



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0061084
(43) 공개일자 2017년06월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/16 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/16 (2013.01)
A61K 38/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0157345
(22) 출원일자 2016년11월24일
심사청구일자 2016년11월24일
(30) 우선권주장
1020150165908 2015년11월25일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
연세대학교 원주산학협력단
강원도 원주시 흥업면 연세대길 1
주식회사 바이오에프디엔씨
인천광역시 연수구 송도미래로 30 , 에이동 509호, 510호, 511호((송도동, 스마트밸리))
(72) 발명자
김기우
강원도 원주시 일산로 20, 연세대학교 원주의과대학 약리학교실 404호
모상현
경기도 용인시 기흥구 한보라1로43번길 22, 505동 2102호(보라동, 한보라마을휴먼시아5단지아파트)
(74) 대리인
특허법인미주

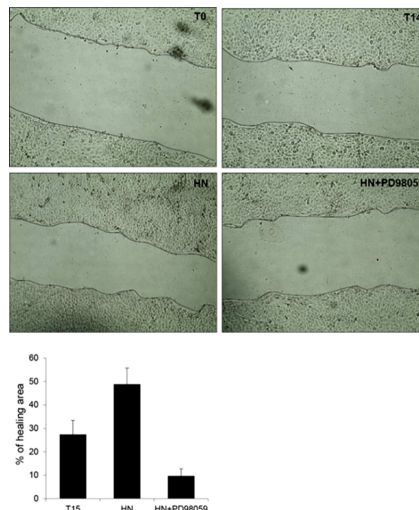
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 함유하는 창상 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 창상 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체는 일반적인 환경뿐만 아니라 고혈당 환경(당뇨성 피부 궤양)에서 유의적인 상처 치료 효과를 나타내고, 특히 현재 시판되고 있는 상처 치유제인 EGF 보다 현저한 상처치료 효과를 나타내므로, 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체를 창상 치료용 조성물, 또는 당뇨성 궤양 치료용 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

(72) 발명자

최윤희

충청남도 서산시 대산읍 대산4길 103-8

양동주

강원도 원주시 남원로 492, 102동 1405호(단구동, 현대아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345234944

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 BK21플러스사업

연구과제명 랩틴 및 대사신호 조절자로써 일차섬모 (primary cilia)의 기능연구

기 여 율 1/3

주관기관 연세대학교(원주의대)

연구기간 2015.03.01 ~ 2016.02.29이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711034888

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 국가간협력기반조성

연구과제명 한국과 인도의 약용식물 추출물 및 켈러스 추출물의 혈당 감소 및 상처 재생 효과

기 여 율 1/3

주관기관 연세대학교(원주의대)

연구기간 2015.05.01 ~ 2016.04.30이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711023295

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 신진연구자지원

연구과제명 시상하부 복내측핵에서 전사인자 SF-1의 에너지 항상성 조절 기전 규명

기 여 율 1/3

주관기관 연세대학교(원주의대)

연구기간 2015.06.01 ~ 2016.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 휴메닌은 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유사체는 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열에서 14번째 아미노산이 글라이신(glycine), 알라닌(alanine), 감마-아미노부티르산(gamma-butyric acid), 발린(valine), 루신(leucine), 메티오닌(methionine) 및 이소루신(isoleucine)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 아미노산으로 치환된 아미노산 서열을 갖는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 유사체는 서열번호 2 내지 24로 기재되는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 창상은 화상, 궤양, 외상, 외과적 수술(post-surgical), 출산, 만성적 상처(chronic wound) 또는 피부염(dermatitis)에 의한 손상인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 궤양은 당뇨병 궤양인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 만성적 상처는 욕창 또는 압력성 궤양인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제 5항에 있어서, 상기 피부염은 농가진(impetigo), 간찰진(intertrigo), 모낭염(folliculitis) 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 창상 치료 또는 개선용 피부 외용제.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 피부 외용제는 피부 국소 도포용인 것을 특징으로 하는 창상 치료 또는 개선용 피부 외용제.

청구항 11

휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 궤양 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 궤양 예방 또는 개선용 피부 외용제.

청구항 13

휴메닌 또는 이의 유사체를 함유하는 피부상태 개선용 화장료 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 피부상태 개선은 주름개선, 피부탄력 개선, 피부재생 및 피부노화로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화장료 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 일반 창상 치료 또는 고혈당 유래 창상 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부는 인체를 보호하는 기능을 갖는 기관으로 피부가 손상을 입게 되면 위험한 상황에 노출된다. 외부에서 가해진 힘에 의한 외상, 피부질환에 의한 피부 손상, 화상들과 같은 피부의 결손이 형성되면 빠른 피부조직 재생과 재생된 조직의 흔적을 최소화하기 위해 많은 노력을 한다. 따라서 손상된 피부 조직이 부작용없이 복구되도록 신속한 치료가 필요하며 적절한 상처치료제를 이용한 상처치료가 필수적이다. 많은 의약품의 발달로 창상 등의 상처치료제의 연구가 활발히 이루어지고 있다. 하지만, 산화적 손상으로 조직 복구와 상처 치유를 목적으로 사용되는 화학 합성 물질이 많이 개발되어 있지만 내성에 의한 부작용으로 장기적인 적용이 불가능하여 기존 화학 합성물질을 대신할 수 있는 치료제 개발이 활발히 진행 중이다.

[0003] 또한, 최근 당뇨병 환자들은 상처 치료속도 감소로 인한 만성 피부 궤양을 겪고 있고, 이는 하지 절단의 가장 큰 원인이 되고 있다. 따라서, 당뇨병과 같은 병적 상태에서의 만성 피부 상처 치유에 대한 관심이 높아지면서 다양한 치료법들의 개발이 활발히 이루어지고 있음에도 불구하고, 당뇨병 환자와 같은 고혈당 환자에게 적용가능한 신규한 상처 치유를 위한 치료제는 여전히 부족한 상황이다.

[0004] 세계적으로 상처 치료제 시장의 규모는 점차 증가하고 있으며 2019년에는 183억 달러에 육박할 것으로 추정된다. 상처 치료제 시장이 이처럼 크게 성장하는 이유는 기존의 항염, 항생제 등의 약물이라는 틀을 벗어나 새로운 개념의 상처 치료제들에 대한 인식의 증가와 고령화 및 당뇨병자의 증가에 따른 것으로 보인다. 국내 상처 치료제 시장도 현재 1000억 원대로 매년 큰 증가율을 보이고 있으며, 많은 제약회사들의 관심을 받고 있다.

