

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 7월 2일 (02.07.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/138834 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 36/73 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61K 8/9789* (2017.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/018040

(22) 국제출원일: 2019년 12월 18일 (18.12.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0170129 2018년 12월 27일 (27.12.2018) KR

(71) 출원인: 재단법인 홍천메디칼허브연구소
(HONGCHEON INSTITUTE OF MEDICINAL

HERB) [KR/KR]; 25142 강원도 홍천시 홍천읍 생명과
학관길 84, Gangwon-do (KR).

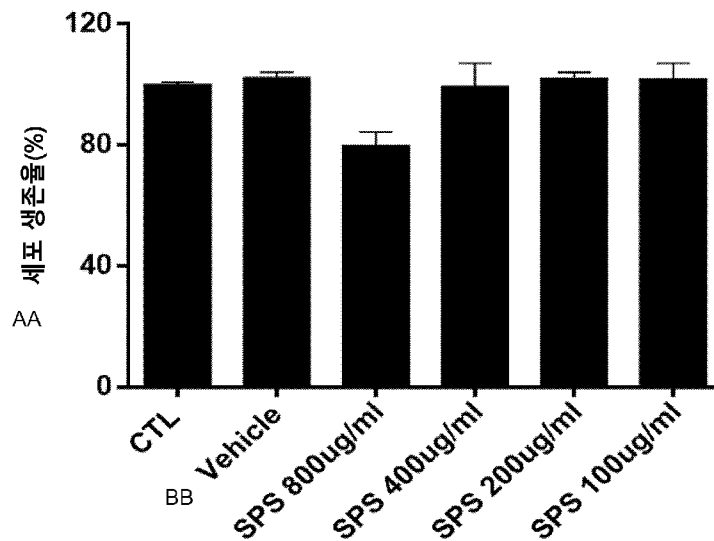
(72) 발명자: 이용준 (**LEE, Yongjun**); 24402 강원도 춘천시
동내면 거두택지길 44, 7-17, 301호, Gangwon-do (KR).
김영한 (**KIM, Young Han**); 24416 강원도 춘천시 스무
숲1길 4-8, Gangwon-do (KR).

(74) 대리인: 손민 (**SON, Min**); 05836 서울시 송파구 법원로
135 대명타워 6층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 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,

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING SKIN DISEASES COMPRISING BRIDALWREATH SPIREA

(54) 발명의 명칭: 조팝나무 추출물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 조성물



AA ... Cell viability(%)
BB ... Vehicle

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating skin diseases, comprising an extract of bridalwreath spirea or a fraction thereof; a treatment method for skin diseases, comprising a step of administering a pharmaceutical composition to a subject; a food composition for alleviating skin diseases, comprising an extract of bridalwreath spirea or a fraction thereof; a quasi-medical composition for preventing or alleviating skin diseases, comprising an extract of bridalwreath spirea or a fraction thereof; and a cosmetic composition for preventing or alleviating skin diseases, comprising an extract of bridalwreath spirea or a fraction thereof. Since the extract of bridalwreath spirea of the present invention was found to be capable of effectively treating skin diseases, such as psoriasis, while causing no adverse side effects, the extract of bridalwreath spirea of the present invention



WO 2020/138834 A1

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

may be widely utilized in the prevention or treatment of various skin diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 조팝나무 추출물 또는 그의 분획물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 피부질환의 치료방법, 조팝나무 추출물 또는 그의 분획물을 포함하는 피부질환 개선용 식품 조성물, 조팝나무 추출물 또는 그의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물 및 조팝나무 추출물 또는 그의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조팝나무 추출물은 부작용이 없으면서도, 건선과 같은 피부질환을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였으므로, 본 발명의 조팝나무 추출물은 다양한 피부질환의 예방 또는 치료에 널리 활용될 수 있을 것이다.

명세서

발명의 명칭: 조팝나무 추출물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 조팝나무 추출물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 조팝나무 추출물 또는 그의 분획물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 약학 조성물, 상기 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 피부질환의 치료방법, 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환 개선용 식품 조성물, 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물 및 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 피부는 노화 등의 내재적 요인 또는 자외선, 외부 오염 물질 및 스트레스 등 외부적 요인에 의해 점점 손상되며, 이러한 요인들로부터 피부를 보호하는 기능이 약화됨으로써 세포 보호 및 증식 능력이 떨어지게 된다. 이 경우 개체에서는 손상된 피부에 대한 재생 과정을 시작하는데, 이러한 피부 재생 과정은 손상에 대한 피부 조직의 반응으로, 피부가 손상된 후 2일부터 길게는 3주까지 지속된다.
- [4] 한편, 최근에는 외부의 환경적 요인으로 인한 피부 손상 문제가 점점 커지고 있으며, 이러한 피부 손상을 유발하는 대표적인 환경적 요인으로서는 최근 급증한 미세먼지가 있다. 먼지는 입자의 크기에 따라 50 μm 이하인 총먼지(TSP, Total Suspended Particles)와 입자크기가 매우 작은 미세먼지(PM, Particulate Matter)로 구분되며, 미세먼지는 다시 지름이 10 μm 보다 작은 미세먼지(PM10)와 지름이 2.5 μm 보다 작은 초미세먼지(PM2.5)로 구분된다. 미세먼지가 체내로 들어오면 면역세포가 먼지를 제거 및 배출하는 작용을 하며 그 부작용으로 염증을 유발할 수 있다. 미세먼지는 기도, 기관지, 폐 등 호흡기뿐만 아니라 피부의 모공 속까지 침투하여 피부를 자극하게 되고 트러블 및 염증을 유발하여 피부 상태를 더욱 악화시키고, 나아가 아토피성 피부염 등의 만성적 피부 질환에도 부정적인 영향을 줄 수 있다.
- [5] 전통적인 피부질환 치료제로써 가장 널리 사용되고 있는 스테로이드의 경우 당뇨병, 고혈압 등의 부작용을 유발하고, 그 오남용으로 인해 사회적 문제가 되었으며, 최근 개발되고 있는 면역조절제의 경우, 표적이 되는 특정부분에만 작용하여 안전하게 면역억제 작용을 일으킬 것으로 예상되었던 항체 제제들이 면역장애, 감염, 암 등의 예상치 못한 심각한 부작용을 유발하는 것으로

보고되어, 부작용이 없으면서도 효과적으로 피부질환을 치료할 수 있는 제제를 개발하기 위하여, 천연물을 이용하여 연구가 활발히 진행되고 있다. 예를 들어, 한국공개특허 제2010-0080972호에는 피부질환의 완화와 개선에 사용될 수 있는 나무수액을 발효물을 이용한 산야초 추출물이 개시되어 있고, 한국공개특허 제2011-0086894호에는 폐각 또는 폐산호의 소성 분말과 폐각 또는 폐산호의 소성분말로부터 추출한 알카리 칼슘용액을 포함하는 피부 외용제 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 이처럼 천연물을 이용하여 개발된 제제는 부작용이 나타나지 않는 반면 치료효과가 미흡하다는 단점이 있어, 이에 대한 보완이 절실히 요구되고 있다.

[6]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 이러한 배경하에서, 본 발명자들은 부작용이 없으면서도 효과적으로 피부질환을 치료할 수 있는 제제를 개발하기 위하여 예의 연구노력한 결과, 조팝나무 추출물이 부작용을 나타내지 않으면서도 효과적으로 피부질환을 치료하는 효과를 나타냄을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[8]

과제 해결 수단

[9] 본 발명의 하나의 목적은 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 약학 조성물을 피부질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는 피부질환의 치료방법을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[12] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물을 제공하는 것이다.

[13] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

[14]

발명의 효과

[15] 본 발명의 조팝나무 추출물은 부작용이 없으면서도, 건선과 같은 피부질환을 효과적으로 치료할 수 있음을 확인하였으므로, 본 발명의 조팝나무 추출물은 다양한 피부질환의 예방 또는 치료에 널리 활용될 수 있을 것이다.

[16]

도면의 간단한 설명

[17] 도 1은 조팝나무 추출물의 세포독성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

[18] 도 2는 조팝나무 추출물의 처리농도에 따른 IL-6 생성량의 변화를 비교한

결과를 나타내는 그래프이다.

