



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0083299
(43) 공개일자 2016년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/53 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0193954

(22) 출원일자 2014년12월30일

심사청구일자 2014년12월30일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

최호영

서울특별시 성북구 종암로 167 103동 1201호 (하월곡동, 동일하이빌뉴시티)

함인혜

서울특별시 강남구 남부순환로 2763 1903호 (도곡동, SK리더스뷰)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

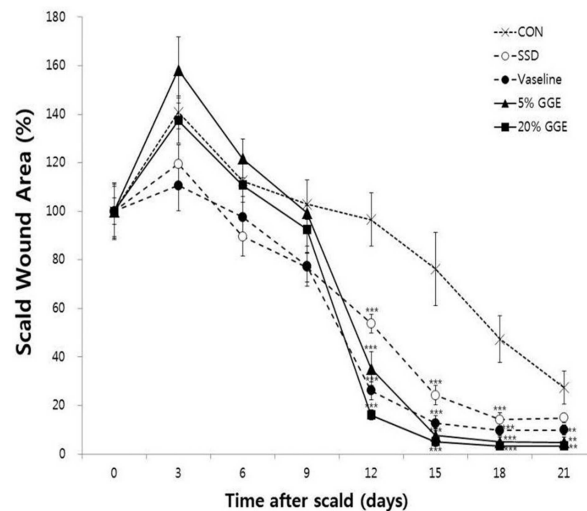
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 긴병꽃풀 추출물을 함유한 화상 치료용 외용제 조성물

(57) 요약

본 발명은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 지상부 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료제 및 염증 치료제에 관한 것으로, 본 발명의 추출물을 열탕화상을 유발시킨 동물모델에 처리하였을 때 상처 면적을 감소시켰으며, 양성대조군(Silver sulfadiazine)에 비해 피부세포 증식 성장인자인 TGF- β 와 VEGF의 생성을 촉진하고, 염증인자인 TNF- α 를 억제시키는 것을 확인하였으므로, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물을 화상치료제 및 염증 치료제로 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

이경진

서울특별시 동대문구 회기로10길 31 B동 101호 (청량리동,동창빌라)

이미화

경상북도 청도군 청도읍 앞산공원길 1 403호 (고수리,한마음신진맨션)

허희승

서울특별시 동대문구 망우로 95 102동 205호 (회경동,롯데아파트)

카니타 수만

서울특별시 성북구 개운사2길 13-26 201호 (안암동5가)

김범정

서울특별시 동대문구 회기로23가길 45 302호 (회기동)

명세서

청구범위

청구항 1

긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 긴병꽃풀 지상부인 것을 특징으로 하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 물, C₁ 내지 C₂의 저급 알코올 또는 이들의 혼합용매로 추출한 것을 특징으로 하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 화상은 열탕화상인 것을 특징으로 하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 TGF- β 1 및 VEGF의 생성을 촉진하고 TNF- α 를 억제하는 것을 특징으로 하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 추출물은 염증을 억제하는 것을 특징으로 하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

긴병꽃풀 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 개선용 피부 외용제.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 추출물은 염증을 억제하는 것을 특징으로 하는 화상 개선용 피부 외용제.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 최근 화상 치료기술의 발달로 그 치료율과 중증 환자의 생존율이 증가하고 있음에도 불구하고, 이차 감염과 미용상의 문제, 기능의 상실과 그로 인한 재활 등으로 인한 환자의 정신적 고통 등으로 다른 질환에 비하여 심한 후유증 등을 유발하고 있는 실정이다.
- [0003] 현재까지 피부 화상 및 창상 치유 및 감염 방지 등의 목적으로 개발된 연고제들은 대부분 일정량의 항생제 및 부신피질스테로이드 등을 포함하고 있다. 이중 부신피질호르몬제들은 광범위한 독성을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 장기간 사용 시 내성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 설파다이아진(Sulfadiazine)을 주성분으로 하는 연고모양의 크림 타입 외용제가 주종을 이루고 있지만, 피부재생속도를 지연시키는 부작용이 나타나고 있는 실정이다.
- [0004] 화상치료 시장의 수익의 대부분은 항감염제, 화상관리 등과 같은 기존 치료법에 의한 것이다. 하지만 화상치료 시장 성장의 가장 큰 몫은 치료시간을 단축할 수 있고 이에 따른 비용 절감을 얻을 수 있는 신규 치료법으로부터 올 것으로 사료된다. 이런 측면으로 보아 본 기술의 시장 전망은 긍정적이라고 할 수 있다.
- [0005] 화상은 다른 외과적 질환과는 달리 복구불능의 반흔을 남기게 되므로 정신적, 육체적 불구를 만들기 쉽다. 따라서, 일단 화상을 당한 경우에는 즉시 전문적인 화상 처치를 시행하여 자연치유를 도와주며 합병증을 최소화하여 치료기간을 단축시키고 구축성 변형을 최소화할 수 있도록 하는 것이 중요하다.
- [0006] 천연물 신약의 경우 다양한 생리활성 물질을 가지고 있어 여러 기전으로 작용할 수 있다. 따라서 화상과 같이, 다양한 질환 관련 인자가 복잡하고 여러 가지 동시에 작용하는 경우 이를 억제하는 방법이 치료 효과를 높일 수 있으며, 치료 작용이 강한 것보다는 조금 약하더라도 다른 부작용을 나타내지 않는 것이 만성질환을 치료하는데 더 효과적이고 안전하다.
- [0007] 최근 건강에 관심이 높아지고 생활습관이 변화하고 삶의 질이 높아짐에 따라 소비자들이 의약품의 안정성에 대한 관심도 고조되고 있다. 이러한 변화에 따라 소비자들은 합성의약품보다는 천연물을 이용한 소재나 한약과 같이 그 효능이 알려지고 비교적 안전하다고 생각되는 천연물에 대한 사용과 관심이 높아지고 있다. 현재 전 세계적으로 가장 잘 팔리고 있는 의약품의 30% 정도가 천연물에서 유래한 물질이다. 이처럼 천연물은 의약품 개발에 중요한 물질이며 높은 이용가치가 있다.
- [0008] 특히 연전초는 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa)의 지상부로 이습통림(利濕通淋), 청열해독(淸熱解毒), 산어소종(散瘀消腫), 지혈(止血) 등의 효능이 있어, 창용종통(瘡癰腫痛), 질박손상(跌撲損傷), 아장풍(鵝掌風), 열림(熱淋), 석림(石淋), 습열황달(濕熱黃疸), 학질, 두옹, 치루(痔漏), 뇌루(腦漏), 폐옹(肺癰), 이하선염(耳下腺炎) 등 증상에 사용된 약재로서, 염증 또는 상처 등으로 인해 손상된 피부의 치료에 효과적이므로 화상 치유의 연고제 조성물로 적합하며, 긴병꽃풀에서 유래한 화상치료제가 연구 및 개발된 바 없다.
- [0009] 본 발명자들은 열탕 화상의 치료를 용이하게 할 수 있게 함으로써, 비교적 안전한 천연물을 이용한 화상 치료 약제를 개발하고자 하였으며, 긴병꽃풀의 지상부 추출물을 이용하여 항염, 피부성장인자 등을 통한 화상 및 창상 치료 효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0012] 아울러, 본 발명은 긴병꽃풀 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 개선용 피부 외용제를 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 지상부 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료제 및 염증 치료제에 관한 것으로, 본 발명의 추출물을 열탕화상을 유발시킨 동물모델에 처리하였을 때 상처 면적을 감소시켰으며, 양성대조군(Silver sulfadiazine)에 비해 피부세포 증식 성장인자인 TGF- β 와 VEGF의 생성을 촉진하고, 염증인자인 TNF- α 를 억제시키는 것을 확인하였으므로, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물을 화상치료제 및 염증 치료제로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명의 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 지상부 추출물의 열탕화상 동물모델에서 화상 치료효과를 보기 위해 설계된 실험 개략도를 나타낸 도이다.

