포함할 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르 등의 추진제를 더 포함할 수도 있다.

[0078] 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우, 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 더 포함될 수 있는데, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르 등이 더 포함될 수 있다.

[0079] 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 현탁액인 경우, 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 더 포함될 수 있다.

[0080] 본 발명의 화장료 조성물이 계면활성제를 포함하는 세정제인 경우, 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 등을 더 포함할 수 있다.

[0082] 식품 조성물

[0083] 본 발명의 다른 양태에 따른 탈모의 예방 또는 개선용 식품 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 펩타이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 것을 그 특징으로 함으로써, 세포 내 활성산소종 억제와 같은 항산화 효과에 따른 두피 노화 방지, 모유두 세포의 증식 효과가 우수한 이점이 있다. 또한, 세포 독성이 없고, 안정성이 우수하며, 피부 자극 완화 등 탈모의 예방 또는 개선 효과가 우수한 이점이 있다.

[0085] 본 발명에서, “식품”이라 함은 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 식품, 식품 첨가제, 기능성 식품, 건강기능식품 및 음료를 모두 포함한다. 상기 “기능성 식품”은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 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. 상기 “건강기능식품”은 건강보조의 목적으로 특정성분을 원료로 하거나 식품 원료에 들어있는 특정성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 제조, 가공한 식품을 말하며, 상기 성분에 의해 생체방어, 생체리듬의 조절, 질병의 방지와 회복 등 생체조절기능을 생체에 대하여 충분히 발휘할 수 있도록 설계되고 가공된 식품을 의미하는 것으로서, 상기 건강식품용 조성물은 질병의 예방 및 질병의 회복 등과 관련된 기능을 수행할 수 있다.

[0087] 상기 식품 조성물이 사용될 수 있는 식품의 종류는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 상기 식품 조성물은 당업자의 선택에 따라 식품에 함유될 수 있는 적절한 기타 보조 성분과 공지의 첨가제가 포함될 수 있다.

