(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0099570
(43) 공개일자 2008년11월13일

(51) Int. Cl.
A61K 36/232 (2006.01) *A61K 36/804* (2006.01)
A61K 36/236 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0045284
(22) 출원일자 2007년05월10일
심사청구일자 2007년05월10일

(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 서석동 375, 조선대학교 산학기획팀
(72) 발명자
강건욱
광주 동구 소태동 모아미래도 APT 102동 303호
최후균
광주광역시 동구 학동 768 평화맨션아파트 3-1408
김상찬
대구광역시 수성구 상동 178-1 청구중동아파트 A-205
(74) 대리인
신동인

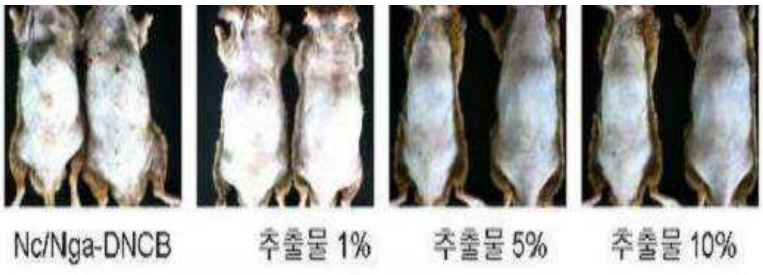
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의예방 및 치료용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 상세하게는 본 발명의 복합 생약 추출물은 자발적 아토피성 피부염 유발 모델인 NC/Nga 마우스에 적용 시, 아토피 피부염 억제 및 피부 세포주에서의 TARC mRNA 생성을 차단하는 효과를 확인함으로써, 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부 외용 약학조성물 및 화장료 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

대 표 도 - 도2



특허청구의 범위

청구항 1

당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부외용 약학조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 정제수를 포함한 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합 용매, 헥산, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 초산에칠, 글리세린으로 구성된 그룹으로부터 선택된 용매에 가용한 추출물인 피부 외용 약학 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 복합 생약의 건조 배합 중량비는 당귀 15~50 : 목단피 15~50 : 생지황 15~50 : 감초 5~30 : 금은화 5~30 : 방풍 5~30 : 부평초 5~30 : 연교 5~30 : 적작약 5~30 : 천궁 5~30 : 형개 5~30 : 백강잠 5~30 : 박하 2~10 : 서우각 2~10 : 황금 2~10 의 중량비인 피부외용 약학 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 피부염 질환은 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 피부 소양증, 주부습진, 홍피증 또는 건선인 피부 외용 약학 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형인 피부 외용 약학조성물.

청구항 6

당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 개선용 화장료 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 조성물은 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스쳐로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스쳐크림, 핸드크림, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션 및 바디클린저의 제형으로 구성된 그룹에서 선택된 제형임을 특징으로 하는 화장료 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<8> 본 발명은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

<9> 인체의 피부는 물리적, 화학적으로 외계로부터 신체를 보호하는 동시에 전신의 대사에 필요한 생화학적 기능을 영위하는 생명유지에 필수 불가결한 기관이다. 사람의 피부 (머리털, 손, 발톱 등을 포함)에 나타나는 모든 이상 소견을 피부질환, 즉 피부병이라 한다. 피부는 신체의 표면을 덮고 있으므로 외계로부터 자극이나 여러 병원체에 직접 접촉될 기회가 많고, 체내로부터 영향을 강하게 받는다. 더욱이 피부의 근소한 변화도 눈으로 보고 손으로 만질 수 있으며, 병변부의 일부를 채취하여 병리조직학적으로 검사하거나, 미생물의 검색 등의 검

사를 하기 쉽고, 개개의 질병의 진단을 명확하게 하는 것이 용이하므로, 그 종류는 다른 장기에 비하여 상당한 수에 이르며, 병명도 복잡 다양하다.

<10> 비교적 흔한 피부질환으로는 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 두드러기, 무좀, 완선, 건선, 단순포진/대상포진, 피부 건조증, 주부습진, 여드름 등이 있다. 이 중 아토피성 피부염은 심한 소양감(搔痒感)을 가지는 재발성의 만성 피부염으로 그 원인이 현재까지 명확하게 규명되지 않았으나, 세계 전 인구의 10 내지 20%가 이 피부염으로 고통받는 것으로 추정되고 있다.

<11> 또한, 환경 오염 등에 의한 공기 매개성 알러지 (allergy) 원인 물질 (allergen)의 증가와 건조성 피부를 형성시키는 조건의 증가 등으로 인하여 최근 수십 년 동안 아토피성 피부염에 대한 유병율이 계속 상승하고 있다.

<12> 아토피 (Atopy)란 “부적당한(out of place)” 또는 그리이스어로 “특이한(strange)”이란 의미를 내포하고 있다. 아토피 피부염은 홍반(erythema), 부종, 심한 소양증과 건조증, 침출과 부스럼 딱지를 특징으로 하고 급성기에는 표피내에 수포를 형성하며 만성기에는 피부의 비후가 생기는 피부염증징환의 일종으로, 아토피성 체질을 주로 하여 발생하는 특유의 임상특징과 만성적인 특징을 지니는 피부염으로 알러지성 습진, 소아태열, 범발성 신경피부염 등으로 불리기도 한다.

