(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0012097
(43) 공개일자 2022년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 11/02 (2006.01) *A23L 33/18* (2016.01)
A61K 38/12 (2006.01) *A61K 38/15* (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
C12N 1/14 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C07K 11/02 (2013.01)
A23L 33/18 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2020-0091216
(22) 출원일자 2020년07월22일
심사청구일자 2020년07월22일

(71) 출원인
순천대학교 산학협력단
전라남도 순천시 중앙로 255(매곡동)
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
남상집
경기도 광명시 하안로 320 하안주공아파트 1012동 607호
김항건
광주광역시 서구 시청로96번길 15, 1103호 (치평동, 로잔티움파크)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
정성종

전체 청구항 수 : 총 7 항

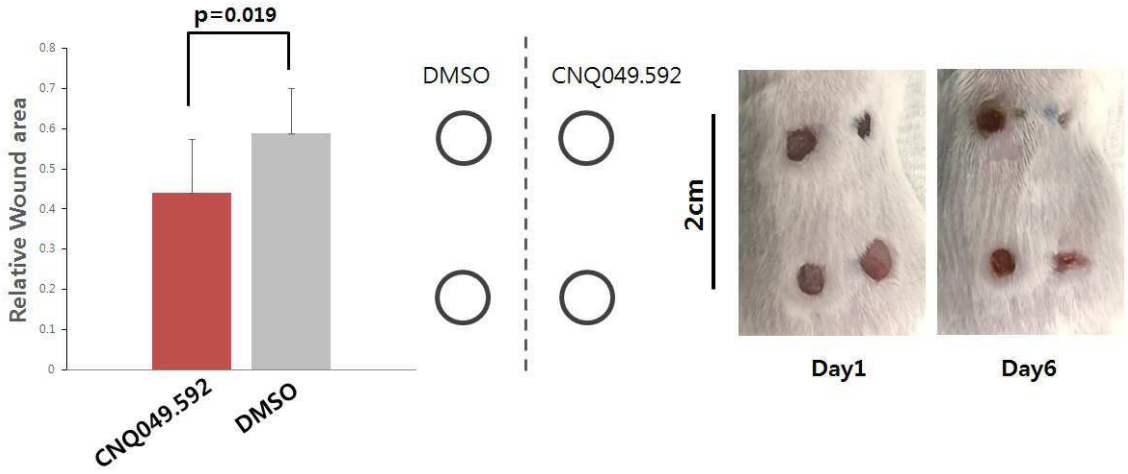
(54) 발명의 명칭 **신규 고리형 펜타뎁시펩타이드 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 상처 치유 또는 재생용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드, 이를 생산하는 신규 미생물, 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 상처 치유 또는 재생용 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드를 유효성분으로 함유하는 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도3



성물, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물, 및 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

해양 퇴적물 유래 곰팡이 균주로부터 분리한, 본 발명에 따른 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드는 세포독성이 없어 피부에 안전할 뿐 아니라, 아크레모니타마이드 적용시 세포 침윤능이 유의하게 증가되며, 창상 부위에서 신생조직을 형성시키고 반흔을 현저히 감소시키므로, 피부 재생 및 상처 치유를 위한 의약품, 화장품 및 식품 등에 유용하게 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 38/12 (2013.01)
A61K 38/15 (2013.01)
A61K 8/64 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
C12N 1/14 (2021.05)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/318 (2013.01)

(72) 발명자
박소연
전라남도 순천시 봉화2길 116, 804동 902호 (조례동, 주공8차아파트)

이창욱
전남 순천시 중앙로 255 순천대학교 약학대학 병태생리학실험실

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711098902
과제번호	2015R1A4A1041219
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	환경성 호흡기질환 통합오믹스 연구실
기 여 율	1/1
과제수행기관명	순천대학교
연구기간	2015.03.01 ~ 2020.08.31

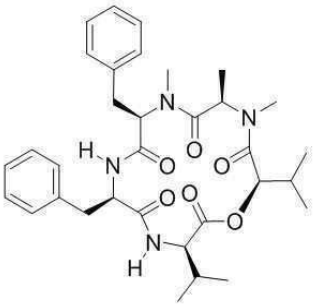
명 세 서

청구범위

청구항 1

피부 재생 또는 상처 치유용 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 화합물.

[화학식 1]



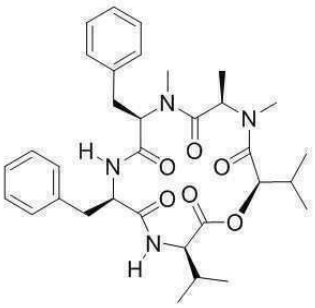
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 아크레모니움 속 (*Acremonium* sp.) CNQ-049 (KCTC 14114BP)로부터 유래된 것인 화합물.

청구항 3

하기 화학식 1의 화합물을 생산하는 아크레모니움 속 (*Acremonium* sp.) CNQ-049 (KCTC 14114BP) 미생물.

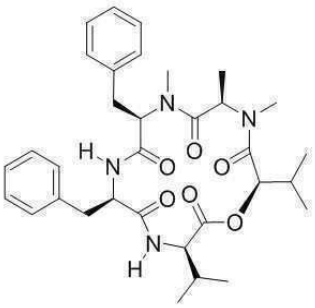
[화학식 1]



청구항 4

하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물.

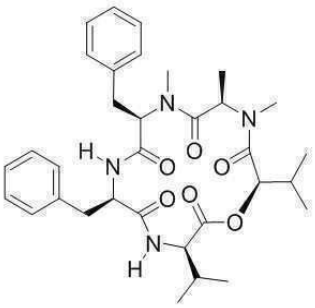
[화학식 1]



청구항 5

하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조성물.

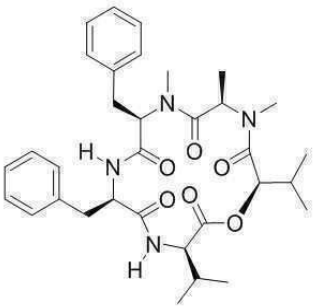
[화학식 1]



청구항 6

하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물.