[0088] 상기 보조 성분은 일 예로서, 육류, 소세지, 빵, 초콜렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 나농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료, 비타민 복합제 등을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0090] 또한, 상기 식품 조성물이 적용될 수 있는 식품의 종류에는 예컨대, 특수영양식품(예: 노인 영양식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 묵류, 면류(예: 라면류, 국수류 등), 건강보조식품, 조미식품(예: 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예: 스낵류), 유가공품(예: 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(예: 각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예: 과일, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예: 라면스프 등) 등 모든 식품을 특별한 제한 없이 포함할 수 있다.
- [0092] 상기 건강기능식품이 음료의 형태로 사용되는 경우에는 통상의 음료와 같이 여러 가지 감미제, 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 외에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등이 더 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 더 함유할 수도 있으나, 이 역시 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0094] 상기 식품 조성물의 섭취량은 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 섭취자의 건강 상태, 체중, 증상의 정도, 식품 형태, 섭취 기간 등을 고려하여 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.
- [0096] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당 업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다. 이하의 실시예 및 비교예에서 함량을 나타내는 "%" 및 "부"는 특별히 언급하지 않는 한 중량 기준이다.
- [0098] 실시예: 디카페오일-펜타펩타이드(Dicaffeoly-Glycine-Histidine-Lysine-Lysine-Lysine, GHKKK-(CA)₂) 유도체의 제조
- [0099] 실시예 1-1. GHKKK-레진의 합성
- [0100] 글라이신-히스티딘-라이신-라이신-라이신의 서열로 이루어진 펜타펩타이드는 9-플루오레닐메톡시카르보닐(9-fluorenylmethoxycarbonyl: Fmoc)을 아미노산의 보호기로 사용하여 통상의 고체상 펩타이드 합성법(solid phase peptide synthesis: SPPS) (Wang C. Chan, Perter D. White, 'Fmoc solid phase peptide synthesis', Oxford 참고)을 이용하여 합성하였다. 이때 C-terminal에 가까운 두 개의 라이신(lysine)은 그 작용기가 1-다이메틸-(4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥시리딘)에틸(1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl: Dde)로 보호되어 있으며, N-terminal에 가까운 한 개의 라이신은 그 작용기가 t-부톡시카르보닐 (tert-butoxycarbonyl: Boc)로 보호된 상태의 아미노산을 사용하여 GHK(Boc)K(Dde)K(Dde)(글라이신-히스티딘-라이신-라이신-라이신)-레진을 제조하였다.
- [0102] 실시예 1-2. GHKKK-(CA)₂의 합성
- [0103] 상기 1-1에서 합성된 펩타이드 GHK(Boc)K(Dde)K(Dde)(글라이신-히스티딘-라이신-라이신-라이신)-레진에 2% 하이드라진(DMF 용액을 가하여, 작용기인 아미노기에 결합된 Dde를 제거한 뒤, N,N-디메틸포름아미드(N,N-Dimethylformamide: DMF) 및 디클로로메탄(dichloromethane: DCM)으로 세척하였다. 그 후, 카페익산(caffeic acid) (Lancaster사) 5당량, N-히드록시벤조트리아졸(N-hydroxybenzotriazole: HOBt) 및 N,N'-디시클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide: DCC)를 활성화제로 사용하여 실온에서 하룻밤 동안 커플링 반응시켰다. 반응이 종료된 후 DMF 및 DCM으로 수회 세척한 다음 건조시켰다. 건조된 디카페오일-펜타펩타이드(GHKKK)-레진을 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 티오아니솔(thioanisole) 및 물을 95:2.5:2.5 (v/v)로 혼합한 용액으로 실온에서 2 내지 3시간 동안 반응시켜, 펩타이드를 구성하는 아미노산 잔기의 측쇄에 존재하는 작용기의 보호기인 t-부톡시카르보닐(Boc)기를 제거하고, 레진으로부터 디카페오일-헥사펩타이드(GHKKK-(CA)₂)를 분리한 다음, 차가운 디에틸에테르로 침전시켰다. 침전시켜 수득한 카페오일-헥사펩타이드를 0.1% 트

리플루오로아세트산이 포함된 물과 아세토니트릴을 용매로한 역상 고성능액체크로마토그래피(reverse phase high performance liquid chromatography; column: Gemini, C18 110A 250 × 21.2mm)를 이용하여 정제하였다. 정제된 GHKKK-(CA)₂의 수율은 49%였다.

[0105] **비교예 1: 트리펩타이드(Glycine-Histidine-Lysine, GHK)의 제조**

[0106] **비교예 1-1. GHK-레진의 합성**

[0107] 상기 실시예 1-1에 기재된 방법에 따라 GHK(글라이신-히스티딘-라이신)-레진을 합성하였다.

[0108] 이때 라이신은 그 작용기가 t-부톡시카르보닐(Boc)기로 보호되어 있는 아미노산을 사용하였다.

[0110] **비교예 1-2. GHK의 합성**

[0111] 상기 비교예 1-1에서 합성된 펩타이드(글라이실-히스티딜-라이신)-레진에 20% 피페리딘/DMF 용액을 가하여 아미노기에 결합된 Fmoc를 제거하고, DMF 및 DCM으로 수회 세척한 다음 건조하였다. 건조된 트리펩타이드(GHK)-레진을 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 티오아니솔(thioanisole), 물을 95:5:5:2.5 (v/v)로 혼합한 용액으로 실온에서 2 내지 3시간 동안 반응시켜, 펩타이드를 구성하는 아미노산 잔기의 측쇄에 존재하는 작용기의 보호기인 t-부톡시카르보닐(Boc)기를 제거한 뒤, 레진으로부터 트리펩타이드(GHK)를 분리시킨 다음, 차가운 디에틸에테르로 상기 펩타이드를 침전시켰다. 수득한 GHK를 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물과 아세토니트릴을 용매로 역상 고성능액체크로마토그래피(reverse phase high performance liquid chromatography; column: Gemini, C18 110A 250 × 21.2mm)하여 정제하였다. 정제된 GHK의 수율은 92%로 나타났다.