- [19] 도 3은 조팝나무 추출물의 처리농도에 따른 Stat3 단백질의 인산화 수준의 변화를 비교한 결과를 나타내는 웨스턴블롯 분석결과를 나타내는 사진이다.
- [20] 도 4는 피부질환 동물모델을 이용한 조팝나무 추출물의 효과 검증하는 실험과정을 도식화한 개략도이다.
- [21] 도 5는 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 체중변화를 나타내는 그래프이다.
- [22] 도 6은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀의 외관변화를 나타내는 사진이다.
- [23] 도 7은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀 피부의 두께의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [24] 도 8은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀 피부의 홍반수준의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [25] 도 9는 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 피부조직을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색한 결과를 나타내는 광학현미경 사진이다.
- [26] 도 10은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 피부조직의 표피두께를 정량분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

[27]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 상술한 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [29] 본 발명의 다른 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 치료용도를 제공한다.
- [30] 본 발명의 용어, "조팝나무(*Spiraea prunifolia simpliciflora*)"란, 숲의 가장자리의 경사지대 또는 바위지대에서 자라는 낙엽 떨기나무의 일종을 의미한다. 우리나라의 조팝나무속 다른 식물들에 비해서 꽃이 짧은가지에서 4~5개씩 피므로 구분된다. 관상용으로 정원, 공원, 길가 등에 심는다. 상산, 조팝나무라고도 부른다. 꽃이 핀 모습이 튀긴 좁쌀을 붙인 것처럼 보이므로 '조팝나무'라고 부른다. 생울타리용으로도 심으며, 어린잎은 식용하고, 뿌리는 약용한다.
- [31] 본 발명에 있어서, 상기 조팝나무는 상업적으로 판매되는 것을 구입하여 사용하거나, 자연에서 채취 또는 재배된 것을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지

않는다.

- [32] 본 발명의 용어, "추출물"이란, 목적하는 물질을 다양한 용매에 침지한 다음, 상온 또는 가온상태에서 일정시간 동안 추출하여 수득한 액상성분, 상기 액상성분으로부터 용매를 제거하여 수득한 고형분 등의 결과물을 의미한다. 뿐만 아니라, 상기 결과물에 더하여, 상기 결과물의 회석액, 이들의 농축액, 이들의 조정제물, 정제물 등을 모두 포함하는 것으로 포괄적으로 해석될 수 있다. 이에 따라, 본 발명에서 제공하는 조팝나무 추출물은 조팝나무의 꽃, 잎, 열매, 줄기, 뿌리, 껍질, 수액 등을 추출 처리하여 얻어지는 추출액, 상기 추출액의 회석액이나 농축액, 상기 추출액을 건조하여 얻어지는 건조물, 상기 추출액의 조정제물이나 정제물, 또는 이들의 혼합물 등, 추출액 자체 및 추출액을 이용하여 형성 가능한 모든 제형의 추출물을 포함하는 것으로 해석될 수 있다.
- [33] 본 발명의 조팝나무 추출물에 있어서, 상기 혼합물을 추출하는 방법은 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 추출할 수 있다. 상기 추출 방법의 비제한적인 예로는, 열수 추출법, 초음파 추출법, 여과법, 환류 추출법 등을 들 수 있으며, 이들은 단독으로 수행되거나 2종 이상의 방법을 병용하여 수행될 수 있다.
- [34] 본 발명에서 상기 추출에 사용되는 용매의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 추출 용매의 비제한적인 예로는 물, 알코올 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 이들은 단독으로 사용되거나 1종 이상 혼합하여 사용될 수 있으며, 구체적으로 물이 사용될 수 있다. 알코올을 용매로 사용하는 경우에는 구체적으로 탄소수 1 내지 4의 알코올을 사용할 수 있다.
- [35] 본 발명의 용어, "분획물"은 여러 다양한 구성 성분들을 포함하는 혼합물로부터 특정 성분 또는 특정 성분 그룹을 분리하기 위하여 분획을 수행하여 얻어진 결과물을 의미한다.
- [36] 본 발명에서 상기 분획물을 얻는 분획 방법은 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방법에 따라 수행될 수 있다. 상기 분획 방법의 비제한적인 예로는, 다양한 용매를 처리하여 수행하는 용매 분획법, 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 통과시켜 수행하는 한외여과 분획법, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)를 수행하는 크로마토그래피 분획법, 및 이들의 조합 등이 있다. 구체적으로, 본 발명의 조팝나무를 추출하여 얻은 추출물에 소정의 용매를 처리하여 상기 추출물로부터 분획물을 얻는 방법을 들 수 있다.
- [37] 본 발명에서 상기 분획물을 얻는 데 사용되는 분획 용매의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 공지된 임의의 용매를 사용할 수 있다. 상기 분획 용매의 비제한적인 예로는 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 등의 극성 용매; 헥산(Hexan), 에틸 아세테이트(Ethyl acetate), 클로로포름(Chloroform),

디클로로메탄(Dichloromethane) 등의 비극성 용매; 또는 이들의 혼합용매 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 1종 이상 혼합하여 사용될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[38] 또한, 상기 추출물 또는 분획물은 추출 후 건조 분말 형태로 제조되어 사용될 수 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[39] 본 발명의 용어, "피부질환"이란, 유전적 요인, 생리적 요인, 환경적 요인 등의 원인에 의하여 피부에 염증, 홍반, 비후, 섬유화, 각질 등의 비정상적인 증상이 나타나는 질환을 의미한다

[40] 본 발명에 있어서, 상기 피부질환은 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물의 처리에 의하여 증상이 예방, 개선, 경감 또는 치료될 수 있는 한, 특별히 이에 제한되지 않으나, 일 예로서, 염증성 사이토카인 카인의 과도한 분비에 의해 유도되는 염증성 피부질환이 될 수 있고, 다른 예로서, IL-6의 과도한 분비에 의해 유도되는 염증성 피부질환의 일종인 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 건선, 지루성 피부염, 접촉성 피부염, 홍반성 루프스, 화농성 여드름, 구진상 두드러기 등이 될 수 있다.

[41] 본 발명의 용어, "예방"은 상기 추출물을 포함하는 조성물의 투여로 피부질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[42] 본 발명의 용어, "치료"는 상기 추출물을 포함하는 조성물의 투여로 피부질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[43] 본 발명의 약학 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 상기 추출물을 0.001 내지 80, 구체적으로 0.001 내지 70, 더욱 구체적으로 0.001 내지 60 중량%로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[44] 또한, 상기 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[45] 또한, 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 경피흡수제, 겔제, 로션제, 연고제, 크림제, 첩부제, 카타플라스마제, 페이스트제, 스프레이, 피부 유화액, 피부 현탁액, 경피 전달성 패치, 약물 함유 붕대 또는 좌제의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 구체적으로, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을

포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

- [46] 본 발명의 또 다른 실시양태는 상기 약학 조성물을 피부질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는 피부질환의 치료방법을 제공한다.
- [47] 본 발명의 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 상기 추출물을 포함하는 조성물을 도입하는 행위를 의미한다.
- [48] 본 발명의 용어, "개체"는 피부질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미한다. 구체적인 예로, 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.
- [49] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 상기 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 조팝나무 추출물은 1일 0.01 내지 500 mg/kg으로, 구체적으로 10 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으며, 상기 투여는 하루에 한 번 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.
- [50] 상기 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [51] 또한, 상기 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.
- [52] 본 발명의 또 다른 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [53] 이때, 상기 조팝나무, 추출물, 분획물 및 피부질환의 정의는 상기에서 설명한 바와 같다.

- [54] 본 발명의 용어, "개선"은 상기 추출물을 포함하는 조성물의 투여로 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [55] 본 발명의 용어, "식품"은 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품 및 건강 식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다.
- [56] 본 발명의 식품 조성물은 일상적으로 섭취가능한 조팝나무로부터 유래되었기 때문에 높은 피부질환 개선 효과를 기대할 수 있으므로, 건강 증진 목적으로 매우 유용하게 사용될 수 있다.
- [57] 상기 건강 기능(성) 식품(functional food)이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 '기능(성)'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 식품의 제형은 식품으로 인정되는 제형이면 제한없이 제조될 수 있다.
- [58] 본 발명의 식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 천연물을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나므로, 본 발명의 식품은 피부질환의 개선 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.
- [59] 상기 건강 식품(health food)은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)은 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강 기능 식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 호용된다.
- [60] 구체적으로, 상기 건강 기능 식품은 본 발명의 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품 소재에 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 부작용이 없는 장점이 있다.
- [61] 상기 식품 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있는데, 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다.
- [62] 또한, 상기 식품 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate),

판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu), 크롬(Cr) 등의 미네랄; 및 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다.