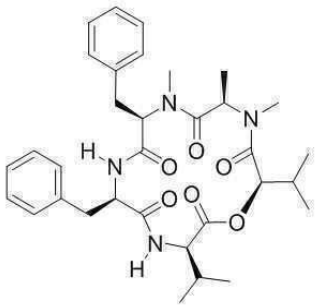
[화학식 1]



청구항 7

하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물.

[화학식 1]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드, 상기 화합물을 생산하는 신규 미생물, 및 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 상처 치유 또는 재생용 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드를 유효성분으로 함유하는 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조성물, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물, 및 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 피부는 외부환경과 접촉하여 외부 자극에 대한 신체를 보호하는 가장 기초적인 방어기관이며, 내부의 열과 수분의 손실을 방지하는 역할을 한다. 피부는 구조적으로 표피, 진피 및 피하조직으로 구성되며, 그 중 표피는 외부의 이물질 및 미생물 침입에 대한 장벽을 제공한다.

[0003] 표피에서 최외측에 대부분 존재하는 각질층(Stratum Corneum)은 납작한 육각형 모양의 죽은 세포로 구성되며, 케라틴세포(keratinocyte)에 의해 형성됨과 동시에 끊임없이 박리 탈락함으로써, 외부의 이물질 및 미생물 침입으로부터 피부를 보호한다

[0004] 그러나 피부에 직접적인 창상, 열에 의한 화상, 물리적·화학적 자극에 의한 습진 또는 부신피질 호르몬의 증가로 인한 튼살 등의 다양한 종류의 손상이 발생하면, 피부 내부가 외부의 이물질 및 미생물에 노출된다.

[0005] 따라서 피부에 상처, 화상, 찰과상 및 기타 손상이 발생하면, 외부의 이물질 감염을 방지하고 상처를 치유하는 과정이 일차적으로 행해진다.

[0006] 상처 치유는 염증, 증식 및 재형성의 단계를 통해 임상적으로 피부가 완전히 봉합되는 것을 의미한다. 상처 치유의 과정은 케라틴세포, 섬유모세포, 혈관내피세포, 대식세포, 혈소판 등 여러 종류의 세포가 상호작용하며, 성장인자, 사이토카인 및 케모카인 등의 신호전달 물질에 의해 조절된다.

[0007] 표피와 진피 사이의 기저층(basement membrane)에 접한 케라틴세포가 활발히 증식하면, 세포질의 형태가 바뀌 표피의 상층으로 이동한다. 케라틴세포의 증식과 이동은 상처 치유과정에서 상처 부위를 봉합하는 역할을 한다.

[0008] 또한, 케라틴세포의 증식은 섬유아세포를 자극하여 세포외기질(extracellular matrix)에 채워지는 콜라겐(collagen)과 엘라스틴(elastin)의 생성을 촉진한다. 즉, 케라틴세포의 증식 및 이동은 상처 치유의 주요 요소이다.

[0009] 현재까지 다양한 종류의 상처 치료제들이 개발되고 시판되어 왔다. 상피세포 증식인자(epidermal growth factor), 사이토카인(cytokine), 인터루킨(interlukin), TGF-β(transforming growth factor-beta) 등과 같은 펩타이드와 마데카솔(Madecasol; 아시아티코사이드(Asiaticoside))이 대표적이다. 그러나 펩타이드는 제조되는 단가가 비싸서 다량 생산이 불가능하고, 불안정하여 보관이 어렵고 쉽게 변성될 위험이 있다.

[0010] 현재 피부상처 치유를 위해 사용되는 상용화된 제품에는 대표적으로 주식회사 동화약품의 후시딘과 주식회사 동국제약의 마데카솔 등이 있다. 다만 후시딘의 주성분인 푸시딘산(fucidic acid)에 대해 내성을 갖는 황색포도상구균(staphylococcus aureus)이 늘고 있다는 연구가 보고되고 있다(Dobie D. & Gray J., *Arch Dis Child.*,

89(1):74-77, 2004). 또한, 후시딘과 마데카솔의 사용시 알레르기 반응, 발진 등의 부작용이 꾸준히 보고되고 있어 새로운 제품에 대한 연구의 필요성이 대두되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2005-0037106호(2005. 04. 21. 공개)

비특허문헌

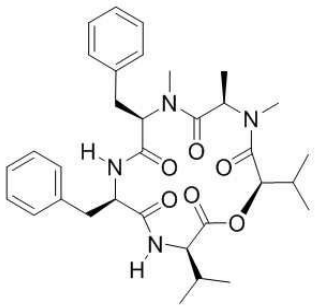
[0012] (비특허문헌 0001) Dobie D. & Gray J., Arch Dis Child., 89(1):74-77, 2004

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 하나의 목적은 신규한 화합물로서 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 화합물을 제공하기 위한 것이다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 화합물을 생산하는 신규한 미생물인 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ049 (기탁번호 KCTC 14114BP) 미생물을 제공하기 위한 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드를 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드를 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조성물을 제공하기 위한 것이다.

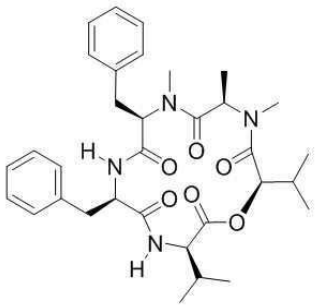
[0019] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드를 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[0020] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드를 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] 상기 목적을 달성하기 위해, 하나의 양태로서, 본 발명은 피부 재생 또는 상처 치유용 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 화합물을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 생산하는 신규 미생물인 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ049 (기탁번호 KCTC 14114BP) 미생물을 제공한다.

[0025] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물을 제공한다.

[0026] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0027] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물을 제공한다.

