

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 2월 22일 (22.02.2018) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2018/034539 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/519 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 8/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/009022

(22) 국제출원일: 2017년 8월 18일 (18.08.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0104846 2016년 8월 18일 (18.08.2016) KR

(71) 출원인: 한양대학교 산학협력단 (INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION HANYANG UNIVERSITY) [KR/KR]; 04763 서울시 성동구 왕십리로 222 한양대학교, Seoul (KR).

(72) 발명자: 정승준 (JUNG, Sung Jun); 16295 경기도 수원시 강안구 경수대로976번길 22, 146동 901호 (조원동, 수원 한일타운), Gyeonggi-do (KR). 강윤희 (KANG, Yoon Hee); 11627 경기도 의정부시 백석로 33, 104동 2004호 (호원동, 삼익1차아파트), Gyeonggi-do (KR). 조평선 (CHO, Pyung-sun); 04913 서울시 광진구 동일로68길 49, 302호 (중곡동, 월드빌), Seoul (KR). 이한규 (LEE,

Han Kyu); 14496 경기도 부천시 석천로 350, 101동 602호 (삼정동, 삼정 뷰그리안), Gyeonggi-do (KR).

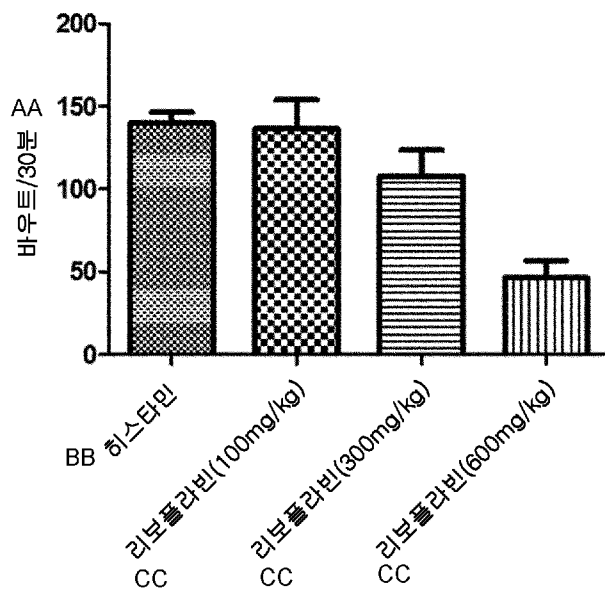
(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING RIBOFLAVIN FOR SUPPRESSING OR ALLEVIATING ITCHING

(54) 발명의 명칭: 리보플라빈을 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물



AA ... Bout/30 min
BB ... Histamine
CC ... Riboflavin

(57) Abstract: The present invention relates to a composition containing riboflavin for suppressing or alleviating itching. The riboflavin inhibits the transmission of information about itching by blocking the current generated by histamine, which is one of main factors of itching, and thus is very effective in suppressing or alleviating itching, scaly itching, allergic itching, or the like.

(57) 요약서: 본 발명은 리보플라빈을 함유하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물에 관한 것이다. 상기 리보플라빈은 가려움의 주된 요소의 하나인 히스타민에 의해 발생하는 전류 차단을 통해 가려움증 정보 전달을 저해함으로써, 가려움증, 두피 가려움증 또는 알러지에 의한 가려움증 등을 억제 또는 완화하는데 매우 효과적이다.

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 리보플라빈을 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 리보플라빈을 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 최근 들어 고도성장과 함께 도시화, 현대화 및 환경오염 등 사회 환경변화에 따라 원인불명의 소양증 환자가 지속적으로 증가되는 추세이다. 가려움증 또는 소양감이란 피부를 긁거나 문지르고 싶은 충동을 일으키는 불쾌한 감각으로 정의된다. 상기 가려움증 또는 소양감은 가벼운 접촉, 온도변화 및 스트레스 등의 자극이나 화학적, 물리적 및 전기적인 자극 등으로도 유발될 수 있으며 이로 인한 가려움 반사가 동반될 수 있다(비특허문헌 1). 또한 가려움증 또는 소양감은 아토피, 건선 또는 접촉성 피부염과 같은 피부질환자나 민감성 피부 보유자의 주된 증상으로 알려져 있다. 가려움증은 신체 내 특정 면역세포(T 세포, 대식세포 등)가 활성화되어 여러 사이토카인(TNF- α , IL-2 등)이 가려움의 중재자인 히스타민의 분비를 유도하여 일어나는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 2,3). 흔히 가려움증은 전신질환의 중요한 증상으로, 피부 건조와 같은 소양감각적 요소와 신경적 요소를 동시에 갖는 다인성 증상에 기인하기에 통제하기 어려운 경우가 대다수이다. 또한 피부과적으로 가장 흔한 증상이고 환자의 삶의 질을 심각하게 저하시키는 요소이다(비특허문헌 4,5). 그러나 소양증 발생의 원인에 대한 정확한 기전 규명이 어려워 소양증에 대한 적절한 치료가 부족한 현실이다.
- [4] 최근 들어, 신경생리학적 연구기법과 분자생물학의 발전에 힘입어 가려움의 발생과 전달 기전에 대한 많은 사실들이 밝혀지고 있다. 일반적으로 가려움증은 C-섬유말단의 유해 감수기를 통해 무수구심신경으로 전달되며, C-섬유 말단에서 분비되는 푸루리토젠 (pruritogen)인 물질 P(substance P), CGRP(calcitonin-gene related peptide) 등은 각각의 수용체와 결합하여 가려움을 촉발하는 것으로 알려져 있다(비특허문헌 6,7). 이들 푸루리토젠들은 비만세포 (mast cell)를 활성화시켜 가려움증의 또 다른 중재자인 히스타민의 방출을 유도하는 것으로 보고되고 있다(비특허문헌 8). 이러한 연구결과들은 향후 새로운 치료법을 제시하고 있으나 아직 효과적인 치료제가 부족하며 다양한 국소 항소염제들만이 제시되고 있다. 또한 여전히 소양증의 복잡하고 다층적인 발생 기전으로 인해 가려움의 정확한 진단과 치료제 개발은 아직 달성되지 못하고 있는 실정이다.

