

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0001314 (43) 공개일자 2017년01월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 8/63 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01) A61K 35/616 (2014.01) A61K 8/98 (2006.01) A61Q 19/02 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)		(71) 출원인 주식회사 엘지생활건강 서울특별시 중로구 새문안로 58 (신문로2가)
(52) CPC특허분류 A61K 8/63 (2013.01) A23L 33/10 (2016.08)		(72) 발명자 이소영 대전광역시 유성구 가정로 175 (주)LG생활건강 기술연구소 진무현 대전광역시 유성구 가정로 175 (주)LG생활건강 기술연구소 (뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2015-0091117		(74) 대리인 특허법인다나
(22) 출원일자 2015년06월26일 심사청구일자 2015년06월26일		

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **피부 개선용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 피부 개선용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 피부 줄기세포 증식 및 콜라겐 합성을 촉진하며, 엘라스타제 활성을 저해하는 효과를 나타냄으로써 피부 줄기세포를 활성화하며, 피부 보습, 탄력 증진 및 주름 개선 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 자유라디칼을 소거하여 항산화 효과, 멜라닌 합성을 억제하여 미백 효과를 나타냄으로써 약학적 조성물, 피부외용제, 화장품 조성물 또는 건강식품으로 사용 가능하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/575 (2013.01)

A61K 35/616 (2013.01)

A61K 8/987 (2013.01)

A61Q 19/02 (2013.01)

A61Q 19/08 (2013.01)

A23V 2200/318 (2013.01)

(72) 발명자

김효진

대전광역시 유성구 가정로 175 (주)LG생활건강 기
술연구소

장윤희

대전광역시 유성구 가정로 175 (주)LG생활건강 기
술연구소

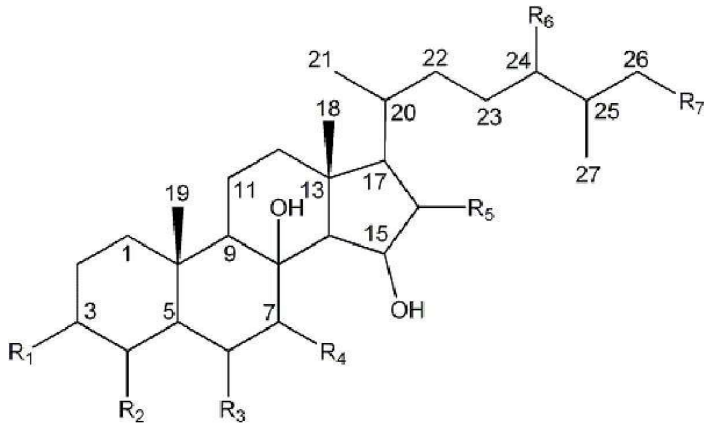
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 탄력 증진 또는 주름 개선용 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

R_6 및 R_7 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

청구항 2

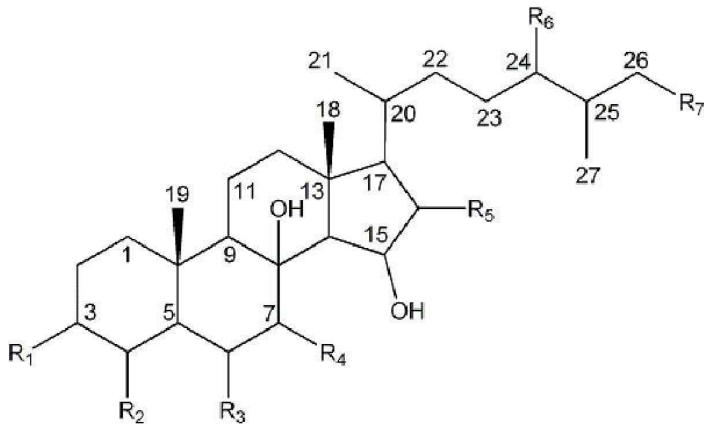
제 1 항에 있어서,

상기 폴리히드록시스테로이드는 불가사리로부터 추출된 피부 탄력 증진 또는 주름 개선용 조성물.

청구항 3

하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

R_6 및 R_7 은 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

청구항 4

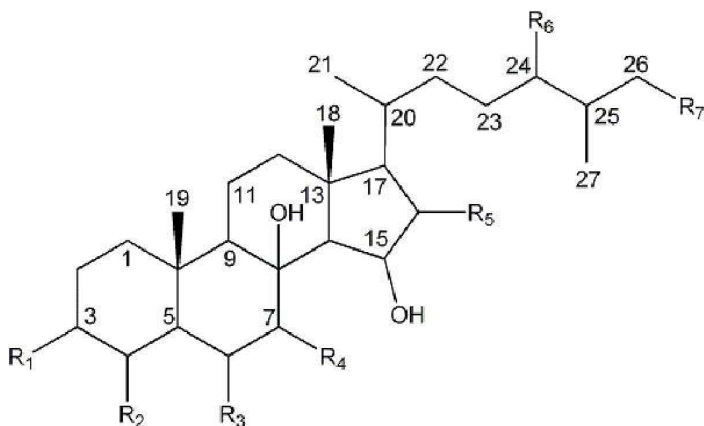
제 3 항에 있어서,

상기 폴리히드록시스테로이드는 불가사리로부터 추출된 피부 미백용 조성물.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항산화 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

R_6 및 R_7 은 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

청구항 6

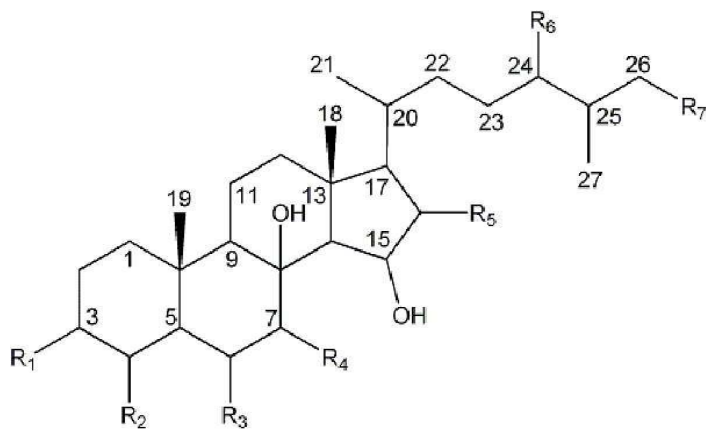
제 5 항에 있어서,

상기 폴리히드록시스테로이드는 불가사리로부터 추출된 황산화 조성물.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 줄기세포 활성 촉진용 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

R_6 및 R_7 은 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 폴리히드록시스테로이드는 불가사리로부터 추출된 줄기세포 활성 촉진용 조성물.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 줄기세포 활성화는 줄기세포 증식 촉진인 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 조성물은 화장품 조성물, 약학 조성물 또는 건강식품으로 이용되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 유효성분은 전체 조성물의 총 중량 대비 0.00001 내지 10 중량% 포함되는 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백, 보습 및 항산화 등의 피부 개선용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부의 줄기세포는 피부의 건강과 생리학 및 생화학적인 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 수행한다. 피부에 존재하는 줄기세포도 노화로 인하여 기능에 이상이 발생하게 되고, 이에 따라 피부의 항상성이 깨지면서 여러 가지 문제가 발생된다. 따라서 노화된 줄기세포를 다시 활성화시킨다면 피부의 나이를 역으로 돌리는 것과 같은 효과를 가져올 것이다.

[0003] 피부는 외부로부터 표피, 진피 및 피하지방층의 3개의 층으로 구성되어 있다. 표피는 3개 층 가운데 가장 얇으며 부위에 따라 두께에 차이가 있다. 표피는 주로 각질 형성 세포로 구성되며, 이외에 멜라닌 색소를 생산하는 멜라닌 세포 및 면역학적 기능을 수행하는 랑게르한스 세포 등으로 구성되어 있다. 진피는 주로 교원질과 탄력 섬유로 구성되는 결합조직 및 기질로 이루어지며, 그 속에 신경, 혈관, 림프관, 근육, 모낭, 피지선 및 땀샘 등을 내포하고 있다.