[0028] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0029] 본 발명에 따른 해양 퇴적물 유래 신규한 곰팡이 균주인 아크레모니움 균주로부터 분리한, 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드는 세포독성이 없어 피부에 안전할 뿐 아니라, 아크레모니타마이드 적용시 세포 침윤능이 유의하게 증가되며, 창상 부위에서 신생조직을 형성시키고 반흔을 현저히 감소시키므로, 피부 재생 및 상처 치유를 위한 의약품, 화장품 및 식품 등에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 본 발명에 따른 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드의 ^{1}H NMR 스펙트럼(상) 및 ^{13}C NMR 스펙트럼(하)을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명에 따른 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드의 인비트로(*in vitro*) 피부 상처 치유 효과를 나타낸 도로, 세포 침윤 정도를 확인한 현미경 사진(좌) 및 세포 침윤 정도를 정량화하여 나타낸 그래프(우)이다.

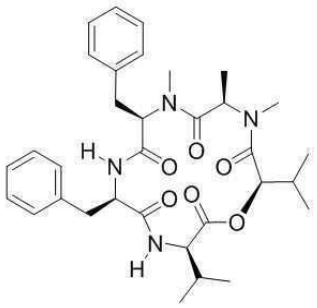
도 3은 본 발명에 따른 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드의 인비보(*in vivo*) 피부 상처 치유 효과를 나타낸 도로, 절개 면적 감소 크기를 상대적 감소비로 산출하여 나타낸 그래프(좌) 및 육안으로 관찰하여 촬영한 사진(우)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 발명자들은 종래보다 안정적인 우수한 상처 치료제 소재를 개발하고자 예의 노력한 결과, 해양 퇴적물 유래 신규한 곰팡이 균주로부터 분리한, 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드는 세포독성이 없어 피부에 안전할 뿐 아니라, 아크레모니타마이드 적용시 세포 침윤능이 유의하게 증가되며, 창상 부위에서 신생조직을 형성시키고 반흔을 현저히 감소시키는 등의 피부 재생 및 상처 치유 효과가 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0033] 하나의 양태로서, 본 발명은 피부 재생 또는 상처 치유용 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 화합물을 제공한다.

[0034] [화학식 1]



[0035]

[0036] 본 발명에 있어서, "고리형 펜타뎁시펩타이드"는 상기 화학식 1로 표시되는 구조를 갖는 화합물로서, 자연에서 발견된 천연균주로부터 분리되거나 인공적으로 합성할 수 있으며, 인공적으로 합성하여도 동일한 효과를 갖는 것은 당업자에게 자명하다.

[0037] 하나의 구체적 예로서, 상기 고리형 펜타뎁시펩타이드는 해양 퇴적물에서 유래된 신규 미생물인 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049 (KCTC 14114BP)로부터 생산될 수 있다.

[0038] 본 발명에 있어서, 상기 고리형 펜타뎁시펩타이드는 아크레모니타마이드(acremonitamide)로, *N*-Me-Phe, *N*-Me-Ala, Val, Phe 및 2-하이드록시이소발레르산(2-hydroxyisovaleric acid)으로 이루어져 있다.

[0039] 한편, 본 발명에 있어서 하기 서술하는 신규한 곰팡이 균주인 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049 (KCTC 14114BP)로부터 분리된 상기 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드를 CNQ049.592로도 칭한다.

[0041] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 생산하는 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049 (KCTC 14114BP) 미생물을 제공한다.

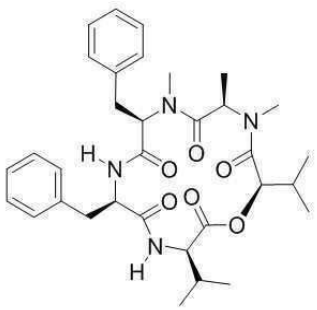
[0042] 상기 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049는 본 발명자에 의하여 해양 퇴적물로부터 분리 및 동정한 신규한 곰팡이 균주로서 2020년 1월 23일에 한국생명공학연구원 생물자원센터에 미생물기탁번호 KCTC 14114BP로 기탁한 균주이다.

[0043] 하나의 구체적 실시에서, 상기 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049는 서열번호 1의 18S rRNA 서열을 가지고 있다.

[0044] 하나의 구체적 실시에서, 상기 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.) CNQ-049는 피부 재생 및/또는 상처 치유 효과가 있는 신규한 화학식 1의 화합물의 생산능이 있다.

[0046] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물을 제공한다.

[0047] [화학식 1]



[0048]

[0049] 본 발명에서 용어, "피부 재생"은 손상에 대한 조직의 회복 과정으로, 주화성(chemotaxis), 세포의 분화 및 복제, 기질 단백질(matrix protein)의 합성, 혈관의 신생 및 창상의 재구성 등을 포함하는 복잡한 생물학적 과정이다. 한편, 상기 손상은 자외선, 외부 오염 물질, 창상, 외상, 화상, 스트레스 등에 의한 것일 수 있으나, 이

에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본 발명에서 용어, "상처"는 피부가 물리적인 신체손상으로 인해, 피부 구조물의 정상적인 연속성이 붕괴된 것을 의미하며, 구체적으로 좌상(contusion or bruise), 열상(laceration), 결출상(avulsion), 관통상(penetrated wound), 비-치유외상성 상처, 방사선조사에 의한 조직의 파괴, 찰과상(abrasion), 골괴저, 총상(gun shot wound), 절상, 화상, 동상, 피부궤양, 피부 건조, 피부각화증, 갈라짐, 터짐, 피부염, 피부사상균증에 의한 통증, 수술상, 혈관질환상처, 각막상처 등의 상처, 욕창, 와창, 당뇨병 및 순환불량에 관련된 상태, 만성궤양, 성형수술 후 봉합부위, 척추상해성 상처, 부인과적 상처, 화학적 상처 및 여드름 등 개체의 일부에 대한 손상을 포괄적으로 의미한다.

[0051] 또한, 본 발명에서 용어, "상처 치유"는 상처 후, 피부 또는 신체 조직이 그 불연속성을 저절로 회복하는 복합 과정을 말하는 것이다. 따라서, 궁극적으로 상처 치료란 피부상처 치유 과정에 관여하는 하나 이상의 단계 또는 과정의 촉진, 개선, 진행, 가속 또는 진전을 의미한다.

[0052] 본 발명의 피부 재생 또는 상처 치유용 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 구조를 갖는 고리형 펩타뎁시펩타이드 화합물 아크레모니타마이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함한다.