- [63] 또한, 상기 식품 조성물은 방부제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니졸(BHA), 부틸히드록시톨루엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민산나트륨 등), 감미료(둘신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 검기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 포함할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.

- [64] 본 발명의 식품 조성물의 일 예로 건강음료 조성물로 사용될 수 있으며, 이 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 슈크로스과 같은 디사카라이드; 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강음료 조성물 100 ml 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 구체적으로 약 0.02 ~ 0.03 g이 될 수 있다.

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

- [66] 본 발명의 또 다른 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공한다.

- [67] 본 발명의 또 다른 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용도를 제공한다.

- [68] 이때, 상기 조팝나무, 추출물, 분획물, 피부질환, 예방 및 개선의 정의는 상기에서 설명한 바와 같다.

- [69] 본 발명의 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 섬유, 고무제품 또는 이와 유사한 것, 인체에 대한 작용이 약하거나 인체에 직접 작용하지 않으며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 감염 예방을 위하여 살균, 살충 및 이와 유사한 용도로 사용되는

제제 중 하나에 해당하는 물질로서, 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용하는 물질 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것 및 사람이나 동물의 구조와 기능에 약리학적 영향을 줄 목적으로 사용하는 물질 중 기구, 기계 또는 장치가 아닌 것을 제외한 물품을 의미하며, 피부 외용제 및 개인위생용품도 포함한다.

- [70] 본 발명의 조팝나무 추출물은 피부질환의 예방 또는 개선을 목적으로 의약외품 조성물에 첨가할 경우, 상기 추출물을 그대로 첨가하거나 다른 의약외품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [71] 상기 의약외품 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 개인위생용품, 피부외용제, 소독청결제, 샤워폼, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 마스크 또는 연고제를 포함한다. 상기 피부외용제는 특별히 이에 제한되지 않으나, 구체적으로 연고제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 크림제, 산제, 현탁제, 겔제 또는 젤의 형태로 제조되어 사용될 수 있다. 상기 개인위생용품에는 특별히 이에 제한되지 않으나, 구체적으로 비누, 물티슈, 휴지, 샴푸, 치약, 모발 손질 제품, 에어프레쉬너 젤 또는 세정 젤일 수 있다.
- [72] 본 발명의 또 다른 실시양태는 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [73] 이때, 상기 조팝나무, 추출물, 분획물, 피부질환, 예방 및 개선의 정의는 상기에서 설명한 바와 같다.
- [74] 상기 조팝나무 추출물은 상기 조성물에 대하여 약학 조성물과 마찬가지로 상기 추출물을 조성물 총 중량에 대하여 0.1 중량% 내지 20 중량%의 비율로 포함할 수 있다. 구체적으로 조성물 총 중량에 대하여 0.1 중량% 내지 5 중량%, 더욱 구체적으로 0.4 내지 0.6 중량%, 더더욱 구체적으로 0.5 중량%의 비율로 포함되나, 이에 제한되지 않는다.
- [75] 본 발명의 화장품 조성물에 포함되는 성분으로는 상기 추출물 이외에 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예를 들어 물, 계면활성제, 보습제, 저급알코올, 킬레이트제, 살균제, 산화방지제, 방부제, 색소 및 향료로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [76] 또한, 상기 화장품 조성물은 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어 용액, 유탁액, 현탁액, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 스프레이, 계면활성제-함유 클린징, 오일, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 파운데이션, 메이크업베이스, 에센스, 화장수, 폼, 팩, 유연수, 선스크린 크림 또는 선오일 등으로 제형화 될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [77] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜,

1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

- [78] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [79] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [80] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.
- [81] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [82] 또한, 상기 화장품 조성물에 포함되는 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 포함될 수 있다.

[83]

발명의 실시를 위한 형태

- [84] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [85]
- [86] **실시예 1: 조팝나무 추출물의 세포독성 분석**
- [87] 한국식물추출물은행에서 구입한 조팝나무 메틸알코올 추출물을 DMSO에 용해시킨 시료를 사용하여, 상기 조팝나무 추출물의 세포독성을 분석하였다.
- [88] 대략적으로, 피부 건선 증상을 모사할 수 있는 배양된 인간유래 피부 각질세포(keratinocyte)의 세포주에 조팝나무 추출물을 처리하고, WST 1 어세이를 통해 세포생존율의 변화를 측정하였다.
- [89] 구체적으로, 10%(v/v) 소태아혈청(fetal bovine serum, FBS, Gibco)과

항생제(Antibiotic antimycotic)가 첨가된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle Medium) 배지를 사용하고, 37°C 및 5% CO₂ 조건하에서 인간유래 피부 각질세포(keratinocyte)인 HaCaT 세포주를 배양하였다. 세포는 100mm 배양디쉬의 80% 정도 자랐을 때 세포의 탈착을 위하여 PBS로 가볍게 세척한 다음, 트립신-EDTA(Gibco/BRL)를 처리한 후, 37°C에서 8분간 방치하였다가 세포를 채집하였는데, 계대 배양은 2 내지 3일에 1회씩 시행하였다. 상기 채집된 세포를 96웰 플레이트에 3×10⁴ 세포수/ml의 농도로 분주하여 배양기에서 37°C 및 5% CO₂를 유지하며 24시간 동안 사전배양 시킨 후, 다양한 농도(100 내지 800 µg/ml) 조팝나무 추출물을 처리하여 24시간 배양하였다. 그런 다음, 수용성 테트라졸륨 염(water-soluble tetrazolium salt, WST-1)을 처리하여 WST-1이 생존 세포의 효소작용에 의해 환원되도록 1시간을 배양하였다. 그 후 마이크로플레이트 리더를 이용하여 450nm에서 측정하였다(도 1). 이때, 음성대조군으로는 조팝나무 추출물을 처리하지 않은 세포를 사용하고, 양성대조군으로는 DMSO 만을 처리한 세포를 사용하였다.

- [90] 도 1은 조팝나무 추출물의 세포독성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.
 [91] 도 1에서 보듯이, 800 µg/ml의 농도로 조팝나무 추출물을 처리한 경우에는 10% 정도의 세포생존율이 감소하였으나, 그 이하의 농도로 조팝나무 추출물을 처리한 경우에는 세포독성이 나타나지 않음을 확인하였다.

[92]

[93] 실시예 2: IL-6 생성에 미치는 조팝나무 추출물의 효과 분석

- [94] 사이토카인의 일종인 IL-6는 염증 반응을 통해 피부질환을 유발하는 물질로 알려져 있는데, 상기 IL-6의 생성에 조팝나무 추출물이 영향을 미치는지 확인하고자 하였다.

- [95] 대략적으로, HaCaT 세포에 M5(IL22, IL1a, TNF-α, Oncostatin M, IL17A; J Immunol 2010, 184:5263-5270)를 처리하여 IL-6의 생성량을 증가시킨 후, 다양한 농도(50, 100 또는 200 µg/ml)의 조팝나무 추출물을 처리하여, 상기 IL-6의 생성량의 변화를 측정하였다(도 2). 이때, 음성대조군으로는 조팝나무 추출물을 처리하지 않은 세포를 사용하고, 양성대조군으로는 M5 만을 처리한 세포를 사용하였으며, 비교군으로는 M5를 처리하지 않고 다양한 농도의 조팝나무 추출물 만을 처리한 세포를 사용하였다.

- [96] 도 2는 조팝나무 추출물의 처리농도에 따른 IL-6 생성량의 변화를 비교한 결과를 나타내는 그래프이다.

- [97] 도 2에서 보듯이, HaCaT 세포에 M5를 처리한 경우 IL-6의 생성량이 현저하게 증가하였고, 상기 M5와 조팝나무 추출물을 동시에 처리한 경우에는, M5의 처리에 의해 증가되는 IL-6의 생성량이 감소됨을 확인하였다.