도 2는 열탕화상동물모델에서 바세린(vaseline)을 함유한 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물을 처리하여, 시간 경과에 따른 치유 효과를 나타낸 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 3은 대조군, 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD), 바세린군 및 바세린을 함유한 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물 5% 및 20%를 처리하여, 시간 경과에 따른 화상 부위의 크기 감소를 나타낸 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 4a는 열탕화상을 유발한 7, 14, 21 일째의 흰 쥐에서 채취한 혈청에서 VEGF의 생성량의 변화를 확인한 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 4b는 열탕화상을 유발한 7, 14, 21 일째의 흰 쥐에서 채취한 혈청에서 TGF- β 1의 생성량의 변화를 확인한 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 4c는 열탕화상을 유발한 2, 14 일째의 흰 쥐에서 채취한 혈청에서 TNF- α 의 생성량의 변화를 확인한 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 4d는 열탕화상을 유발한 2, 14, 21 일째의 흰 쥐에서 채취한 혈청에서 IL-10의 생성량의 변화를 확인한 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 5a는 바세린을 함유하는 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물을 처리한 열탕화상 상처의 조직학 사진이며, 열탕화상을 유발한 흰쥐의 등 피부조직을 2, 14, 21일에 Hematoxylin & Eosin(H&E)으로 염색한 결과를 나타낸 도이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

도 5b는 바세린을 함유하는 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물을 처리한 열탕화상 상처의 조직학 사진이며, 열탕화상을 유발한 흰쥐의 등 피부조직을 2, 14, 21일에 Masson' s trichrome 염색 결과이다:

CON : 열탕화상군;

SSD : 양성대조군(Silver sulfadiazine; SSD);

Vaseline : 바세린군;

5% GGE : 바세린 95% + 본 발명의 긴병꽃풀 5%; 및

20% GGE : 바세린 80% + 본 발명의 긴병꽃풀 20%.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0016] 본 발명은 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0017] 상기 긴병꽃풀 추출물은 하기의 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0018] 1) 긴병꽃풀에 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
- [0019] 2) 단계 1)의 추출물을 식힌 후 여과하는 단계;
- [0020] 3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압농축하는 단계; 및
- [0021] 4) 단계 3)의 농축된 추출물을 건조 분말화하는 단계.
- [0022] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 긴병꽃풀은 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다. 상기 긴병꽃풀은 식물 전체를 이용할 수 있고, 잎, 줄기 또는 뿌리를 각각 이용할 수 있으며, 이중 지상부를 이용하는 것이 더욱 바람직하다. 상기 긴병꽃풀은 생육단계 중 모든 시기가 사용 가능하다.
- [0023] 상기 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하나, 이에 한정하지 않는다. 상기 알코올로는 C₁ 내지 C₂의 저급 알코올을 이용하는 것이 바람직하며, 저급 알코올로는 에탄올 또는 메탄올을 이용하는 것이 바람직하나, 이에 한정하지 않는다. 추출방법으로는 증류 추출, 진탕 추출 또는 환류 추출을 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 상기 추출 용매를 고수 분량에 2 내지 10배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 추출온도는 상온 내지 100℃인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 2 내지 12시간인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 아울러, 추출 회수는 1 내지 3 회인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0024] 상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 단계 4)의 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0025] 상기 화상은 열탕화상인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0026] 상기 추출물은 TGF-β1 및 VEGF의 생성을 촉진하고 TNF-α를 억제하는 것이 바람직하며, 염증을 억제하는 것이 바람직하다.
- [0027] 본 발명의 긴병꽃풀 추출물을 함유하는 조성물은 상기 성분에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 폴로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 즉, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 긴병꽃풀 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 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, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0030] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설물 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0031] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0032] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1 kg 당 0.1 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 mg 내지 10 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0033] 또한, 본 발명은 긴병꽃풀 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 개선용 피부 외용제를 제공한다.

[0034] 또한, 본 발명은 긴병꽃풀 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0035] 상기 추출물은 TGF- β 1 및 VEGF의 생성을 촉진하고 TNF- α 를 억제하는 것이 바람직하며, 염증을 억제하는 것이 바람직하다.

[0036] 본 발명의 긴병꽃풀 추출물은 화장품, 목욕용품, 비누, 의약품 연고류, 동물 의약품 또는 껍제품의 원료로 사용하는 것이 바람직하다.

[0037] 즉, 본 발명의 긴병꽃풀 추출물을 유효성분으로 함유하는 화상 및 염증성 질환 치료제는 용액제, 현탁제, 스프레이제, 패취제, 패드제, 크림제, 연고제, 젤제, 정제 또는 환제로 제조될 수 있다.

[0038] 용액제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 물, 에틸알코올, 이소프로필알코올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 낙화생유, 동백유, 알로에베라, 글리세린, 천연옥수수 배종유, 올리브유, 피마자유, 아몬드유 및 참깨유, 글리세롤, 글리세롤 포름알코올, 테티라히드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있으며, 보존제로서 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 술폰산 등을 포함할 수 있다.

[0039] 현탁제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 액상 희석제 (예: 물, 에틸알코올 및 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 및 현탁제 (예: 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 소르비탄 에스테르, 셀룰로스 유도체 및 수소화 식물유지), 미세 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0040] 연고제, 크림제 및 젤제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 동물성 및 식물성 지방, 왁스 파라핀, 전분, 타르가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