[0053] 본 발명의 '허용 가능한 염' 은 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다. 상기 유리산은 무기산과 유기산이 사용될 수 있다. 무기산의 예로는 염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등이 사용될 수 있다. 유기산의 예로는 구연산, 초산, 말레인산, 후마산, 글루콘산, 메탄술폰산 등이 사용될 수 있다. 상기 금속염은 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염이 있으며, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염이 유용하게 사용될 수 있다.

[0054] 본 발명의 일실시예에서, 해양 퇴적물 유래 방선균 균주로부터 분리한 화학식 1의 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드 '아크레모니타마이드'는 세포독성이 없고, 아크레모니타마이드 적용시 세포 침윤능이 유의하게 증가되며, 창상 유발 마우스에서 신생조직을 형성시키고 반흔을 현저히 감소시킴을 확인하였다(실시예 2 내지 4 참조). 따라서, 궁극적으로 아크레모니타마이드(CNQ049.592)를 피부 재생 및 상처 치유를 위한 의약품, 화장품 및 식품 등에 유용하게 활용할 수 있음을 알 수 있었다.

[0055] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물은 담체, 부형제 및 희석제를 더 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 또는 광물유를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 상기 약학 조성물의 투여량은 상처의 중증도 및 범위, 상처가 발생된 이후 경과된 시간, 치료 기간 등을 고려하여 당해 기술분야의 의사 또는 약사가 적절하게 선택할 수 있다. 또한, 의사 또는 약사의 판단에 따라 1일 1회 내지 수회 투여할 수 있으며, 투여 기간은 상처의 중증도와 치료 경과에 따라 달라질 수 있지만 상처 발생일로부터 6일 동안만 지속하더라도 원하는 효과를 얻을 수 있다.

[0057] 투여 방법에 특별한 제한이 있는 것은 아니므로 상처 부위에 주사의 형태로 직접 주입하는 것도 가능하며, 바르는 형태로 투여할 수도 있다.

[0058] 구체적으로, 상기 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 여러 제형의 의약품, 치유 보조제, 의료기구(연고제, 겔제 등의 반고형 제제, 마스크팩, 드레싱제, 밴드/거즈, 액제 등)으로 제형 적용이 가능한 물질이고, 특별히 제형의 종류가 제한되지 않으며, 당해 기술분야 통상의 기술자에 자명한 기술에 의해 자명한 제형으로 제조될 수 있다. 이에 대한 비제한적 예시로, 연고제, 액제, 패취제, 겔제, 크림제, 로션제, 스프레이제, 또는 에어로졸제 제형 등을 들 수 있다.

[0060] 본 발명의 다른 하나의 양태는 상기 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 피부 재생 또는 상처 치유 방법을 제공한다.

[0061] 상기 "피부 재생", "상처 치유"에 대한 설명은 전술한 바와 같다.

[0062] 본 발명에서 용어, "개체"는 피부 재생 또는 상처 치유가 필요한 인간을 포함하는 모든 동물, 예컨대 원숭이, 소, 말, 돼지, 양, 개, 고양이, 랫트, 마우스, 침팬지 등의 포유동물을 의미한다.

[0063] 본 발명에서 용어, "투여"는 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물이 생체 내 표적에 도달할 수 있는 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 투여 경로는 특별히 제한되지 않으나, 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 구체적으로는 비경구 투여할 수 있으며, 보다 구체적으로 피부에 도포하는 방식(즉, 경피투여)으로 적용될 수 있다.

[0064] 구체적으로, 본 발명의 피부 재생 또는 상처 치유 방법은 개체에 상기 약학 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명에서 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0066] 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여되거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 또한, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용을 유발하지 않으면서 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0068] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 피부 외용제로 제공될 수 있다.

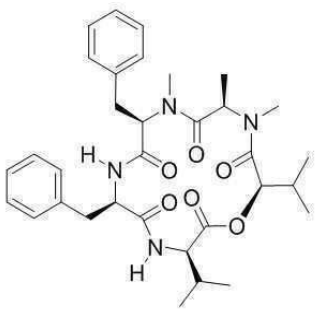
[0069] 본 발명의 용어 "피부 외용제"는 일반적으로 피부 외용에 사용하는 물질 전반을 포함하는 포괄하는 개념으로, 피부 외용제 제형의 비제한적인 예로는 경고제(plaster), 로션제(lotion), 리니멘트제(liniment), 액제(liquid and solution), 에어로솔제(aerosol), 엑스제(extracts), 연고제(ointment), 유동엑스제(fluid extracts), 유제(emulsion), 현탁제(suspesions), 캅셀제(capsules), 크림제(creams), 연질, 경질 젤라틴 캅셀, 첩부제, 또는 서방화제제가 있다.

[0070] 본 발명에 따른 피부 외용제는 상용되는 무기 또는 유기의 담체, 부형제 및 희석제를 가하여 고체, 반고체 또는 액상의 형태로 제제화된 비경구 투여제일 수 있다. 상기 비경구 투여를 위한 제재로는 점적제, 연고, 로션, 겔, 크림, 패취, 스프레이, 현탁제 및 유제로 이루어진 군에서 선택되는 경피 투여형 제형일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0071] 각 제형에 의한 피부 외용제 조성물에 있어서, 상기한 본 발명의 조성물 이외의 다른 성분들을 기타 피부 외용제의 제형 또는 사용 목적 등에 따라 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있으며, 이 경우 다른 원료와 동시에 적용할 경우 상승효과가 일어날 수 있다.

[0073] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[0074] [화학식 1]



[0075]

[0076] 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드에 대한 설명은 전술한 바와 같다.

[0077] 본 발명의 '허용 가능한 염' 은 화장품학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다. 상기 유리산은 무기산과 유기산이 사용될 수 있다. 무기산의 예로는

염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등이 사용될 수 있다. 유기산의 예로는 구연산, 초산, 말레인산, 후마산, 글루콘산, 메탄술폰산 등이 사용될 수 있다. 상기 금속염은 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염이 있으며, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염이 유용하게 사용될 수 있다.