- [98] 상기 결과로부터, 조팝나무 추출물이 IL-6에 의해 유도되는 피부질환을 치료하는 효과를 나타낼 것으로 분석되었다.

[99]

- [100] 실시예 3: IL-6 관련 신호전달에 미치는 조팝나무 추출물의 효과 분석
- [101] 상기 실시예 2를 통해, 조팝나무 추출물이 IL-6의 생성을 억제함을 확인하였는데, 상기 IL-6의 생성을 유도하는 주요 원인 중의 하나가 Stat3 단백질의 인산화인 것으로 알려져 있다.
- [102] 이에 따라, 본 발명에서 제공하는 조팝나무 추출물이 인산화된 Stat3 단백질(pSTAT3)의 수준을 억제할 수 있는지 확인하고자 하였다.
- [103] 대략적으로, HaCaT 세포주에 M5 및 다양한 농도(100, 200 또는 400 $\mu\text{g/ml}$)의 조팝나무 추출물을 단독으로 처리하거나, 또는 이들을 조합하여 처리하여 4시간 동안 배양한 다음, 이들 각 세포주로부터 단백질을 추출하였다. 추출된 각 세포주의 단백질, 항-pSTAT3 항체 또는 항-STAT3 항체 및 항-rabbit IgG HRP linked 항체를 사용한 웨스턴블롯 분석을 수행하여, 상기 각 세포주에서 발현되는 pSTAT3 및 STAT3 단백질의 수준을 정량분석하였다(도 3). 이때, 내부대조군으로는 β -액틴을 사용하였다.
- [104] 도 3은 조팝나무 추출물의 처리농도에 따른 Stat3 단백질의 인산화 수준의 변화를 비교한 결과를 나타내는 웨스턴블롯 분석결과를 나타내는 사진이다.
- [105] 도 3에서 보듯이, HaCaT 세포주에 M5를 단독으로 처리한 경우에는, 인산화된 Stat3 단백질(pSTAT3)의 수준이 크게 증가하였으나, 상기 세포주에 M5와 조팝나무 추출물을 동시에 처리한 경우에는, M5의 처리에 의해 증가되는 pSTAT3의 수준이 감소됨을 확인하였다.
- [106] 상기 결과로부터, 조팝나무 추출물이 IL-6의 생성을 억제하는 효과는 상기 IL-6의 생성을 유도하는 인산화된 Stat3 단백질(pSTAT3)의 수준을 감소시킴에 의한 것임을 알 수 있었다.
- [107]
- [108] 실시예 4: 피부질환 동물모델을 이용한 조팝나무 추출물의 효과 검증
- [109] 피부 건선 증상을 모사할 수 있는 이미퀴모드(imiquimod, IMQ)를 마우스 피부에 도포하여 피부질환을 유발한 동물 모델을 제작하였다. 시험에 사용된 이미퀴모드는 알다라 크림(Aldara cream: 5% imiquimod, 3M Health Care Ltd. UK)을 사용하였고, 대조군은 더모베이트(Dermovate, clobetasol 17-propionate 0.5mg/1g, Glaxo Operation, UK)를 사용하였다.
- [110] 대략적으로, 상기 알다라 크림을 7주령 Balb/c 마우스의 제모된 귀 부위에 7일 동안 도포하여 피부질환과 유사한 피부상태를 유도하고, 조팝나무 추출물을 포함하는 연고제는 2일 부터 함께 도포하였으며, 귀 피부의 두께와 홍반수준은 0, 2, 4, 6일이 경과된 시점에서 각각 측정하였다(도 4). 이때, 귀 피부의 두께는 Digimatic Thickness Gage(Mitutoyo, Japan)를 사용하여 측정하였고, 홍반수준은 Dermacatch $\text{\textcircled{C}}$ (Colorix, Swiss)를 사용하여 측정하였다. 또한, 조팝나무 추출물을 포함하는 연고제는 백색바셀린: 4521.6 mg, 소르비탄 세스퀴올리에이트: 23.86 mg, 프로필렌글리콜: 204.50 mg, 개암나무 추출물(5%): 250 mg 및 적량의 연고기제를 50°C에서 중탕하며 혼합하여 제조하였다. 아울러, 대조군에 처리할

연고제로는 백색바셀린, 소르비탄 세스퀴올리에이트 및 프로필렌글리콜을 포함하도록 제조하였다. 끝으로, 상기 알다라 크림 62.5 mg을 마우스의 피부에 도포하고 5시간이 경과한 후에, 개암나무 추출물을 포함하는 연고제 또는 더모베이트 80 mg을 도포하였다.

- [111] 도 4는 피부질환 동물모델을 이용한 조팝나무 추출물의 효과 검증하는 실험과정을 도식화한 개략도이다.
- [112] 첫 째, 피부질환과 유사한 피부상태를 유도한 동물의 체중변화를 측정하였다(도 5). 이때, 대조군으로는 대조군의 연고제를 처리한 Balb/c 마우스를 사용하였다.
- [113] 도 5는 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 체중변화를 나타내는 그래프이다.
- [114] 도 5에서 보듯이, 대조군(vehicle) 및 조팝나무 추출물을 단독으로 처리한 마우스(SPS)는 별다른 체중변화를 나타내지 않은 반면, 이미퀴모드(IMQ)를 처리한 모든 마우스는 체중이 감소되었고, 특히, 이미퀴모드와 더모베이트를 함께 처리한 마우스(IMQ+CLO)가 가장 큰 체중변화를 나타냄을 확인하였다.
- [115] 둘 째, 상기 실험과정을 수행하는 동안 마우스의 귀의 외관의 변화를 육안으로 관찰하였다(도 6).
- [116] 도 6은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀의 외관변화를 나타내는 사진이다.
- [117] 도 6에서 보듯이, 6일이 경과한 시점에서 이미퀴모드를 단독으로 처리하거나(IMQ+Vehicle) 또는 이미퀴모드와 더모베이트를 함께 처리한 마우스(IMQ+CLO)의 귀는 현저한 외관변화가 나타났으나, 조팝나무 추출물을 처리한 마우스(CH/ IMQ+SPS)의 귀는 별다른 외관변화가 관찰되지 않았다.
- [118] 셋 째, 상기 실험과정을 수행하는 동안 마우스의 귀 피부의 두께를 비교하였다(도 7).
- [119] 도 7은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀 피부의 두께의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [120] 도 7에서 보듯이, 대조군(vehicle) 및 조팝나무 추출물을 단독으로 처리한 마우스(SPS)의 귀 피부 두께에 비하여, 이미퀴모드를 단독으로 처리한 마우스(IMQ+Vehicle)의 귀 피부 두께가 현저히 증가하였고, 이미퀴모드와 더모베이트를 함께 처리한 마우스(IMQ+CLO) 및 이미퀴모드와 조팝나무 추출물을 함께 처리한 마우스(IMQ+SPS)에서는 이미퀴모드의 처리에 의하여 증가된 귀 피부의 두께가 감소됨을 확인하였다. 이러한 귀 피부의 두께증가는 피부각질의 증가가 원인인 것으로 분석되었다.
- [121] 넷 째, 상기 실험과정을 수행하는 동안 마우스의 귀에서 나타나는 홍반수준을 비교하였다(도 8).