- [0041] 또한, 투여방법은 일반적으로 환부에 도포하는 방법이 사용될 수 있으며, 제형에 따라 바람직한 투여방법을 선택할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 조성물의 일일 투여량은 투여대상, 투여방법, 증상에 따라 결정되지만, 일반적으로 조성물에 포함되어 있는 긴병꽃풀 추출물 및 화학식 1로 표시되는 카라브론 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 0.01 내지 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양으로 투여되는 것이 바람직하다. 투여 회수는 1일 2회 이상이 바람직하나 증상 정도에 따라 투여 회수 또한 조절될 수 있다. 그러나, 상기 투여량은 변화시킬 필요가 있으며, 특히 치료할 객체의 체질 특이성 및 체중, 질병의 종류 및 심도, 제형의 성질, 의약품 투여의 성질, 및 투여기간 또는 간격을 고려해서 변화시킬 수 있다.
- [0043] 화상 및 염증성 질환을 효과적으로 치료하기 위해서는 적합한 외용제형을 선택하는 것이 중요하다. 화상 및 염증성 질환을 치료하기 위해 긴병꽃풀 추출물을 적당히 희석하여 피부에 직접 도포할 수도 있으며, 본 발명에서는 상기 화상 및 염증성 치료제를 환부에 효과적으로 적용될 수 있는 연고제를 제공한다.
- [0044] 본 발명의 연고제는 상기 기재된 화상 및 염증성 질환 치료제를 무기물질과 배합한 다음, 이를 지용성 기제로 코팅하여 제조한다. 상기 무기물질은 항균성, 소염효과, 표피재생 효과 등이 우수한 소재를 사용하는 것이 바람직하고, 이들의 구체적인 예로는 산화아연, 탄산아연, 산화철 등이 있다.
- [0045] 또한, 수용성 물질인 본 발명의 화상 및 염증성 질환 치료제를 안전하게 함침할 수 있는 세라믹 담체를 추가로 사용하는 것이 바람직하다. 상기 세라믹 담체로는 제올라이트, 활석, 석고, 모려분 및 이들의 혼합물이 바람직하게 사용된다. 이러한 세라믹 담체는 수용성 성분의 함침성이 우수하여 피부에 수용성 성분의 공급을 원활히 할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 상기 제조한 긴병꽃풀 지상부 에탄올 추출물의 화상 치료 효과를 측정하기 위하여 화상동물모델을 제조하였다. 구체적으로, SD(Sprague-Dawley)계 수컷 흰쥐를 사용하였으며 사육장에서 1주일간 적응시킨 후 무게를 측정($180 \pm 220 \text{ g}$)한 후 1 군당 6~8마리로 실험에 사용하였다. 실험 기간 중 고형사료와 물은 자유로이 섭취시키며, 사육실의 온도($21 \pm 1^\circ\text{C}$) 및 습도($50 \pm 5\%$)는 일정하게 유지하였다. 상기 동물모델을 화상모델로 만들기 위하여 흰쥐의 등 부위를 제모한 후, 알코올로 소독하고, 100°C 의 물을 원뿔형태의 관에 담은 후 제모한 등 피부에 10초간 밀착시켜 일정한 면적의 열탕화상을 유발시켰다.
- [0047] 또한, 본 발명자들은 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 육안으로 확인하기 위하여 화상동물모델에 화상을 유발시킨지 24시간 후, 각 실험군에 화상부위가 덮일 정도로 도포하였다. 양성대조군으로써 1% Silver sulfadiazine(SSD)를 처리하였으며, 바세린(vaseline) 처리군 및 실험군으로써 95% 및 80%의 바세린을 함유하는 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 흰쥐의 등에 3 주 동안 하루에 한번 0.5 g씩 도포하였다. 그 결과, 바세린을 함유한 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 처리한 군에서 12 일째 되는 날 양성대조군(SSD)에 비해 상처의 크기가 급격히 줄어드는 것을 확인하였다(도 2 및 도 3 참조).
- [0048] 또한, 본 발명자들은 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 혈청 내 사이토카인인 TNF- α , IL-10 및 피부조직의 유전자 TGF- β 1 및 VEGF의 발현량으로 확인하기 위해, 혈액을 2 일째, 7 일째, 14 일째 및 21 일째에서 채취하였다. 흰쥐 혈청의 TNF- α , IL-10, TGF- β 1 및 VEGF의 정량은 각각 ELISA Kit를 사용하여 제작사의 권장법에 따라 측정하였으며 그 결과, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5%를 처리한 결과에서 14 일째 되는 날, 콜라겐의 합성과 피부세포 증식 성장인자인 TGF- β 와 VEGF의 생성을 촉진하는 것을 확인하였으며(도 4a 및 도 4b 참조), 염증인자인 TNF- α 를 억제시키고(도 4c 참조), IL-10을 증가시켜 피부재생의 가속화에 영향을 미치는 것으로 확인되었다(도 4d 참조).
- [0049] 또한, 본 발명자들은 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 조직병리학적으로 확인하기 위해, 조직을 2 일째, 14 일째 및 21 일째에 채취하였다. 채취한 등 피부조직은 Hematoxylin & Eosin (H&E) 및 Masson's trichrome 염색하여 이를 광학현미경으로 x 100, x 200 배율에서 창상부의 염증 반응(inflammatory cell), 혈관 신생(vascularization), 교원섬유의 형성과 배열 상태 및 상피의 재생 여부를 관찰하였다. 그 결과, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 처리한 결과에서 상피가 재생되는 형상을 확인하였다(도 5 참조).
- [0050] 따라서, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물은 콜라겐의 합성과 피부세포 증식 성장인자인 TGF- β 와 VEGF의 생성을 촉진하고, 염증 인자인 TNF- α 를 억제시키며, IL-10을 증가시켜 피부재생을 촉진시키므로, 본 발명의 긴병꽃

풀 지상부 추출물을 화상 치료용 약학적 조성물, 화상 개선용 피부 외용제 및 화장료 조성물로 사용할 수 있다.

[0051] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0052] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0053] <실시예 1> 긴병꽃풀(*Glechoma grandis* Kuprianova var. *longituba* Kitagawa) 추출물의 제조

[0054] 본 발명에서 사용된 긴병꽃풀의 지상부는 한의학 임상에서 연전초라는 이름으로 사용되는 약재이다. 상기 긴병꽃풀은 경희대학교 농장에서 채집하였으며, 이의 지상부의 추출물을 제조하기 위해 하기와 같은 실험을 하였다.

[0055] 구체적으로, 긴병꽃풀 지상부를 건조한 후 절단한 시료 50g에 100% 메탄올 500 L를 가한 후 3시간 동안 환류기에서 3회 추출하였다. 환류 및 여과 후, 상기 추출물은 감압회전농축기(N-N series, EVELA, 일본)를 이용하여 60℃에서 증발시키고, 추출물을 감압 하에 동결 건조하여 긴병꽃풀 지상부 메탄올 추출물을 14.5 g 얻었다. 긴병꽃풀 지상부 메탄올 추출물(1.5g 및 6g)은 일정한 용량의 물에 녹인 후 증탕한 후 바셀린(28.5g 및 24g)에 녹이고 굳힌 후에 사용하였다.

[0056] <실시예 2> 화상치료 효과 확인을 위한 화상동물모델 제조

[0057] 상기 <실시예 1>에서 제조한 긴병꽃풀 지상부 메탄올 추출물의 화상 치료 효과를 측정하기 위하여 화상동물모델을 제조하였다.

[0058] 구체적으로, SD(Sprague-Dawley)계 수컷 흰쥐(나라바이오, 서울, 한국)를 사용하였다. 모든 실험방법에서 사용되는 동물은 국립수의과학연구원 및 세계동물보건기구(OIE)에서 발행된 동물 보호 지침서에 의해 사용되었고 상기 연구는 경희대학교 실험동물운영위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다(KHUASP(SE)-10-028). 상기 실험동물은 사육장에서 1주일간 적응시킨 후 무게를 측정(180 ± 220 g)한 후 1군당 6~8마리로 실험에 사용하였다. 실험기간 중 고형사료와 물은 자유로이 섭취시키며, 사육실의 온도($21 \pm 1^\circ\text{C}$) 및 습도($50 \pm 5\%$)는 일정하게 유지하였다. 상기 동물모델을 화상모델로 만들기 위하여 흰쥐의 등 부위를 제모한 후, 알코올로 소독하고, 100°C 의 물을 원뿔형태의 관에 담은 후 제모한 등 피부에 10초간 밀착시켜 일정한 면적의 열탕화상을 유발시켰다.

[0059] <실시예 3> 화상 치료 효과 확인

[0060] <3-1> 육안적 평가

[0061] 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 육안으로 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 실행하였다.