[0004] 발생학적으로 사람 피부의 모든 구성성분은 외배엽이나 중배엽에서 유래되는 것으로 알려져 있다. 표피, 모낭, 피지선 및 땀샘 등은 외배엽에서 기원하며, 멜라닌 세포, 신경 및 특수 감각 수용체는 신경외배엽에서 유래된다. 신경외배엽에서 유래되는 멜라닌 세포는 발생 8 주 후 피부에 도달하며, 발생 4 내지 5 개월이 되면 수지상 돌기가 발달하여 주위 각질형성 세포로 멜라닌 소체를 이동시킨다. 이와 같이 발생학적 시기에 따라 배아의 줄기세포는 분화를 거듭하게 되며 각각 맡은 바 기능에 알맞은 특성을 갖게 된다. 성체가 된 후에도 일정수의 줄기세포는 조직에 남게 되는데 피부에서는 주로 두 곳에 줄기세포들이 존재한다. 첫째는 모낭(hair follicle)에 존재한다. 이곳은 세포분화가 일어나기 전의 세포로 표피의 재생과 관련해 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있으며, 털의 재생과 성장에도 중요한 역할을 수행하고 있다. 둘째는 모낭과 모낭 사이의 표피(interfollicular epidermis)라고 불리는 표피의 기저층(the basal cell layer of epidermis)이다. 이곳에 자리하고 있는 줄기세포는 표피는 물론 진피층의 섬유아세포까지 관장하여 피부 건강을 지키는 중요한 역할을 수행하고 있음이 밝혀졌다. 이곳의 줄기세포는 양이 많고 쉽게 얻을 수 있다는 장점이 있어 피부줄기세포 연구에 널리 사용되고 있다. 피부는 지속적으로 재생(renew)되며, 피부의 상피에 존재하는 줄기세포 즉, 피부의 상피줄기세포(epidermal stem cells)는 상처 후 상피의 복구에 관여한다(비특허문헌 1). 상기 피부의 상피줄기세포는 피부줄기세포(skin stem cells)로도 칭해지며, 상기 피부줄기세포를 활성화시킬 경우, 외상 등의 피부상처를 치료하거나 상처치료를 촉진할 수 있으며, 피부의 주름 완화 또한 기대할 수 있다. 피부줄기세포의 지표로는 인테그린 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$) 및 인테그린 $\alpha 6$ (integrin $\alpha 6$)이 사용되고 있고, 상피 형태 형성 및 분화에 필요한 피부줄기세포의 유지는 p63 단백질에 의해 조절된다고 보고되고 있다.

[0005] 세포 외 기질(extracellular matrix)의 주요 구성성분인 콜라겐은 피부의 섬유아세포에서 생성되는 주요 기질 단백질이다. 또한, 생체 단백질 총 중량의 약 30%를 차지하는 중요한 단백질로서 견고한 3중 나선 구조로 되어

있다. 콜라겐은 피부, 건(tendon), 뼈 및 치아의 유기물질의 대부분을 형성하는데, 특히 뼈와 피부(진피)에 그 포함량이 높다. 대부분의 다른 체내 구조물에서는 섬유상 봉입체로서 존재한다.

[0006] 콜라겐은 비교적 약한 면역원인데, 이는 콜라겐의 나선구조에 의한 잠재성 항원 결정인자의 차폐가 그 일부 원인이고, 이 나선구조는 또한 콜라겐이 단백질 분해에 대한 내성을 갖도록 한다. 콜라겐의 주된 기능으로는 피부의 기계적 견고성, 결합조직의 저항력과 조직의 결합력, 세포 접착의 지탱, 세포 분할과 분화(유기체의 성장 혹은 상처 치유시)의 유도 등이 알려져 있다(비특허문헌 2).

[0007] 이러한 콜라겐은 연령 및 자외선 조사에 의한 광노화에 의해 감소하며, 이는 피부의 주름 형성과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다(비특허문헌 3). 또한 콜라겐은 상처치유에 있어서 중요한 역할을 담당하며, 손상된 상피에서 콜라겐의 합성을 촉진시켜서 상처를 신속하고 흉터 없이 회복시킬 수 있다.

[0008] 종래에는 콜라겐의 피부 보습 효과 및 상처 치유 효과를 이용하기 위하여 화장품 또는 연고 등과 같은 피부외용제 조성물에 콜라겐을 배합한 제품들이 출시되어 있으나, 이들 제품들은 콜라겐 자체를 피부 표면에 도포하는 것으로서 고분자 물질인 콜라겐의 경피 흡수가 어려워 보습작용 또는 상처치유 효과를 기대할 수 없으므로 본질적인 피부기능 개선 및 상처치유의 기능을 나타낸다고 말할 수 없었다.

[0009] 이러한 문제를 해결하기 위하여 콜라겐 합성 촉진 물질에 대한 관심이 높아졌으며, 종래에 알려진 콜라겐 합성 촉진 물질로는 비타민 C, 레티노익산(retinoic acid), 발암증식인자(비특허문헌 4), 동물 대반 유래의 단백질(특허문헌 1), 베틀린산(betulinic acid)(특허문헌 2), 클로렐라 추출물(특허문헌 3 및 4) 등이 있다.

[0010] 그러나, 이들 물질은 피부적용시 자극, 발적 등의 안전성 문제로 사용량의 제한이 있거나, 효과가 미미하여 실질적으로 피부기능 개선 또는 상처 치유의 효과를 기대할 수 없었다. 따라서, 기존의 피부외용제 조성물보다 생체에 안전하고 효과가 높은 새로운 피부외용제 조성물의 개발이 절실히 요구되고 있다.

[0011] 또한, 엘라스틴(Elastin) 섬유는 콜라겐과 가교 결합을 형성하며 피부 탄력에 관여하고 있는 주름 생성에 중요한 피부 구성성분이다. 엘라스틴 섬유의 결핍과 응집, 엘라스틴 분해 효소인 엘라스타제(Elastase)의 활성도의 현격한 증가는 피부 주름생성 요인 중의 하나로 밝혀지고 있다. 엘라스타제는 엘라스틴을 분해할 수 있는 유일한 효소로서 이에 대한 저해는 피부 주름 개선을 근본적으로 줄여 줄 수 있다고 알려져 있다.

[0012] 한편, 콜라겐 및 엘라스틴 섬유는 진피층 내의 수분 보유에 중요한 역할을 하는 기질 단백질로 이러한 기질 단백질이 수분을 흡착하며, 이들이 이루는 구조 내부에 수분 보유력을 높여 피부가 적정 수분을 함유한 상태를 유지할 수 있도록 해주며, 이를 통해 피부의 탄력을 유지하는데 관여한다고 알려져 있다.

[0013] 화장품으로서의 미백제의 연구는 최근 정서적으로 흰 피부를 선호하는 동양권의 생활 수준 향상과 더불어 피부 흑화가 자외선에 의한 피부 노화로 인식되면서 그 필요성이 점차 증대되고 있다. 그에 따라 아스코르빈산(ascorbic acid), 하이드로퀴논(hydroquinone), 글루타치온(glutathione), 알부틴(arbutin) 등의 티로시나아제 저해 활성을 나타내는 물질들이 화장품이나 의약품에 배합되어 사용되어 왔으나(특허문헌 5 및 6), 이들 중 대부분의 것은 효과가 불충분하거나 제형 상 불안정한 면이 있어 활용도가 떨어진다. 특히, 하이드로퀴논과 같은 화합물은 강한 탈색 작용을 나타내며 그 자체가 피부 감작성을 가지고 있어 피부 알레르기 등을 유발할 수 있고, 정상적인 피부의 기능을 변화시켜 백반증을 유발하는 등의 부작용을 나타내어 피부에 대한 안전성 측면에서 그 사용이 제한되고 있다.