<13> 우리나라 0-4세 유아 100명당 18명이 아토피를 앓고 있으며, 전체 아토피 환자 중에서 0-9세 환자의 비율을 보면 63.6%에 달하고 있다. 이는 아토피와 같은 만성 염증성 질환이 소아들에 심각하게 발생하고 있음을 시사한다 (국민건강보험공단 심사평가원, 통계청; 2000-2003년 자료). 최근 수십 년간 선진국에서는 아토피질환의 이환율이 상당히 증가하는 추세에 있으며, 우리나라에서도 최근 알레르기 질환의 급증과 함께 아토피 피부염 환자가 증가하고 있다. 대한 소아알레르기 및 호흡기학회에서 2000년도에 전국의 초등학생과 중학생 43,045명을 대상으로 설문조사한 결과에 따르면, 초등학생의 24.9%, 중학생의 12.8%가 아토피피부염을 진단 받은 것으로 나타날 정도로 그 국민 건강에 미치는 위해성은 심각하다고 할 수 있다. 아토피성 피부염 환자는 2003년에 전국적으로 115만명이 발병하였고, 이는 전국민 중 2.4%에 해당하는 수치이며, 아토피 치료를 위해서 들어간 돈이 의료보험 산출액만으로도 292억원에 이를 정도로 사회적 비용도 큰 질환이다. 더불어 한방치료비용과 민간요법등의 비용 등을 합산시에는 그 사회적 비용이 600억원을 상회할 것으로 예상되는 등 국민경제에 미치는 심각성도 큰 실정이다.

<14> 양방에서의 아토피성 피부염 또는 비염의 약물치료로는 스테로이드, 항히스타민제, 항생제등을 사용한다. 그러나 이들 제제의 경우 일시적 치료효능은 보이나 곧 재발한다는 단점을 갖고 있으며, 부신피질호르몬인 스테로이드제의 경우 강력한 소염작용과 면역억제작용으로 효과가 우수하지만 그 부작용이 심각하다. 이런 이유로 소아성 만성 염증질환에 대한 한방치료요법의 유용성은 큰 관심을 얻고 있다. 한방치료의 장점으로는 1)인체 투여시의 약효평가가 임상적으로 이미 확립되어 있으며, 2) 복방을 활용한 독성감소 및 효능극대화의 방법과 이론적 개념이 임상적으로 축적되어 있으며, 3) 양방의 치료가 어렵다고 알려진 만성 및 난치성 질환에 유효한 효능을 갖는 다는 사실을 들 수가 있다. 따라서 한방을 이용하여 소아성 아토피성 피부염을 치료하려는 시도가 빈번하며 치료효과 또한 몇몇 한약재의 경우, 임상적으로는 우수한 것으로 알려져 있다.

<15> 참당귀(*Angelica gigas* Nakai)는 산야, 계곡의 습지에 나며 전국에 분포한다. 거풍, 화혈, 보혈, 구어혈, 조경, 진정의 효능이 있으며, 신체허약, 두통, 현운, 월경불순, 복통, 질타손상, 장조변비를 치료하며, 뿌리에는 데쿠신, 데쿠시놀, 노다케네틴, 움벨리페론, 노다케닌, 베타-시토세롤 등의 성분이 알려져 있다.(정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림당, pp 411, 1989;류경수 외, 참당귀근의 쿠마린 성분에 관한 연구, 11:33-35, 1967).

<16> 목단피(Moutan Cortex Radicis)는 모란(*Paeonia suffruticosa*)의 뿌리껍질로 뿌리에는 파에오놀(paeonol), 파에오노사이드(paeonoside), 파에오노라이드(paeonolide), 파에오니플로린(paeoniflorin)이 함유되어 있다. (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림당, pp.526, 1989)

<17> 생지황(Rehmannia glutinosa Libschitz var. purpurea Makino)은 현삼과에 속하는 다년생 초본식물의 신선한 뿌리를 약재로 쓰는데, 이것을 지황이라고 한다. 신선한 근경을 생지황 또는 선지황, 말린 것을 건지황, 생지황을 황주(黃酒)에 넣고 찌고 햇볕에 말린 것을 9번 거듭한 것을 숙지황이라고도 한다.

<18> 감초(甘草, *Glycyrrhizae radix*)는 많은 복합 처방에 빈번히 응용되는 일반적으로 안전한 한약제이다 (Kamei, J., et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 469, pp159-163, 2003). 다년생 초본으로 근경(根莖)은 원주상(圓柱狀)인데 주근(主根)은 매우 길고 거칠고 크며, 외피(外皮)는 적갈색에서 암갈색이다. 뿌리는 단맛이 나서 감미료, 한약재로 사용하여, 중국 동북부와 시베리아, 몽골 등지에 분포한다. 감초의 근(根)과 근경(根莖)에는 트

리테르펜(triterpene) 계(系) 사포닌(saponin), 글리시르히진(glycyrrhizin)이 함유되어 있는데, 이것은 글리시르히진산의 2-글루쿠론(glucuron)산 배당체로 감초의 감미성분이다. 이 배당체에는 혈액작용은 없으나 글리시르헤틴(glycyrrhetin)산에는 있다. 감초(根)의 가수분해 성분 중에는 우랄렌(uralen)산이 추출되어 이것이 18α-글리시르헤틴 산이라는 것이 증명되었다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, pp684-687, 1988).

<19> 금은화(金銀花)는 인동덩굴(Lonicera japonica THUNB.)의 꽃봉오리로, 꽃에는 루테올린, 이노시톨이 약 1%가 함유되어 있으며, 이외에 사포닌, 탄닌을 함유하고 있다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, pp939-940, 1988).

<20> 방풍 (防風, *Glehnia littoralis*)은 갯기름나물의 뿌리이다. 맛은 시고 달며 성질은 따뜻하다. 방풍에는 정유성분으로서 옥타놀(octanal), 노난올(nonanal), 쿠파렌(cuparene) 및 β-오데스몰(eudesmol) 등이 함유되어있다. 또한 쿠마린 및 크로멘 계열의 화합물로서 스코폴레틴 (scopoletin), 소라렌 (psoralen), 임페라토린 (imperatorin) 등이 함유되어있다. 항염증 및 진통작용을 가지고 있다고 알려져 있다(정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, p428, 1998).