[0062] 구체적으로, 상기 <실시예 2>에서 제조한 화상동물모델의 화상을 유발시킨지 24시간 후, 각 실험군에 화상부위가 덮일 정도로 도포하였다. 양성대조군으로써 1% Silver sulfadiazine(SSD)를 처리하였으며, 바셀린(vaseline) 처리군 및 실험군으로써 95% 및 80%의 바셀린을 함유하는 상기 <실시예 1>에서 제조한 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 흰쥐의 등에 3 주 동안 하루에 한번 0.5 g씩 도포하였다. 임상 평가 및 분석을 위해, 관능 평가(화상부위 색상, 삼출물, 가피 유무, 상피재생, 상처표면의 팽윤 정도 등)를 통해 상처부위를 육안적 관찰하였으며, 화상 크기 변화 측정을 위해 화상 부위의 면적을 3일 간격으로 디지털카메라를 이용하여 촬영한 후 Image J(Broken Symmetry Software)를 이용하여 면적을 측정하였다. 투여 및 채취 등의 실험 일정은 도 1과 같다.

[0063] 그 결과, 도 2 및 도 3에 나타난 바와 같이 바셀린을 함유한 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 처리한 군에서 12 일째 되는 날 양성대조군(SSD)에 비해 상처의 크기가 급격히 줄어드는 것을 확인하였다. 15 일째 되는 날 재상피화가 시작됐으며, 긴병꽃풀 지상부 추출물 20%를 처리한 군에서 거의 정상 피부로 회복되고 있는 것을 확인하였다.(도 2 및 도 3).

[0064] <3-2> 혈청 내 사이토카인 및 피부 조직 관련 유전자의 발현량 확인

[0065] 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 혈청 내 사이토카인인 TNF- α , IL-10 및 피부조직의 유전자 TGF- β 1 및 VEGF의 발현량으로 확인하기 위하여 상기 실시예 <3-1>과 같이 도포하였으며, 혈액은 2 일째, 7 일째, 14 일째 및 21 일째에서 채취하였다. 흰쥐 혈청의 TNF- α , IL-10, TGF- β 1 및 VEGF의 정량은 각각 ELISA Kit를 사용하여 제작사의 권장법에 따라 측정하였다.

[0066] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5%를 처리한 결과에서 14 일째 되는 날, 콜라겐의 합성과 피부세포 증식 성장인자인 TGF- β 와 VEGF의 생성을 촉진하는 것을 확인하였으며(도 4a 및 도 4b), 염증인자인 TNF- α 를 억제시키고(도 4c), IL-10을 증가시켜 피부재생의 가속화에 영향을 미치는 것으로 확인되었다(도 4d).

[0067] <3-3> 조직병리학적 검사

[0068] 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물의 화상 치료 효과를 조직병리학적으로 확인하기 위해, 상기 실시예 <3-1>과 같이 도포하였으며, 조직은 2 일째, 14 일째 및 21 일째에 채취하였다. 채취한 등 피부조직은 Hematoxylin & Eosin (H&E) 및 Masson's trichrome 염색을 하기 위해, 10% formalin 용액에 담근 후 4℃에서 3일 이상 고정시킨 후, 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% 에탄올(ethanol)을 이용하여 탈수하고 자일렌(xylene)으로 투명화시킨 후 파라핀(paraffin)용액으로 침윤시킨 후 paraffin으로 포매하였다. 조직은 마이크로톰(microtome)으로 5 μ m 두께로 잘라 슬라이드로 제작한 후, Hematoxylin & Eosin(H&E)와 Masson's trichrome 염색을 하였다. 이를 광학현미경으로 x 100, x 200 배율에서 창상부의 염증 반응(inflammatory cell), 혈관 신생(vascularization), 교원섬유의 형성과 배열 상태 및 상피의 재생 여부를 관찰하였다.

[0069] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 H&E 염색(도 5a) 및 Masson's trichrome 염색(도 5b) 결과, 본 발명의 긴병꽃풀 지상부 추출물(GGE) 5% 및 20%를 처리한 결과에서 14 일째 되는 날 대조군에 비해 상피화층, 혈관생성, 육아조직과 콜라겐 침윤이 균형적으로 재형성되어 조직이 재생되는 현상을 확인하였다(도 5).

[0070] <제조예 1> 약학적 제제의 제조

[0071] <1-1> 산제의 제조

[0072] 본 발명의 긴병꽃풀 추출물 2 g

[0073] 유당 1 g

[0074] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0075] <1-2> 정제의 제조

[0076] 본 발명의 긴병꽃풀 추출물 100 mg

[0077] 옥수수전분 100 mg

[0078] 유 당 100 mg

[0079] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0080] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0081] <1-3> 캡슐제의 제조

[0082] 본 발명의 긴병꽃풀 추출물 100 mg

[0083] 옥수수전분 100 mg

[0084] 유 당 100 mg

[0085]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0086]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0087]	<1-4> 환의 제조	
[0088]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	1 g
[0089]	유당	1.5 g
[0090]	글리세린	1 g
[0091]	자일리톨	0.5 g
[0092]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.	
[0093]	<1-5> 과립의 제조	
[0094]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	150 mg
[0095]	대두추출물	50 mg
[0096]	포도당	200 mg
[0097]	전분	600 mg
[0098]	상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.	
[0099]	<제조예 2> 연고제제의 제조	
[0100]	<2-1> 지용성(W/O 제형) 연고의 제조	
[0101]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	0.01 ~ 10.0%
[0102]	스테아릴 알콜	7.0%
[0103]	스테아린산	2.2%
[0104]	스쿠알렌	3.4%
[0105]	옥틸두오데칸올	5.0%
[0106]	올리브유	6.0%
[0107]	글리세린모노라우릴 지방산 에스테	10.0%
[0108]	이소프로필 아디페이트	2.0%
[0109]	테고	0.3%
[0110]	카복실비닐폴리머	3.0%
[0111]	프로필렌 글리콜	5.0%
[0112]	코직산	0.05%
[0113]	알파-케토글루타민산	0.2%
[0114]	시스테인	0.2%
[0115]	파라벤류	0.3%
[0116]	멸균 정제수 또는 0.02 M 인산 또는 중용액	잔부

[0117] 연고조제 시 상기 조성 성분 중 카복시비닐폴리머 및 코직산을 제외한 나머지 성분을 60℃이상에서 유화시킨 다음 교반하면서 카복시비닐폴리머를 가하였다. 냉각 후 적당한 점도를 갖을 때 코직산 등 나머지 수상성분을 교반하면서 균질이 되도록 서서히 가한 다음 성숙을 위해 방치한 후 완제품으로 하였다.

[0118] <2-2> 친수성(W/O형) 연고의 제조

[0119]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	0.01 ~ 10.0%
[0120]	백색 바세린	25.0%
[0121]	스테아릴 알콜	20.0%
[0122]	프로필렌 글리콜	12.0%
[0123]	프로필렌미스스틴산	0.1%
[0124]	소듐 글리세린 모노라우렐	0.2%
[0125]	폴리옥시에틸렌 경화피마자유	4.0%
[0126]	베타인 함유 양이온성 유화제	0.2%
[0127]	모노스테아린산 글리세린에스텔	0.1%
[0128]	파라옥시안식향산프로필	0.1%
[0129]	정제수	잔부
[0130]	상기 조성으로 실시예 <2-1>의 연고 제조방법으로 제조하여, 수중유형(O/W)연고제를 얻었다.	