- [122] 도 8은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 사육시간의 경과에 따른 귀 피부의 홍반수준의 변화를 나타내는 그래프이다.
- [123] 도 8에서 보듯이, 대조군(vehicle) 및 조팝나무 추출물을 단독으로 처리한 마우스(SPS)의 귀 피부 홍반수준에 비하여, 이미퀴모드를 단독으로 처리한 마우스(IMQ+Vehicle)의 귀 피부 홍반수준이 현저히 증가하였고, 이미퀴모드와 더모베이트를 함께 처리한 마우스(IMQ+CLO) 및 이미퀴모드와 조팝나무 추출물을 함께 처리한 마우스(IMQ+SPS)에서는 이미퀴모드의 처리에 의하여 증가된 귀 피부의 홍반수준이 감소됨을 확인하였다.
- [124] 상기 도 5 내지 8의 결과를 종합하면, 조팝나무 추출물을 처리하면, 피부질환에 의하여 유발되는 피부의 비후(피부각질 증가) 및 홍반형성을 효과적으로 억제할 수 있음을 알 수 있었다.
- [125]
- [126] **실시예 5: 조직검사를 통한 조팝나무 추출물의 효과 검증**
- [127] 상기 실시예 4에서 7일 동안 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스를 희생시키고, 상기 이미퀴모드, 조팝나무 추출물 또는 더모베이트가 도포된 피부조직을 적출하였다. 상기 적출된 조직의 박편을 제작하고, 헤마톡실린 및 에오신(hematoxylin and eosin, H & E) 염색을 수행한 다음, 광학현미경으로 관찰하여 피부 조직의 손상정도를 비교하고, 피부표피의 두께를 정량분석 하였다(도 9 및 10).
- [128] 도 9는 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 피부조직을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색한 결과를 나타내는 광학현미경 사진이고, 도 10은 이미퀴모드(IMQ), 조팝나무 추출물(SPS) 또는 더모베이트(CLO)를 처리한 Balb/c 마우스의 피부조직의 표피두께를 정량분석한 결과를 나타내는 그래프이다.
- [129] 도 9 및 10에서 보듯이, 이미퀴모드를 단독으로 처리한 경우(IMQ+Vehicle)에는 대조군(Vehicle)에 비하여 피부두께가 현저하게 비후되었으나, 조팝나무 추출물(IMQ+SPS) 또는 더모베이트(IMQ+CLO)의 처리에 의하여 피부두께의 비후수준이 감소됨을 확인하였다. 이러한 피부두께의 증가는 피부각질의 증가가 원인인 것으로 분석되었다.
- [130] 상술한 결과를 종합하면, 피부질환의 주요 증상중 하나인 각질세포의 과형성 및 염증반응에 대해 시험관내 및 동물실험모델에서 조팝나무 추출물의 효능을 평가한 결과, HaCaT 세포에서는 조팝나무 추출물에 의해 각질세포의 세포증식률이 감소하여 각질세포의 증식 억제를 통해 피부질환 치료 효과를 예측할 수 있었으며, IL-6의 생성 및 Stat3의 인산화가 유의적으로 감소함을 확인하여 염증반응 매개 피부질환 유발 억제 가능성을 확인하였다. 또한, IMQ로 유도한 피부질환 동물모델에서 조팝나무 추출물에 의해 피부의 홍반, 두께, 각질의 정도가 감소한 것으로 나타나 피부질환 관련 증상을 직접적으로

억제하는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명을 이용하면 피부질환에 대한 개선 및 치료 효율을 상당히 높일 수 있을 것으로 판단된다.

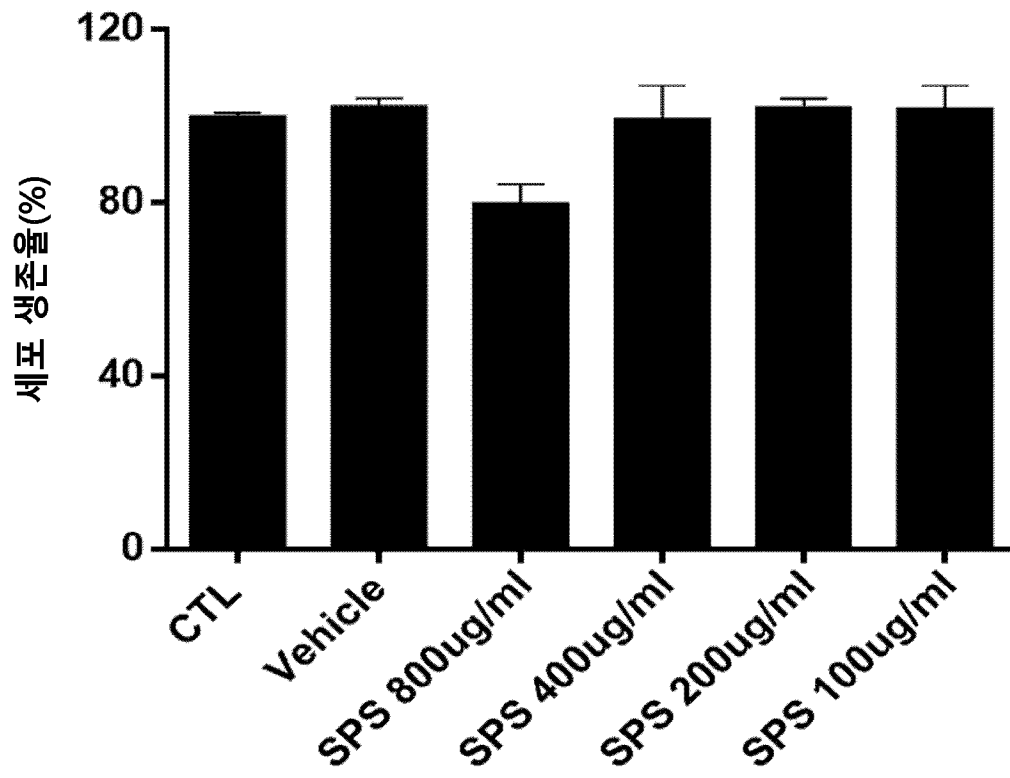
- [131] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

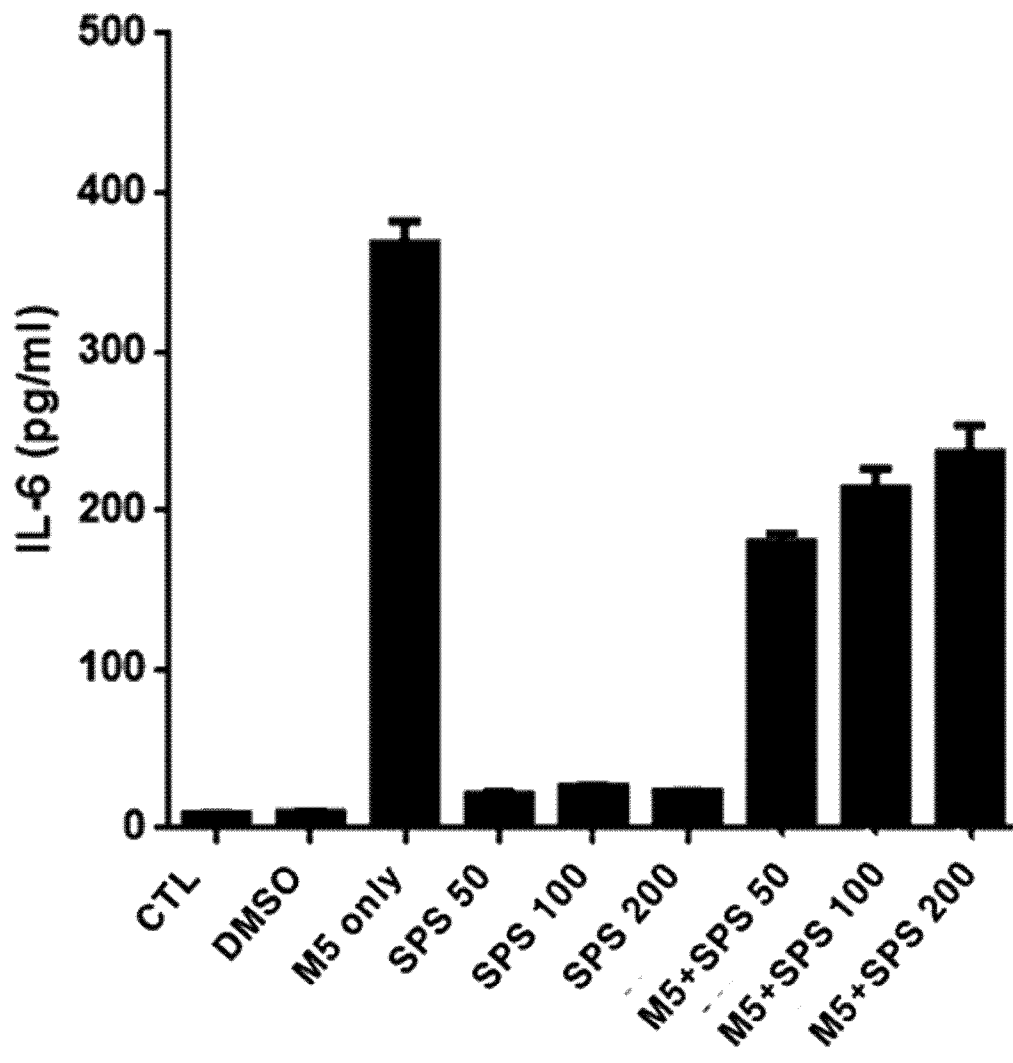
- [청구항 1] 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 조팝나무 추출물은 STAT3 단백질의 인산화를 억제하여 염증성 사이토카인의 분비를 억제하는 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 추출물은 조팝나무의 꽃, 잎, 열매, 줄기, 뿌리, 껍질, 수액 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나를 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 용매로 추출하여 수득한 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 분획물은 조팝나무 추출물을 물, 탄소수 1 내지 4의 알코올, 헥산(Hexane), 에틸 아세테이트(Ethyl acetate), 클로로포름(Chloroform), 디클로로메탄(Dichloromethane) 및 이들의 혼합용매로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매로 분획하여 수득한 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 피부질환은 염증성 사이토카인인 카인의 과도한 분비에 의해 유도되는 염증성 피부질환인 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 염증성 피부질환은 IL-6의 과도한 분비에 의해 유도되는 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 건선, 지루성 피부염, 접촉성 피부염, 홍반성 루프스, 화농성 여드름, 구진상 두드러기 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 질환인 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는 것인, 피부질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 피부질환 의심 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 피부질환의 치료방법.
- [청구항 9] 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환 개선용 식품 조성물.
- [청구항 10] 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물.