<21> 부평초 (*Spirodela polyrrhiza* (L.) SCHLEID.)에는 초산칼륨 및 염화칼륨, 옥소(沃素), 취소(臭素) 등의 물질이 함유되어 있다. 이들 다당류는 d-apiose의 풍부한 원천이다. 그 밖에 수지(樹脂), 납질(蠟質), 스테롤(sterol) 류, 엽록소, 당단백질(糖蛋白質), 점토질, 탄닌 등이 들어 있다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, p277, 1998)

<22> 연교 (*Forsythia koreana* Nakai)는 개나리의 열매로, 과실에는 포르시톨(forsythol), 스테롤(sterol) 화합물, 사포닌(sapinin)(無溶血性(무용혈성)), 플라보놀(flavonol) 배당체류(配糖體類), 메테레시노시드(matairesinoside) 등이 함유되어 있고 과피에는 오레아놀린산(oleanolic acid)가 함유되어 있다. 靑連翹(청연교)에는 사포닌(saponin) 4.89%, 알카로이드(alkaloid) 0.2%가 함유되어 있고 필리게닌(phylligenin), 피노레시놀(pinoresinol), 바이세폭시리그난(bisepoxylignan) 등이 함유되어 있다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, p974-975, 1998).

<23> 적작약 (*Paeonia lactiflora* PALL)의 뿌리에는 파에오니플로린(paeoniflorin), 파에오놀(paeonol), 파에오닌(paeonin), 정유, 지방유, 수지, 탄닌, 당, 전분, 점액질, β-시토스테롤, 트라이데르페노이드를 함유한다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, p523, 1998).

<24> 천궁 (*Cnidium officinale* MAKINO)의 성분으로는 크리딜리드(cnidilide), 릉구스티라이드(ligustilide), 네오크니딜리드(neocnidilide), 부틸프탈리드(butylphthalide), 세다노인산(sedanonic acid)등이 알려져 있다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, p418, 1998).

<25> 형개 (荊芥, *Schizonepeta tenuifolia* var. *japonica* KITAGAWA)는 꿀풀과(*Labiatae*)에 속하는 일년생 초본의 전초를 햇볕에 말려서 사용한다. 그 성분으로는 정유 1.8%를 함유되어 있으며, 정유 중에는 d-멘톤(d-menthone), dl-멘톤(dl-menthone)과 소량의 d-리모넨(d-limonene)을 포함하고 있다. 해표(解表), 거풍(祛風), 이혈(理血)의 효능이 있다(정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, pp863-4, 1998).

<26> 백강잠은 누에(*Bombyx mori* L.)가 토사하기 전에 백강잠균(*Beauveria bassiana* V_{UILL})의 감염에 의해 강직사한 것으로 회분 6.34%, 단백질 67.44%, 지방 4.38%, 수분 11.31%를 함유한다. 강직성 풍병을 치료하고, 풍열을 제거하는 효능이 있다 (본초학교수, *본초학*, 영림사, pp.505-506).

<27> 박하 (*Mentha arvensis* L. var. *piperascens* MALINV.)는 신선한 잎은 정유 0.8 ~ 1%를 함유한다. 유중(油中)의 주성분은 멘톨로 약 77~78%를 함유하며, 다음이 멘톤으로 8~12%를 함유한다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, pp851-852, 1998).

<28> 수우각 (수우각은 물소의 뿔로서 서우각 (Rhinoceri Cornu)의 대용품으로 (박선동외, *한약처방의 구성원리*, 영림사, p.127) 사용하였으며, 서우각은 량혈지혈, 사화해독의 효능이 있다 (본초학교수, *본초학*, 영림사, pp.189).

<29> 황금 (*Scutellaria baicalensis* GEORGI)의 뿌리는 베카레인(baicalein), 베카린(baicalin), 우고닌(wogonin), 우고노시드(wogonoside) 및 네오베카레인(neobaicalein)을 함유하며 다시 β-시토스테롤을 포함한다 (정보섭 외, *도해향약대사전*, 영림사, pp864-865, 1998).

<30> 이에 본 발명자들은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개,

백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물의 우수한 피부염 억제효과를 활용하고, 약재의 부작용 경감을 위하여 본 발명진은 복합 생약 추출물의 피부도포법의 유용성을 입증하려고 시도하였다. 또한, 본 발명에서 복합 생약 추출물을 피부에 적용하는 국소제형으로 도포할 경우에도 Nc/Nga 마우스에서 뚜렷한 피부염 치료효과를 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<31> 본 발명의 목적은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부외용 약학조성물 및 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<32> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부외용 약학조성물을 제공한다.

<33> 또한 본 발명은 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

<34> 본원에서 정의되는 추출물은 정제수를 포함한 물, 탄소수 1 내지 4의 저급알코올 또는 이들의 혼합 용매, 헥산, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 초산에칠, 글리세린, 바람직하게는 물로부터 가용된 추출물을 포함한다.

<35> 상기 혼합 생약 추출물의 건조 배합 중량비로는 당귀 15~50 : 목단피15~50 : 생지황 15~50 : 감초 5~30 : 금은화 5~30 : 방풍 5~30 : 부평초 5~30 : 연교 5~30 : 적작약 5~30 : 천궁 5~30 : 형개 5~30 : 백강잠 5~30 : 박하 2~10 : 서우각 2~10 : 황금 2~10의 중량비, 바람직하게는 당귀 15~16 : 목단피 15~16 : 생지황 15~16 : 감초 5~6 : 금은화 5~6 : 방풍 5~6 : 부평초 5~6 : 연교 5~6 : 적작약 5~6 : 천궁 5~6 : 형개 5~6 : 백강잠 5~6 : 박하 2~3 : 서우각 2~3 : 황금 2~3의 중량비를 포함한다.

<36> 상기 피부염 질환은 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 피부 소양증, 주부습진, 홍피증 또는 건선으로부터 선택된 하나 이상의 질환, 바람직하게는 아토피성 피부염 또는 접촉성 피부염을 포함한다.

<37> 이하, 본 발명의 복합 생약 추출물의 수득 방법을 상세히 설명한다.

<38> 본 발명의 복합 생약 추출물은 생약 재료인 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금을 물로 세척하여 음건 후, 세절하여 상기 생약 재료 중량의 약 2 내지 8배, 바람직하게는 약 3 내지 4배 부피의 물로, 90 내지 100℃, 바람직하게는 100℃의 추출 온도에서 약 1시간 내지 1일, 바람직하게는 약 3시간 동안 냉침추출, 열수추출, 초음파 추출, 환류냉각 추출 등의 추출방법으로, 바람직하게는 열수추출법으로 추출한 후, 추출액을 냉각 후에 여과하고 여과액을 동결건조기로 건조하여 본 발명의 복합 생약 추출물을 얻을 수 있다.