[0131] <2-3> 크림의 제조

[0132]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	0.01 ~ 10.0%
[0133]	유동과라핀	6.0%
[0134]	스쿠알란	4.0%
[0135]	소르비탄세스퀴올레이트	0.5%
[0136]	폴리솔베이트 60	1.5%
[0137]	밀랍	10.0%
[0138]	카프릴릭/카프릭프리글리세라이드	5.0%
[0139]	부틸렌글리콜	6.0%
[0140]	프리에탄올아민	3.0%
[0141]	방부제	2.0%
[0142]	향료	미량
[0143]	정제수	잔부
[0144]	상기 조성으로 긴병꽃풀 추출물을 함유하는 크림을 통상의 방법에 따라 제조하였다.	

[0145] <제조예 3> 화장료 조성물의 제조

[0146] <3-1> 크림의 제조

[0147]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	0.1 중량부
--------	----------------	---------

[0148]	세토스테아릴알코올	2.8 중량부
[0149]	밀난	2.6 중량부
[0150]	스테아린산	1.4 중량부
[0151]	친유형모노스테아린산글리세린	2 중량부
[0152]	피이지-100 스테아레이트	1 중량부
[0153]	세스퀴올레인산소르비탈	1.4 중량부
[0154]	호호바오일	4 중량부
[0155]	스쿠알란	3.8 중량부
[0156]	폴리소르베이트 60	1.1 중량부
[0157]	마카다이어아오일	2 중량부
[0158]	초산토코페롤	0.2 중량부
[0159]	메칠폴리실록산	0.4 중량부
[0160]	에칠파라벤	0.1 중량부
[0161]	프로필파라벤	0.1 중량부
[0162]	Euxyl K-400	0.1 중량부
[0163]	1,3-부틸렌글리콜	7 중량부
[0164]	메칠파라벤	0.05 중량부
[0165]	글리세린	6 중량부
[0166]	d-판테놀	0.2 중량부
[0167]	트리에탄올아민	0.2 중량부
[0168]	pt 41891	0.2 중량부
[0169]	정제수	50.55 중량부
[0170]	<3-2> 로션의 제조	
[0171]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	0.1 중량부
[0172]	세토스테아릴알코올	1.6 중량부
[0173]	스테아린산	1.4 중량부
[0174]	친유형모노스테아린산글리세린	1.8 중량부
[0175]	피이지-100 스테아레이트	2.6 중량부
[0176]	세스퀴올레인산소르비탈	0.6 중량부
[0177]	스쿠알렌	4.8 중량부
[0178]	마카다이어아오일	2 중량부
[0179]	호호바오일	2 중량부
[0180]	초산토코페롤	0.4 중량부
[0181]	메칠폴리실록산	0.2 중량부
[0182]	에칠파라벤	0.1 중량부

[0183]	프로필 파라벤	0.1 중량부
[0184]	1,3-부틸렌글리콜	4 중량부
[0185]	메칠 파라벤	0.1 중량부
[0186]	산탄검	0.1 중량부
[0187]	글리세린	4 중량부
[0188]	d-판데놀	0.15 중량부
[0189]	알란토인	0.1 중량부
[0190]	카르보네(2% aq. Sol)	4 중량부
[0191]	트리에탄올아민	0.15 중량부
[0192]	에탄올	3 중량부
[0193]	pt 41891	0.1 중량부
[0194]	정제수	51.7 중량부

[0195] <제조예 4> 화장품 조성물 중 세정제의 제조

[0196] <4-1> 비누의 제조

[0197]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	4.0 중량부
[0198]	비누베이스	94.25 중량부
[0199]	토코페롤 아세테이트	0.3 중량부
[0200]	글리세린	0.2 중량부
[0201]	PEG 4000(폴리에틸렌글리콜 4000)	0.8 중량부
[0202]	호호바유	0.3 중량부
[0203]	세탄올	0.15 중량부
[0204]	상기 성분들을 혼합기에서 잘 혼합한 후 비누제조 기계에서 압출하고 일정한 크기로 절단 및 성형하여 비누 조성물을 제조하였다. 상기 비누 베이스는 당 업계에서 통상적으로 사용되고 있는 천연 유지인 팜유(palm oil)의 나트륨염이 사용될 수 있다.	

[0205] <4-2> 바디 클렌저의 제조

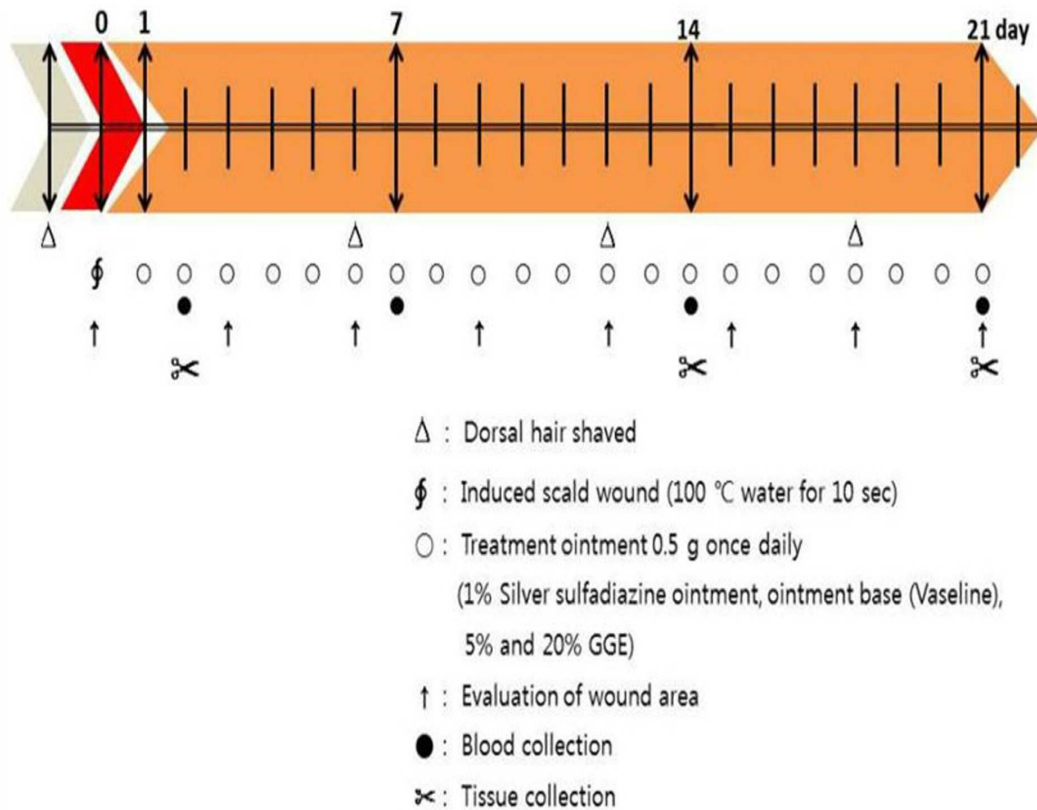
[0206]	본 발명의 긴병꽃풀 추출물	4.0 중량부
[0207]	암모늄 라우릴 설페이트	42 중량부
[0208]	코카미도프로필 베타인	12 중량부
[0209]	글리콜 디스테아레이트	0.5 중량부
[0210]	프로필렌 글리콜	1.0 중량부
[0211]	색소	적당량
[0212]	향료	적당량
[0213]	구연산	적당량
[0214]	드레인(50% 농축액)	1.0 중량부

[0215] 정제수를 가하여 100 중량부로 한다.