[0078] 본 발명에 따른 화장료 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선스크린-크림, 선오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 구성된 군으로부터 선택되는 제형으로 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0079] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 일반 피부 화장료에 배합되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 추가로 포함할 수 있으며, 통상의 성분으로 예를 들면 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 저급 알콜, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0080] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체는 제형에 따라 다양하다.

[0081] 본 발명의 제형이 연고, 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는, 담체 성분으로서 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있다.

[0082] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는, 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실케이트, 폴리아미드 파우더 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는, 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되며, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일이 이용될 수 있으며, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배종 오일, 올리브오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 이용될 수 있다.

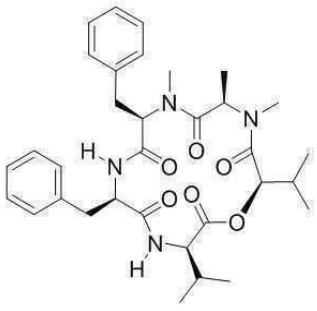
[0084] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는, 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0085] 본 발명의 제형이 비누인 경우에는 담체 성분으로서 지방산의 알칼리 금속 염, 지방산 헤미에스테르 염, 지방산 단백질 히드롤리제이트, 이세티오네이트, 라놀린 유도체, 지방족 알콜, 식물성 유, 글리세롤, 당 등이 이용될 수 있다.

[0086] 본 발명의 제형이 팩(필오프 팩, 워시오프(wash off) 팩, 또는 마스크 시트 팩)인 경우에는 담체 성분으로서 폴리비닐알코올, 카올린, 탈크, 산화아연, 또는 이산화티탄 등이 이용될 수 있다.

[0088] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 치유용 의약외품 조성물을 제공한다.

[0089] [화학식 1]



[0090]

[0091] 상기 화학식 1의 고리형 펜타뎁시펩타이드 및 이의 허용 가능한 염에 대한 설명은 전술한 바와 같다.

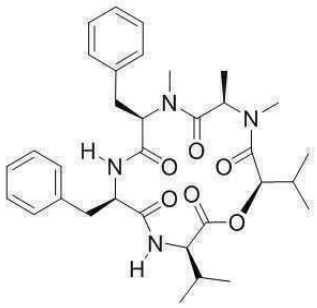
[0092] 본 발명에서 용어, "의약외품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미한다. 예를 들어, 약사법에 따른 의약외품은 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람/동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.

[0093] 해양 퇴적물 유래 방선균 균주로부터 분리한, 본 발명에 따른 화학식 1의 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드 화합물인 아크레모니타마이드 또는 이의 허용 가능한 염을 의약외품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 의약외품 또는 의약외품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0094] 상기 의약외품 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 구체적으로 연고제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 크림제, 산제, 현탁제, 겔제 또는 젤의 형태로 제조되어 사용될 수 있다.

[0096] 또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 고리형 펩타뎁시펩타이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 재생 또는 상처 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0097] [화학식 1]



[0098]

[0099] 상기 화학식 1의 고리형 펩타뎁시펩타이드 및 이의 허용 가능한 염에 대한 설명은 전술한 바와 같다.

[0100] 본 발명에서 용어, "건강기능식품"(functional food)은 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 본 발명에서, 상기 건강기능식품은 건강식품 또는 건강보조식품과 혼용된다.

[0101] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 높은 피부 재생 또는 상처 치유 효과를 기대할 수 있으며, 건강 증진 목적으로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0102] 상기 건강기능식품은 피부 재생 또는 상처 치유에 유용한 효과를 얻기 위하여 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 및 음료 형태로 이루어지는 군에서 선택되는 것으로 제형화된 것으로 제조될 수 있다. 또한, 상기 건강기능식품의 종류에는 별다른 제한이 없으며, 예를 들어 각종 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 될 수 있다.

[0103] 상기 건강기능식품 조성물에는 건강기능식품의 예방 또는 개선 효과에 방해가 되지 않는 다른 성분을 추가할 수 있으며, 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 통상의 식품과 같이 여러 가지 생약 추출물, 식품학적으로 허용가능한 식품보조첨가제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.

[0104] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 식품학적으로 허용가능한 담체, 또는 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 성분을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다.

[0106] 본 발명에 따른 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 화학식 1의 아크레모니타마이드 또는 이의 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학 또는 화장료 조성물은 개체의 상처 부위 내 투여, 피하 투여 또는 도포에 의한 국부 투여 등에 의하여 절개 부위에서 신생조직을 형성시키고 반흔을 감소시켜 피부 상처 치유 및 피부 재생 등의 목적을 달성할 수 있는 이점이 있다.

[0107] 한편, 본 발명의 아크레모니타마이드(CNQ049.592)는 자연에서 발견된 천연균주로부터 분리된 화합물로 세포독성

이 없어 장기간 사용 시에도 안심하고 사용할 수 있으므로, 의약품, 화장품 또는 식품에 안전하게 사용할 수 있다.

[0109] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0111] **실시예 1: 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드의 생산 및 분리**

[0112] 캘리포니아 남부 해안에서 채취한 해양 퇴적물에서 미생물을 분리하고 18S rRNA를 분석하고(표 1 및 서열번호 1) 동정한 결과 아크레모니움 푸시디오이데스(*Acremonium fusidioides* FMR 10444)과 99.4%의 상동성을 가지는 아크레모니움 속(*Acremonium* sp.)에 속하는 신규 미생물임을 확인하고 이를 아크레모니움 속 CNQ-049 (*Acremonium* sp. CNQ049)로 명명한 후 한국생명공학연구원 생물자원센터에 미생물기탁번호 KCTC 14114BP로 기탁하였다. 그 기탁된 아크레모니움 속 CNQ-049로부터 상처 치유 특성을 갖는 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드(acremonitamide)를 분리하였다.