- [5] 현재 사용되고 있는 가려움증 치료 요법들은 국소 및 전신약제로서, 스테로이드, 항히스타민제 및 면역억제제 등이 사용되고 있다. 국소용 항소양제는 대부분 살리실산(항염제), 캄포(camphor), 멘솔(menthol), H1 항히스타민제(dyphenhydramine), 국소 마취제(cinchocaine), 부신피질호르몬 유사제(glycyrrhizic acid), 에녹살론(enoxolone, 18-beta glycyrrhetic acid), 칼라민($(\text{ZnOH})_2\text{SiO}_3$, 비특이적 피부 진정제), 크로타미톤(crotamiton, 진드기 살충제) 및 페놀 등의 조합으로 이뤄져 있다. 그러나 위와 같은 국소 항소양제는 아토피성 피부염의 가려움증처럼 알려지 반응, 신경자극 반응, 면역반응 등 다양한 원인이 복잡하게 얽혀 발생한 난치성 가려움증을 효과적으로 억제하기에는 매우 미흡하다. 그로 인해 현재까지는 피부의 염증반응과 면역반응을 비특이적으로 강력하게 억제함으로써 이차적으로 수반되는 가려움을 감소시키는 부신피질 스테로이드제가 항소양 효과를 위해 널리 사용되고 있다. 그러나 부신피질 스테로이드는 근본적으로 직접적인 항소양제가 아니고, 사용한 경우 2 내지 4주의 단기간 치료에는 효과적이고 안전한 것으로 밝혀졌지만 1년 이상 장기간 치료는 안정성과 효과를 보장할 수 없다. 장기 사용 시 내성발현, 피부 위축, 팽창선조, 대사이상, 피부변색(skin discoloration), 피부가 얇아짐(skin thinnig), 상흔(stretch marks) 등의 심각한 부작용을 초래하므로 가려움증 억제 목적으로 사용하기에는 부적합하다. 또한 가려움증 억제 또는 완화성분들은 경구투여 시 졸림이나 면역력 저하의 문제를 발생시키며, 국소 투여시에는 피부에 대한 안전성이 문제되고 피부용 조성물에 배합 시 제형 안정성 면에서도 대부분 문제점을 안고 있어 그 사용이 제한되고 있다(비특허문헌 9).
- [6] 가려움증에 대한 치료의 목표는 증상을 중지시키는 것이며 따라서 난치성 가려움증을 효과적으로 통제할 수 있는 항소양제 개발이 중요하다. 또한, 다양한 유효성분과 기능을 지닌 천연 추출물에 대한 관심이 고조되고 있다.
- [7]
- [8] (비특허문헌 1) Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jul;7(7):535-47.
- [9] (비특허문헌 2) Radossi P, Tison T, Vianello F, Dazzi F. Br J Haematol. Intractable pruritus in non-Hodgkin lymphoma/CLL: rapid response to IFN alpha. *Br J Haematol*. 1996 Sep;94(3):579.
- [10] (비특허문헌 3) Nielsen HJ, Petersen LJ, Skov PS. Human, recombinant interleukin-2 induces in vitro histamine release in a dose-dependent manner. *Cancer Biother*. 1995 Winter;10(4):279-86.
- [11] (비특허문헌 4) Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol*. 1990 Dec;123(6):769-74.
- [12] (비특허문헌 5) Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic

- symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *J Dermatol Sci.* 1997 Jan;14(1):63-7.
- [13] (비특허문헌 6) Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, Satoh M. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. *Eur J Pharmacol.* 1995 Mar 14;275(3):229-33.
- [14] (비특허문헌 7) Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, Kuraishi Y. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Sep;286(3):1140-5.
- [15] (비특허문헌 8) Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Immunolocalization of substance P in human skin mast cells. *Arch Dermatol Res.* 2000 Aug;292(8):418-21.
- [16] (비특허문헌 8) 김창중, 병태심리학, 한림상사, 1988, p61-69
- [17]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [18] 본 발명은 가려움증을 억제 또는 완화하는데 효과적인 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[19]

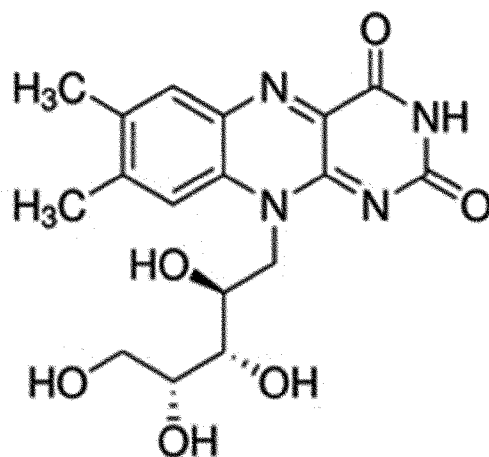
과제 해결 수단

- [20] 본 발명에서는 하기 화학식 1로 표시되는 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물을 제공한다.

[21]

[22] [화학식 1]

[23]



[24]

발명의 효과

- [25] 본 발명에 따른 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는

완화용 조성물은 가려움의 주된 요소의 하나인 히스타민에 의해 발생하는 전류 차단을 통해 가려움증 정보 전달을 저해한다. 이러한 약물 작용기전을 통해, 상기 리보플라빈은 가려움증, 두피 가려움증 또는 알러지에 의한 가려움증 등을 억제 또는 완화하는데 매우 효과적이다.

[26]

도면의 간단한 설명

[27] 도 1은 농도에 따른 리보플라빈에 의한 히스타민 유발 가려움증에 대한 평가 결과를 나타내는 그래프이다.

[28] 도 2는 리보플라빈과 히스타민을 동시에 투여했을 때의 히스타민 유발 가려움증에 대한 평가 결과를 나타내는 그래프이다.

[29] 도 3은 피부에 히스타민을 투여했을 때의 신경활동도 차단을 나타내는 도면이다.

[30] 도 4는 막고전압고정법을 이용하여 히스타민에 의해 유발된 전류가 리보플라빈에 의해 억제되는지 확인한 결과를 나타내는 그래프이다.

[31] 도 5 내지 7은 리보플라빈의 캡사이신 전류차단 효과를 나타내는 그래프이다.

[32]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[33] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다

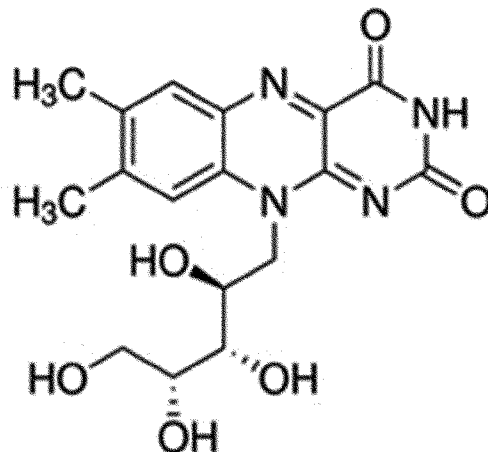
[34] 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 리보플라빈 또는 이의 유도체는 가려움 유발 동물 행동 모델 시험 및 칼슘반응 실험, 전기생리학적 실험 실시 결과, 강력한 가려움 억제 및 완화효과를 나타냄을 밝혀냈다.

[35] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 조성물을 제공한다.

[36]

[37] [화학식 1]

[38]



[39]

[40] 상기 리보플라빈은 Vitamine B2(C₁₇H₂₀N₄O₆, MW 376.36)이다.