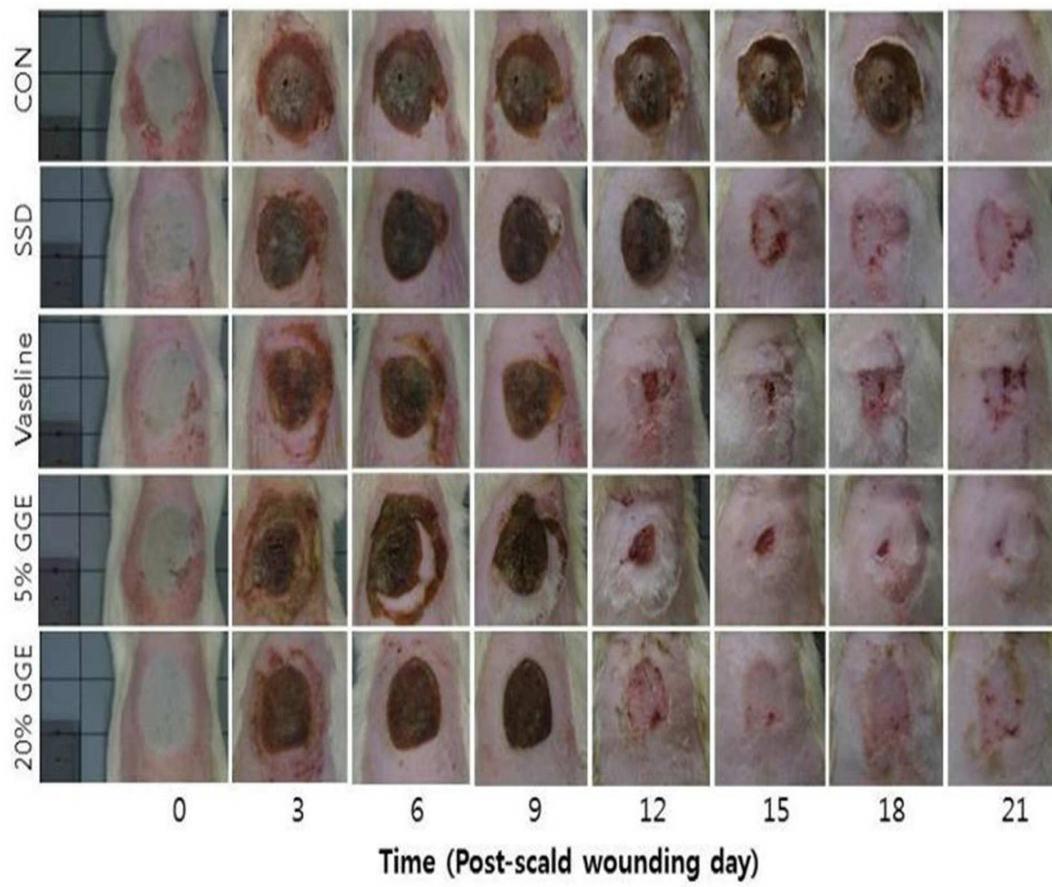
[0216] 암모늄 라우릴 설페이트, 코카미도프로필 베타인, 글리콜 디스테어레이트 및 프로필렌 글리콜을 70℃까지 가열하고 가열된 정제수를 넣어 유화시키면서 상기 나머지 성분들을 첨가하고 실온으로 냉각하여 바디 클렌저를 제조하였다.