[0005] 휴메닌(Humanin)은 미토콘드리아 게놈(genome)에 암호화되어, 생성되는 펩타이드로 알츠하이머, 세포사멸(apoptosis), IGF-1 signaling을 연구하는 세 곳의 각 실험실에서 비슷한 시기에 발견되었다. 휴메닌은 총 24개 아미노산(Met-Ala-Pro-Arg-Gly-Phe-Ser-Cys-Leu-Leu-Leu-Thr-Ser-Glu-Ile-Asp-Leu-Pro-Val-Lys-Arg-Arg-Ala)으로 이루어진 펩타이드이며, 생물학적 활성을 가지기 때문에 알츠하이머, 헌팅턴병, 뇌졸중 모델에서 신경세포 보호 효과를 보인다. 특히 미토콘드리아의 세포질에서 BAX와 결합하여 세포 사멸을 억제하는 것으로 알려져 있으나, 휴메닌의 상처 치료 효과에 대해서는 전혀 알려진바 없다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 기존 화학 합성 물질을 대신할 수 있는 생체 유래 상처 치료제를 개발하기 위해 노력한 결과, 생체 내에서 자연적으로 합성되고, 세포사멸 억제자로 알려진 휴메닌, 또는 이의 유사체가 일반적인 환경뿐만 아니라 고혈당 환경(당뇨성 피부 궤양)에서 유의적인 상처 치료 효과를 나타내고, 특히 현재 시판되고 있는 상처 치료제인 EGF 보다 현저한 상처치료 효과를 나타냄을 확인함으로써, 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체를 창상 치료 또는 당뇨병 궤양 치료용 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있음을 밝힘으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 창상 치료용 또는 당뇨병 궤양 치료용 약학적 조성물, 및 피부외용제를 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 창상 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 창상 치료 또는 개선용 피부 외용제를 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 궤양 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0011] 아울러, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨병 궤양 예방 또는 개선용 피부 외용제를 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명의 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)는 일반적인 환경뿐만 아니라 고혈당 환경(당뇨성 피부 궤양)에서 유의적인 상처 치료 효과를 나타내고, 특히 현재 시판되고 있는 상처 치료제인 EGF 보다 현저한 상처 치료 효과를 나타내므로, 기존 합성 화합물을 대체할 수 있는 창상 치료용 조성물, 또는 당뇨병 궤양 치료용 조성물의 유효성분을 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013]

도 1은 본 발명의 휴메닌(Humanin)의 상처 치료 효과를 확인한 도이다:

T0: 피부에 상처를 입힌 시간의 세포 이미지;

T14: 피부에 상처를 입힌 후, 14시간 경과 후의 세포 이미지;

HN: 피부에 상처를 입힌 후, 14시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌을 처리한 세포 이미지; 및

HN+PD98059: 피부에 상처를 입힌 후, 14시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌 및 PD98059를 처리한 세포 이미지.

도 2는 휴메닌의 신호가 전달되는 효과시간을 웨스턴 블랏(Western Blot)을 통해 확인한 도이다.

도 3은 Erk 경로를 나타낸 도이다.

도 4는 휴메닌의 상처 치료 작용기전을 확인한 도이다:

HN: 휴메닌 처리군; 및

HCL: 음성대조군인 vehicle(HCL) 처리군.

도 5는 휴메닌의 섬유아세포에서 세포 이동 분석(cell migration assay) 결과를 나타낸 도이다.

도 6은 고혈당 환경에서 휴메닌의 상처 치료 효과를 확인한 도이다.

도 7은 제 1형 당뇨를 유도한 마우스에서 휴메닌의 상처 치료 효과를 확인한 도이다.

도 8 본 발명의 휴메닌 유사체의 상처 치료 효과를 확인한 도이다:

T0: 피부에 상처를 입힌 시간의 세포 이미지;

T21: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후의 세포 이미지;

EGF: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후, 양성 대조군으로 상처 치유제인 EGF 처리군;

HN: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌을 처리한 세포 이미지;

HNG1: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌 유사체인 S14G-HN을 처리한 세포 이미지;

HNG2: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌 유사체인 HN(β A)을 처리한 세포 이미지; 및

HNG3: 피부에 상처를 입힌 후, 21시간 경과 후, 본 발명의 휴메닌 유사체인 HN(GABA)를 처리한 세포 이미지.

도 9는 고혈당 환경에서 휴메닌 유사체의 상처 치료 효과를 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

이하, 본 발명은 상세히 설명한다.

[0015]

본 발명은 휴메닌(Humanin) 또는 이의 유사체(analogue)를 유효성분으로 포함하는 창상 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0016]

상기 휴메닌은 미토콘드리아 게놈(genome)에 암호화되어, 생성되는 펩타이드로 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열을 갖는다.

[0017]

상기 휴메닌은 생체 내에서 분리된 것 또는, 상기 휴메닌의 아미노산 서열을 기초로 합성한 것 어느 것을 사용하여도 무방하다.

[0018]

상기 유사체는 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 휴메닌과 80% 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 것이 바람직하고, 90% 이상의 상동성을 갖는 것이 보다 바람직하며, 서열번호 2 내지 24로 기재되는 아미노산 서열을 갖는 것이 가장 바람직하다. 예를 들어 서열번호 1로 기재되는 아미노산 서열에서 14번째 아미노산이 글라이신(glycine), 알라닌(alanine), 감마-아미노부티르산(gamma-butyric acid), 발린(valine), 루신

(leucine), 메티오닌(methionine) 및 이소루신(isoleucine)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 아미노산으로 치환된 아미노산 서열을 갖는 것을 사용할 수 있다.

표 1

[0019]

이름	서열번호	서열
humanin	1	MAPRGFSCLLLLTSEIDL PVKRRRA
S14G-HN(HNG1)	2	MAPRGFSCLLLLTGEIDL PVKRRRA
C8A-HN(HNA)	3	MAPRGFSALLLTSEIDL PVKRRRA
D-Ser14-HN	4	MAPRGFSCLLLLTsEIDL PVKRRRA
AGA-HNG	5	MAPAGASCLLLTGEIDL PVKRRRA
AGA-(D-Ser14)-HN	6	MAPAGASCLLLTsEIDL PVKRRRA
AGA-(D-Ser14)-HN17	7	PAGASCLLLTsEIDL P
AGA-(C8R)-HNG17	8	PAGASRLLLTGEIIDL P
EF-HN	9	EFLIVIKSMAPRGFSCLLLLTSEIDL PVKRRRA
EF-HNA	10	EFLIVIKSMAPRGFSALLLTSEIDL PVKRRRA
EF-HNG	11	EFLIVIKSMAPRGFSCLLLLTGEIDL PVKRRRA
EF-AGA-HNG	12	EFLIVIKSMAPAGASCLLLTGEIDL PVKRRRA
Colivelin	13	SALLRSIPAPAGASRLLLTGEIDL P
P3R-HN	14	MARRGFSCLLSTTATDLPVKRRRT
F6A-HN	15	MAPRGASCLLLTSEIDL PVKRRRA
HNGF6A	16	MAPRGASCLLLTGEIDL PVKRRRA
F6AK21A	17	MAPRGASCLLLTGEIDL PVARRA
Z-HN	18	MAKRGLNCLPHQVSEIDLSVQKRI
HN(βA)	19	MAPRGFSCLLLLT(βA)EIDL PVKRRRA
HN(GABA)	20	MAPRGFSCLLLLT(GABA)EIDL PVKRRRA
HNA(βA)	21	MAPRGFSALLLT(βA)EIDL PVKRRRA
AGA-HN(βA)	22	MAPAGASCLLLT(βA)EIDL PVKRRRA
HNA(GABA)	23	MAPRGFSALLLT(GABA)EIDL PVKRRRA
AGA-HN(GABA)	24	MAPAGASCLLLT(GABA)EIDL PVKRRRA

[0020]

또한, 상기 표 1의 휴매닌 유사체에 있어서, 서열번호 2로 기재되는 HNG1은 휴매닌의 14번째 아미노산인 S가 G로 치환된 것으로 본 명세서상에서 S14G-HN 또는 HNG1로 기재하였고, 서열번호 19로 기재되는 HN(βA)는 휴매닌

의 14번째 아미노산인 S가 beta-alanine으로 치환된 것으로, 본 명세서상에서 HN(β A) 또는 HNG2로 기재하였으며, 서열번호 20으로 기재되는 HN(GABA)는 휴매닌의 14번째 아미노산인 S가 GABA(gamma-aminobutyric acid)로 치환된 것으로, 본 명세서상에서 HN(GABA) 또는 HNG3로 기재하였다.