- [41] 상기 리보플라빈 또는 이의 유도체는 합성하여 이용하거나, 시판되고 있는 화합물을 이용할 수 있다.
- [42] 본 발명의 조성물은 상기 화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [43] 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 유기산 또는 무기산을 이용하여 형성된 산 부가염일 수 있으며, 상기 유기산은 예를 들면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 부티르산, 이소부티르산, 트리플루오로아세트산, 말산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 숙신산, 숙신산 모노아미드, 글루탐산, 타르타르산, 옥살산, 시트르산, 글리콜산, 글루쿠론산, 아스코르브산, 벤조산, 프탈산, 살리실산, 안트라닐산, 디클로로아세트산, 아미노옥시 아세트산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 또는 메탄술폰산계 염을 포함한다. 무기산은 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산, 탄산 또는 붕산계 염을 포함한다. 바람직하게는 염산염 또는 아세트산염 형태일 수 있다.
- [44] 상기 언급된 산 부가염은 a) 상기 화학식 1의 화합물 및 산을 직접 혼합하거나, b) 이들 중 한 가지를 용매 또는 함수 용매 중에 용해시키고 혼합시키거나, 또는 c) 화학식 1의 화합물을 용매 또는 수화 용매 중의 산에 위치시키고 이들을 혼합하는 일반적인 염 제조방법으로 제조된다.
- [45] 위와는 별도로 추가적으로 염이 가능한 형태는 가바염, 가바펜틴염, 프레가발린염, 니코틴산염, 아디페이트염, 헤미말론산염, 시스테인염, 아세틸시스테인염, 메티오닌염, 아르기닌염, 라이신염, 오르니틴염 또는 아스파르트산염 등이 있다.
- [46]
- [47] 본 발명은 화학식 1의 리보플라빈 또는 이의 유도체를 가려움증 억제 또는 완화용 약학적 조성물로 제공할 수 있다.
- [48] 본 발명에서의 용어 '가려움증'이란 긁고 싶어하는 불쾌감을 유발하는 피부의 상태를 의미하는 것으로, 특히, 히스타민에 의해 유도되는 증상을 의미할 수 있다. 가벼운 접촉, 온도변화, 스트레스 등의 자극이나 화학적, 물리적, 전기적인 자극 등으로 유발될 수 있으며 이에 제한되지 않는다. 가려움증을 동반하는 질환으로는 옴, 이, 벌레물림, 두드러기 등으로 인한 피부질환, 건선, 피부 건조증, 노인 가려움증, 균 상식육증, 아토피피부염, 접촉피부염, 화폐상 습진, 신경 피부염, 및 자가면역이상 등이 있다.
- [49] 본 발명에 따른 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 예컨대, 공지의 가려움증 억제 또는 완화용 성분을 포함할 수 있다. 추가적인 유효성분을 포함하게 되면 본 발명의 조성물의 효과는 더욱 증진될 수 있다. 상기 성분 추가 시에는 복합 사용에 따른 피부 안전성, 제형화의 용이성, 유효성분들의 안정성을 고려할 수 있다.
- [50] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로

포함할 수 있다.

- [51] 약학적으로 허용되는 담체는 완충액, 주사용 멸균수, 일반 식염수 또는 인산염 완충 식염수, 슈크로스, 히스티딘, 또는 폴리솔베이트 등과 같은 여러 성분을 함유할 수 있다.
- [52] 본 발명의 약학적 조성물은 경구제 또는 비경구제로 제형화될 수 있으며, 구체적으로 경구제, 주사제, 점막제, 흡입제 또는 경피흡수제제로 제형화될 수 있다. 제형화할 경우에는 일반적으로 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제 또는 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용할 수 있다.
- [53] 경구를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제 또는 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 슈크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.
- [54] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물 또는 리퀴드 파라핀 이외에 여러가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [55] 비경구 투여를 위한 제형에는 주사제, 점막제, 흡입제 또는 경피흡수제제가 포함된다.
- [56] 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 상기 화학식 1의 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함할 때 바람직한 가려움증 억제 또는 완화 등의 효과를 제공할 수 있다. 이때, '억제'란 본 발명에 따른 조성물의 투여로 가려움증이 감소 또는 지연되는 모든 행위를 의미하며, 또한 '완화'란 본 발명에 따른 조성물의 투여로 가려움증이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [57] 본 발명의 조성물에 포함되는 화학식 1의 리보플라빈 또는 이의 유도체의 유효량은 조성물이 제형화되는 형태, 피부에 적용되는 방법 또는 피부에 머무르는 시간 등에 따라 달라질 수 있다. 예를들어, 상기 조성물이 의약품으로 제품화되는 경우에는 일상적으로 피부에 적용하게 되는 화장품으로 제품화되는 경우에 비해 높은 농도로 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 경구제로 제형화시 리보플라빈 또는 이의 유도체의 함량은 조성물 총 중량을 기준으로 200 내지 800 mg/kg 또는 300 내지 600 mg/kg일 수 있으며, 피내 주사제로 제형화시 리보플라빈 또는 이의 유도체의 함량은 조성물 총 중량을 기준으로 1.5 μ M 이하 또는 1.0 μ M 이하일 수 있다.
- [58] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 또는 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [59] 또한, 본 발명은 화학식 1의 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 외용제의 제형으로 제공할 수 있다.

- [60] 상기 리보플라빈 또는 이의 유도체를 외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 피부 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [61] 상기 외용제로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제 등의 제형일 수 있다.
- [62] 또한, 본 발명은 화학식 1의 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 화장품 조성물로 제공할 수 있다.
- [63] 상기 리보플라빈 또는 이의 유도체를 화장품으로 사용하는 경우, 제조되는 화장품은 일반적인 유화 제형 또는 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 예를들어, 저자극성 화장품, 피부 보호제, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 크림, 에센스, 샴푸, 헤어 컨디셔너, 비누, 스프레이 또는 파우더로 제형화될 수 있다.
- [64] 또한 상기 화장품은 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 유화제, 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 활성제, 친유성 활성제 또는 지질 소낭 등 화장품 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.
- [65] 일 구체예에서, 상기 조성물은 리보플라빈 또는 이의 유도체를 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 중량% 내지 10 중량%(바람직하게는 0.0001 중량% 내지 1 중량%)로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물이 0.0001 중량% 미만으로 포함할 경우에는 충분한 가려움증 억제 또는 완화 효과를 기대할 수 없고, 10 중량%를 초과하여 포함할 경우에는 알러지 등 원치 않는 반응이 발생하거나 피부 안전성에 문제가 있을 수 있다.
- [66]
- [67] 또한, 본 발명에서는 리보플라빈 또는 이의 유도체의 피부투과율을 향상시키기 위하여 리보플라빈 또는 이의 유도체를 리포솜 제제화하여 이용할 수 있다. 이러한 리포솜 제조 방법은 당업계의 통상적인 제조 방법을 이용할 수 있다.
- [68]

발명의 실시를 위한 형태

- [69] 이하, 본 발명을 실시예를 통해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본

실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[70]

[71] 실시예

[72] 제조예. 리보플라빈의 약물제제 제조

[73] 리보플라빈을 유효성분으로 포함하는 약물 제제를 제조하였다. 경구투여 제제의 경우 리보플라빈을 세 가지 농도(100, 300 또는 600 mg/kg)로 첨가하여 제조하였고, 국소피내주사 제제의 경우 리보플라빈의 농도를 1 μ M/50 μ l로 하였다.