도면

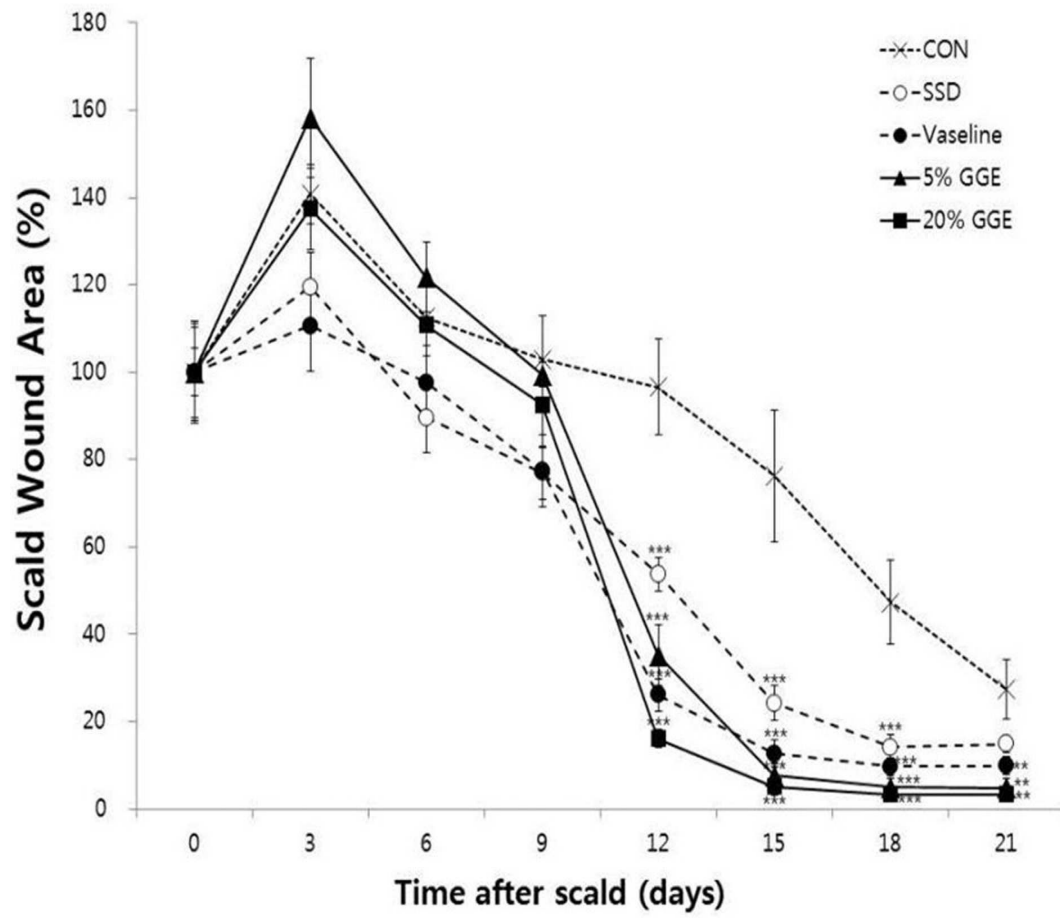
도면1



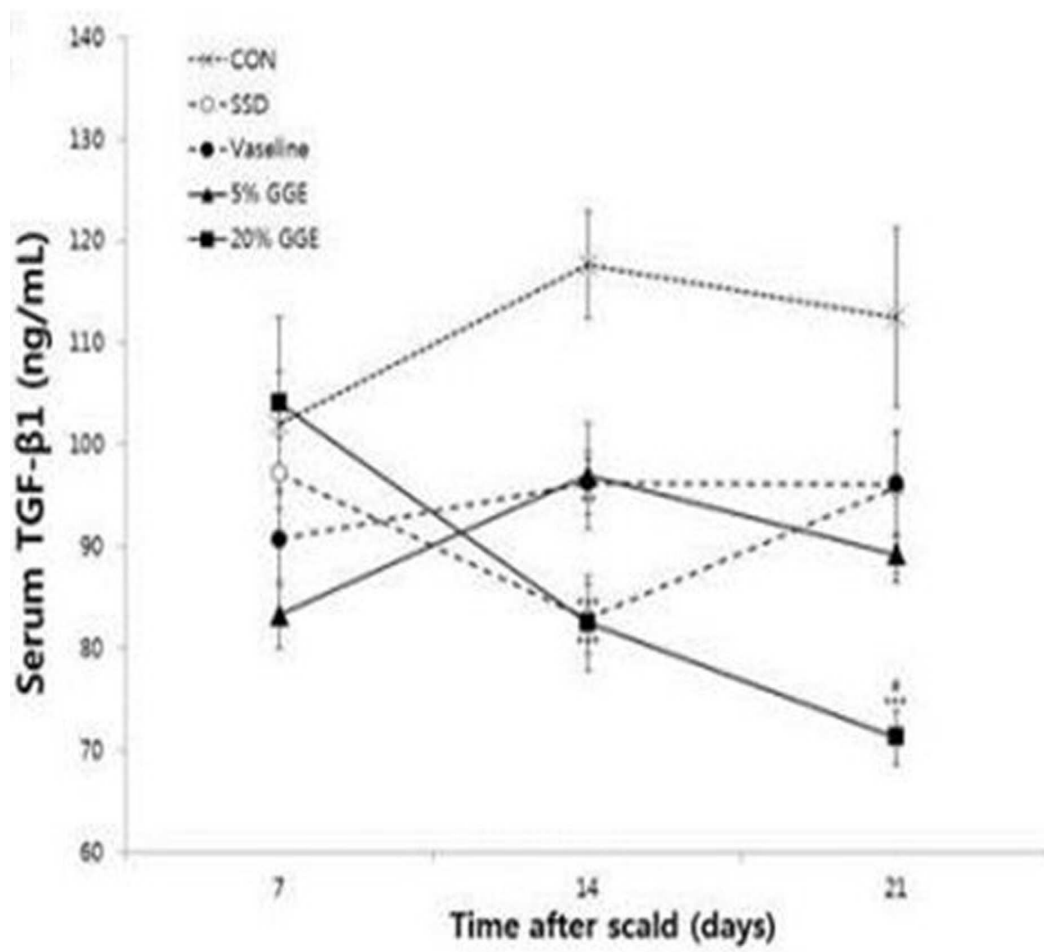
도면2



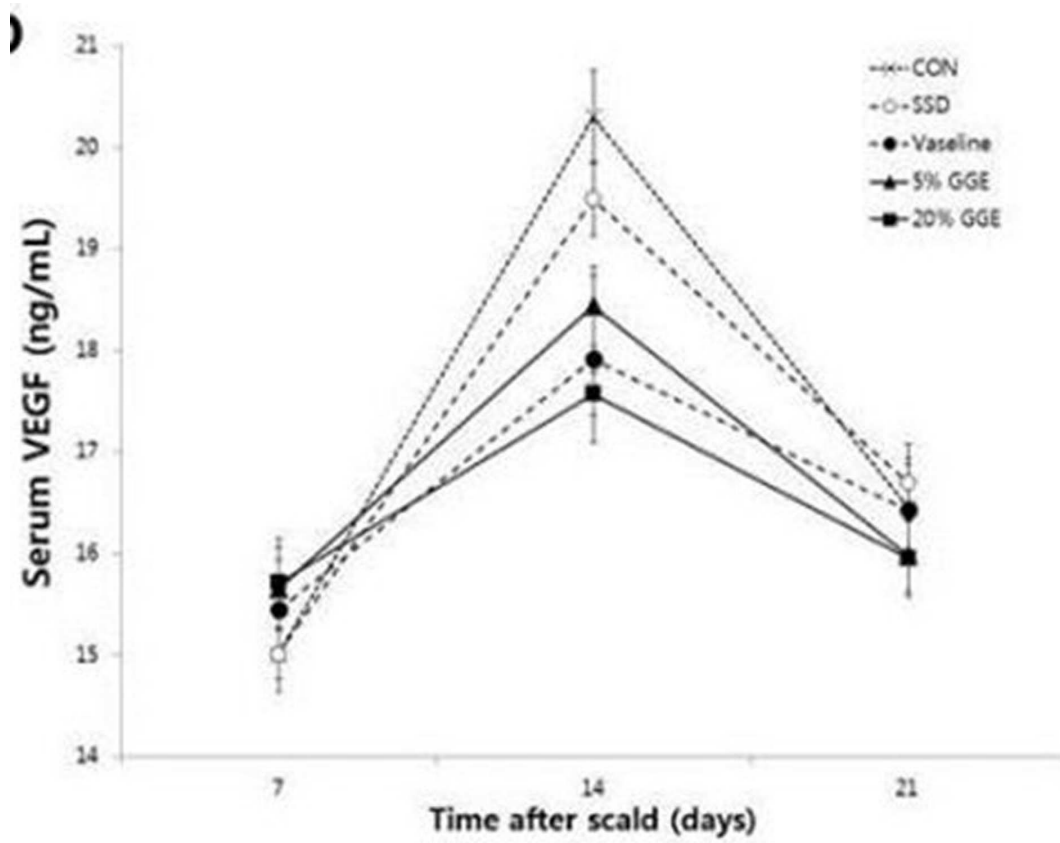
도면3