- [0021] 상기 창상 치료는 피부 손상의 발전 억제, 피부 손상의 경감, 또는 피부 손상의 제거를 의미하며, 상기 창상은 화상, 궤양, 외상, 외과적 수술(post-surgical), 출산, 만성적 상처(chronic wound) 또는 피부염(dermatitis)에 의한 손상인 것이 바람직하다.
- [0022] 또한, 상기 화상은 태양, 화학적, 방사선 또는 열에 의한 화상인 것이 바람직하고, 상기 궤양은 당뇨병 궤양인 것이 바람직하며, 상기 만성적 상처는 욕창 또는 압력성 궤양인 것이 바람직하고, 상기 피부염은 농가진(impetigo), 간찰진(intertrigo), 모낭염(folliculitis) 및 습진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- [0023] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 휴매닌의 상처 치료효과를 확인한 결과, 본 발명의 휴매닌은 Erk를 활성화시켜 유의적인 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 1 참조).
- [0024] 또한, 본 발명자들은 휴매닌의 신호가 전달되는 적정 효과시간을 웨스턴 블랏(Western Blot)을 통해 확인한 결과, 휴매닌은 상처치료제로 이미 알려진 EGF(Epithelial growth factor)보다 빠른 시간 내에 Erk와 JNK를 활성화시켜 유의적인 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 2 참조).
- [0025] 또한, 본 발명자들은 휴매닌의 상처 치료 작용 기전을 확인한 결과, 본 발명의 휴매닌은 JNK의 인산화 또는 Erk를 인산화, P90RSK 인산화, 및 integrin β 4의 인산화 경로를 통해 세포 이동을 촉진함을 확인하였다(도 3 및 도 4 참조).
- [0026] 또한, 휴매닌의 상처 치료 효과를 피부의 또 다른 세포층의 하나인 섬유아세포에서 검증하고자 세포 이동 분석(cell migration assay)을 수행한 결과, 본 발명의 휴매닌을 처리한 군은 상처를 일으킨 시점(T0), 및 vehicle을 처리한 군과 비교하여 세포 이동을 유의적으로 증가시키는 것을 확인하였다(도 5 참조).
- [0027] 또한, 고혈당 조건에서 휴매닌의 상처 치료 효과를 확인한 결과, 고혈당 환경에서 상처 치료효과가 더해지는 것을 확인할 수 있었고, 이때 휴매닌의 처리는 고혈당 환경에서도 상처 치료 속도를 유의적으로 증가시킴을 확인하였다(도 6 참조).
- [0028] 또한, 휴매닌의 상처 치료효과를 *in vivo* 모델에서 확인한 결과, 제 1형 당뇨병을 유도한 마우스에 상처를 가하고 매일 일정량의 휴매닌을 처리한 결과 *in vitro* 결과와 같이 강력한 상처 치료효과를 나타냄을 확인하였다(도 7 참조).
- [0029] 또한, 휴매닌 유사체의 상처 치료효과를 확인한 결과, 휴매닌 유사체인 HNG1(S14G-HN), HNG2(HN(β A)), HNG3(HN(GABA)) 모두 휴매닌과 동일한 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 8 참조).
- [0030] 아울러, 고혈당 조건에서 휴매닌 유사체의 상처 치료 효과를 확인한 결과, 고혈당 환경에서 상처 치료효과가 더해지는 것을 확인할 수 있었고, 이때 휴매닌 유사체의 처리는 고혈당 환경에서도 상처 치료 속도를 유의적으로 증가시킴을 확인하였다(도 9 참조).
- [0031] 따라서, 본 발명의 휴매닌 또는 이의 유사체는 일반적인 환경뿐만 아니라 고혈당 환경(당뇨성 피부 궤양)에서 유의적인 상처 치료 효과를 나타내고, 특히 현재 시판되고 있는 상처 치료제인 EGF 보다 현저한 상처치료 효과를 나타내므로, 본 발명의 휴매닌 또는 이의 유사체를 창상 치료 또는 예방용 조성물의 유효성분으로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0032] 상기 조성물을 제제화할 경우, 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0033] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 휴매닌에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해

당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0034] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다.

[0035] 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0036] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 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 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0037] 구체적으로, 본 발명에 따른 휴메닌의 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.

[0038] 또한, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 창상 치료 또는 개선용 피부 외용제를 제공한다.

[0039] 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체는 일반적인 환경뿐만 아니라 고혈당 환경(당뇨성 피부 궤양)에서 유의적인 상처 치료 효과를 나타내고, 특히 현재 시판되고 있는 상처 치료제인 EGF 보다 현저한 상처치료 효과를 나타내므로, 인체의 부작용이 없고 안전한 창상 치료 또는 개선용 피부 외용제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0040] 본 발명의 피부 외용제는 화장품학 또는 피부과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유하여 피부 국소 도포용으로 제형화될 수 있다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로서, 예를 들면, 용액, 젤, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜) 및 비이온형의 소낭 분산제의 형태로, 또는 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 폼(foam)의 형태로 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 사용될 수 있다. 이들 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명의 피부 외용제는 지방 물질, 유기용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 또는 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 상기 보조제는 화장품학 또는 피부과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입된다.

[0042] 또한, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨성 궤양 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0043] 아울러, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 유효성분으로 포함하는 당뇨성 궤양 예방 또는 개선용 피부 외용제를 제공한다.

[0044] 상기 당뇨성 궤양은 당뇨병 환자에게 발생하는 질환으로, 당뇨병 환자는 일반인에 비해 상처치료 속도가 늦어

만성 피부 궤양이 발생하므로, 당뇨 상태(고혈당 상태)에서 상처 치료 속도를 증가시키는 물질이 당뇨성 궤양을 치료할 수 있다.

[0045] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 고혈당 환경에서 상처 치료효과가 더더지는 것을 확인할 수 있었고, 이때 휴메닌 또는 이의 유사체의 처리는 고혈당 환경에서도 상처 치료 속도를 증가시키는 것을 확인함으로써, 당뇨성 궤양 치료에 유의적인 효과를 나타냄을 확인하였다(도 6 및 도 9 참조).

[0046] 따라서, 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체는 당뇨를 포함하는 고혈당으로 인한 궤양에 대한 유의적인 상처 치료 효과를 나타내므로, 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체를 당뇨성 궤양 치료용 약학적 조성물, 피부외용제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0047] 또한, 본 발명은 휴메닌 또는 이의 유사체를 함유하는 피부상태 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0048] 상기 피부상태 개선은 주름 개선, 피부탄력 개선, 피부재생 및 피부노화 방지로 구성된 그룹으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하다.

[0049] 본 발명의 휴메닌 또는 이의 유사체는 상처 치료 효과를 가지므로, 피부 재생 등을 포함하는 피부 상태 개선용 화장품 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0050] 이하 본 발명을 실시예, 실험예 및 제조예에 의해 상세히 설명한다.

[0051] 단, 하기 실시예, 실험예 및 제조예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예, 실험예 및 제조예에 한정되는 것은 아니다.