[청구항 11] 조팝나무 추출물 또는 이의 분획물을 포함하는 피부질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

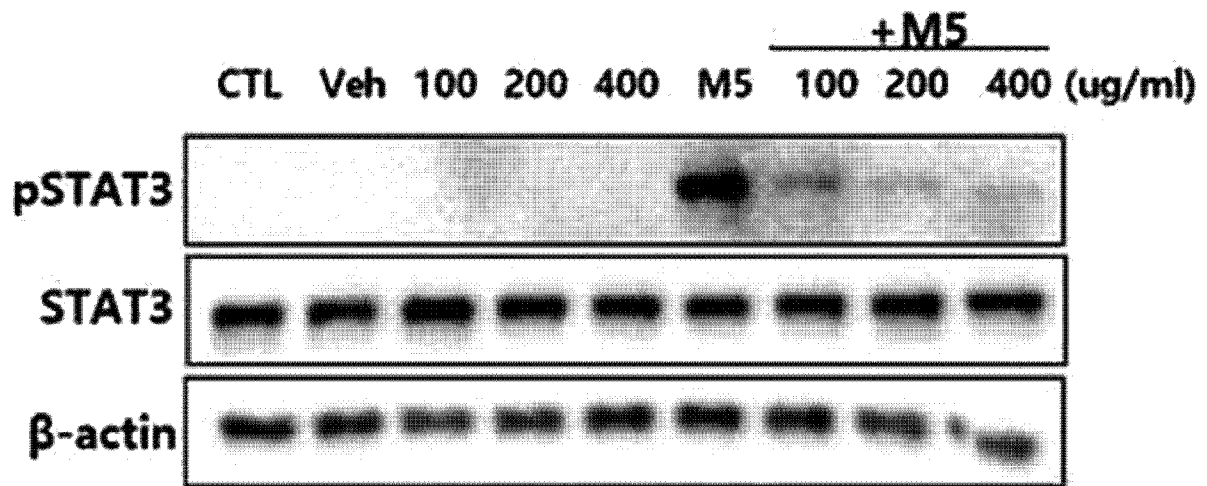
[도1]



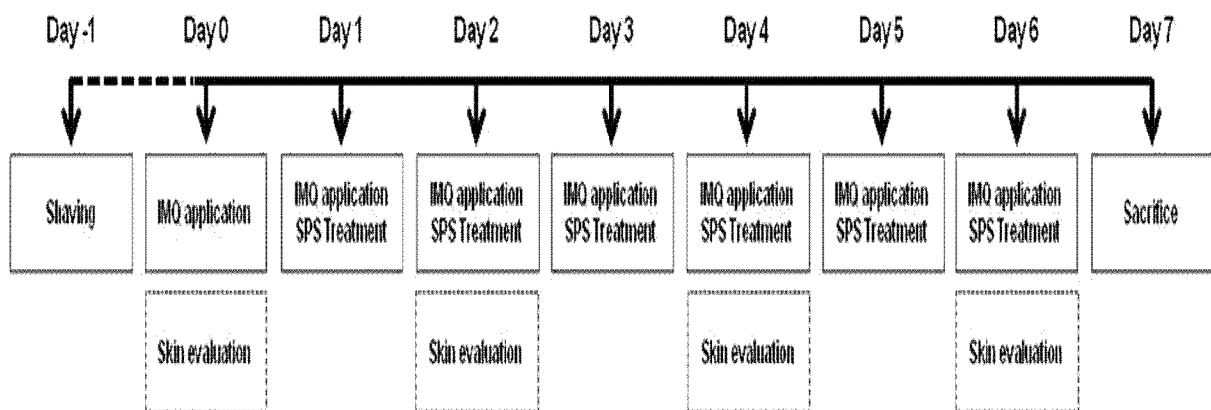
[도2]



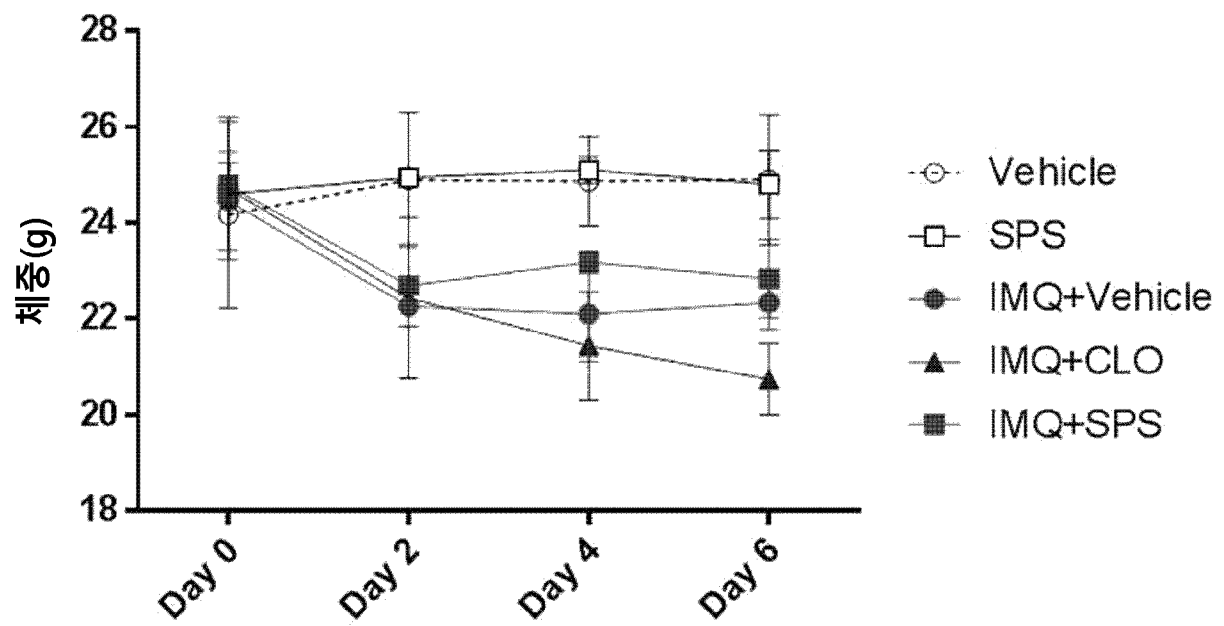
[도3]