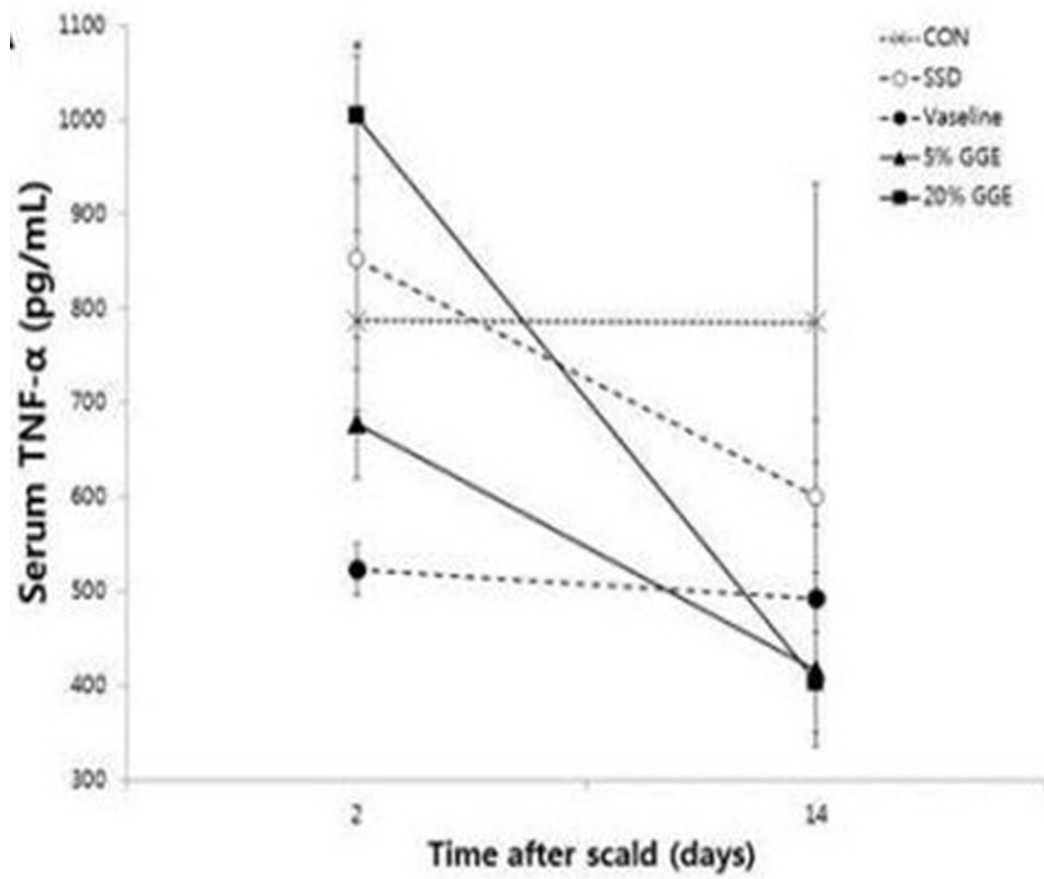
도면4a



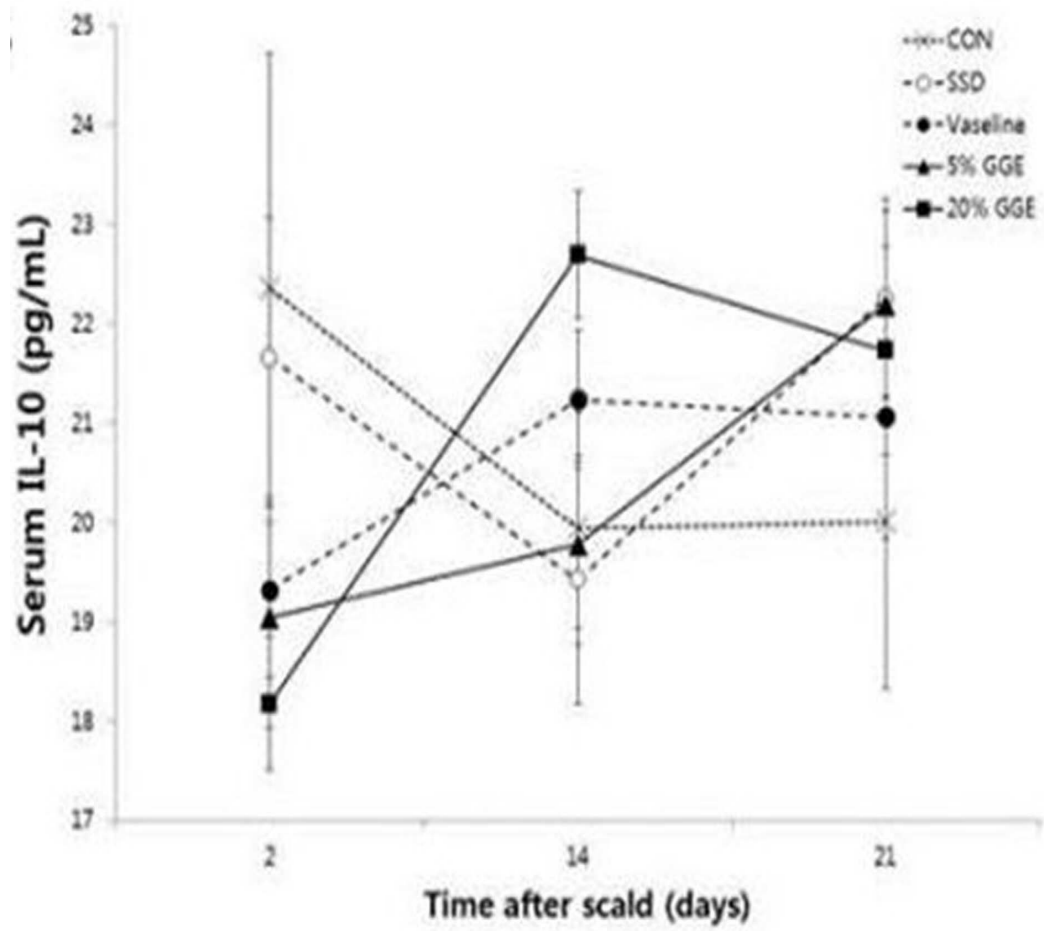
도면4b



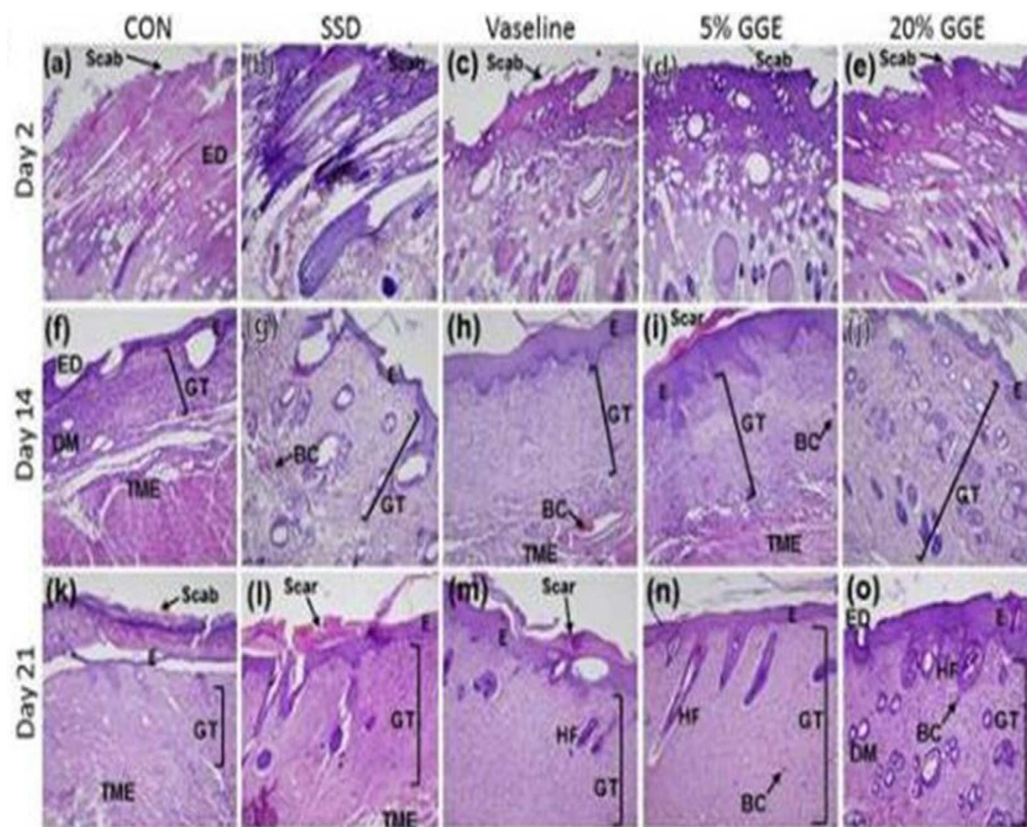
도면4c



도면4d



도면5a



도면5b