[0113] **비교예 2: 카페오일-테트라펩타이드(Caffeoly-Glycine-Histidine-Lysine-Lysine, GHKK-CA) 유도체의 제조**

[0114] **2-1. GHKK-레진의 합성**

[0115] 상기 실시예 1-1에 기재된 방법에 따라 펩타이드 GHK(Boc)K(Dde)(글라이신-히스티딘-라이신-라이신)-레진을 합성하였다.

[0117] **2-2. GHKK-CA의 합성**

[0118] 상기 2-1에서 합성된 GHKK(글라이신-히스티딘-라이신-라이신)-레진에 2% 하이드라진/DMF 용액을 가하여, 작용기인 아미노기에 결합된 Dde를 제거한 뒤, N,N-디메틸포름아미드(N,N-Dimethylformamide: DMF) 및 디클로로메탄(dichloromethane: DCM)으로 세척하였다. 그 후, 카페익산(caffeic acid) (Lancaster사) 5당량, N-히드록시벤조트리아졸(N-hydroxybenzotriazole: HOBt) 및 N,N'-디시클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide: DCC)를 활성화제로 사용하여 실온에서 하룻밤 동안 커플링 반응시켰다. 반응이 종료된 후 DMF 및 DCM으로 수회 세척한 다음 건조시켰다. 건조된 테트라펩타이드(GHKK)-레진을 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 티오아니솔(thioanisole) 및 물을 95:2.5:2.5 (v/v)로 혼합한 용액으로 실온에서 2 내지 3시간 동안 반응시켜, 펩타이드를 구성하는 아미노산 잔기의 측쇄에 존재하는 작용기의 보호기인 t-부톡시카르보닐(Boc)기를 제거하고, 레진으로부터 테트라펩타이드(GHKK-CA)를 분리한 다음, 차가운 디에틸에테르로 침전시켰다. 침전시켜 수득한 테트라펩타이드(GHKK-CA)를 0.1% 트리플루오로아세트산이 포함된 물과 아세토니트릴을 용매로한 역상 고성능액체크로마토그래피(reverse phase high performance liquid chromatography; column: Gemini, C18 110A 250 × 21.2mm)를 이용하여 정제하였다. 정제된 GHKK-CA의 수율은 52%였다.

[0120] **실험예 1: 세포독성 및 모유두세포 증식 확인**

[0121] 상기 실시예 및 비교예들의 세포독성 및 모유두세포 증식 효과를 확인하기 위하여, 인간모유두세포(Human Hair Dermal Papilla Cell: HHDPC)를 1×10^5 cells/ml로 24웰-플레이트에 분주하였다. 배지는 우태아혈청(fetal bovine serum: FBS) 10%와 Mesenchymal Stem Cell Growth Supplement를 함유한 MSCM(Mesenchymal Stem Cell Media, Sciencell, USA)을 사용하였다. 세포를 24시간 동안 배양하여 배양용기 표면적의 25 내지 30%만큼 배양

되면, MSCM 배지에 상기 실시예 1(GHKKK-(CA)₂) 및 비교예 2(GHKK-CA)에서 각각 제조된 펩타이드 유도체, 비교예 1에서 제조한 펩타이드(GHK)를 각각 10, 25, 50 및 100μM로 첨가한 배지로 교체하여 24시간 더 배양하였다. 배양 후 각 웰의 배지를 Cell Counting Kit-8(CCK8, Dojindo Co. Ltd, KOREA) 용액을 1/10로 희석한 MSCM 배지로 교체하여 1시간 동안 추가로 배양하였다. 그 후, 100μl씩 96웰-플레이트로 450nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포증식효과(세포독성정도)는 단순 MSCM 배지를 사용한 대조군의 흡광도를 기준으로 한 하기 수학적 1을 이용해 백분율로 산출하였고, 그 결과를 도 1에 개시하였다.