[74] 대조군으로는 리보플라빈을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 위와 동일한 조성을 가지는 경구투여 제제 및 국소피내주사 제제를 제조하였다.

[75]

[76] 실험예 1. 리보플라빈의 히스타민 유발 가려움증에 대한 효과(경구투여 제제)

[77] (1) 방법

[78] 제조예에서 제조한 경구투여 제제를 사용하여 가려움증 억제 또는 완화효과를 테스트하였다. 상기 테스트는 동물 행동 시험을 실시하였으며, 비특허문헌 6에서 제시된 마우스 모델을 이용하였다.

[79] 20 내지 23g 중량의 10 마리의 수컷 C57BL/6 마우스로 된 군을 시험에 사용하였다. 이들을 23 내지 25°C의 온도 조절 하에 수용하였다. 음식물 및 물은 자유로이 먹을 수 있게 하였다. 가려움 유발 동물 행동 모델 시험을 위해서 제조예에서 제조된 서로 다른 농도(100, 300 또는 600 mg/kg)의 경구투여 제제를 경구 처리하였다. 또한 제조예에서 제조된 대조군을 처리하였다.

[80] 긁기를 유발시키기 위하여, 사람에게 가려움 감각을 일으키는 것으로 알려진 히스타민을 사용하였다. 이때 히스타민은 멸균생리 식염수에 용해 시켰다. 경구투여 제제를 투여 30 분 후 히스타민 (500 μ g/site) 50 μ l를 목 뒤에 피내 주사하였다. 이 후 30 분간 마우스의 움직임을 관찰하여, 뒷다리로 주사한 부위를 긁는 횟수를 헤아렸다.

[81] 결과는 평균과 표준편차를 계산하여 분석하였으며, 평균값의 통계적 차이는 스튜던트 티-테스트(student t-test)를 사용해 결정하였다.

[82]

[83] (2) 결과

[84] 결과를 도 1에 그래프로 나타내었다. 도 1은 서로 다른 리보플라빈 농도의 경구투여 제제에 의한 히스타민 유발 가려움증에 대한 평가 결과를 나타낸다. 상기 도 1에서 histamine은 대조군을 나타낸다.

[85] 상기 도 1에 나타난 바와 같이, 리보플라빈을 사용하지 않은 대조군의 경우 히스타민에 의한 가려움증을 유발하였으며, 리보플라빈을 처치한 경우는 가려움 반응이 감소하였다. 또한 히스타민으로 유발한 가려움증에 대하여

리보플라빈에 대한 차단효과가 용량 의존적인 양상을 보였으며, 리보플라빈의 농도를 증가시키면 그 효과가 더욱 증가되는 경향을 확인 하였다.

[86] 상기 결과로 리보플라빈은 효과적으로 히스타민 의존적 가려움증을 차단하며, 용량 의존적인 양상을 가지고 있다고 판단된다.

[87]

[88] 실험예 2. 리보플라빈의 히스타민 유발 가려움증에 대한 효과(국소피내주사 제제)

[89] (1) 방법

[90] 제조예에서 제조한 국소피내주사 제제를 사용하여 가려움증 억제 또는 완화효과를 테스트하였다.

[91] 상기 테스트는 하기 내용을 제외하고는 실험예 1과 동일한 방법으로 수행되었다. 가려움 유발 동물 행동 모델 시험을 위해서 제조예에서 제조된 1 μ M/50 μ l 농도의 국소피내주사 제제를 목 뒤에 피내 주사하였다. 또한, 제제 투여시 히스타민(100 μ g/site) 50 μ l을 같이 피내 주사하였다.

[92]

[93] (2) 결과

[94] 결과를 도 2에 그래프로 나타내었다. 도 2는 리보플라빈과 히스타민을 동시 투여했을 때의 히스타민 유발 가려움증에 대한 평가 결과를 나타낸다. 상기 도 2에서 histamine은 대조군을 나타내며, +riboflavine은 국소피내주사 제제를 투여한 경우를 나타낸다.

[95] 상기 도 2에 나타난 바와 같이, 대조군의 경우 히스타민에 의한 가려움증을 유의하게 감소시키지 못하였으나, 리보플라빈을 처치한 경우 가려움 반응이 감소하였다.

[96] 상기 결과로 리보플라빈은 히스타민 유발 가려움증에 효과가 있음을 확인하였다.

[97]

[98] 실험예 3. 리보플라빈의 히스타민 유발 말초 신경활동에 대한 효과

[99] 히스타민에 의한 가려움증의 발생은 말초의 신경흥분을 통해 발생하는 것으로 알려져 있다. 본 실험예에서는 히스타민으로 유발한 말초 신경활동이 리보플라빈에 의해 차단되는지 여부를 확인하였다.

[100] 피부-구심신경 보존조직을 확보한 후 발바닥 부위에 히스타민을 투여하여 신경활동을 확인하였고, 이러한 히스타민에 의한 신경활동도는 리보플라빈에 의해 차단되었다(도 3 참조).

[101]

[102] 또한, 리보플라빈의 히스타민에 의한 말초신경 활동도의 차단을 확인하기 위하여 막전압고정법을 이용하여 히스타민에 의해 유발된 전류가 리보플라빈에 의해 억제되는지 확인하였다.

[103] 이를 위하여 마우스의 척수 후근 신경절 세포를 분리하여 1차 배양을 한 후

이들 세포를 이용하여 막전압고정법을 통해 척수 후근 신경절세포의 전기생리학적 특성을 기록하였다.

- [104] 그 결과를 도 4에 그래프로 나타내었다. 도 4는 막고전압고정법을 이용하여 히스타민에 의해 유발된 전류가 리보플라빈에 의해 억제되는지 확인한 결과를 나타낸다. 상기 도 4에 나타난 바와 같이, 히스타민은 내향성 전류를 발생시키고, 상기 전류는 리보플라빈에 의해 차단됨을 확인할 수 있다. 이는 히스타민이 말초신경세포에 내향전류를 발생시키며 이 전류는 리보플라빈에 의해 특이적으로 차단되는 특성을 지니고 있음을 시사한다.

[105]

- [106] 실험예 4. TRPV1이 발현된 HEK293세포에서 리보플라빈의 캡사이신 전류차단효과

- [107] HEK 293 cell에 TRPV1을 발현시켜 캡사이신 전류차단실험을 진행하였다. 이들 조건에서는 riboflavin이 다른 채널들을 배제한 상황이며 TRPV1에 riboflavin이 직접 영향을 주는지 확인하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5는 캡사이신에 의해 유발된 전류가 리보플라빈에 의해 억제되는지 확인한 결과를 나타낸다. 상기 도 5에 나타난 바와 같이, 리보플라빈은 농도 의존적으로 채널을 통계적으로 유의하게 차단하는 효과를 보였다. 그러나 100 nM의 리보플라빈은 HEK 293 cell에서 TRPV1을 효과적으로 차단하지 못하였다.