표 1

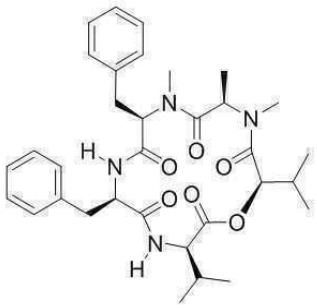
[0113]

서열번호 1 (아크레모니움 속 CNQ-049의 18S rRNA)
AACCTGCGGAGGGATCATTATAGAGTGTAAACTCCCTAACCTTTGTGAACATACCTGTTGCTTCGGCGGTCTTCACCGGCCGCCGAAGGCCTA TATTCTTGAATTTACATGAATTTCTGAGTATCAAACAAAAATAAATAAAAACTTTCAGCAACGGATCTCTTGGCTCTGGCATCGATGAAGAAC GCAGCGAAATGCGAAAAGTAATGTGAATTGCAGAATTCAGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCACCAGTACTCTGGTGGGCA TGCCTGTCCGAGCGTCATTTCAACCCTCAGGGCCCGTTCGCGGGACCTGGTGTTGGGGATCGGCCCCACCGGCCGGCCCCGAAATACAGTGGC GGCACATCCGCGACCTCCTCTGCGTAGTAGCAATGCCTCGCAGCTGGATAGCGGTTGCGCCTCGCCGTAAAACCCCCCACTTTTCAATGGTTG ACCTCGGATCAGGTAGGAATACCCGCTGAACTTAAGCATATCAATAG

[0114] 구체적으로, CNQ-049 균주를 1ℓ 배지(10 g/L 가용성 전분, 2 g/L 효모, 4 g/L 펩톤, 34.75 g/L 증류수에 용해된 해염)가 포함된 2.5ℓ 배양 용기(80×2.5 L Ultra Yield Flask)에서 120 rpm으로 쉐이킹하면서 27℃ 온도 조건하에서 7일간 배양하였다. 7일 후, 배양액(broth)에 에틸아세테이트(EtOAc) 1ℓ를 첨가하여 두 층으로 분리하고, 이로부터 에틸아세테이트 가용성 층을 수득하였다. 이후 EtOAc-가용성 층을 진공회전 농축기를 이용하여 진공 조건하에서 건조시켜 유기 용매가 제거된 CNQ-049 추출물을 수득하였다. CNQ-049 추출물을 디클로로메탄 중 0% 내지 100% 메탄올의 단계 구배 (1, 2, 5, 7, 10, 20, 50, 및 100% 메탄올의 함량)로 용리시키면서 실리카 겔 중압 액체 크로마토그래피(MPLC; 컬럼 Biotage SNAP Cartridge, KP-SIL) 상에서 분리하여 분획물들을 수득하였다. 이로부터 수득한 분획물들 중 5% 메탄올/95% 디클로로메탄 분획물을 50% 수성 아세토나이트릴(50% 아세토나이트릴/50% 물)의 용리 조건으로 C-18 역상 컬럼 크로마토그래피를 통해 머무름 시간별에 따른 소분획물들(subfraction)을 수득하였다. 머무름 시간(retention time) 16~22분의 세 번째 소분획물을 추가적으로 50% 아세토나이트릴/50% 물 조건 및 분당 2㎖의 유속의 용리 조건으로, Phenomenex Luna C18 (2) 100 Å (250 ㎜×10 ㎜, 5㎛) 컬럼을 이용한 역상 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 수행하여 머무름 시간 58분에 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드(CNQ049.592)를 수득하였다.

[0115] 상기 수득한 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드의 화학 구조는 광범위한 MS, UV 및 NMR 분광학적 데이터 분석을 사용하여 확립하였으며, 그 화학 구조는 하기 [화학식 1]과 같았다. 한편, 본 발명에서는 하기 [화학식 1]의 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드를 CNQ049.592로 칭하였다.

[0116] [화학식 1]



[0117]

[0118] ^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼 결과는 [화학식 1]로 표시되는 화합물인 아크레모니타마이드가 전형적인 고리형 뎁시펩타이드라는 것을 보여주었다(표 2).

[0119] 2D-NMR 스펙트럼 결과(COSY 및 HMBC)를 통해 아크레모니타마이드가 *N*-Me-Phe, *N*-Me-Ala, Val, Phe 및 2-하이드록시이소발레르산(2-hydroxyisovaleric acid)으로 이루어져 있음을 확인하였다.

[0120] 상세하게는, 4개의 아미노산의 절대 배열은 산 가수분해에 이어 진보된 Marfey 방법에 의해 결정되었으며, O-펜타플루오로프로피오닐화(-)-메틸 에스테르로 2-하이드록시이소발레르산을 유도체화한 후 GC-MS 분석으로부터 2-하이드록시이소발레르산의 절대 배열이 추론되었다.

표 2

[0121] 스트렙토사니타마이드에 대한 NMR 스펙트럼 데이터 ($CDCl_3$) [a]

	위치 (position)	δ_C, 타입 (type)	δ_H, mult [b] (J in Hz)	COSY	HMBC
N-Me-Ala	1	169.6, qC			
	2	59.9, CH	3.41, q (7.0)	3	C-1, 3, 4, 28
	3	13.5, CH_3	1.40, d (7.0)	2	C-1, 2
Phe	4	172.2, qC			
	5	50.0, CH	5.14, m	6	C-4, 6, 7, 11
	6	40.3, CH_2	3.05, dd (13.5, 6.5) 2.96, dd (13.5, 9.0)	5	C-4, 5, 7, 8
	7	135.7, qC			
	8, 8'	129.6, CH	7.24 [c]		C-6
	9, 9'	128.5, CH	7.24 [c]		
	10	127.2, CH	7.24 [c]		
	5-NH		8.59, d (9.0)	5	C-11
N-Me-Phe	11	170.5, qC			
	12	73.7, CH	3.69, m	13	C-11, 13, 18, 29
	13	36.1, CH_2	3.94, dd(13.5, 11.0) 3.22, dd(13.5, 6.0)	12	C-11, 12, 14, 15
	14	137.5, qC			
	15, 15'	128.7, CH	7.19 [c]		C-13
	16, 16'	128.6, CH	7.19 [c]		
	17	126.7, CH	7.19 [c]		