[0014] 또한, 상기와 같이 티로시나아제의 활성을 저해하는 물질이라 하더라도 이러한 물질이 각질 형성 세포인 케라티노사이트에 작용하여 멜라닌의 생합성을 촉진시키는 인자의 생성을 증가시킨다면, 결과적으로 미백 작용은 약화되거나 오히려 약효과를 거둘 수 있기 때문에 단순히 티로시나아제의 활성 저해제가 좋은 미백제라고 볼 수 없으며, 이에 많은 티로시나아제 저해제가 개발되고 있으나 거의 대부분이 우수한 미백 효과를 나타내지 않는 것으로 알려져 있다.

[0015] 한편, 생체 외부로부터 유입되거나, 생체 내에서 발생하는 활성 산소는 생체의 노화를 촉진시키거나, 암을 발생시키는 등 많은 문제의 원인이 된다. 따라서 활성 산소에 의한 산화를 억제하는 항산화 물질에 대한 개발 및 연구가 많이 이루어지고 있다. 종래에는 수퍼옥사이드 디스무테아제(SOD), 비타민 E 유도체, 아스코르브산 및 그 유도체, 플라보노이드(Flavonoid) 등의 항산화제를 화장품에 배합함으로써 피부노화 방지 효과를 얻어 보려는 노력이 많이 있었으나 피부 안전성 면에서나 화장품 배합 시 안정성 면에서 문제점이 발생하여 그 사용이 제한되고 있다.

[0016] 따라서, 생체에 안전하고, 유효성분이 안정하며, 무엇보다도 기존의 피부 줄기세포 활성화, 미백, 탄력 증진,

주름 개선, 항산화 및 보습 효과가 있는 물질보다 효과가 우수한 피부 줄기세포 활성화, 미백, 탄력 증진, 주름 개선, 항산화 및 보습 효과를 지닌 성분의 개발이 절실히 요망되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0017]

- (특허문헌 0001) 일본공개특허공보 평8-231370호
- (특허문헌 0002) 일본공개특허공보 평8-208424호
- (특허문헌 0003) 일본공개특허공보 평9-40526호
- (특허문헌 0004) 일본공개특허공보 평10-36283호
- (특허문헌 0005) 대한민국등록특허공보 제10-0923141호
- (특허문헌 0006) 대한민국등록특허공보 제10-0921947호

비특허문헌

[0018]

- (비특허문헌 0001) Blanpain C. and Fuchs E., Epidermal Stem Cells of the Skin, Annual Review of Cell and Developmental Biology, Vol. 22, Pages 339-373, 2006
- (비특허문헌 0002) Van der Rest 등, Structure, Molecular Biology, and Pathology of Collagen, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 580, Pages 1-588, 1990
- (비특허문헌 0003) Arthur K. Balin 등, Aging and the skin, Raven Press, New York, 1989
- (비특허문헌 0004) Cardinale G. J. and Udenfriend S., Prolyl Hydroxylase, Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology, Vol. 41, Pages 245-300, 1974
- (비특허문헌 0005)

발명의 내용

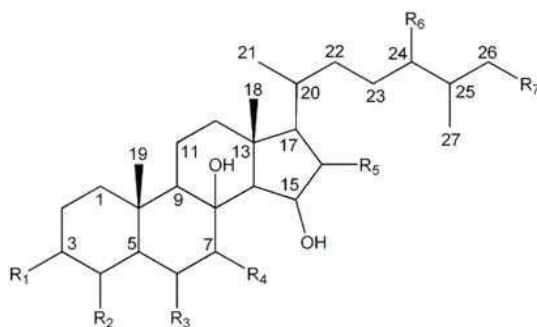
해결하려는 과제

[0019]

이에, 본 발명자들은 하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드가 피부의 줄기세포 증식 및 콜라겐 합성을 촉진하며, 엘라스타제 활성을 저해하는 효과를 나타냄으로써 피부 줄기세포를 활성화 하며, 보습, 피부 탄력 및 주름 개선 효과가 있다는 사실을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다. 또한, 하기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 자유라디칼을 소거하여 항산화 효과, 멜라닌 합성을 억제하여 미백 효과를 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

[0020]

[화학식 1]



[0021]

[0022]

상기 화학식 1에서,

[0023] R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

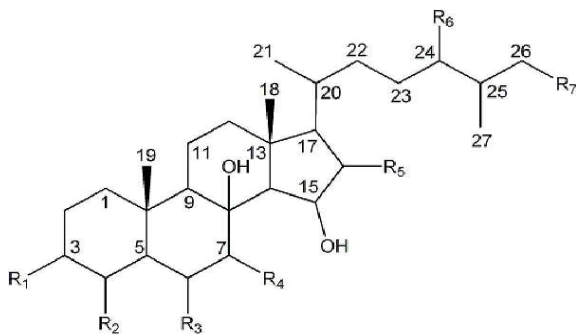
[0024] R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

[0025] R_6 및 R_7 은 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

[0026] 따라서, 본 발명의 목적은 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 조성물을 제공하는데 있다.

[0027] 또한, 본 발명의 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 줄기세포 활성 촉진용 조성물을 제공하는데 있다.

[0028] [화학식 1]



[0029]

[0030] 상기 화학식 1에서,

[0031] R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

[0032] R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

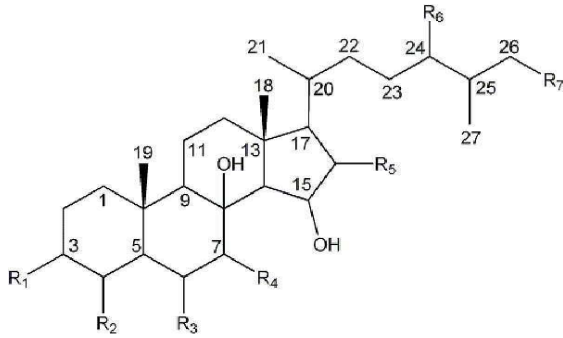
[0033] R_6 및 R_7 은 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0034] 상기 과제를 해결하기 위한 수단으로서,

[0035] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 조성물을 제공한다:

[0036] [화학식 1]



[0037]

[0038] 상기 화학식 1에서,

[0039] R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

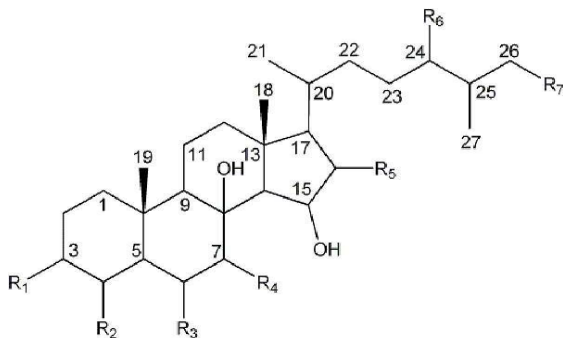
[0040] R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

[0041] R_6 및 R_7 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

[0042] 또한, 상기 과제를 해결하기 위한 다른 수단으로서,

[0043] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 줄기세포 활성 촉진용 조성물을 제공한다:

[0044] [화학식 1]



[0045]

[0046] 상기 화학식 1에서,

[0047] R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

[0048] R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

[0049] R_6 및 R_7 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

발명의 효과

[0050] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드가 피부의 줄기세포 증식 및 콜라겐 합성을 촉진하

며, 엘라스타제 활성을 저해하고, 피부 줄기세포를 활성화하여 피부 탄력 증진 및 주름 개선 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 자유라디칼을 소거하여 항산화 효과, 멜라닌 합성을 억제하여 미백 효과를 나타냄으로써 의약품, 화장품 또는 건강식품에 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