- [108] Riboflavin 농도에 따른 캡사이신 전류의 억제 정도를 농도-반응곡선으로 표현하여 sigmoidal fitting을 적용하여 IC₅₀을 구한 결과, 3.2 M로 계산 되었다. 이는 리보플라빈이 농도 의존적으로 직접적으로 TRPV1을 차단함을 의미한다(도 6 내지 7).

[109]

산업상 이용가능성

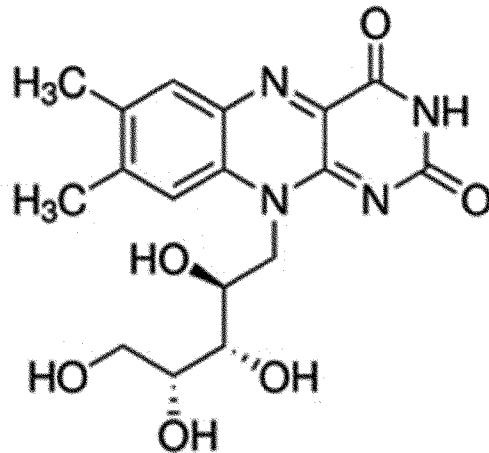
- [110] 본 발명에 따른 리보플라빈은 가려움의 주된 요소의 하나인 히스타민에 의해 발생되는 전류 차단을 통해 가려움증 정보 전달을 저해함으로써, 가려움증, 두피 가려움증 또는 알러지에 의한 가려움증 등을 억제 또는 완화하는데 매우 효과적이다.

[111]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는 가려움증 억제 또는 완화용 약학적 조성물.

[화학식 1]



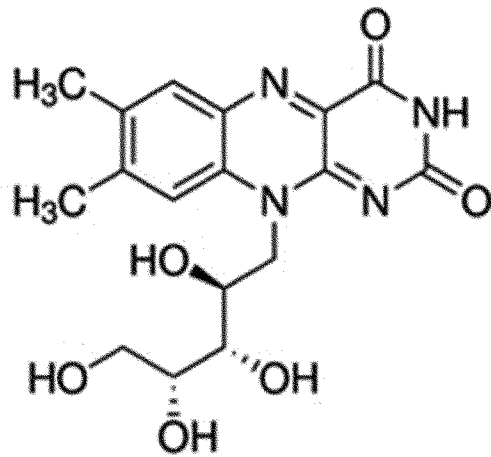
[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
경구제, 주사제, 점막제, 흡입제 또는 경피흡수제제로 제형화 되는 것인
가려움증 억제 또는 완화용 약학적 조성물.

[청구항 3] 제 2 항에 있어서,
경구제로 제형화시 리보플라빈 또는 이의 유도체의 함량은 조성물 총
중량을 기준으로 200 내지 800 mg/kg인 가려움증 억제 또는 완화용
약학적 조성물.

[청구항 4] 제 2 항에 있어서,
피내 주사제로 제형화시 리보플라빈 또는 이의 유도체의 함량은 조성물
총 중량을 기준으로 1.5 μ M 이하인 가려움증 억제 또는 완화용 약학적
조성물.

[청구항 5] 하기 화학식 1로 표시되는 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는
가려움증 억제 또는 완화용 외용제.

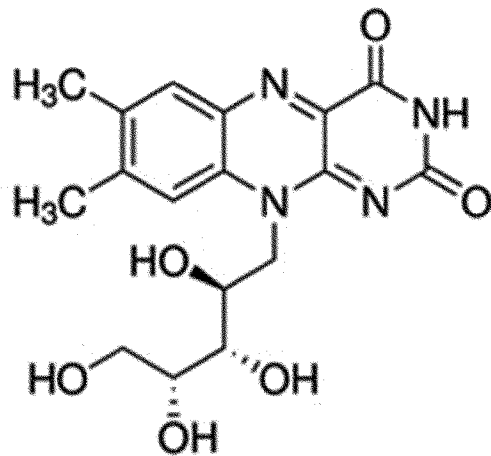
[화학식 1]



[청구항 6] 제 5 항에 있어서,
외용제는 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제로 제형화되는 가려움증 억제
또는 완화용 외용제.

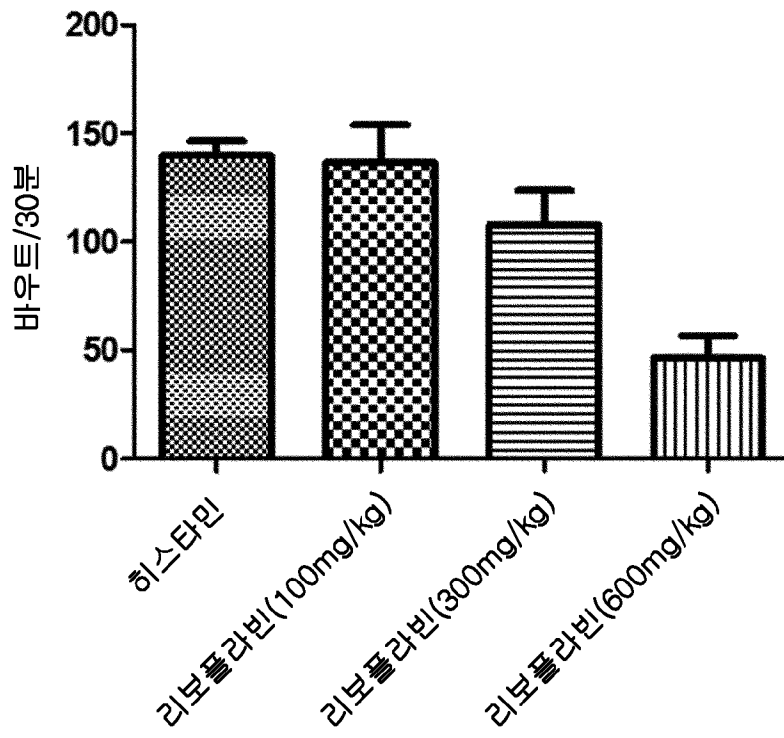
[청구항 7] 하기 화학식 1로 표시되는 리보플라빈 또는 이의 유도체를 포함하는
가려움증 억제 또는 완화용 화장품 조성물.

[화학식 1]

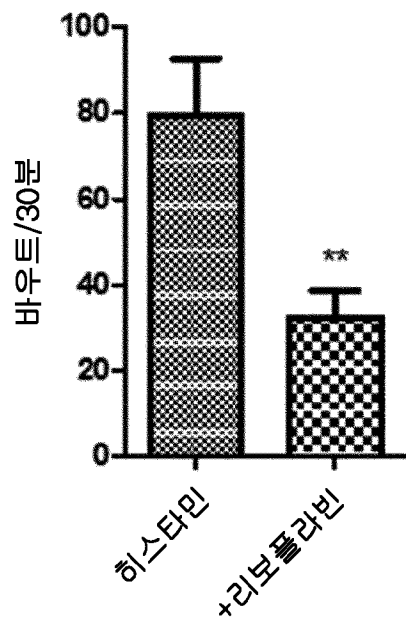


[청구항 8] 제 7 항에 있어서,
화장료 조성물은 저자극성 화장품, 피부 보호제, 유연 화장수, 영양
화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징
폼, 클렌징 워터, 팩, 크림, 에센스, 샴푸, 헤어 컨디셔너, 비누, 스프레이
또는 파우더로 제형화 되는 것인 가려움증 억제 또는 완화용 화장품
조성물.