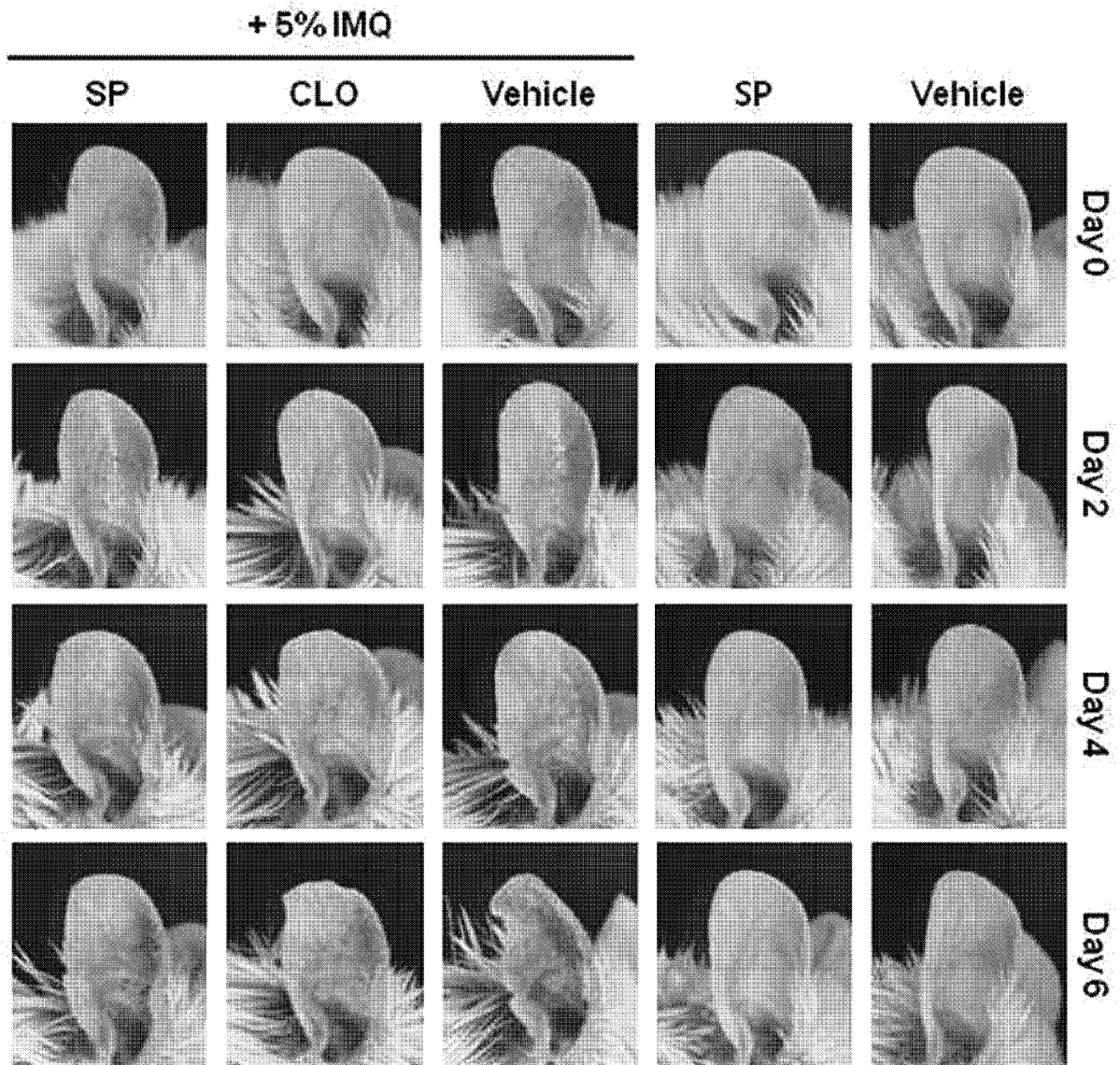
[도4]



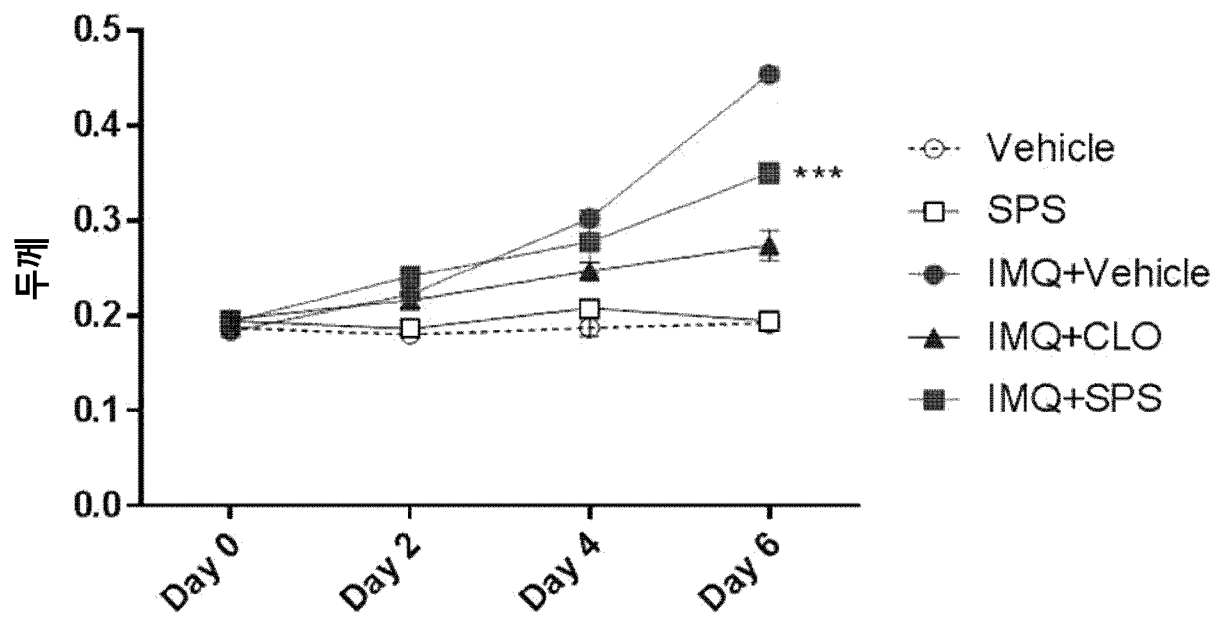
[도5]



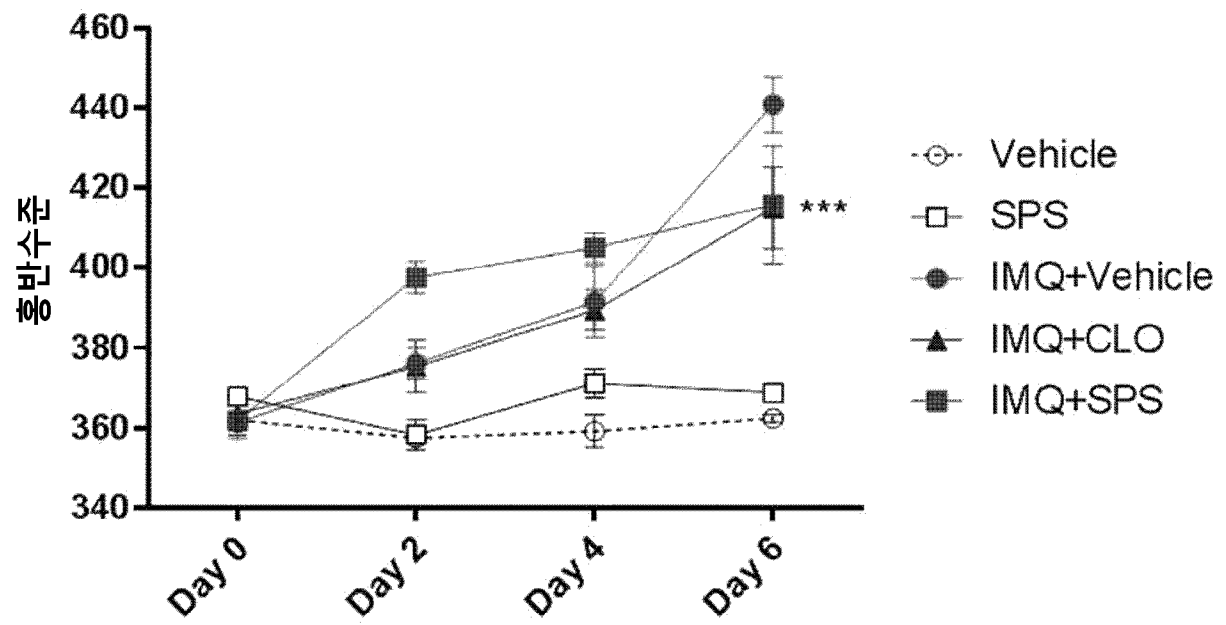
[도6]