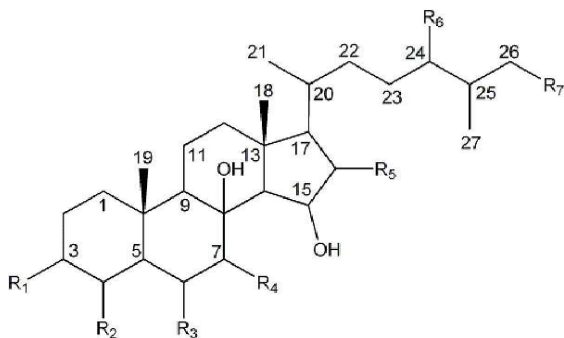
[0051] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[0052] 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 성분이 실제 피부에 적용 시 우수한 효과를 발휘하기 위해서는 저농도에서 고활성의 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 활성을 나타내고, 피부를 투과하여 흡수되는 능력이 우수하고, 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 효과를 나타내기에 충분한 시간 동안 머무를 수 있도록 휘발성이 낮고, 조성물이나 피부 상에서 활성 성분이 안정하게 유지되고, 의약이나 화장품으로의 제형화가 용이하며, 또한 피부에 안전한 것이 바람직하다. 그러나, 공지의 성분 중 상기 특성을 모두 만족시키는 성분은 흔치 않다. 예를 들어, 몇몇 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 성분들은 시험관 내 실험 시 저농도에서도 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 활성은 우수하나, 피부를 투과하여 흡수되는 능력이 떨어져 실제 피부에 적용하기엔 어렵다. 또 다른 활성 성분들은 친수성이 낮아 의약이나 화장품으로 제형화가 어렵다. 또한, 몇몇 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화 성분들은 열, 광, 또는 산소에 노출되었을 때 상기 활성 성분이 분해되거나 다른 화합물로 변형되어 피부에 적용하기 전에 이미 효과가 사라지는 경우도 있다.

[0053] 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 저농도에서도 콜라겐 합성 촉진 효과, 엘라스타제 활성 저해 효과, 멜라닌 생성 저해 효과, 자유라디칼 소거 효과를 나타내므로 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 항산화제를 위한 의약품, 화장품, 건강식품 등의 유효성분으로 사용할 수 있다.

[0054] 따라서, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 약학적 조성물을 제공한다:

[0055] [화학식 1]



[0056]

상기 화학식 1에서,

[0057]

R_2 , R_4 및 R_5 는 각각 같거나 다르며, 수소 또는 히드록시기를 나타내고,

[0058]

R_1 및 R_3 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 황산기를 나타내며,

[0059]

R_6 및 R_7 는 각각 같거나 다르며, 수소, 히드록시기 또는 OR_8 으로 나타내고, 상기 R_8 은 5탄당 내지 6탄당, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당, 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당, 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 메틸기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 황산기가 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머, 또는 메틸기 및 황산기가 각각 치환된 5탄당 내지 6탄당의 올리고머를 나타낸다.

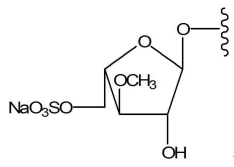
[0060]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 가능한 모든 이성질체를 포함할 수 있다. 특히, 화학식 1에서 3,4,6,7,8,15,16,24의 탄소 위치에서는 (R) 또는 (S)의 이성질체를 포함할 수 있다.

[0061]

더 바람직하게는 상기 5탄당 내지 6탄당은 글루코오스, 갈락토오스, 자일로오스, 푸코오스, 퀴노보오스, 아라비노오스 중에서 선택된 1종 이상일 수 있다. 보다 바람직하기로는 상기 메틸기 및 황산기가 치환된 5탄당은

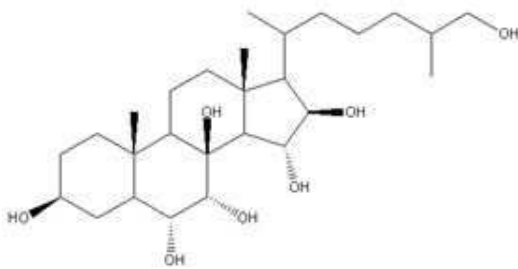
[0062]



을 포함할 수 있다.

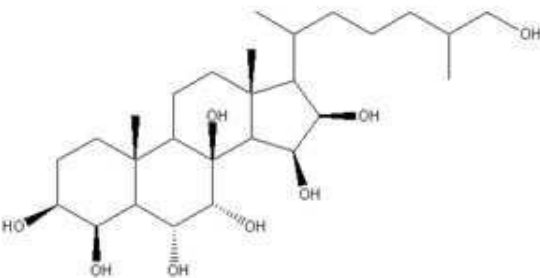
[0063] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 구체적으로, 하기 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 4로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0064] [화학식 2]



[0065]

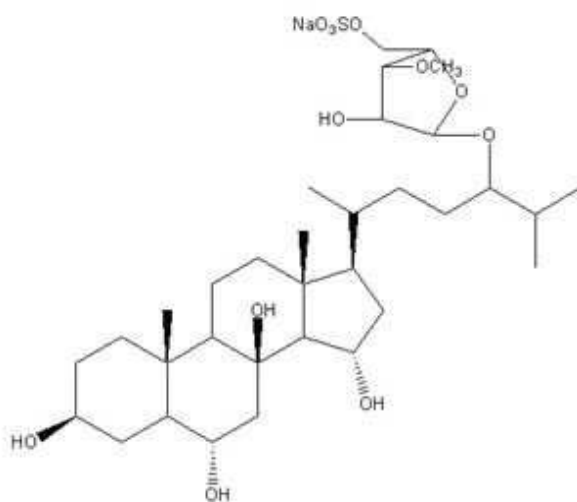
[0066] [화학식 3]



[0067]

[0068] 상기 화학식 2 또는 3으로 표시되는 화합물은 각각 5 α -콜레스탄-3 β ,6 α ,7 α ,8,15 α ,16 β ,26-헵톨 (화학식 2) 및 5 α -콜레스탄-3 β ,4 β ,6 α ,7 α ,8,15 β ,16 β ,26-옥톨 (화학식 3)로 명명된다.

[0069] [화학식 4]



[0070]

[0071] 상기 화학식 4의 화합물은 분자식 $C_{33}H_{57}O_{12}SNa$, 분자량 700을 가지며, 아스테로사포닌 P₁(Asterosaponin P₁)으로 명명된다

[0072] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드의 합성 방법에 특별히 한정되지 않으며, 당업계에 공지된 방

법으로 화학적으로 합성하거나, 천연물로부터 분리하거나 시판되는 물질을 사용할 수 있다.

- [0073] 본 발명의 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [0074] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드의 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 및 메탄술폰산계 염을 포함하며 무기산은 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산, 탄산 및 붕산계 염을 포함한다. 바람직하게는 염산염 또는 아세트산염 형태일 수 있으며, 보다 바람직하게는 염산염 형태일 수 있다.
- [0075] 상기 언급된 산 부가염은 a) 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드 및 산을 직접 혼합하거나, b) 이들 중 한 가지를 용매 또는 함수 용매 중에 용해시키고 혼합시키거나, 또는 c) 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 용매 또는 수하 용매 중의 산에 위치시키고 이들을 혼합하는 일반적인 염 제조방법으로 제조된다.
- [0076] 위와는 별도로 추가적으로 염이 가능한 형태는 가바염, 가바펜틴염, 프레가발린염, 니코틴산염, 아디페이트염, 헤미말론산염, 시스테인염, 아세틸시스테인염, 메티오닌염, 아르기닌염, 라이신염, 오르니틴염, 아스파르트산염 등이 있다.
- [0077] 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 마그네슘 또는 유기 아미노로 이루어진 염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 수화물, 에탄올화물 등의 형태를 포함하는 용매화된 형태뿐만 아니라 비-용매화된(unsolvated) 형태로 존재할 수도 있다. 본 발명의 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 결정형 또는 무정형 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 물리적 형태는 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0079] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 의약품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 예컨대, 공지의 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 성분을 포함할 수 있을 것이다. 추가적인 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 성분을 포함하게 되면 본 발명의 조성물의 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 효과는 더욱 증진될 수 있을 것이다. 상기 성분 추가 시에는 복합 사용에 따른 피부 안전성, 제형화의 용이성, 유효성분들의 안정성을 고려할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 조성물은 당업계에서 공지된 당업계에 공지된 항산화 성분으로서, 토코페롤, 셀레늄, 비타민 C 및 페놀성 화합물, 당업계에 공지된 미백 성분으로서, 코지산(Kojic acid), 알부틴(Arbutin) 등과 같은 티로시나제 효소활성을 억제하는 물질, 하이드로퀴논(Hydroquinone), 비타민-C(L-Ascorbic acid) 및 이들의 유도체와 각종 식물 추출물로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 성분은 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 중량% 내지 10 중량%로 포함될 수 있을 것이며, 상기 함량 범위는 피부 안전성, 상기 화학식 1의 화합물의 제형화 시의 용이성 등의 요건에 따라 조절될 수 있을 것이다.
- [0080] 또한, 본 발명의 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.
- [0081] 약학적으로 허용되는 담체는 완충액, 주사용 멸균수, 일반 식염수 또는 인산염 완충 식염수, 슈크로스, 히스티딘, 염 및 폴리솔레이트 등과 같은 여러 성분을 함유할 수 있다.
- [0082] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 일반 의약품 제제의 형태, 예를 들어, 임상 투여 시 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.
- [0083] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로

스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.