[0052] <실시예 1> 세포의 배양

[0053] 인간 케라틴(keratinocyte) 세포, HaCaT 세포 및 마우스 배아 섬유아세포(MEF, mouse embryonic fibroblast)를 10% FBS(heat-inactivated fetal bovine serum)가 포함된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 37℃, 5% CO₂ 배양기에 넣고 배양하였다.

[0054] <실험예 1> 휴메닌(humanin)의 상처 치료 효과 확인

[0055] 휴메닌의 상처 치료효과를 확인하기 위하여, 인간 케라틴(keratinocyte) 세포에서 상처 치료 분석(wound healing assay)을 수행하였고, 휴메닌의 신호가 전달되는 적정 효과시간을 웨스턴 블랏(Western Blot)을 통해 확인하였다.

[0056] 구체적으로, 상처 치료 분석은 인간 케라틴 세포를 6-웰 플레이트에 분주하고, 37℃에서 confluence하게 세포를 배양한 다음, P100 pipet tip 을 이용하여 세포 표면을 일정하게 그어 주었다. 그럼 다음, 세포를 세척하고, 20 μM 휴메닌을 함유하는 1 ml 성장 배지에서 배양하였다. 한편, 대조군으로는 Erk 억제제인 PD98059 50 μM 가 포함/미포함된 vehicle(DMSO; dimethyl sulfoxide)을 함유하는 1 ml 성장 배지에서 배양하였다. 이미지는 AxioObserver FL 현미경(Advanced Microscopy Group, Bothell, WA)을 이용하여 ×10 배율에서 측정하였고, 상처의 간격은 3곳 이상에서 측정하였으며, 상처 치료 퍼센트는 ImageJ software(<http://imagej.nih.gov/ij/index.html>)를 이용하여 계산하였다. 아울러, 실험은 3번 반복하여 수행하였다.

[0057] 또한, 웨스턴 블랏은 상기 휴메닌, 동량의 EGF(Epithelial growth factor)를 인간 케라틴 세포에 처리한 후, 세포를 1X PBS로 세척하고, 프로테아제(protease) 및 포스파타아제(phosphatase) 억제제가 포함된 RIPA 버퍼(150 mM NaCl, 50 mM Tris, 1% Triton-X-100, 0.5% sodium deoxycholate 및 0.1% SDS)로 용해시켰다. 1분간 12,000 g로 원심분리하여 추출물을 분리한 후, 단백질 농도를 Bio-Rad Protein Assay reagent (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 동일한 양의 단백질을 로딩하고, SDS-PAGE(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis)를 이용하여 전기영동한 다음, 니트로셀룰로즈막(nitrocellulose membranes)에 이동시켰다. 상기 막은 1시간 동안 5% skim milk와 0.1% Tween 20이 포함된

Tris-buffered saline을 이용하여 블로킹하고, 1차 항체(pErk (Cell Signaling, Danvers, MA), pJNK (Cell Signaling), 및 GAPDH (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA))와 4℃에서 밤새 반응시킨 다음, HRP(horse radish peroxidase)-컨쥬게이트된 2차 항체로 1시간 동안 상온에서 반응시킨 후, Chemiluminescence Western Blot Detection System(BioSpectrum®600 Imaging System CA USA)를 이용하여 단백질의 발현 변화를 확인하였다.

[0058] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 상처를 일으킨 시점(T0) 및 상처를 일으킨 후 14시간(T14) 후, 인간 케라틴 세포에 넓은 손상 부위가 나타나는 것을 확인하였고, 손상 14시간 후, 본 발명의 휴매닌을 처리한 군은 손상 부위를 유의적으로 감소시켜, 현저한 상처 치료효과를 나타내는 것을 확인하였다. 아울러, Erk 억제제인 PD98059와 휴매닌의 동시 처리를 통해, 본 발명의 휴매닌은 Erk와 JNK를 활성화시켜 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 1).

[0059] 또한, 도 2에 나타난 바와 같이, 휴매닌의 신호가 전달되는 적정 효과시간을 웨스턴 블랏(Western Blot)을 통해 확인한 결과, 휴매닌은 상처치료제로 이미 알려진 EGF(Epithelial growth factor)보다 빠른 시간 내에 Erk를 활성화시켜 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 2).

[0060] <실험예 2> 휴매닌의 상처 치료 작용 기전 확인

[0061] JNK는 세포증식, 분화 및 이동을 포함하는 다양한 세포 신호 변환에 직접적으로 관여하는 것으로 알려져 있으며, JNK의 인산화는 세포 간 결합에 관여하는 단백질의 하나인 paxillin을 통해 세포 이동 및 각질 세포 이동을 위해 필수적으로 알려져 있다(Huang C *et al.* Nature 10;424(6945):219-23). 이와 더불어 Erk의 활성화에 따라 세포 이동(cell migration)이 증가함이 알려져 있다(Faure E *et al.* J cell Sci 2012; 125: 4264-4277)(도 3), 이를 바탕으로 본 발명자는 선택적으로 Erk를 통한 휴매닌의 하위 신호 경로를 확인하기 위하여, 웨스턴 블랏 및 면역형광법(Immunofluorescence)을 수행하였다.

[0062] 구체적으로, 웨스턴 블랏은 일차항체로 pErk (Cell Signaling, Danvers, MA), pP90RSK (Cell Signaling) 및 GAPDH (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)를 이용하는 것을 제외하고는 상기 <실험예 1>과 동일한 방법으로 수행하였고, 면역형광법은 세포를 4% 파라포름알데하이드(paraformaldehyde)로 고정시키고, PBS로 세척하였다. 상기 세포를 integrin β 4에 반응하는 일차항체(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)와 함께 배양하고, 세척한 다음, Alexa Fluor 594 또는 Alexa Fluor 488가 접합된 이차 항체와 함께 배양한 후, 형광신호를 confocal microscope(Leica Microsystems, GmbH, Wetzlar, Germany)를 이용하여 캡처하고, 시각화하였다.

[0063] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 휴매닌(20 μ M)은 Erk 인산화, P90RSK 인산화, 및 integrin β 4의 인산화 경로를 통해 세포 이동을 촉진함을 확인하였다(도 4).

[0064] <실험예 3> 섬유아세포에서 휴매닌의 상처 치료 효과 확인

[0065] 상기 <실험예 1> 및 <실험예 2>로부터 휴매닌이 세포 이동을 증가시켜, 상처 치료 효과를 확인하였고, 이러한 휴매닌의 효과를 피부의 또 다른 세포층의 하나인 섬유아세포에서 검증하고자 세포 이동 분석(cell migration assay)을 수행하였다.

[0066] 세포 이동 분석은 세포를 P100 pipet tip 을 이용하여 세포 표면을 그어서 손상시킨 다음, 상기 세포를 세척하고, Mitomycin C(증식 억제제 5 μ g/ml)가 포함된 1 ml 성장 배지에서 배양하였다. 그런 다음, 20 μ M 휴매닌 또는 vehicle(HCL)을 처리한 후, AxioObserver FL 현미경(Advanced Microscopy Group, Bothell, WA)을 이용하여 $\times 10$ 배율에서 이미지를 측정하였고, 상처의 간격은 3곳 이상에서 측정하였으며, 세포의 이동 거리는 ImageJ software(<http://imagej.nih.gov/ij/index.html>)를 이용하여 계산하였다.

[0067] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 휴매닌을 처리한 군은 상처를 일으킨 시점(T0), 및 vehicle을 처리한 군과 비교하여 세포 이동을 유의적으로 증가시키는 것을 확인하였다(도 5).