[수학적 1]

$$\text{세포증식효과(\%)} = \frac{\text{실험군흡광도} - \text{대조군흡광도}}{\text{대조군흡광도}} \times 100$$

도 1에 나타난 바와 같이, 세포성장 최적조건에서의 세포증식을 100%로 하였을 때, 상기 실시예, 비교예 1 및 비교예 2 각각에서 제조된 펩타이드 및 펩타이드 유도체들은 실시된 모든 농도에서 세포에 대한 독성이 거의 없음을 확인할 수 있었으며, 이를 통해 안전한 물질임을 알 수 있었다.

또한, 50μM 이상의 농도에서 배지를 사용한 대조군(Neg.)에 비해 상기 실시예, 비교예 1 및 비교예 2 각각에서 제조된 펩타이드 및 펩타이드 유도체들의 경우 모유두세포의 증식이 100% 이상으로 증가함을 확인하였으며, 이를 통해 탈모 억제 및 모발 증식 효과가 있음을 확인하였다.

실험예 2: 항산화 효과 확인

상기 실시예 및 비교예들에서 제조된 펩타이드 및 펩타이드 유도체들의 자유라디칼 소거효과를 확인하기 위해, 통상의 DPPH법을 이용하여 실험을 진행하였으며, 양성 대조군으로는 대표적인 항산화제인 비타민 C (Ascorbic acid, Sigma 사)를 사용하였다. 구체적으로, 정제수에 아스코르빅산 (Ascorbic acid), 카페익산(Caffeic acid, CA), 비교예 1(GHK), 비교예 2(GHKK-CA), 및 비교예 3(GHKKK-(CA)₂)를 각각 녹이고, 이를 에탄올에 녹여 각각의 최종농도가 1, 10, 50 및 100μM이 되도록 하였다. 각 농도별 용액 0.1mL에 0.3mM DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl: DPPH, Sigma D9132-1G, USA)/Ethanol 용액 0.1mL를 첨가한 뒤에 각각에서 생성된 자유라디칼의 양이 어느 정도 감소하는지를 확인하기 위하여, 암실에서 30분간 보관한 다음, 517nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 항산화능(자유라디칼 소거효과)의 정도는 순수한 에탄올을 사용한 대조군의 흡광도를 기준으로 하기의 계산식 2를 통해 백분율로 산출하였으며, 그 결과를 도 2에 개시하였다.

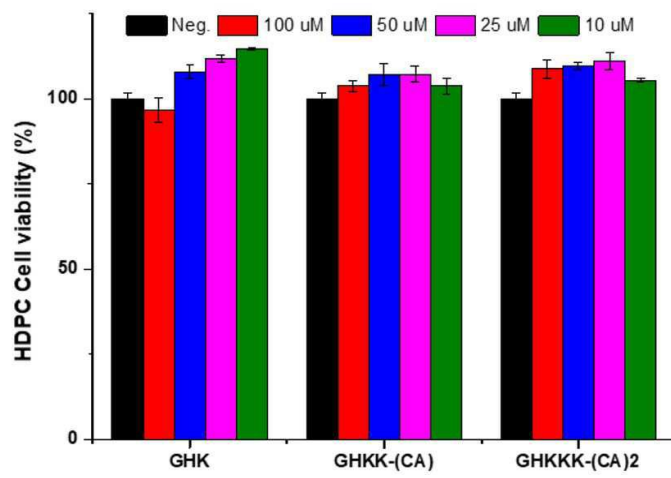
[수학적 2]

$$\text{자유라디칼소거효과(\%)} = 100 - \left(\frac{\text{실험군흡광도}}{\text{대조군흡광도}} \times 100 \right)$$

도 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본원발명의 특징적인 구성인 실시예 1에서 제조한 펩타이드 유도체(GHKKK-(CA)₂)의 경우, 동일농도에서의 비교예 1(GHK) 및 비교예 2(GHKK-CA)의 펩타이드 및 펩타이드 유도체 보다 현저히 우수한 항산화 효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