<39> 본 발명은 상기 제조방법으로 얻어지는 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부외용 약학조성물을 제공한다.

<40> 본 발명의 피부염 질환의 예방 및 치료용 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물을 0.1 내지 50% 중량으로 포함한다.

<41> 본 발명의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부외용 약학조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

<42> 본 발명에 따른 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부외용 약학조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제의 피부 외용 약학 조성물을 제공한다.

<43> 본 발명의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시

아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 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, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

<44> 본 발명의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 치료용 조성물은 피부에 적용할 수 있는 피부 외용제 제형으로서 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제의 피부 외용제 형태의 약학조성물로 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정하는 것은 아니다.

<45> 본 발명의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 조성물은 1일 0.0001 내지 100㎎/㎏으로, 바람직하게는 0.001 내지 10㎎/㎏으로 투여하는 것이 좋다. 외용투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

<46> 또한, 본 발명은 상기의 제조방법으로 얻어지는 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부염 질환의 예방 및 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

<47> 본 발명의 복합 생약 추출물은 피부염 질환의 완화 효과를 갖는 화장품 및 세안제 등에 다양하게 이용될 수 있다. 본 조성물을 첨가할 수 있는 제품으로는, 예를 들어, 각종 크림, 로션, 스킨 등과 같은 화장품류와 클렌징, 세안제, 비누, 트리트먼트, 미용액 등이 있다.

<48> 본 발명의 화장료는 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스핑고 지질 및 해초 엑기스로 이루어진 군에서 선택된 조성물을 포함한다.

<49> 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 염산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염 (티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체 (아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)도 본 발명에서 사용할 수 있는 수용성 비타민에 포함된다. 수용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다.

<50> 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E (dl-알파 토코페롤, d-알파 토코페롤, d-알파 토코페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체 (팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산dl-알파 토코페롤, 니코틴산dl-알파 토코페롤비타민 E, DL-판토테닐알코올, D-판토테닐알코올, 판토테닐에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함된다. 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.

<51> 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴, 케라틴 등을 들 수 있다. 고분자 펩티드는 미생물의 배양액으로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 정제 취득할 수 있으며, 또는 통상 돼지나 소 등의 진피, 누에의 견섬유 등의 천연물로부터 정제하여 사용할 수 있다.

<52> 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 (나트륨염 등) 등을 들 수 있다. 예

를 들어, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 등은 통상 포유동물이나 어류로부터 정제하여 사용할 수 있다.

<53> 스핑고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 세라미드, 피토스핑고신, 스핑고당지질 등을 들 수 있다. 스핑고 지질은 통상 포유류, 어류, 패류, 효모 또는 식물 등으로부터 통상의 방법에 의해 정제하거나 화학 합성법에 의해 취득할 수 있다.

<54> 해초 엑기스로는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 바람직하게는 갈조 엑기스, 홍조 엑기스, 녹조 엑기스 등을 들 수 있으며, 또, 이들의 해초 엑기스로부터 정제된 칼라기난, 아르긴산, 아르긴산나트륨, 아르긴산칼륨 등도 본 발명에서 사용되는 해초 엑기스에 포함된다. 해초 엑기스는 해초로부터 통상의 방법에 의해 정제하여 취득할 수 있다.

<55> 본 발명의 화장료에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장료에 배합되는 다른 성분을 배합해도 된다.

<56> 이외에 첨가해도 되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 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 있다.

<57> 유지 성분으로서는 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지, 식물 유지 등을 들 수 있다.

<58> 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸, 리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸롤프로판, 트리이소스테아르산트리메틸롤프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리스틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소데실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴,카프린산)프로필렌글리콜, 디카프릴산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리운데실산글리세릴, 트리이소팔미틴산글리세릴, 트리이소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오데칸산헥실데실, 네오데칸산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트리이소세틸, 시트르산트리이소알킬, 시트르산트리이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리스틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산디이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실, 아디핀산디이소부틸, 세바신산디이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드로콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계 등을 들 수 있다.

<59> 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부텐, 마이크로크리스탈린왁스, 와셀린 등의 탄화 수소계 유지 등을 들 수 있다.

<60> 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산·메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산·메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리콘유, 아미노 변성 실리콘유 등을 들 수 있다.

<61> 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.

<62> 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새플라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마커데이미아너트유, 메도홈유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 밍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔데리러왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린, 경화피마자유 등의 동물 또

는 식물 유지를 들 수 있다.

<63> 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자, 지용성 고분자 등을 들 수 있다.

<64> 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 n = 2 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 n = 2 이상), 폴리글리세린B(중합도 n = 2 이상), 락트산, 락트산염 등을 들 수 있다.

<65> 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤, 콜레스테롤에스테르 등을 들 수 있다.

<66> 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키틴, 키토산, 덱스트린 등을 들 수 있다.

<67> 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈·에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈·헥사데센 공중합체, 니트로셀룰로오스, 덱스트린지방산에스테르, 고분자 실리콘 등을 들 수 있다.

<68> 에몰리엔트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아르산, 스테아르산, 로진산, 라놀린지방산콜레스테릴에스테르 등을 들 수 있다.

<69> 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

<70> 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE (폴리옥시에틸렌)솔비탄지방산에스테르, POE 솔비트지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POE·POP (폴리옥시에틸렌·폴리옥시프로필렌) 공중합체, POE·POP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드, 수소첨가대두인지질 등을 들 수 있다.

<71> 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인삼염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포숙신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염, 퍼플루오로알킬인산에스테르 등을 들 수 있다.

<72> 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴디메틸암모늄, 염화스테아릴디메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드, 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염 등을 들 수 있다.