- [0084] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 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.
- [0085] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0086] 본 발명에 있어서, '주름 개선 효과'라 함은 피부에 주름이 생성되는 것을 억제 또는 저해하거나, 이미 생성된 주름을 완화시키는 것을 말한다.
- [0087] 본 발명에 있어서, '탄력 증진 효과'라 함은 피부에 대한 탄력성이 증가되는 것으로, 피부 탄력의 손실을 억제 또는 저해하거나, 이미 감소된 탄력을 완화시키는 것을 말한다.
- [0088] 본 발명에 있어서, '미백 효과'라 함은 멜라닌 색소의 합성을 저해함으로써 피부 톤을 밝게 할 뿐만 아니라, 자외선, 호르몬 또는 유전에 기인한 기미나 주근깨 등의 피부 과색소 침착을 개선하는 것을 말한다.
- [0089] 본 발명에 있어서, '항산화 효과'라 함은 세포내 대사 또는 자외선의 영향으로 인한 산화적 스트레스에 따라 반응성이 높은 자유 라디칼(free radical) 또는 활성산소종(reactive oxygen species;ROS)에 의한 세포의 산화를 억제하는 것을 말하며, 자유 라디칼 또는 활성산소종을 제거하여 이로 인한 세포의 손상이 감소되는 것을 포함한다.
- [0090] 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 포함할 때 바람직한 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 효과를 제공할 수 있다. 본 발명에 있어서, '유효량'이라 함은 손상된 피부의 재생을 촉진하거나, 주름을 개선하거나, 탄력을 증진시키거나, 항산화 효과, 미백 효과를 나타낼 수 있는 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 조성물에 포함되는 상기 화학식 1의 화합물의 유효량은 조성물이 제품화되는 형태, 상기 화합물이 피부에 적용되는 방법 및 피부에 머무르는 시간 등에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 상기 조성물이 의약품으로 제품화되는 경우에는 일상적으로 피부에 적용하게 되는 화장품으로 제품화되는 경우에 비해 높은 농도로 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 포함할 수 있을 것이다. 따라서, 일일 투여량은 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드의 양을 기준으로 0.1 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 30 내지 80 mg/kg이고, 더욱 바람직하게는 50 내지 60 mg/kg이며, 하루 1 ~ 6 회 투여될 수 있다.
- [0091] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0092] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 피부 외용제의 제형으로 제공할 수 있다.
- [0093] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 피부용 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.
- [0094] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드가 피부 외용제 제형으로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제와 같은 제형을 가질 수 있다.
- [0095] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선,

탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 화장품의 제형으로 제공할 수 있다.

- [0096] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 화장품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 유효성분으로 함유하여 제조되는 화장품은 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 예컨대, 유연 화장수 또는 영양 화장수 등과 같은 화장수, 웨이셜 로션, 바디로션 등과 같은 유액, 영양 크림, 수분 크림, 아이 크림 등과 같은 크림, 에센스, 화장연고, 스프레이, 젤, 팩, 선 스크린, 메이크업 베이스, 액체 타입, 고체 타입 또는 스프레이 타입 등의 파운데이션, 파우더, 클렌징 크림, 클렌징 로션, 클렌징 오일과 같은 메이크업 제거제, 클렌징 폼, 비누, 바디 워시 등과 같은 세정제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0097] 또한, 상기 화장품은 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드에 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.
- [0098] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드는 화장품으로 제품화되는 경우에 유효성분이 단기간 내에 피부에 머무르게 되는 메이크업 제거제, 세정제 등과 같은 워시-오프(wash-off) 타입의 화장품의 경우에는 비교적 높은 농도의 상기 불가사리 유래의 폴리히드록시스테로이드 또는 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있을 것이다. 반면, 유효성분이 장기간 동안 피부에 머무르게 되는 화장수, 유액, 크림, 에센스 등의 리브-온(leave-on) 타입의 화장품의 경우에는 워시-오프 타입의 화장품에 비해 낮은 농도의 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 포함해도 무방할 것이다. 이에 제한되는 것은 아니나, 본 발명의 한 구체예에서, 상기 조성물은 상기 불가사리 유래의 폴리히드록시스테로이드 또는 화학식 1의 화합물을 전체 조성물 중량에 대하여 0.00001 중량% 내지 10 중량%(바람직하게는 0.0001 중량% 내지 1 중량%)로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물이 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 0.00001 중량% 미만으로 포함할 경우에는 충분한 피부 주름 개선, 탄력 증진, 미백, 보습 및 항산화 효과를 기대할 수 없고, 10 중량%를 초과하여 포함할 경우에는 알러지 등 원치 않는 반응이 발생하거나 피부 안전성에 문제가 있을 수 있으므로 이를 방지하기 위한 것이다.
- [0099] 본 발명은 또한 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백, 보습 및 항산화 건강식품에 관한 것이다.
- [0100] 본 명세서에서 '건강식품'이란, 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있다.
- [0101] 이와 같이 하여 얻어지는 본 발명의 건강식품은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 높은 피부 주름 개선, 탄력 증진, 피부 미백 및 항산화 효과를 기대할 수 있어 매우 유용하다.
- [0102] 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 식품첨가물로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0103] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0104] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 수크로스 및 갈락토스, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르트마과 같은 합성 감미

제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

[0105] 상기 외에 본 발명의 건강식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0106] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 유효성분으로 포함하는 줄기세포 활성 촉진용 조성물을 제공한다.

[0107] 본 발명에서 용어 “줄기세포”는 스스로 세포 분열을 할 수 있고, 매우 다양한 형태의 특이 세포 타입(specific cell type)으로 분화할 수 있는 능력을 갖는 세포이다. 이러한 줄기세포의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 한 구체예에서, 상기 줄기세포는 피부줄기세포일 수 있다. 상기 “피부줄기세포”는 피부(표피, 진피 및 피하지방층)를 이루는 세포로 분화될 수 있는 줄기세포를 의미한다. 상기 피부를 이루는 세포는 표피에 존재하는 케라티노사이트(keratinocyte), 멜라노사이트(melanocyte) 및 진피에 존재하는 섬유아세포(콜라겐 및 엘라스틴의 생합성을 주로 담당)를 포함한다.

[0108] 상기 피부줄기세포의 종류는 특별히 제한되지 않는다. 본 발명에서 사용되는 피부줄기세포는 그것이 어디로부터 유래한 것인지 관계없이 이용될 수 있다. 예를 들어, 피부줄기세포는 공지의 피부줄기세포 공급원, 예를 들어, 모낭 또는 표피의 기저층에서 얻을 수 있으며, 채취 대상인 동물은 포유동물일 수 있다. 한 구체예에서, 포유동물은 인간, 마우스, 랫트, 기니아 피그, 토끼, 원숭이, 돼지, 말, 소, 양, 영양, 개 또는 고양이를 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게 포유동물은 인간일 수 있다. 이러한, 피부줄기세포 공급원으로부터 피부줄기세포를 수득하는 방법에 대해서는 당업계에서 잘 알려져 있다.

[0109] 본 발명에 있어서, '줄기세포 활성 촉진 효과'라 함은 줄기세포 증식 촉진 효과를 포함하는 것을 말한다.