[0068] <실험예 4> 고혈당 조건에서 휴매닌의 상처 치료 효과 확인

- [0069] 당뇨병 환자에서 보이는 상처 치유 지연현상과 비슷한 환경(고혈당 환경)을 세포에 가한 후, 상처 치유 지연 정도와 휴메닌 처리에 의한 상처 치유 효과를 확인하였다.
- [0070] 구체적으로, 상기 <실험예 1>과 동일한 방법으로 HaCaT 세포의 표면을 P100 pipet tip을 이용하여 표면을 일정하게 그어 준 후, 낮은 수준(5.5 mM; low glucose, LG)과 높은 수준(50 mM; High glucose, HG)의 glucose를 처리하고, 본 발명의 휴메닌을 20 μ M의 농도로 처리한 후, 상기 <실험예 1>과 동일한 방법으로 상처치료 효과를 확인하였다.
- [0071] 그 결과 도 6에 나타난 바와 같이, 고혈당 환경에서 상처 치료효과가 더더지는 것을 확인할 수 있었고, 이때 휴메닌의 처리는 고혈당 환경에서도 상처 치료 속도를 유의적으로 증가시킴을 확인하였다(도 6).
- [0072] **<실험예 5> 동물실험을 통한 휴메닌의 상처 치료 효과 확인**
- [0073] 휴메닌의 상처 치유효과를 *in vivo* 모델에서 확인하고자 일반 마우스와 Streptozotocin을 주사하여 제 1형 당뇨병을 유도한 마우스를 이용하였다.
- [0074] 구체적으로, 휴메닌을 100% Ethanol 3ml에 녹인 후, 7ml polyethylene glycol(PEG)과 섞어 50 μ M 농도의 휴메닌 처치약을 제작하였다. 또한, 8주령 BL6 female 마우스를 준비하여, 일반조건의 그룹과 50 mg/kg의 streptozotocin을 5일간 주사하여 제 1형 당뇨병을 유도한 그룹을 제작하였다. 두 그룹을 일정기간 body weight trace를 하며 혈당의 변화를 체크하였다. 마우스 모델에 상처를 주기 이틀 전, 제모제를 이용하여 등의 털을 모두 제모하고 안정된 상태가 되도록 시간을 준다. 이후 흡입마취 상태에서 4 mm 직경의 biopsy punch를 이용해 4개의 동일한 크기의 상처를 가한 뒤 휴메닌과 vehicle(PEG)을 처치하였다. 매일 오전, 오후 상기 50 μ M의 휴메닌 약을 고루 발라주며 상처치유 정도를 관찰하였다.
- [0075] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, 상처를 가하고 매일 일정량의 휴메닌을 처리한 결과 *in vitro* 결과와 같이 강력한 상처 치유효과를 나타냄을 확인하였다(도 7).
- [0076] **<실험예 6> 휴메닌 유사체의 상처 치료 효과 확인**
- [0077] 휴메닌 유사체의 상처 치료 효과를 확인하기 위하여, 상기 <실험예 1>과 동일한 방법으로, 인간 케라틴(keratinocyte) 세포에서 상처 치료 분석(wound healing assay)을 수행하였다.
- [0078] 구체적으로, 표 1에 개시된 총 3가지의 HNG 유사체인 HNG1(S14G-HN), HNG2(HN(β A)), HNG3(HN(GABA))를 사용하였고, HNG의 경우 HN보다 1000배 이상의 생체활성을 보이기 때문에 1000 배 낮은 농도를 사용하였다.
- [0079] 그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, 휴메닌 유사체는 휴메닌과 마찬가지로, 음성 대조군과 비교하여 유의적인 상처 치료 효과를 나타냄을 확인하였다(도 8).
- [0080] **<실험예 7> 고혈당 조건에서 휴메닌 유사체의 상처 치료 효과 확인**
- [0081] 상기 <실험예 4>와 동일한 방법으로, 당뇨병 환자에서 보이는 상처 치유 지연현상과 비슷한 환경(고혈당 환경)을 세포에 가한 후, 상처 치유 지연 정도와 휴메닌 유사체 처리에 의한 상처 치유 효과를 확인하였다.
- [0082] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, 고혈당 환경으로 인해 상처 치료가 더더지는 현상이 휴메닌 유사체를 처리할 경우, 상처 치료 속도가 유의적으로 증가되는 것을 확인하였다(도 9).
- [0083] 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제조예를 예시한다.
- [0084] **<제조예 1> 약학적 제제의 제조**
- [0085] **<1-1> 산제의 제조**
- [0086] 본 발명의 펩타이드 20 mg

[0087]	유당	20 mg
[0088]	상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.	
[0089]	<1-2> 정제의 제조	
[0090]	본 발명의 펩타이드	10 mg
[0091]	옥수수전분	100 mg
[0092]	유 당	100 mg
[0093]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0094]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0095]	<1-3> 캡슐제의 제조	
[0096]	본 발명의 펩타이드	10 mg
[0097]	결정성 셀룰로오스	3 mg
[0098]	락토오스	14.8 mg
[0099]	스테아린산 마그네슘	0.2 mg
[0100]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0101]		
[0102]	<1-4> 액제의 제조	
[0103]	본 발명의 펩타이드	20 mg
[0104]	이성화당	10 g
[0105]	만니톨	5 g
[0106]	정제수	적량
[0107]	통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.	
[0108]	<1-5> 주사제의 제조	
[0109]	본 발명의 펩타이드	10 $\mu\text{g/ml}$
[0110]	묾은 염산 BP	pH 7.6로 될 때까지
[0111]	주이용 염화나트륨 BP	최대 1 ml
[0112]	적당한 용적의 주이용 염화나트륨 BP 중에 본 발명의 펩타이드를 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묾은 염산 BP를 이용하여 pH 7.6로 조절하고, 주이용 염화나트륨 BP를 이용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120℃에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액을 제조하였다.	
[0113]	<제조예 2> 화장품의 제조	
[0114]	<2-1> 유연화장수(스킨)	

[0115] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 유연화장수를 제조하기 위해 하기 [표 2]에 기재된 것처럼 배합하여 통상적인 화장품 분야에서의 제조 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 2

[0116]

성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
1,3-부틸렌글리콜	3.0
글리세린	5.0
폴리옥시에틸렌(60) 경화피마자유	0.2
에탄올	8.0
구연산	0.02
구연산나트륨	0.06
방부제	미량
향료	미량
정제수	To 100

[0117] <2-2> 영양화장수(로션)

[0118] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 영양화장수를 제조하기 위해 하기 [표 3]에 기재된 것처럼 배합하여 통상적인 화장품 분야에서의 제조 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 3

[0119]

성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
1,3-부틸렌글리콜	8.0
글리세린	5.0
스쿠알란	10.0
모노올레인산폴리옥시에틸렌소르비탄	2.0
유창목오일	0.1 ~ 30 %
1,3-부틸렌글리콜	3.0
글리세린	5.0
폴리옥시에틸렌(60) 경화피마자유	0.2
에탄올	8.0
구연산	0.02
구연산나트륨	0.06
방부제	미량
향료	미량
정제수	To 100

[0120] <2-3> 에센스

[0121] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 에센스를 제조하기 위해 하기 [표 4]에 기재된 것처럼 배합하여 통상적인 화장품 분야에서의 제조 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 4

[0122]

성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
시토스테롤	1.7
플리글리세릴2-올레이트	1.5
세라마이드	0.7

세테아레스-4	1.2
콜레스테롤	1.5
디세틸포스포이트	0.4
농글리세린	5.0
카르복시비닐폴리머	0.2
산탄검	0.2
방부제	미량
향료	미량
정제수	To 100

[0123] <2-4> 세안제(클렌징폼)

[0124] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 세안제(클렌징폼)를 제조하기 위해 하기 [표 5]에 기재된 것처럼 배합하여 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조할 수 있다.