<73> 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포베타인형, 포스포베타인형, 아미노카르복실산염형, 이미다졸린 유도체형, 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

<74> 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 탤크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료 ; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트오렌지 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료 등을 들 수 있다.

<75> 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누 ; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염 ; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금속염; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술폰산 다가금속염; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파-파리토일올니틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화우지지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산 ; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드 ; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산 ; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메

틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 사불화에틸렌 등을 들 수 있다.

<76> 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모멘틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필·디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술폰산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술폰산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-*tert*-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-*p*-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진, 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸 등을 들 수 있다.

<77> 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301 호, 모노니트로과이어콜나트륨, 운데시렌산 등을 들 수 있다.

<78> 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리소르빈산 등을 들 수 있다.

<79> pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등을 들 수 있다.

<80> 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올을 들 수 있다.

<81> 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 또, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총중량에 대하여 바람직하게는 0.01 - 5 % 중량 백분율, 보다 바람직하게는 0.01 - 3 % 중량 백분율로 배합된다.

<82> 본 발명의 화장료는 용액, 유화물, 점성형 혼합물 등의 형상을 취할 수 있다.

<83> 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효성분으로서 상기 화합물 이외에 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제 및 담체를 포함한다.

<84> 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어 유액, 크림, 화장수, 팩, 파운데이션, 로션, 미용액, 모발화장료 등을 들 수 있다.

<85> 구체적으로, 본 발명의 화장료 조성물은 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스쳐 로션, 영양로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스처크림, 핸드크림, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션 및 바디클린저의 제형을 포함한다.

<86> 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

<87> 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

<88> 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

<89> 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 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 이용될 수 있다.

<90> 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이

트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

<91> 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

<92> 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<93> **실시예 1. 복합 생약 추출물 (SP-1)의 제조**

<94> 대원약업사 (대구)에서 구입하여 음건 및 잘게 분쇄한 당귀 240g, 목단피 240g, 생지황 240g, 감초 80g, 금은화 80g, 방풍 80g, 부평초 80g, 연교 80g, 적작약 80g, 천궁 80g, 형개 80g, 백강잠 80g, 박하 40g, 서우각 40g 및 황금 40g에 물 4,000 ml를 가하였고, 100℃에서 3시간 동안 열수추출하였다. 여과지(3M)를 이용하여 여과한 다음, 여액을 동결건조기 (EYELA FDU-1100)를 이용하여 감압 농축한 다음 건조하여 복합 생약 추출물 232.6g을 얻었고, 하기 실험예의 시료로 사용하였다 (이하, "SP-1"이라 명명함).

<95> **참고예 1. NC/Nga 피부염 마우스의 제작**

<96> NC/Nga 마우스는 자발적 아토피성 피부염 유발 모델로 잘 알려져 있다. 그 원인으로는 JAK3 kinase의 과활성으로 인한 IgE의 생성이 항진되어 나타난 결과로 보고 된 바 있으나, 현재까지도 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 이런 기전상의 불분명성에도 불구하고 인간의 아토피성 피부염을 가장 잘 반영하는 실험모델로 약리실험에 널리 이용된다 (Matsuda et al., Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol*, 9, pp.461-6, 1997). 이러한 장점에도 불구하고 자발적인 피부염 유도비율이 낮고, 유도된 피부염의 강도에도 차이가 심해 평가를 위해 신뢰할만한 모델 수준은 되지 못하고 있는 것이 사실이다. 이 문제점을 극복하기 위하여 일본에서는 합텐(hapten) 형성 물질인 TNCB (1-chloro 2,4,6-trinitro benzene)을 이용하여 피부염을 인위적으로 유도하여 이러한 문제를 해결하고 있다. 그러나 TNCB의 경우, 국내 반입이 금지되어 이용할 수 없는 문제로 본 발명에서는 TNCB와 구조적 유사체인 DNCB(1-chloro 2,4-dinitrobenzene, 알드리치, 미국)를 이용하여 도 1에 나타낸 실험 일정으로 수행하였고 (도 1 참조), 비교적 일정한 아토피성 피부염을 유도시켰다. 본 발명에 사용된 NC/Nga 마우스는 중앙실험동물에서 구입하였으며, 5주령 웅성 마우스를 이용하였다.

<97> **참고예 2. 복합 생약 추출물 (SP-1)을 함유하는 피부 적용제의 제조**

<98> 상기 실시예 1에서 제조한 복합 생약 추출물 (SP-1)을 -80℃에서 동결 건조한 후, 피부적용을 위하여 1g, 5g 및 10gdml SP-1을 디프로필렌글리콜(dipropylen glycol) : 정제수 (1:1) 용매 100 ml에 용해시켜 각각 1%, 5%, 10%로 제조하여 상기 참고예 1의 NC/Nga 마우스에 500 microl 씩 4주간 도포하여 치료효과를 관찰하였고, 하기 실험예에서 사용하였다.

<99> **실험예 1. 복합 생약 추출물 (SP-1)의 아토피 피부염 억제 효과 측정**

<100> 상기 참고예 1에서 제조한 NC/Nga 마우스에 참고예 2에서 제조한 SP-1 함유 피부 외용제를 농도별로 도포한 후, 아토피 피부염의 억제 효과를 측정하기 위해 아토피성 피부염에서 일반적으로 사용되는 임상적 육안평가법을 이용하여 하기와 같이 실험을 수행하였다.

<101> 평가 항목으로는 홍반(erythema), 가려움과 건조피부(Pruritus & Dry Skin), 부종과 혈종(Edema & escoriation), 짓무름(Erosion), 그리고 태선화(Lichenification)를 설정하여 각각의 항목은 없음(0), 약함(1), 중증도(2), 심함(3)으로 평가하였고, 최소 0점에서, 최고 15점사이의 점수를 얻을 수 있다.

<102> 육안평가 결과는 상기 5가지 항목을 각각의 동물에서 평가한 후 평균점수의 총 합으로 계산하였고, 실험결과는 하기 표 1 및 도 2 내지 도 3에 나타내었다.