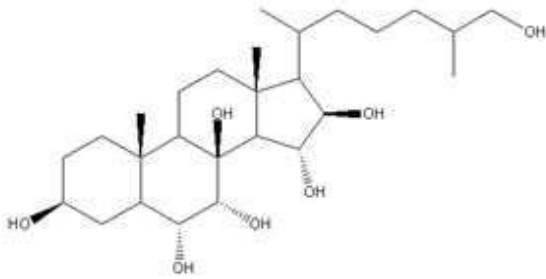
[0110] 피부줄기세포는 피부의 건강과 생리학적 및 생화학적인 항상성을 유지하는데 중요한 역할을 수행한다. 피부에 존재하는 줄기세포도 노화의 영향으로 인하여 기능에 이상이 발생하게 되고, 이에 따라 피부의 항상성이 깨지면서 여러 가지 문제가 발생된다. 이러한 줄기세포의 활성을 통하여 피부 노화의 여러 현상을 개선할 수 있으며 [비특허문헌 5], 이에 대해 본 발명에서는 피부 재생, 주름 개선, 탄력 증진, 미백 및 피부결 개선 효과를 확인하였다.

[0111] 따라서, 본 발명은 상기 줄기세포 활성 촉진용 조성물을 포함하는 약학적 조성물, 피부외용제, 건강식품 및/또는 화장품 조성물을 제공할 수 있다. 이러한 약학적 조성물, 피부 외용제, 건강식품, 화장품 제형에 대해서는 앞서 화학식 1로 표시되는 폴리히드록시스테로이드를 포함하는 약학적 조성물, 피부 외용제, 건강식품, 화장품 제형에 관한 설명에 기재된 내용과 동일하다.

[0112] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0113] 참조예 1: 물질 정보

[0114] [화학식 2]

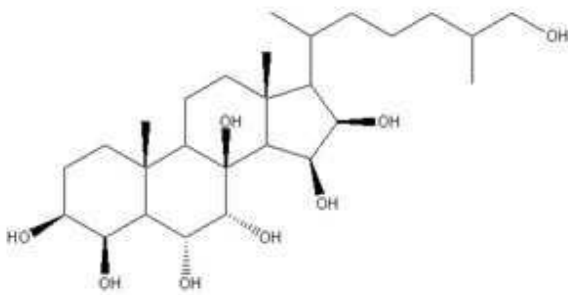


[0115]

[0116] 물질명 : 5 α -콜레스탄-3 β ,6 α ,7 α ,8,15 α ,16 β ,26-헵톨

[0117] CAS No. : 100101-16-4

[0118] [화학식 3]

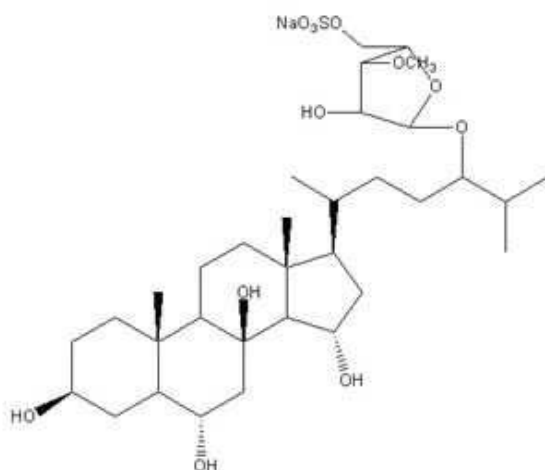


[0119]

[0120] 물질명 : 5 α -콜레스탄-3 β ,4 β ,6 α ,7 α ,8,15 β ,16 β ,26-옥톨

[0121] CAS No. : 128298-63-5

[0122] [화학식 4]



[0123]

[0124] 물질명 : Asterosaponin P₁

[0125] CAS No. : 80764-19-8

[0126] **참조예 2: 별 불가사리 추출물 및 분획물 제조**

[0127] (1) 별 불가사리 추출 및 이의 용매 분획 제조

[0128] 별 불가사리 (*Asterina pectinifera*) 약 4 kg을 세절한 후 15 L의 메탄올을 가하여 실온에서 2회 추출한 후 여과한 여과물을 감압건조하여 메탄올 추출물을 얻었다. 상기 메탄올 추출물을 증류수 1 L에 현탁한 후 디클로로메탄(Dichloromethane) (51.8 g), 에틸아세테이트(Ethyl acetate) (0.19 g), 부탄올(*n*-Butanol) (10.1 g)로 순차적으로 분획하여 4개의 분획물을 얻었다.

[0129] (2) 별 불가사리 추출물의 활성 성분 분리

[0130] (1)의 디클로로메탄 분획물을 실리카겔 칼럼을 실시하여 디클로로메탄/메탄올 = 10/1 ~ 0/100 (v/v)의 조성으로 서서히 변화를 주어 용출시켜 10개의 소분획을 얻었다.

[0131] 소분획 3 (1.7 g)을 70% 메탄올을 용출 용매로 하여 ODS 칼럼을 실시하여 화학식 2의 화합물 및 화학식 3의 화합물을 분리하였다.

[0132] 소분획 4 (3.1 g)를 에틸아세테이트/메탄올 = 5/1 (v/v) 조성으로 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 실시하여 화학식 4의 화합물을 분리하였다.

[0133] 분리된 화합물 2 내지 4의 화합물은 NMR, MS 등의 분광학적 방법을 통하여 구조를 규명하였으며, 기존에 보고된 논문과 비교하여 구조를 결정하였다.

[0134] 5 α -콜레스탄-3 β ,6 α , 7 α ,8,15 α ,16 β ,26-헵톨 (화학식 2)

[0135] 백색무정형분말; ¹H-NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) δ : 0.93 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-27), 1.02 (3H, s, H-19), 1.14 (3H, s, H-18), 3.44 (1H, dd, *J* = 10.5, 6 Hz, H-26), 3.51 (1H, m, H-3), 3.78 (2H, overlapped, H-6,7), 4.01 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, H-16), 4.15 (1H, dd, *J* = 11.1, 1.8 Hz, H-15); ¹³C-NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) δ :14.0 (C-19), 17.0 (C-18), 17.5 (C-27), 18.4 (C-21), 19.4 (C-11), 25.0 (C-23), 30.7 (C-20), 31.6 (C-2), 32.4 (C-4), 35.1 (C-24), 37.2 (C-22), 37.2 (C-25), 37.9 (C-10), 39.5 (C-1), 43.2 (C-12), 44.6 (C-5), 45.6 (C-13), 51.3 (C-9), 59.8 (C-14), 61.5 (C-17), 68.6 (C-26), 69.0 (C-6), 72.4 (C-3), 76.5 (C-7), 77.8 (C-8), 79.9 (C-15), 82.7 (C-16); EIMS *m/z* (rel. int., %): 484 [M]⁺ (1.1), 466 [M - H₂O]⁺ (7.6).

[0136] Tetrahedron, 38, 3615-3622 (1982)

[0137] 5 α -콜레스탄-3 β ,4 β ,6 α ,7 α ,8,15 β ,16 β ,26-옥톨 (화학식 3)

[0138] 백색무정형분말; ¹H-NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) δ : 0.93 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-27), 0.97 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21), 1.18 (3H, s, H-19), 1.26 (3H, s, H-18), 3.45 (1H, dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, H-26), 3.47 (1H, m, H-3), 3.96 (1H, d, *J* = 3 Hz, H-7), 4.21 (1H, m, H-4), 4.24 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-16), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.7, 3 Hz, H-6), 4.50 (1H, t-like, *J* = 5.4 Hz, H-15); ¹³C-NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) δ :17.0 (C-19), 17.5 (C-27), 17.9 (C-18), 18.6 (C-21), 18.8 (C-11), 25.0 (C-23), 26.4 (C-2), 31.1 (C-20), 35.1 (C-24), 37.2 (C-25), 37.9 (C-10), 39.8 (C-1), 43.2 (C-12), 44.5 (C-13), 47.9 (C-5), 51.4 (C-9), 55.4 (C-14), 63.2 (C-17), 66.8 (C-6), 68.6 (C-26), 69.7 (C-4), 71.2 (C-15), 72.9 (C-16), 73.9 (C-3), 77.2 (C-7), 79.2 (C-8); EIMS *m/z* (rel. int., %): 500 [M]⁺ (0.8), 482 [M - H₂O]⁺ (6.9).