표 5

성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
N-아실글루타민산나트륨	20.0
글리세린	10.0
PEG-400	15.0
프로필렌글리콜	10.0
POE(15) 올레일알코올에테르	3.0
라우린유도체	2.0
메틸파라벤	0.2
EDTA-4Na	0.03
향료	0.2
정제수	To 100

[0126] <2-5> 영양크림

[0127] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 영양크림을 제조하기 위해 하기 [표 6]에 기재된 것처럼 통상적인 화장품 분야에서의 제조 방법에 따라 제조한다.

표 6

배합성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
바셀린	7.0
유동파라핀	10.0
밀납	2.0
폴리솔베이트60	2.5
솔비탄세스퀴올레이트	1.5
스쿠알란	3.0
프로필렌글리콜	6.0
글리세린	4.0
트리에탄올아민	0.5
산탄검	0.5
토코페닐아세테이트	0.1
향, 방부제	미량
정제수	To 100

[0129] <2-6> 마사지크림

[0130] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 마사지크림을 제조하기 위해 하기 [표 7]에 기재된 것처럼 통상적인 화장품 분야에서의 제조방법에 따라 제조한다.

표 7

배합성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
프로필렌글리콜	6.0
글리세린	4.0
트리에탄올아민	0.5
밀납	2.0
토코페닐아세테이트	0.1
폴리솔베이트60	3.0
솔비탄세스퀴올레이트	2.5
세테아릴알코올	2.0
유동파라핀	30.0
산탄검	0.5
향, 방부제	미량
정제수	To 100

[0132] <2-7> 팩

[0133] 본 발명의 펩타이드를 포함하는 향균용 팩을 제조하기 위해 하기 [표 8]에 기재된 것처럼 통상적인 화장품 분야에서의 제조 방법에 따라 제조한다.

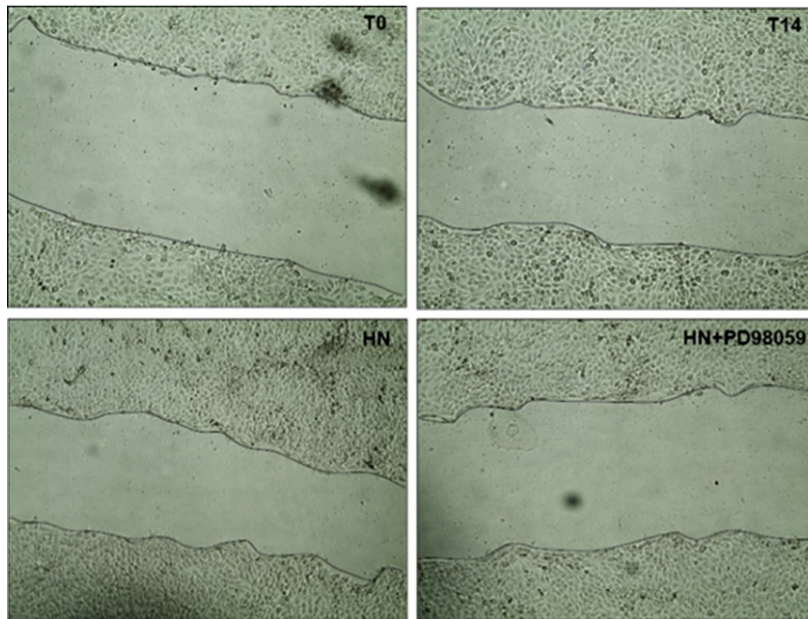
표 8

배합성분	함량(중량%)
본 발명의 펩타이드	0.1 ~ 30 %
프로필렌글리콜	2.0
글리세린	4.0
폴리비닐알코올	10.0
에탄올	7.0
파이지-40 히드로게비이트드캐스터오일	0.8
트리에탄올아민	0.3
향, 방부제	미량
정제수	To 100

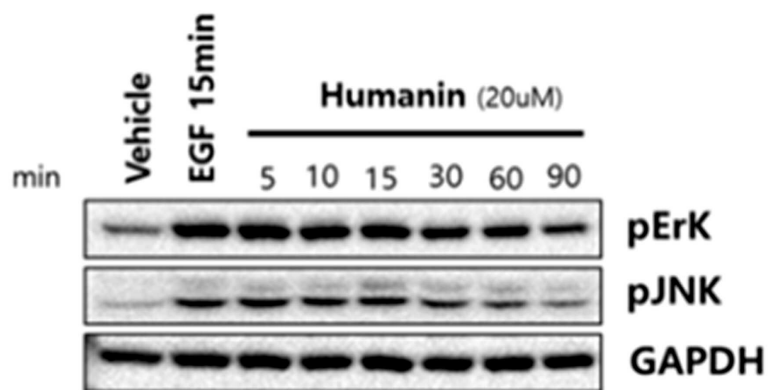
[0135]