표 1

<103>

실험군	홍반	가려움&건조피부	부종 & 혈종	짓무름	태선화	총 합계
NC/Nga DNCB	1.83	1.67	0.83	0	0.17	4.5
SP-1 (1%)	0.8	0.6	0.4	0	0	1.8

SP-1 (5%)	0.5	0.5	0.33	0	0	1.33
SP-1 (10%)	0.8	0.8	0.4	0	0.2	2.4
* 없음 (0), 약함 (1), 중증도 (2), 심함 (3)						

<104> 실험결과, 상기 표 1에서 나타나는 바와 같이, SP-1 5%의 합계 점수가 1.33으로 가장 낮게 나타나 아토피 피부염 억제 효과가 뛰어남을 확인할수 있었다 (도 2 참조).

<105> 또한, 피부조직은 등 주변의 환부를 중심으로 1.5 X 1.5㎠ 넓이로 절개하여 10% 포름알데히드 용액에 고정하여 조직 염색 전까지 4℃에서 보관하였다. 피부 조직은 피부의 전반적인 상태, 염증세포의 이행, 표피의 두께 등을 중심으로 관찰하였다. 이를 위해 헤마톡실린-에오신(haematoxylin-eosin) 염색을 이용하여 조직을 염색하였고, 광학현미경 상에서 100배의 배율로 병리학자에 의해 맹검실험으로 관찰, 평가하였고, 피부 조직의 표본을 도 3에 나타내었다. 도 3에서 나타나는 바와 같이, 표피에서의 가피 형성과 표피두께가 SP-1 5% 및 10% 추출물 투여시 유의성 있게 억제되는 것을 확인할 수 있었다 (도 3 참조).

<106> **실험예 2. 피부염 병리 지표를 이용한 복합 생약 추출물 (SP-1)의 아토피 피부염 억제 효과 측정**

<107> 피부염 병리 지표를 이용하여 복합 생약 추출물 (SP-1)을 농도별 처리시 아토피 피부염 억제 효과를 측정하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

<108> 실험군의 피부를 병리학자에게 맹검의뢰(조선대학교 의과대학 병리학교실)시 피부염 지표 변화를 도 4 내지 6에 나타내었다. 가피 형성 지표 (도 4 참조), 진피로의 염증세포 이행 정도 (도 5 참조) 및 표피두께 (도 6 참조)는 DNCB 도포로 증가하였으며, 복합 생약 추출물 (SP-1) 1, 5 및 10% 처치시 유의성 있는 억제가 관찰되었다. 그러나 농도에 따르는 차별적인 효과는 인정되지 않았다. 각 수치는 평균± 표준오차로 표시하였다.

표 2

<109>

실험군	가피 형성 피부의 비율 (%)
대조군	9.3
DNCB	17.0
SP-1 (1%)	6.2
SP-1 (5%)	2.5
SP-1 (10%)	1.2

표 3

<110>

실험군	진피로의 염증세포 침윤정도
대조군	1
DNCB	2.5
SP-1 (1%)	0.88
SP-1 (5%)	0.58
SP-1 (10%)	0.7
기준: (i)진피내에 염증세포 부재시: 0 (ii)진피내에 염증세포 존재시 일부에 국한되거나, 다발성이어도 극소수 관찰시: 1+ 다발성이며 흔하게 관찰시: 2+ 심한 염증세포 침윤시: 3+	

표 4

<111>

실험군	표피 두께 (㎜)
대조군	0.10

DNCB	0.18
SP-1 (1%)	0.10
SP-1 (5%)	0.11
SP-1 (10%)	0.13

<112> **실험예 3. HaCaT 인간 피부세포주에서 복합 생약 추출물(SP-1)에 의한 TARC mRNA 생성 억제 효과 측정**

<113> CC 케모카인(chemokine) 수용체 4 (CCR4)의 대표적 리간드중 하나는 TARC (thymus- and activation-regulated chemokine)이다. TARC는 Th2 세포들의 침윤에 영향을 미치며 CCR4를 경유하여 T세포 활성을 조절한다 (Imai T, et al., The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem*, 272, pp.1503642,1997).

<114> TARC는 피부 케라티노사이트(keratinocyte)에서 생성되며, Th2 세포들의 침윤을 촉진하여 피부염 진행과 악화과정에 관여한다고 알려져 있다 (Vestergaard C, et al., A Th2 Chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol*, 115, pp.640-6, 2000).

<115> 따라서 복합 생약 추출물(SP-1)의 아토피 피부염 억제 효과의 가능한 기전으로 피부세포주에서 TARC mRNA 생성에 미치는 복합 생약 추출물(SP-1)의 효과를 측정하기 위해 RT-PCR 분석법으로 정량하는 실험 공정을 수행하였다

<116> 총 RNA 1.0 mg을 oligo(dT) 20mer를 프라이머로 이용하여 역전사시켜 cDNA를 합성하였고, 프라이머와 반응 조건은 하기 표 5 및 표 6에 나타내었다.

표 5

<117>

인간 TARC mRNA 프라이머	
센스 (서열번호: 1)	5'-ACTGCTCCAGGGATGCCATCGTTTTT-3';270 bp
안티센스 (서열번호: 2)	5'-ACAAGGGGATGGGATCTCCCTCACTG-3';270 bp
반응 조건	변성(denaturation) 98℃ 10초, 풀림(annealing) 60℃ 30초, 연신율(elongation) 72℃ 1분으로 총 35 cycle

표 6

<118>

S16 리보솜 단백질 유전자 (대조유전자)	
센스 (서열번호: 3)	5'-TCCAAGGGTCCGCTGCAGTC-3';152 bp
안티센스 (서열번호: 4)	5'-CGTTCACCTTGATGAGCCCATT-3';152 bp
반응 조건	변성(denaturation) 98℃ 10초, 풀림(annealing) 60℃ 30초, 연신율(elongation) 72℃ 1분으로 총 35 cycle

<119> 이후 아가로스 겔에 전기영동하여 에티디움 브로마이드(ethidium bromide) 염색 후 밴드(band)를 확인하였다 (도 7 참조)

<120> 측정 결과, 도 7에서 나타나는 바와 같이, 복합 생약 추출물(SP-1)을 300 및 1000 microg/ml 농도로 세포배지에 10분간 전 처치시 염증원인 TNF-alpha/IFN-gamma (각 20 ng/ml)에 의한 TARC mRNA 생성을 인간 피부 세포주인 HaCaT 세포에서 완벽하게 차단하였다. 이는 복합 생약 추출물(SP-1)의 아토피 차단 효과가 부분적으로 케모카인 생성과정과 관련이 있음을 확인할 수 있었다.