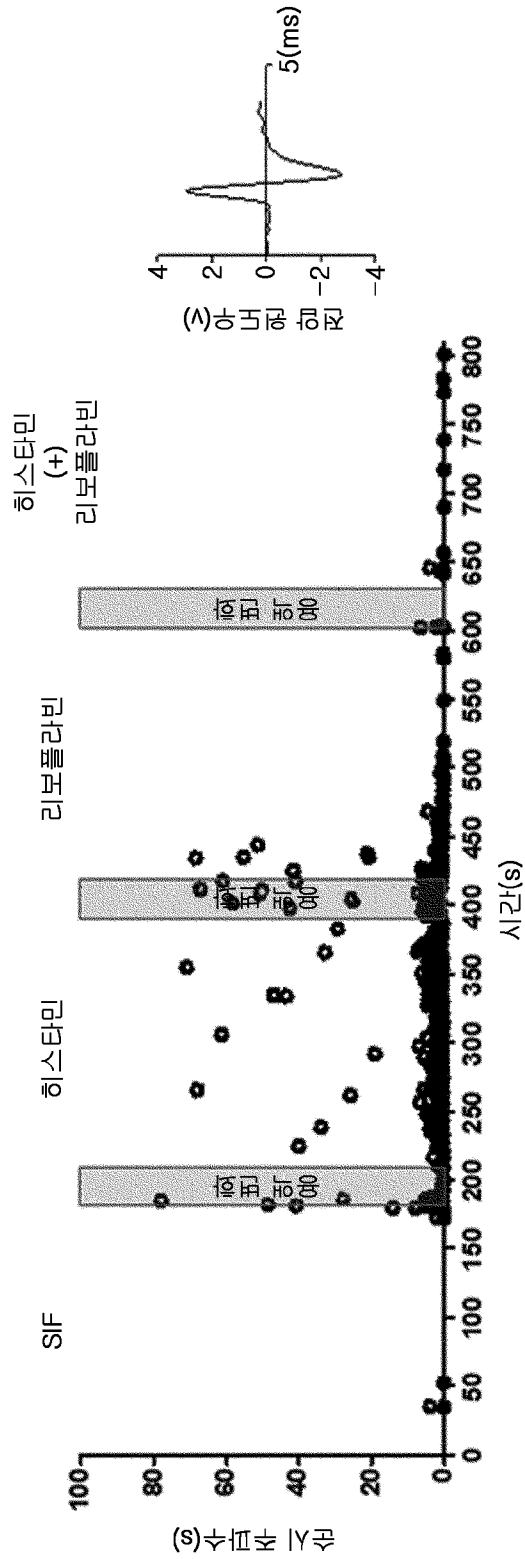
[도1]



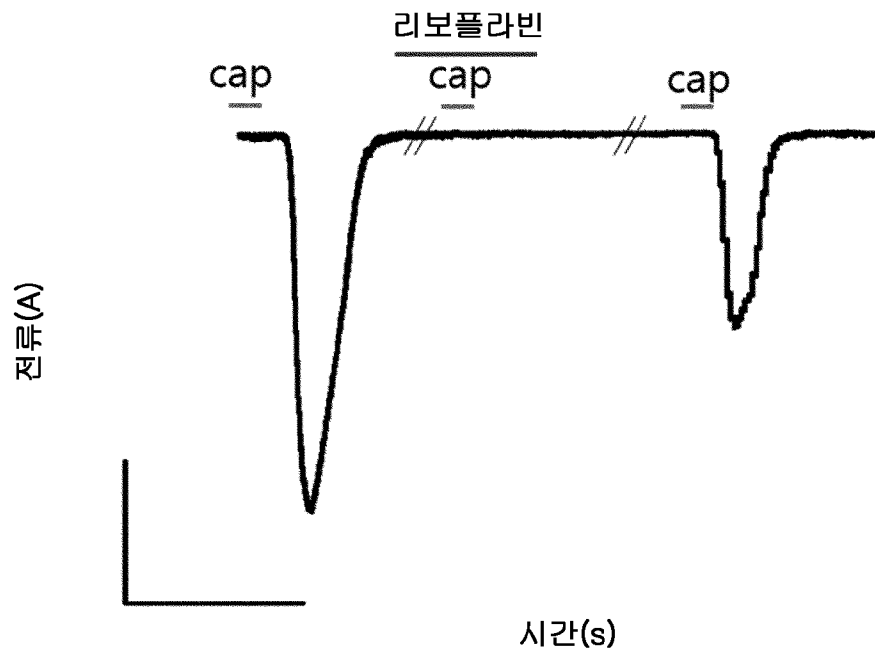
[도2]