도면

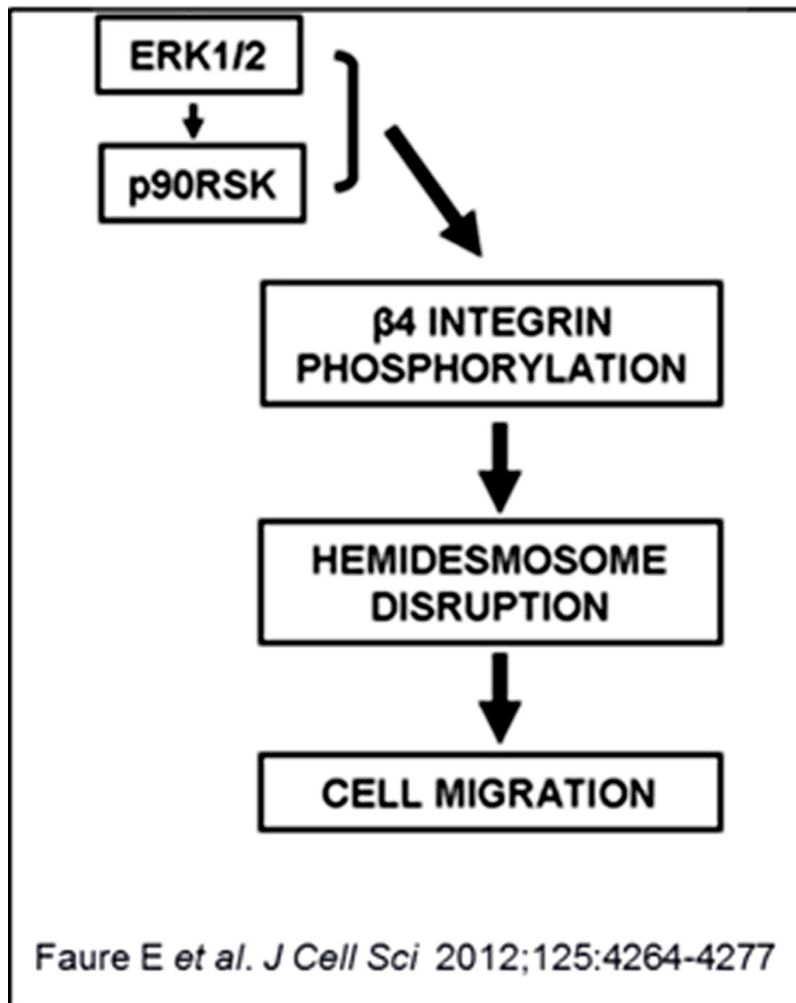
도면1



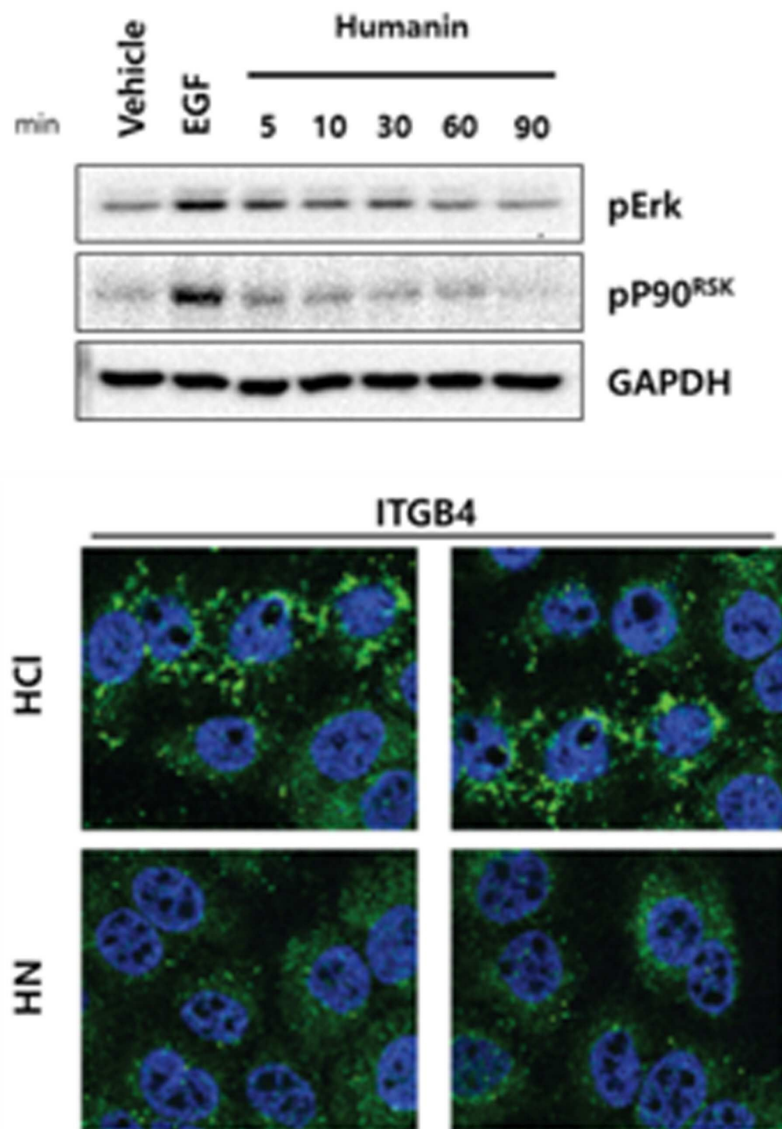
도면2



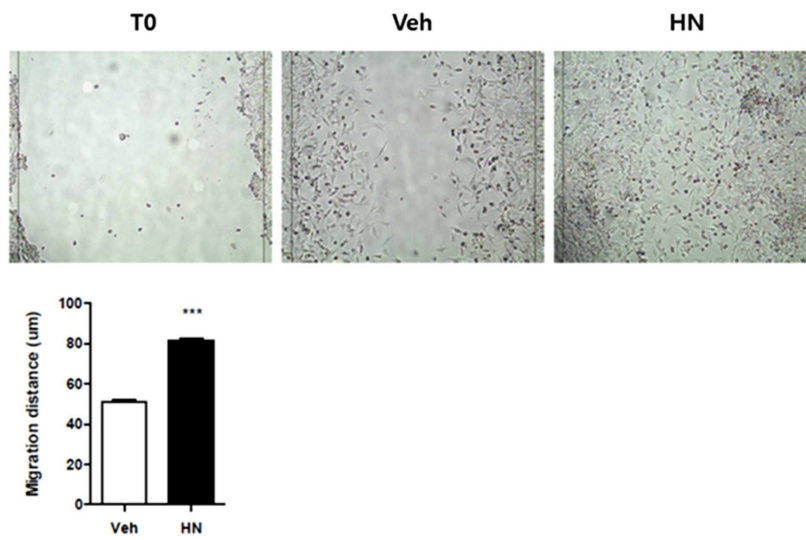
도면3



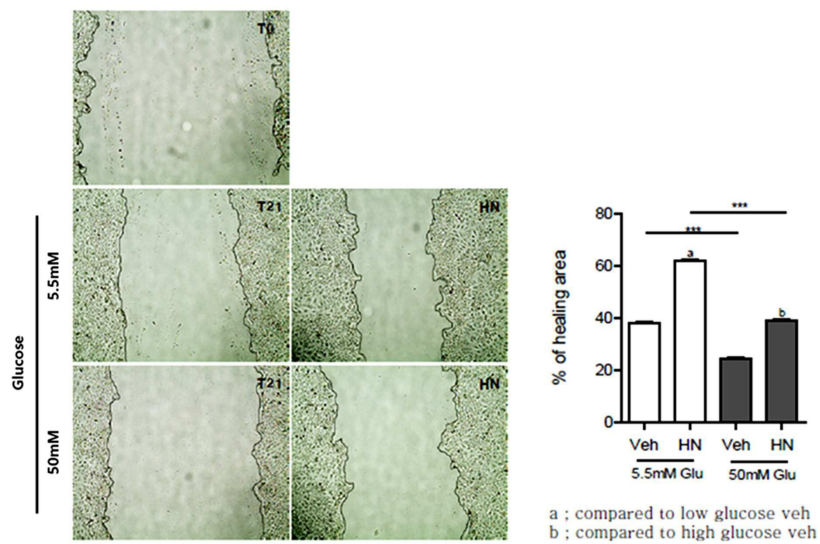
도면4



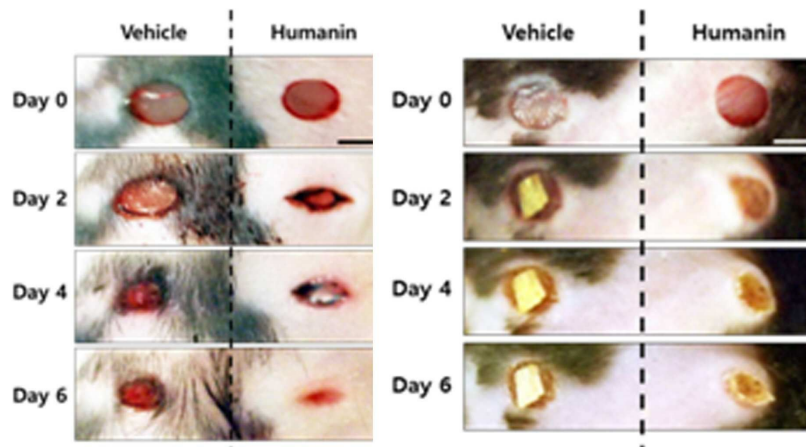
도면5



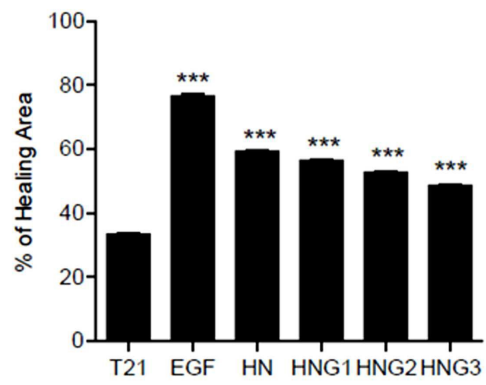
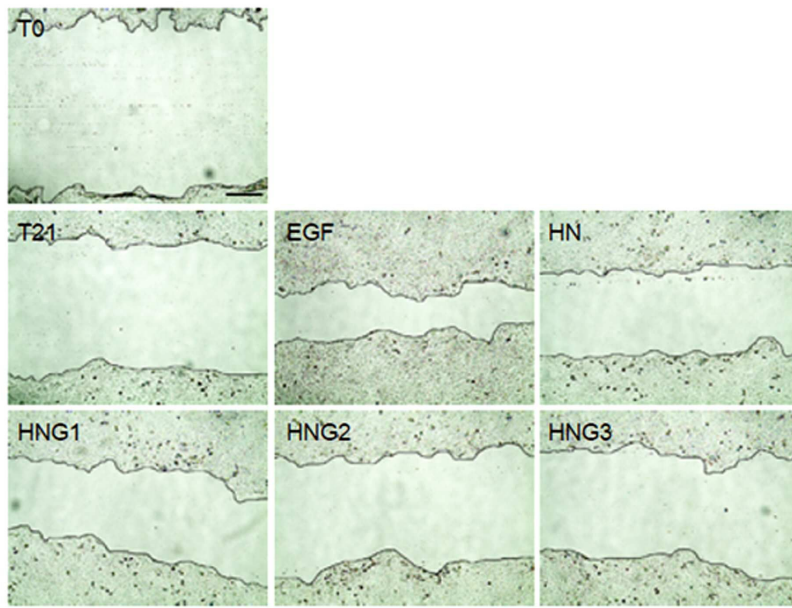
도면6



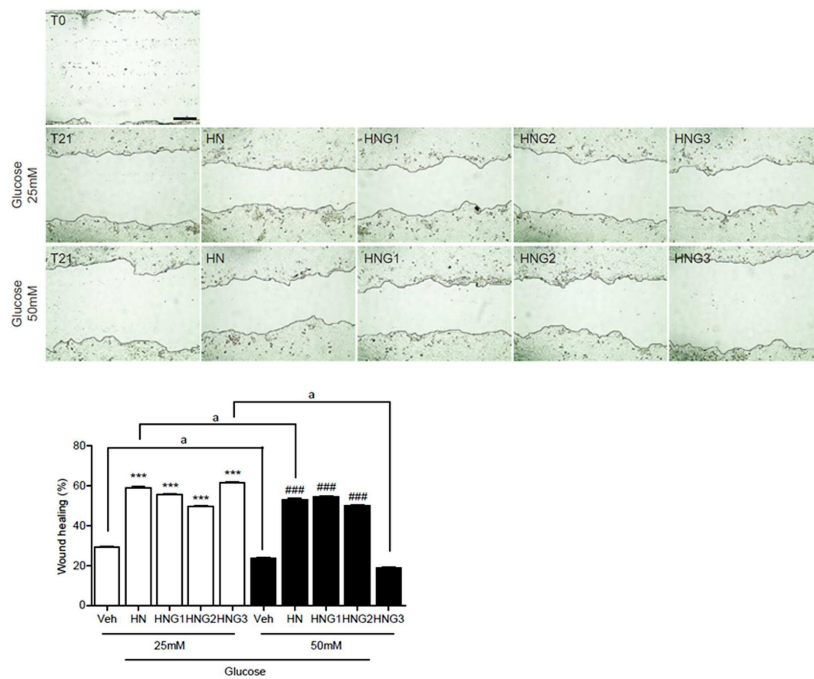
도면7



도면8



도면9



서열목록

- <110> Yonsei University Wonju Industry-Academic Cooperation Foundation
- <120> pharmaceutical composition for wound healing containing Humanin, analogue thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient
- <130> P2016-318
- <150> KR 10-2015-0165908
- <151> 2015-11-25
- <160> 24
- <170> Kopatent In 1.71
- <210> 1
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> humanin
- <400> 1

Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 2
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> S14G-HN(HNG)
 <400> 2
 Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala
 20

<210> 3
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> C8A-HN(HNA)
 <400> 3
 Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Ala Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala
 20

<210> 4
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> D-Ser14-HN
 <400> 4
 Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala
 20

<210> 5
 <211> 24
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-HNG

<400> 5

Met Ala Pro Ala Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-(D-Ser14)-HN

<400> 6

Met Ala Pro Ala Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-(D-Ser14)-HN17

<400> 7

Pro Ala Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile Asp Leu

1 5 10 15

Pro

<210> 8

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-(C8R)-HNG17

<400> 8

Pro Ala Gly Ala Ser Arg Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile Ile Asp

1 5 10 15

Leu Pro

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EF-HN

<400> 9

Glu Phe Leu Ile Val Ile Lys Ser Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20 25 30

<210> 10

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EF-HNA

<400> 10

Glu Phe Leu Ile Val Ile Lys Ser Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20 25 30

<210> 11

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EF-HNG

<400> 11

Glu Phe Leu Ile Val Ile Lys Ser Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20 25 30

<210> 12

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> EF-AGA-HNG

<400> 12

Glu Phe Leu Ile Val Ile Lys Ser Met Ala Pro Ala Gly Ala Ser Cys

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20 25 30