<121> 본 발명의 추출물을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

<122> **제제예 1. 유연 화장수**

<123>

번 호	원 료	단위 (중량%)
1	SP-1	4.0
2	글리세린	3.0
3	부틸렌글리콜	2.0
4	폴리옥시에칠렌(60) 경화피마자유	0.5
5	에탄올	6.0
6	향료, 방부제, 색소	적량
7	정제수	잔량
	합 계	100.0

<124> **제제예 2. 영양로션**

<125>

번호	원 료	단위 (중량%)
1	SP-1	10.0
2	스쿠알란	4.0
3	유동파라핀	3.0
4	카프릴릭/카프릭 글리세라이드	4.0
5	스테아린산	1.0
6	세틸알코올	1.0
7	글리세릴모노스테아레이트	0.5
8	폴리솔베이트 60	1.5
9	솔비탄세스퀴올레이트	0.5
10	글리세릴스테아레이트/피이지-100 스테아레이트	1.0
11	글리세린	3.0
12	부틸렌글리콜	2.0
13	카보머	0.1
14	트리에탄올아민	0.1
15	방부제, 색소, 향료	적량
16	정제수	잔량
	합 계	100.0

<126> **제제예 3. 영양크림**

<127>

번호	원 료	단위 (중량%)
1	SP-1	10.0
2	스쿠알란	5.0
3	유동파라핀	3.5
4	카프릴릭/카프릭 글리세라이드	4.5
5	스테아린산	1.5
6	세틸알코올	2.0
7	밀납	1.0
8	바셀린	2.0
9	글리세릴모노스테아레이트	1.0
10	폴리솔베이트 60	1.5
11	솔비탄세스퀴올레이트	0.5
12	글리세릴스테아레이트/피이지-100 스테아레이트	1.5
13	글리세린	5.0
14	부틸렌글리콜	5.0
15	카보머	0.2

16	트리에탄올아민	0.2
17	방부제, 색소, 향료	적량
18	정제수	잔량
	합 계	100.0

<128> **제제예 4. 에센스**

<129>

번호	원 료	함량(중량%)
1	SP-1	0.5
2	시토 스테롤	1.70
3	폴리글리세릴 2-올레이트	1.50
4	세라마이드	0.7
5	세테아레스-4	1.2
6	콜레스테롤	1.5
7	디세틸포스페이트	0.4
8	농글리세린	5.0
9	선플라우어오일	15.0
10	카르복시비닐폴리머	0.2
11	산탄검	0.2
12	방부제	미량
13	향료	미량
14	정제수	잔량
계		100.0

<130> **제제예 5. 친수성 연고제**

<131>

번호	원 료	함량(중량%)	함량(중량%)
1	SP-1	0.5	-
2	SP-1	-	0.5
3	백색 바세린	250	250
4	스테아릴 알콜	220	220
5	에칠(또는 메칠)p-옥시벤조에이트	0.25	0.25
6	프로필렌 글리콜	120	120
7	라우릴 황산 나트륨	15	15
8	프로필 p-옥시벤조에이트	0.15	0.15

<132>

발명의 효과

<133> 상술한 바와 같이, 본 발명의 당귀, 목단피, 생지황, 감초, 금은화, 방풍, 부평초, 연교, 적작약, 천궁, 형개, 백강잠, 박하, 서우각 및 황금의 복합 생약 추출물을 유효성분으로 함유하는 조성물은 자발적 아토피성 피부염 유발 모델인 NC/Nga 마우스에 적용 시, 아토피 피부염 억제 및 피부세포주에서의 TARC mRNA 생성을 차단하는 효과를 확인함으로써, 피부염 질환의 예방 및 치료용 피부외용 약학조성물 및 화장료 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

<1> 도 1은 아토피 피부염 유발 모델인 NC/Nga 마우스를 이용한 실험 일정을 나타낸 도이고,

<2> 도 2는 복합 생약 추출물 (SP-1)을 도포한 마우스의 등 표면을 나타낸 도이며,

<3> 도 3은 복합 생약 추출물 (SP-1)을 도포한 피부조직표본을 나타낸 도이고,

<4> 도 4는 복합 생약 추출물 (SP-1) 투여에 따른 가피형성피부의 비율을 나타낸 도이며,

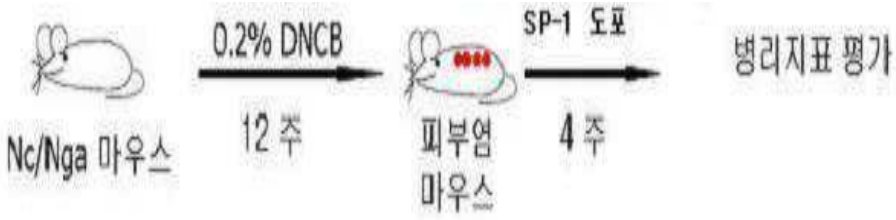
<5> 도 5는 복합 생약 추출물 (SP-1) 투여에 따른 진피로의 염증세포 침윤 정도를 나타낸 도이고,

<6> 도 6은 복합 생약 추출물 (SP-1) 투여에 따른 표피 두께를 나타낸 도이며,

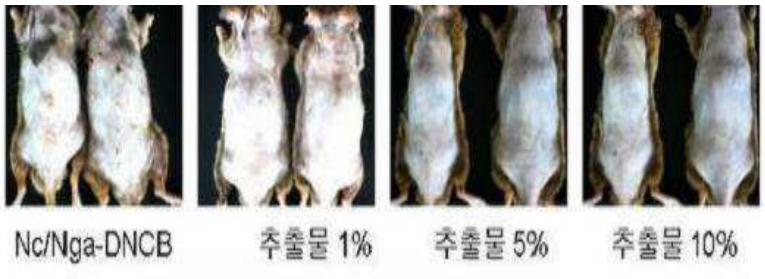
<7> 도 7은 복합 생약 추출물 (SP-1)이 피부세포주에서 TARC mRNA 생성에 미치는 효과를 RT-PCR로 분석한 도이다.