Val	18	173.5, qC			
	19	56.4, CH	4.35, t (10.0)	20	C-18, 20, 21, 22, 23
	20	29.8, CH	2.26, m		
	21	18.3, CH_3	0.89, d (7.0)	20	C-19, 20, 22
	22	19.5, CH_3	0.84, d (6.5)	20	C-19, 20, 21
	19-NH		6.95, d (9.5)	19	C-23
R-Hiv	23	168.6, qC			
	24	77.9, CH	5.28, d (3.0)	25	C-1, 23, 25, 26, 27
	25	29.2, CH	2.49, m		
	26	16.1, CH_3	0.70, d (6.5)	25	C-24, 25, 27
	27	19.1, CH_3	0.82, d (7.0)	25	C-24, 25, 26
	28	37.3, CH_3	2.74, s		C-2, 4
	29	40.0, CH_3	2.74, s		C-12, 18

[0122] [a]^{1}H NMR의 경우 500MHz, ^{13}C NMR의 경우 75MHz. [b]부착된 양성자의 수는 2D 스펙트럼의 분석에 의해 결정됨. [c]오버랩되는 신호.

[0124] 아크레모니타마이드 [(3R,6R,9R,12R)-6,9-dibenzyl-3,15-diisopropyl-10,12,13-trimethyl-1-oxa-4,7,10,13-tetraazacyclopentadecane-2,5,8,11,14-pentaone]는 백색 무정형 고체로 분리되었으며, 이는 HRFABMS에서 *m/z* 593.3346 $[M+H]^+$에서의 유사분자 이온 피크 및 ^{13}C NMR 데이터의 해석에 기초한 분자식 $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (분자량; 592)로 분석되었다. ^{13}C NMR 및 HSQC 분광 데이터는 2개의 4급 sp^2 탄소, 17개의 메틴, 2개의 메틸렌 및 7개의 메틸 탄소를 포함하는 5개의 카보닐, 12개의 방향족 탄소를 나타내었다. 아크레모니타마이드의 ^{1}H 및 COZY NMR 스펙트럼은 2개의 아마이드 양성자 신호 (δ_H 8.59, 6.95) 및 4개의 α-아미노 양성자 (δ_H 5.14, 4.35, 3.69, 3.41)를 갖는 펩타이드의 전형적인 특징을 나타냈다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 또한 5개의 메틸 더블렛(doublet) (δ_H 1.40, 0.89, 0.84, 0.82, 0.70), 1개의 산소화된 메싸인 양성자 (δ_H 5.28) 및 2개의 *N*-메틸기 [δ_H 2.74 (6H)]를 나타냈다.

[0125] 2D NMR 분광 데이터의 분석을 통해 *N*-메틸-알라닌 (*N*-Me-Ala), 페닐알라닌 (Phe), *N*-메틸-페닐알라닌 (*N*-Me-Phe), 발린 (Val), 및 2-하이드록시이소발레르산 (Hiv)을 포함하여, 5개의 별개의 단편이 조립됨을 확인하였다.

[0127] **실시예 2: 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드의 세포독성 평가**

[0128] 상기 실시예 1에서 균주 CNQ-049로부터 분리한 [화학식 1]의 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드의 세포독성 정도를 평가하고자, 96웰 플레이트 상에서 [화학식 1]의 CNQ049.592를 대장암 세포주인 Caco-2 세포 (1×10^3 cells/well) 및 HCT116 세포 (1×10^4 cells/well)에 48시간 동안 처리하였다. 이후, MTT 어세이를 수행하여 세포독성 정도를 측정하고 IC_{50} (50%의 세포 성장이 저해되는 농도) 값을 도출하였다.

[0129] 그 결과, 하기 표 3에 나타낸 바와 같이, Caco-2 및 HCT116에 대한 아크레모니타마이드의 IC_{50} 값은 각각 151 ㎍/㎖ 및 268 ㎍/㎖로, 50%의 세포 성장이 저해되는 농도가 낮음, 즉 신규 고리형 펩타뎁시펩타이드인 스아크레모니타마이드가 세포독성을 나타내지 않음을 알 수 있었다.

표 3

[0130] IC_{50} 값 도출 결과

시료	Caco-2	HCT116
아크레모니타마이드 (화학식 1의 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드)	151 ㎍/㎖	268 ㎍/㎖

[0132] **실시예 3: 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드의 세포 침윤능 분석**

[0133] 상기 실시예 1에서 균주 CNQ-049로부터 분리한 [화학식 1]의 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드의 세포 침윤(invasion) 능력을 분석하고자, 24-트랜스웰(24-transwell)을 사용하여 Caco-2 세포 (2×10^4 cells/well)를 대상으로 10 ㎍/㎖의 [화학식 1]의 CNQ049.592를 24시간 동안 처리한 후, 세포 침윤능을 분석해 보았다.

[0134] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, DMSO만 처리한 대조군 대비 CNQ049.592 처리시 세포 침윤능이 유의하게 증가됨을 확인하였다. 즉, 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드에 의한 세포 침윤능이 현저히 월등하므로, 피부 재생, 상처 치유 등에 우수한 효과를 낼 것임을 알 수 있었다.

[0136] **실시예 4: 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드의 상처 회복 활성 평가**

[0137] 상기 실시예 1에서 균주 CNQ-049로부터 분리한 [화학식 1]의 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드의 상처 회복 활성능을 평가하고자, 마우스 피부에 상처를 형성하고, CNQ049.592를 상처 부위에 적용하여 1일 및 6일 경과 후에 상처 치유 정도를 확인하였다. 이때, 상처 크기의 비율은 상처를 형성한 날의 상처 크기를 1로 간주하여 상대적인 감소비를 산출하였다.

[0138] 상처 치유 정도를 확인해 본 결과, 도 3에 나타낸 바와 같이, DMSO만 처리한 대조군 대비 CNQ049.592 적용시 상처치유가 현저히 개선됨을 확인하였다. 즉, 신규 고리형 펜타뎁시펩타이드인 아크레모니타마이드에 의해 피부 재생 및 상처 치유가 효과적으로 촉진됨을 알 수 있었다.