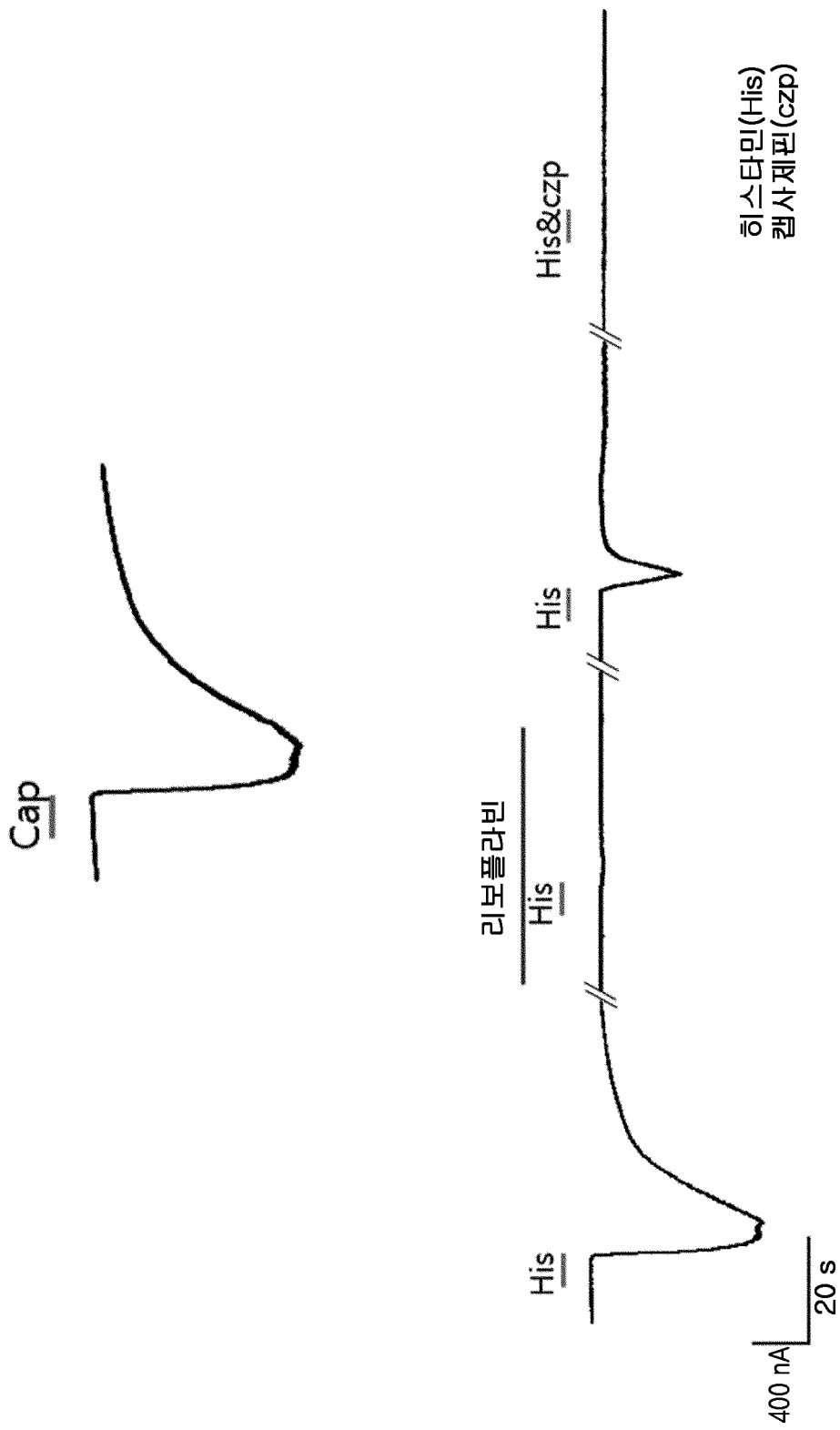
[도4]



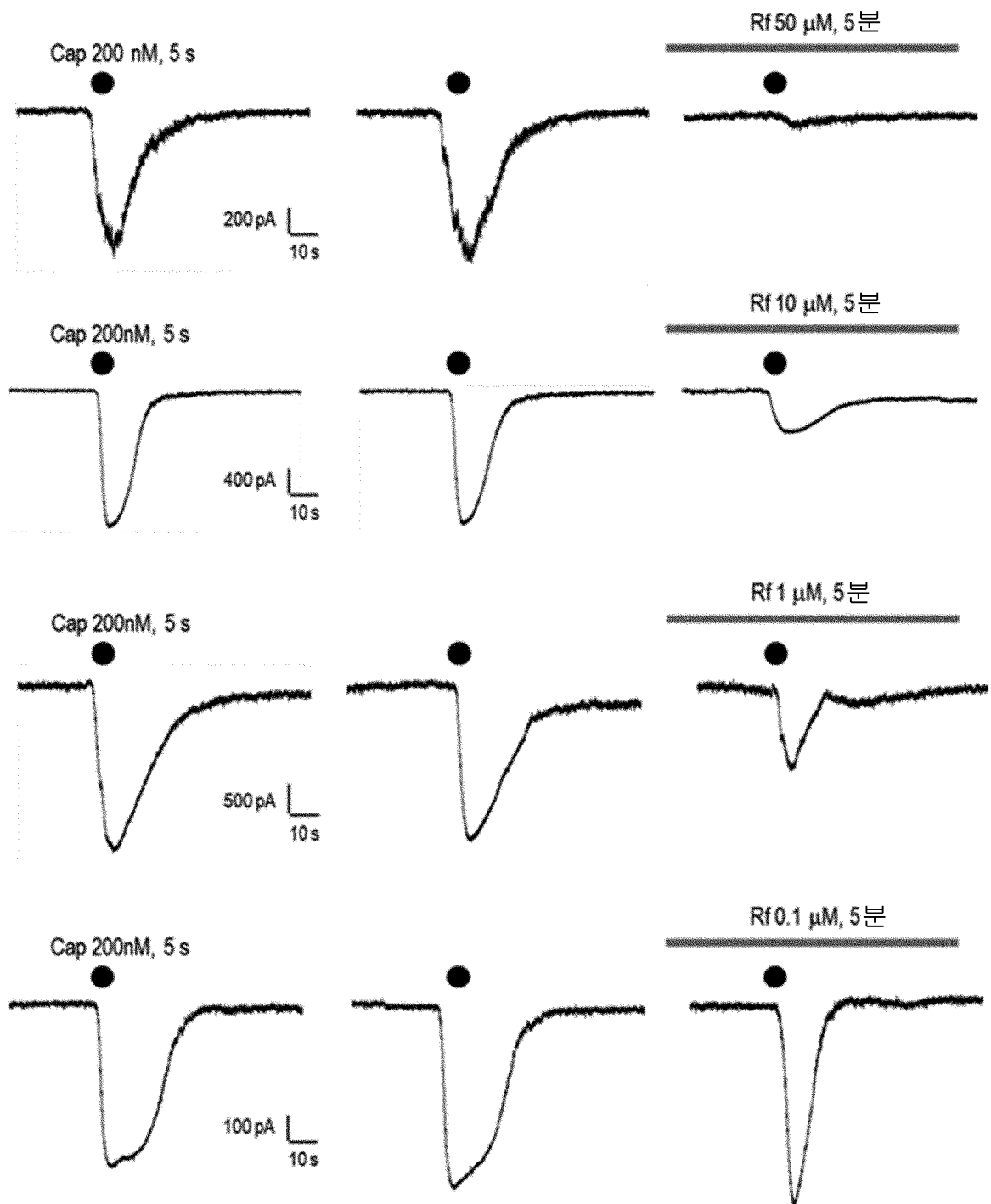
[도5]