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Colivelin

<400> 13

Ser Ala Leu Leu Arg Ser Ile Pro Ala Pro Ala Gly Ala Ser Arg Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile Asp Leu Pro

20 25

<210> 14

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> P3R-HN

<400> 14

Met Ala Arg Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Ser Thr Thr Ala Thr

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Thr

20

<210> 15

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> F6A-HN
 <400> 15
 Met Ala Pro Arg Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Ser Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala
 20

<210> 16
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HNGF6A
 <400> 16
 Met Ala Pro Arg Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala
 20

<210> 17
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> F6AK21A
 <400> 17
 Met Ala Pro Arg Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Gly Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Leu Pro Val Ala Arg Arg Ala
 20

<210> 18
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <

<220><223> Z-HN

<400> 18

Met Ala Lys Arg Gly Leu Asn Cys Leu Pro His Gln Val Ser Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Ser Val Gln Lys Arg Ile

20

<210> 19

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HA(BETA A)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> x=beta alanine

<400> 19

Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HN(GABA)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X=GABA

<400> 20

Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 21

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> HNA(BETA A)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X=beta-alanine

<400> 21

Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Ala Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 22

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-HN(BETA A)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X=beta-alanine

<400> 22

Met Ala Pro Ala Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 23

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HNA(GABA)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X=GABA

<400> 23

Met Ala Pro Arg Gly Phe Ser Ala Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20

<210> 24

<

211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AGA-HN(GABA)

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X=GABA

<400> 24

Met Ala Pro Ala Gly Ala Ser Cys Leu Leu Leu Leu Thr Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Asp Leu Pro Val Lys Arg Arg Ala

20