도면

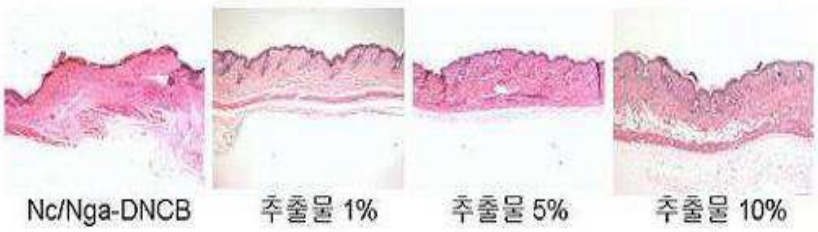
도면1



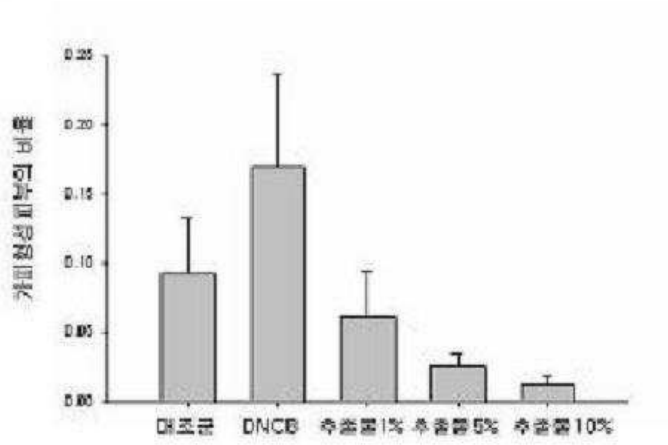
도면2



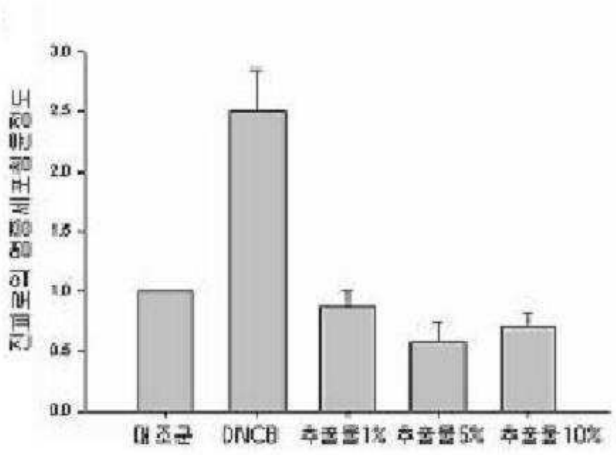
도면3



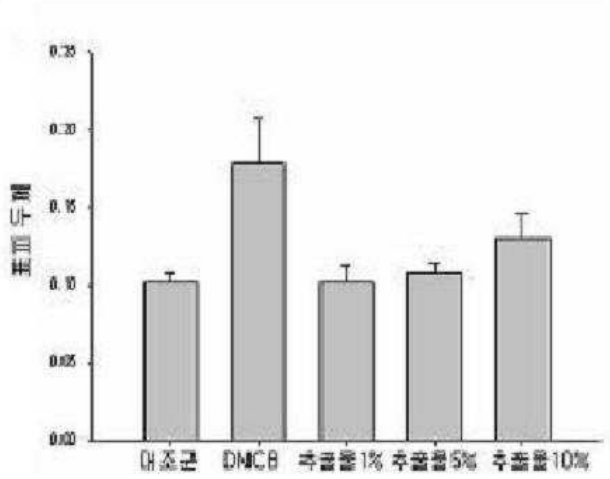
도면4


대조군
DNCB
추출물1%
추출물5%
추출물10%

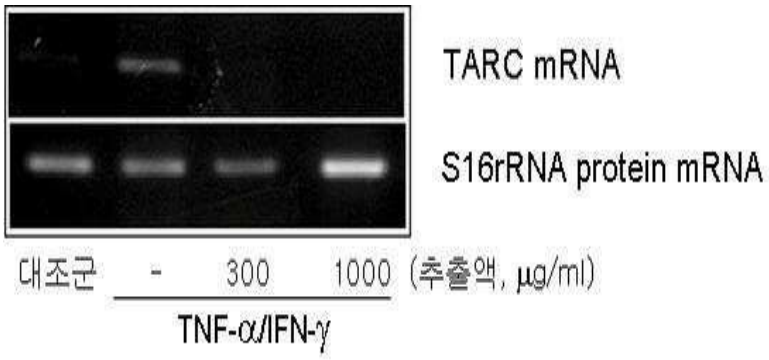
도면5


3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
대조군
DNCB
추출물1%
추출물5%
추출물10%

도면6


대조군
DNCB
추출물1%
추출물5%
추출물10%

도면7



서 열 목 록

<110> chosun university
<120> Composition comprising mixed herbal extract for preventing and treating dermatitis

<160> 4

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> TARC for sense primer

<400> 1
actgctccag ggatgccatc gttttt 26

<210> 2
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> TARC for anti-sense primer

<400> 2
acaaggggat gggatctccc tcactg 26

<210> 3
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> S16 for sense primer

<400> 3
tccaagggtc cgctgcagtc 20

<210> 4
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> S16 for anti-sense primer

<400> 4
cgttcacctt gatgagccca tt 22