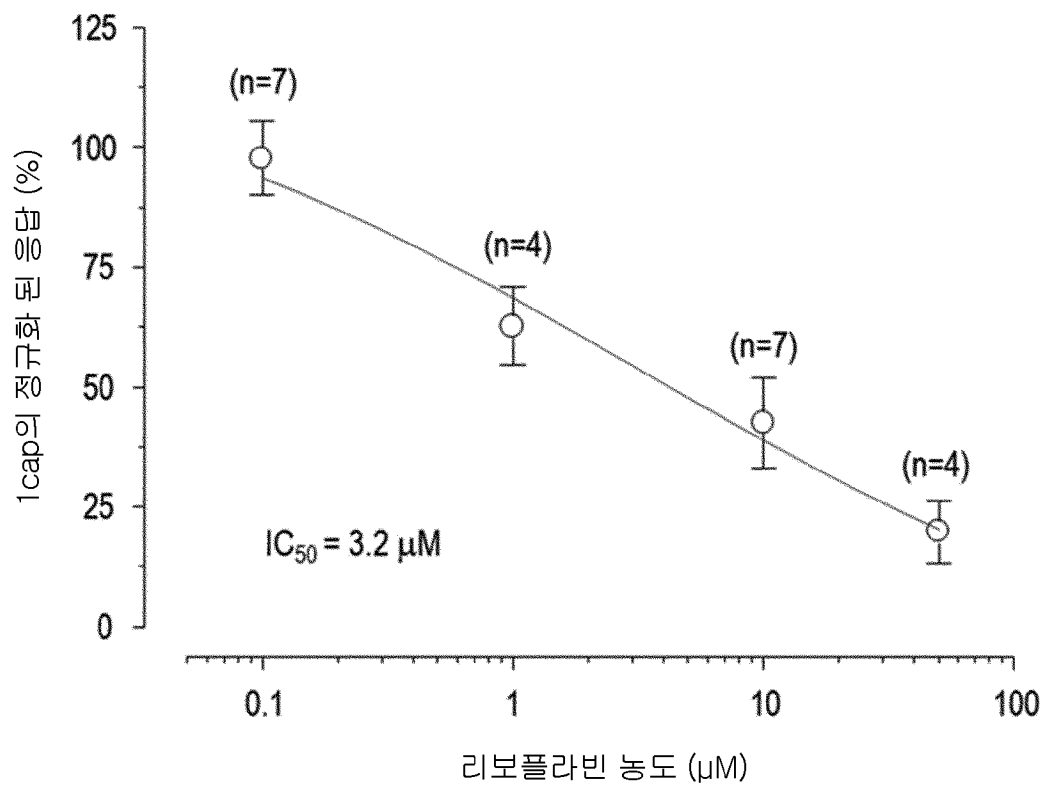
[도6]



[도7a]



[도7b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/009022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/70(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/519; A61K 31/455; A61K 8/64; A61K 8/44; A61K 31/5513; A61K 31/525; A61K 45/06; A61K 31/704; A61K 7/06; A61K 7/00; A61K 9/00; A61K 9/70; A61K 8/49; A61K 8/02; A61Q 19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: riboflavin, vitamine B2, riboflavin, ariboflavinosis, itching, courap, skin disease, allergy, seborrhoea

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-544225 A (VALLETTA, Giampiero) 24 December 2002 See paragraphs [0030]-[0034]; and claims 1-7, 16, 21.	1-8
A	CN 1126583 A (ZHANG, Wei) 17 July 1996 See the entire document.	1-8
A	JP 09-501925 A (BEIERSDORF AG.) 25 February 1997 See the entire document.	1-8
A	JP 2010-536892 A (DSM IP ASSETS B.V.) 02 December 2010 See the entire document.	1-8
A	JP 4344512 B2 (ROHTO PHARMACEUT CO., LTD.) 14 October 2009 See the entire document.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 NOVEMBER 2017 (24.11.2017)

Date of mailing of the international search report

24 NOVEMBER 2017 (24.11.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/009022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2002-544225 A	24/12/2002	AU 5100300 A AU 774343 B2 CA 2373296 A1 CA 2373296 C CN 1159013 C CN 1350455 A DE 60017251 T2 EP 1178801 A2 EP 1178801 B1 IT 1306141 B1 IT RM990309 A1 US 2006-0178368 A1 US 7026319 B1 US 7291625 B2 WO 00-69426 A2 WO 00-69426 A3	05/12/2000 24/06/2004 23/11/2000 15/07/2008 28/07/2004 22/05/2002 15/12/2005 13/02/2002 05/01/2005 30/05/2001 17/11/2000 10/08/2006 11/04/2006 06/11/2007 23/11/2000 12/04/2001
CN 1126583 A	17/07/1996	NONE	
JP 09-501925 A	25/02/1997	DE 4328871 A1 EP 0721347 A1 WO 95-05852 A1	02/03/1995 26/09/2001 02/03/1995
JP 2010-536892 A	02/12/2010	CN 101835449 A EP 2197409 A1 KR 10-1503958 B1 KR 10-2010-0072000 A US 2011-0177140 A1 US 2013-0224131 A1 WO 2009-026949 A1	15/09/2010 23/06/2010 18/03/2015 29/06/2010 21/07/2011 29/08/2013 05/03/2009
JP 4344512 B2	14/10/2009	JP 2004-131448 A	30/04/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/519(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/70(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/519; A61K 31/455; A61K 8/64; A61K 8/44; A61K 31/5513; A61K 31/525; A61K 45/06; A61K 31/704; A61K 7/06; A61K 7/00; A61K 9/00; A61K 9/70; A61K 8/49; A61K 8/02; A61Q 19/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 리보플라빈, 비타민B2, riboflavin, 아리보플라비노시스, 가려움, 소양, 피부병, 알러지, 지루

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JP 2002-544225 A (VALETTA, GIAMPIERO) 2002.12.24 단락 [0030]-[0034]; 및 청구항 1-7, 16, 21 참조.	1-8
A	CN 1126583 A (ZHANG, WEI) 1996.07.17 전체 문헌 참조.	1-8
A	JP 09-501925 A (BEIERSDORF AG) 1997.02.25 전체 문헌 참조.	1-8
A	JP 2010-536892 A (DSM IP ASSETS B.V.) 2010.12.02 전체 문헌 참조.	1-8
A	JP 4344512 B2 (ROHTO PHARMACEUT CO., LTD.) 2009.10.14 전체 문헌 참조.	1-8

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 11월 24일 (24.11.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 11월 24일 (24.11.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2002-544225 A	2002/12/24	AU 5100300 A AU 774343 B2 CA 2373296 A1 CA 2373296 C CN 1159013 C CN 1350455 A DE 60017251 T2 EP 1178801 A2 EP 1178801 B1 IT 1306141 B1 IT RM990309 A1 US 2006-0178368 A1 US 7026319 B1 US 7291625 B2 WO 00-69426 A2 WO 00-69426 A3	2000/12/05 2004/06/24 2000/11/23 2008/07/15 2004/07/28 2002/05/22 2005/12/15 2002/02/13 2005/01/05 2001/05/30 2000/11/17 2006/08/10 2006/04/11 2007/11/06 2000/11/23 2001/04/12
CN 1126583 A	1996/07/17	없음	
JP 09-501925 A	1997/02/25	DE 4328871 A1 EP 0721347 A1 WO 95-05852 A1	1995/03/02 2001/09/26 1995/03/02
JP 2010-536892 A	2010/12/02	CN 101835449 A EP 2197409 A1 KR 10-1503958 B1 KR 10-2010-0072000 A US 2011-0177140 A1 US 2013-0224131 A1 WO 2009-026949 A1	2010/09/15 2010/06/23 2015/03/18 2010/06/29 2011/07/21 2013/08/29 2009/03/05
JP 4344512 B2	2009/10/14	JP 2004-131448 A	2004/04/30