[0139] Liebigs Ann. Chem., 12, 1185-1189 (1988)

[0140] Nat. Prod. Res., 27, 1816-1822 (2013)

- [0141] 아스테로사포닌 P₁ (Asterosaponin P₁)
- [0142] 백색무정형분말; ¹H-NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) δ: 0.90 (9H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21, 26, 27), 0.97 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 2.39 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.6 Hz, H-7), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.49 (1H, m, H-3), 3.58 (1H, m, H-3'), 3.63 (1H, m, H-6), 4.04 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, H-2'), 4.19 (1H, overlapped, H-4'), 4.21 (1H, overlapped, H-15), 4.94 (1H, s, H-1'); ¹³C-NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) δ: 14.4 (C-19), 15.6 (C-18), 18.3 (C-27), 18.6 (C-26), 19.1 (C-21), 19.8 (C-11), 28.9 (C-23), 31.6 (C-25), 32.0 (C-22), 32.5 (C-2), 33.2 (C-4), 36.5 (C-20), 38.0 (C-10), 39.7 (C-1), 41.9 (C-16), 43.0 (C-12), 45.6 (C-13), 50.4 (C-7), 53.7 (C-5), 56.2 (C-17), 57.4 (C-9), 58.6 (OCH₃), 67.1 (C-6), 67.8 (C-14), 69.0 (C-5'), 70.0 (C-15), 72.3 (C-3), 76.1 (C-8), 81.8 (C-2'), 81.9 (C-4'), 84.7 (C-24), 89.5 (C-3'), 109.7 (C-1'); (-)-FAB-MS *m/z*: 677 [M - Na]⁻.
- [0143] J. Nat. Prod., 48, 751-755 (1985)
- [0144] Nat. Prod. Res., 27, 1816-1822 (2013)

[0145] **참조예 3: 피부줄기세포의 배양**

[0146] Cellntec 사에서 구입한 인간 피부줄기세포(Human epidermal stem cell)를 48-웰 플레이트(6×10³ cells/well)에, 소태아혈청(fetal bovine serum)과 유사한 BPE(Bovine pituitary extract)가 첨가된 CNT-57 배지(Cellntec 사)를 이용하여 24 시간 동안 5% CO₂ 및 37℃ 조건에서 배양하였다. 그 후, 배양액을 흡입관을 통하여 제거한 다음, BPE가 제거된 CNT-57 배지에 화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 2 ppm 처리하여 5% CO₂ 및 37℃ 조건에서 72 시간 동안 배양하였다.

[0147] **실시예 1: CCK-8 평가법을 통한 피부줄기세포 증식 촉진 효과**

[0148] 상기 참조예 3에서 배양된 피부줄기세포에 CCK-8(Cell counting kit-8) 평가를 실시하였다. CCK-8 평가는 세포 내 전자전달계 내의 탈수소효소(Dehydrogenase)가 테트라졸리움 염(Tetrazolium Salt)를 분해하여 생성하는 포르마잔(Formazan)의 흡광도를 측정하여 살아있는 세포의 밀도를 간접적으로 나타내는 분석방법이다.

[0149] 세포에 CCK-8 용액(배지 부피의 1/10을 처리)을 37℃에서 2 시간 동안 처리한 후, 파장 450 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 분광학적으로 측정하였다. 화학식 2 내지 4의 화합물 각각의 피부줄기세포의 증식 촉진 효과는 측정된 흡광도 값으로부터 대조군(BPE 첨가한 CNT-57 배지) 대비 하기 수학적 1에 따라 증식율(%)을 구하고, 그 값을 하기 표 1에 나타냈다.

[0150] [수학적 1]

[0151] 증식율(%) = (시료처리군의 흡광도/대조군의 흡광도) × 100

표 1

[0152] 피부줄기세포의 증식 촉진 효과

시료	농도	대조군 대비 세포 증식율(%)
화학식 2의 화합물	2 ppm	131%
화학식 3의 화합물	2 ppm	124%
화학식 4의 화합물	2 ppm	152%
대조군	-	100%

[0153] 상기 표 1의 결과에서 볼 수 있듯이, 본 발명의 화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 처리한 배지조건에서의 피부 줄기세포는 우수한 증식 촉진 효과를 나타내었다.

[0154] **실시예 2: 엘라스타제 활성 저해 효과**

[0155] 엘라스틴(Elastin)을 분해하는 효소인 엘라스타제(Elastase)의 활성 저해 효과를 다음과 같이 확인하였다.

[0156] 엘라스타제 (Elastase)는 사람의 백혈구 세포로부터 유래한 엘라스테이즈를 사용하였고, 엘라스타제의 기질로 합성 기질인 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA를 사용하였다. 완충용액은 100 mM의 Tris(pH 7.5) 용액을 사용하였다. 엘라스타제는 완충용액을 이용하여 최종적으로 0.2 mU를 사용하였다. 또한, 엘라스타제의 합성 기질은 DMSO를 이용하여 100 mM 용액을 만든 후 최종 농도가 0.5 mM이 되도록 완충용액을 이용하여 희석하였다. 이 때, 양성 대조군은 엘라스타제 저해 물질로 알려진 퀘르세틴(Quercetin)을 10 ppm 농도로 넣은 것으로 설정하였다. 화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 최종 농도가 10 ppm이 되도록 첨가하였다. 반응은 96-웰 플레이트에서 진행하였으며, 상온에서 20분간 반응시켰다. 분광 광도계를 이용하여 1분 간격으로 405 nm에서 흡광도를 측정하여 시간 대비 흡광도의 기울기를 구하여 효소의 활성도로 정하였다 엘라스타제 저해율은 다음 수학적 2와 같이 계산하였다.

[0157] [수학적 2]

[0158] 엘라스타제 저해율(%) = ((대조군 기울기 - 시료의 기울기)/대조군 기울기)x100

표 2

[0159] 엘라스타제 활성 저해 효과 (반복수 =3)

시료	효소 활성도	저해율(%)
화학식 2의 화합물(10 ppm)	4.3	63.87
화학식 3의 화합물(10 ppm)	5.2	56.30
화학식 4의 화합물(10 ppm)	9.3	31.58
양성대조군(quercetin, 10 ppm)	3.5	70.59
대조군(DMSO, 10 ppm)	11.9	-

[0160] 상기 표 2의 결과에서 볼 수 있듯이, 화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 처리한 경우, 양성대조군 보다 효과는 적으나, 우수한 엘라스타제 활성 저해 효과가 나타남을 알 수 있다.

[0161] **실시예 3: 콜라겐 합성 촉진 효과**

[0162] 화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 인간 유래 섬유아세포의 배양액에 첨가하여 세포수준에서 콜라겐 합성 촉진 효과를 실험하였다.

[0163] 증가된 콜라겐 총량의 측정은 PICP EIA kit(Procollagen Type I C-Peptide Enzyme ImmunoAssay KIT)를 이용하여 정량하였다. 실험 전 인간 유래 섬유아세포를 대상으로 화학식 2 내지 4의 화합물 각각의 농도(ppm)를 달리 하여 세포독성을 평가(섬유아세포를 배양하여 MTT 시험을 하는 방법[참고문헌: Mossman T. (1983). Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth & Survival: application to proliferation & cytotoxicity assays. Journal of Immunological Methods 65, 55-63]) 하였으며, 세포독성이 없는 농도를 선정(10 ppm 이하)하여 콜라겐 총량의 증가 정도를 평가하였다.