[0140] [수탁기관]

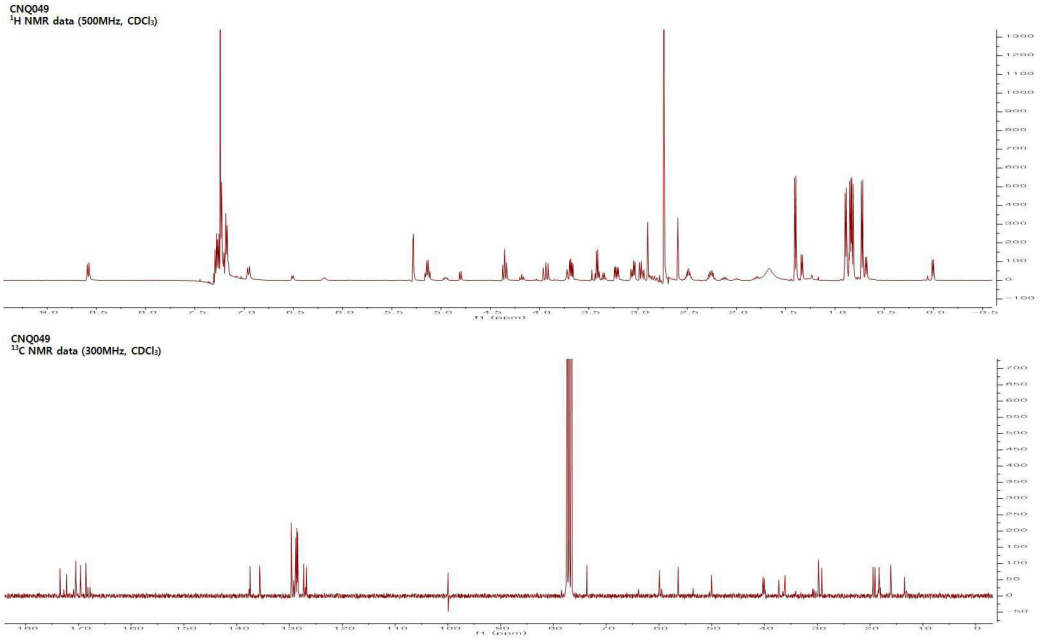
[0141] 기탁기관명 : 한국생명공학연구원 생물정보센터(KCTC)

[0142] 수탁번호 : KCTC 14114BP

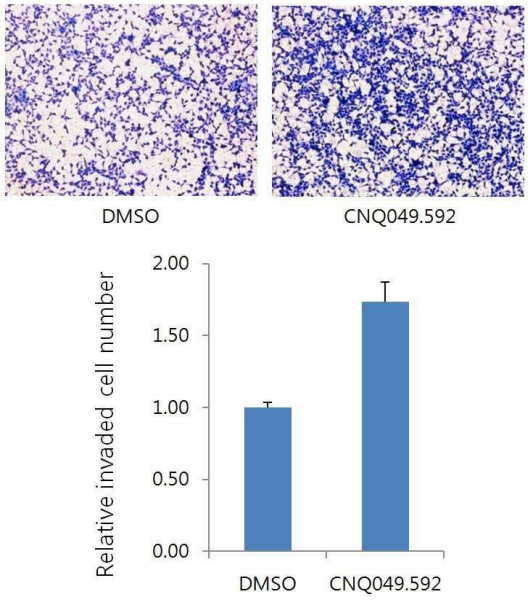
[0143] 수탁일자 : 2020년 01월 23일

도면

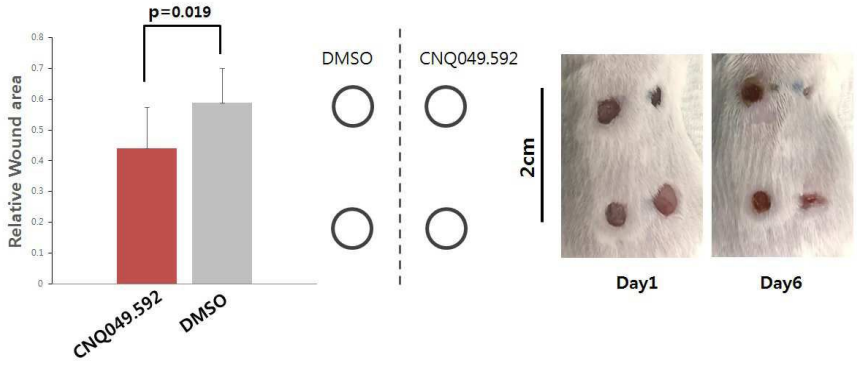
도면1


CNQ049
^{1}H NMR data (500MHz, CDCl$_3$)
CNQ049
^{13}C NMR data (300MHz, CDCl$_3$)

도면2


DMSO
CNQ049.592
Relative invaded cell number
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
DMSO
CNQ049.592

도면3



서 열 목 록

<110> Ewha University - Industry Collaboration Foundation
INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION OF SUNCHON NATIONAL UNIVERSITY

<120> New cyclic pentadepsipeptide and composition for wound healing and regeneration comprising new cyclic pentadepsipeptide as an effective ingredient

<130> PA-19-0123

<160> 1

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 512

<212> RNA

<213> Acremonium sp.

<220><221> rRNA

<222> (1)..(512)

<223> 18S rRNA

<400> 1

aacctgcgga gggatcatta tagagtgtaa actccctaac ctttgtgaac atacctgttg 60

cttcggcggt cttcaccggc cgccgaaggc ctatattctt gaatttacat gaatttctga 120

gtatcaaaca aaaataaata aaaactttca gcaacggatc tcttggctct ggcatcgatg 180

aagaacgcag cgaaatgcga aaagtaatgt gaattgcaga attcagtgaa tcatcgaatc 240

tttgaacgca cattgcgccc accagtactc tggtgggcat gcctgtccga gcgtcatttc 300

aaccctcagg gcccgttcgc gggacctggt gttggggatc ggccccaccg gccggccccg 360

aaatacagtg gcggcacatc cgcgacctcc tctgcgtagt agcaatgcct cgcagctgga 420

tagcggttgc gcctcgccgt aaaaccccccc acttttcaat ggttgacctc ggatcaggta 480

ggaatacccg ctgaacttaa gcatatcaat ag 512