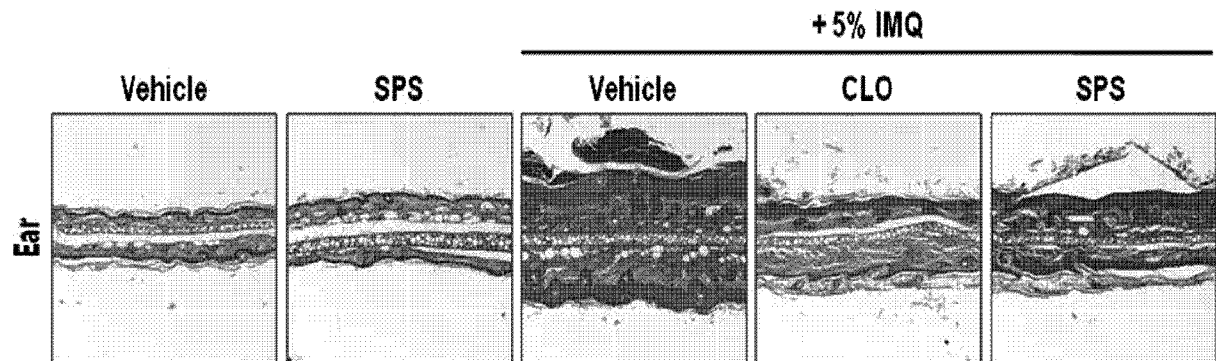
[도7]



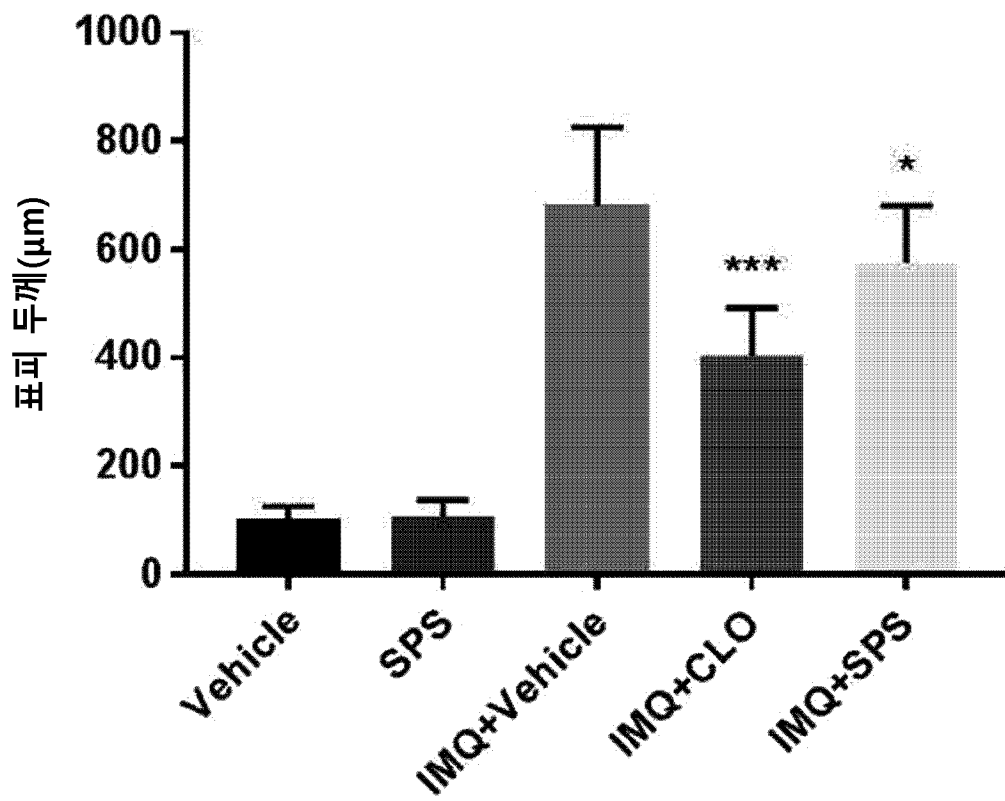
[도8]



[도9]



[도10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/018040**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 36/73(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i, A61P 17/06(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i, A61K 8/9789(2017.01)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 36/73; A61K 36/899; A61K 8/97; A61Q 19/00; A61Q 19/08; A61P 17/00; A61P 17/06; A61P 29/00; A23L 33/105; A61K 8/9789

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: Spiraea prunifolia, skin disease, atopic dermatitis, acne, inflammatory, cytokine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1851167 B1 (REPUBLIC OF KOREA) 23 April 2018 See paragraphs [0042], [0047], [0056], [0058], [0126]-[0129]; claims 1, 2, 5, 7.	1-7,9-11
X	KR 10-2018-0053014 A (REPUBLIC OF KOREA(MANAGEMENT : RURAL DEVELOPMENT ADMINISTRATION)) 21 May 2018 See paragraphs [0110]-[0113], [0162]-[0166]; claims 1, 3, 5-9.	1-7,9-11
X	KR 10-2009-0111980 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 28 October 2009 See claim 1.	11
X	KR 10-2011-0078536 A (COREANA COSMETICS CO., LTD.) 07 July 2011 See abstract; paragraphs [0157]-[0166]; claim 5.	11
A	KR 10-2010-0061090 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 07 June 2010 See the entire document.	1-7,9-11



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

02 APRIL 2020 (02.04.2020)

Date of mailing of the international search report

02 APRIL 2020 (02.04.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/018040

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/018040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1851167 B1	23/04/2018	None	
KR 10-2018-0053014 A	21/05/2018	KR 10-1865142 B1	11/06/2018
KR 10-2009-0111980 A	28/10/2009	KR 10-1459742 B1	10/11/2014
KR 10-2011-0078536 A	07/07/2011	KR 10-1176526 B1	24/08/2012
KR 10-2010-0061090 A	07/06/2010	KR 10-1047612 B1	07/07/2011

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 36/73(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i, A61P 17/06(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A23L 33/105(2016.01)i, A61K 8/9789(2017.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 36/73; A61K 36/899; A61K 8/97; A61Q 19/00; A61Q 19/08; A61P 17/00; A61P 17/06; A61P 29/00; A23L 33/105; A61K 8/9789

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: 조팝나무(*Spiraea prunifolia*), 피부질환(skin disease), 아토피(atopic dermatitis), 여드름(acne), 염증성(inflammatory), 사이토카인(cytokine)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1851167 B1 (대한민국) 2018.04.23 단락 [0042], [0047], [0056], [0058], [0126]-[0129]; 청구항 1, 2, 5, 7	1-7,9-11
X	KR 10-2018-0053014 A (대한민국(농촌진흥청장)) 2018.05.21 단락 [0110]-[0113], [0162]-[0166]; 청구항 1, 3, 5-9	1-7,9-11
X	KR 10-2009-0111980 A ((주)아모레퍼시픽) 2009.10.28 청구항 1	11
X	KR 10-2011-0078536 A (주식회사 코리아나화장품) 2011.07.07 요약; 단락 [0157]-[0166]; 청구항 5	11
A	KR 10-2010-0061090 A ((주)아모레퍼시픽) 2010.06.07 전체 문헌	1-7,9-11

☐ 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

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

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

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

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 04월 02일 (02.04.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 04월 02일 (02.04.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



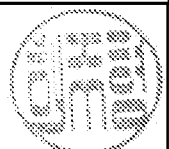
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1851167 B1	2018/04/23	없음	
KR 10-2018-0053014 A	2018/05/21	KR 10-1865142 B1	2018/06/11
KR 10-2009-0111980 A	2009/10/28	KR 10-1459742 B1	2014/11/10
KR 10-2011-0078536 A	2011/07/07	KR 10-1176526 B1	2012/08/24
KR 10-2010-0061090 A	2010/06/07	KR 10-1047612 B1	2011/07/07