[0164] 시료를 인간 섬유아세포의 배양 배지에 첨가하여 1일간 배양한 후, 배양액을 취하여 PICP EIA 키트로 각 농도에서의 콜라겐의 총량 증가 정도를 분광광도계를 이용하여 450 nm에서 측정하였다. 효과의 비교를 위하여 아무것도 첨가하지 않은 섬유아세포의 배양 배지(대조군)와 비타민 C를 최종 농도 52.8 ppm이 되도록 첨가한 시료에 대하여 동일한 방법으로 콜라겐 총량의 증가 정도를 측정하였다. 콜라겐의 총량은 UV 흡광도로서 측정하였으며, 콜라겐 총량의 증가율은 대조군에 대한 상대적인 콜라겐 총량의 비율로 계산하고, 콜라겐 총량 증가 효과(반복수=3)를 하기 표 3에 정리하였다.

표 3

[0165]

콜라겐 총량 증가 효과 (반복수 = 3)

시료	흡광도 평균	콜라겐 증가율(%)
화학식 2의 화합물(10 ppm)	554	121
화학식 3의 화합물(10 ppm)	583	128
화학식 4의 화합물(10 ppm)	579	127
양성대조군(비타민C, 52.8 ppm)	571	125
대조군(무첨가)	456	-

[0166]

상기 표 3의 결과에서 볼 수 있듯이, 화학식 2 내지 4의 화합물 각각은 콜라겐 합성을 촉진하여 콜라겐의 총량을 증가시키는 효능이 나타났다.

[0167]

실시예 4: 미백 효과-멜라닌 생성 저해 효과 확인

[0168]

화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 쥐의 멜라노마 세포(B-16 mouse melanoma cell)의 배양액에 첨가하여 세포 수준에서의 멜라닌 총량을 측정함으로써 미백 효과를 확인하였다 (Lotan R., Lotan D. Cancer Res. 40:3345-3350, 1980).

[0169]

실험 전 쥐의 멜라노마 세포에 대하여 독성을 평가하여 독성이 없는 농도를 선정하여 미백 평가를 수행하였다.

[0170]

화학식 2 내지 4의 화합물 각각을 배양액에 최종 농도가 10 ppm이 되도록 하였으며, 대조군인 알부틴은 100 ppm이 되도록 배지에 첨가하여 각각 B-16 멜라노마 세포에 처리하여 3일간 배양하였다.

[0171]

이후, 세포들을 트립신(trypsin) 처리하여 배양용기로부터 떼어내 원심분리 한 후 멜라닌을 추출하였다. 떼어낸 세포는 수산화 나트륨 용액(1N) 1ml를 가하여 10분간 끓여 멜라닌을 녹이고 분광 광도계를 이용하여, 400 nm에서 흡광도를 측정하여 생성된 멜라닌의 양을 측정하였다.

[0172]

상기 멜라닌 양은 단위 세포수당(1×10^6 cell)의 흡광도로 나타내는 방법으로 측정하였으며, 대조군에 대한 상대적인 멜라닌 생성 총량을 저해율(%)로 계산하고 결과를 하기 표 4에 정리하였다.

표 4

[0173]

농도에 따른 세포수준에서의 멜라닌 생성 저해 효과(반복수 = 3)

시료	멜라닌생성량(abs)	저해율(%)
화학식2의 화합물(10 ppm)	0.218	33.93
화학식3의 화합물(10 ppm)	0.247	25.15
화학식4의 화합물(10 ppm)	0.214	35.25
양성대조군(알부틴, 100 ppm)	0.228	30.91
대조군(DMSO, 10 ppm)	0.33	-

[0174]

상기 표 4의 결과에서 볼 수 있듯이, 화학식 2 내지 4의 화합물 각각은 양성대조군인 알부틴보다 낮은 농도에서도 우수한 미백 효능을 나타내었다.

[0175]

실시예 5: 항산화 효과-자유라디칼 소거율

[0176]

화학식 2 내지 4의 화합물 각각의 항산화 작용을 확인하기 위해 자유라디칼 소거 활성을 측정하였다. 자유라디칼 소거 활성은 DPPH를 이용하여 측정하였다. DPPH는 비교적 안정한 자유라디칼로서 라디칼 상태로 존재 시 517 nm에서 최대 흡광을 보이며 라디칼이 소거되면 흡광성을 잃는다. DPPH는 시그마(Sigma Co., Ltd, 미국)사의 것을 사용하였으며, 0.15 mM의 농도로 메탄올에 녹여 사용하였다.

[0177]

먼저, 상기 화학식 2 내지 4의 화합물 각각 및 아스코르브산을 96-well 플레이트 각 웰에 100 μ l씩 넣었다. 여기에 DPPH 용액을 100 μ l씩 첨가한 다음 상온에서 30분간 방치한 후 Micro plate reader(BioTek EL-340)를 이용하여 517 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 이때, 상기 시료 대신 메탄올을 첨가한 것을 대조군으로 하였다.

[0178] 자유라디칼 소거능은 half maximal inhibitory concentration(억제 중간 값)인 IC₅₀을 구하여 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. IC₅₀은 무첨가 대조군의 자유라디칼을 50% 제거하는데 필요한 아스코르빈산 및 화학식 2 내지 4의 화합물 각각의 농도로서 자유라디칼 소거능을 표현하는 일반적인 방법이다.

표 5

[0179] 자유라디칼 소거능

시료	IC ₅₀ (%)
화학식 2의 화합물	0.0091
화학식 3의 화합물	0.0075
화학식 4의 화합물	0.0101
아스코르브산	0.0007

[0180] 상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화학식 2 내지 4의 화합물 각각은 아스코르브산 보다 낮으나, 우수한 자유라디칼 소거 능력이 있음을 알 수 있었다.

[0181] **제제예 1: 약학적 제제의 제조**

[0182] 1. 정제의 제조

[0183] 화학식 2, 3 또는 4의 화합물 0.2mg

[0184] 옥수수전분 100mg

[0185] 유 당 100mg

[0186] 스테아린산 마그네슘 2mg

[0187] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0188] **제제예 2: 화장품의 제조**

[0189] 1. 영양크림의 제조

[0190] 하기 조성과 같이, 화학식 2, 3 또는 4의 화합물을 유효성분으로 포함하는 영양크림을 통상의 방법에 따라 제조하였다.

[0191] 화학식 2, 3 또는 4의 화합물 0.2중량%

[0192] 베타-1,3-글루칸 5.0 중량%

[0193] 밀납 10.0 중량%

[0194] 폴리솔베이트60 1.5 중량%

[0195] 피이지 60 경화피마자유 2.0 중량%

[0196] 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량%

[0197] 유동파라핀 10.0 중량%

[0198] 스쿠알란 5.0 중량%

[0199] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%

[0200] 글리세린 5.0 중량%

[0201] 부틸렌글리콜 3.0 중량%

[0202] 프로필렌글리콜 3.0 중량%

[0203]	트리에탄올아민 0.2 중량%
[0204]	방부제 0.05 중량%
[0205]	색소 0.05 중량%
[0206]	향료 0.05 중량%
[0207]	정제수 to 100 중량%
[0208]	제제예 3: 피부외용제의 제조
[0209]	1. 연고의 제조
[0210]	하기 조성과 같이, 화학식 2, 3 또는 4의 화합물을 유효성분으로 포함하는 연고를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
[0211]	화학식 2, 3 또는 4의 화합물 0.5 중량%
[0212]	베타-1,3-글루칸 10.0 중량%
[0213]	밀납 10.0 중량%
[0214]	폴리솔베이트60 5.0 중량%
[0215]	피이지 60 경화피마자유 2.0 중량%
[0216]	솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량%
[0217]	바셀린 5.0 중량%
[0218]	유동과라핀 10.0 중량%
[0219]	스쿠알란 5.0 중량%
[0220]	웨어버터 3.0 중량%
[0221]	카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
[0222]	글리세린 10.0 중량%
[0223]	프로필렌글리콜 10.2 중량%
[0224]	트리에탄올아민 0.2 중량%
[0225]	방부제 0.05 중량%
[0226]	색소 0.05 중량%
[0227]	향료 0.05 중량%
[0228]	정제수 to 100 중량%