(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0011965
(43) 공개일자 2019년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/9789 (2017.01) *A61K 36/536* (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01) *A61Q 17/00* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/9789 (2017.08)
A61K 36/536 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0094736
(22) 출원일자 2017년07월26일
심사청구일자 2017년07월26일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
이태후
서울특별시 강남구 논현로 807, 정지행 한의원 (신사동)
황은선
경기도 용인시 기흥구 서천로172번길 21-3, 202호 (농서동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 하나

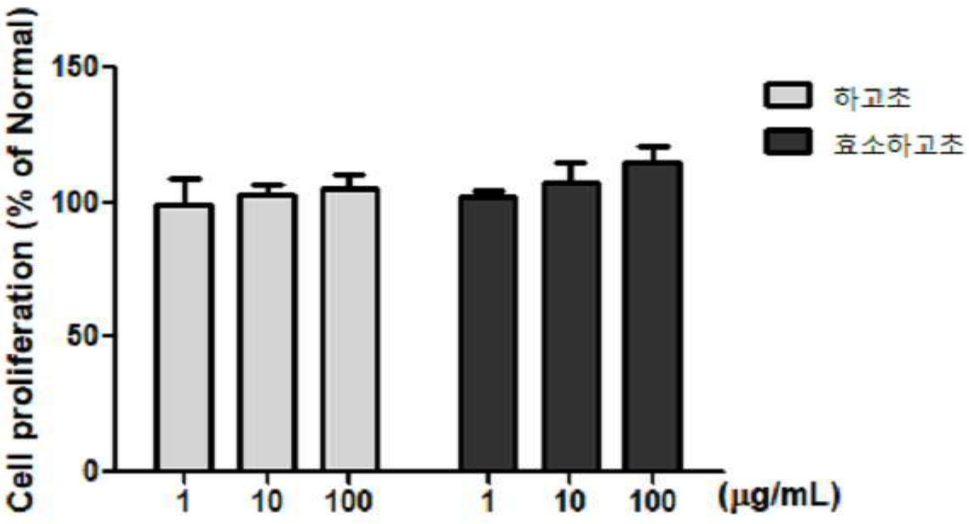
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **하고초 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 하고초 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물에 관한 것으로, 여드름의 원인균에 대한 항균활성을 갖는 동시에, 피부조직에서 발생되는 염증반응을 억제하고, 손상된 피부의 재생을 촉진하여, 여드름으로 인한 손상된 피부상태를 효과적으로 개선시킬 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 8/66 (2013.01)
A61Q 17/005 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61K 2236/19 (2013.01)
Y10S 514/859 (2013.01)
(72) 발명자
양정은
경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 196번길 21, 402호 (영덕동)

조진경
경기도 수원시 영통구 반달로 56, 205호 (영통동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 N0000888
부처명 산업통상자원부
연구관리전문기관 한국산업기술진흥원
연구사업명 한국산업기술혁신사업(산업융합기반구축사업)
연구과제명 천연물 의약 소재 개발 및 표준화 지원 사업
기 여 율 1/1
주관기관 경희대학교 산학협력단
연구기간 2016.09.01 ~ 2017.08.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

하고초(*Gastrodia elata Blume, Gastrodia*) 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 하고초 추출물은 당가수분해 효소를 처리하여 수득한 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 당가수분해 효소는 셀룰라아제(cellulase), 펙티나아제(pectinase), 글루코시다아제(glucosidase), 및 탄나아제(tannase)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

프로피오니박테리움 아크니스(*Propionibacterium acnes*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 화농성 연쇄상구균(*Sreptococcus pyogenes*)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생장을 억제하는 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

여드름 피부 개선용인 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

콜라겐 단백질의 합성을 촉진하는 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

산화질소(nitric oxide)의 생성을 억제하고, IL-6 단백질의 발현을 억제하는 피부 재생 촉진용 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 화장료 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 피부 외용제 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 여드름 피부 개선용 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 천연 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 의학기술의 발달로 평균수명이 증가하고, 국민소득의 상승으로 생활수준이 향상됨에 따라 현대인들의 건강과 외모에 대한 관심이 증가되고 있으며, 외모를 가꾸는데 있어 많은 관심을 가지게 되었다. 현대에는 주름관리, 미백, 아토피, 여드름관리 등 피부미용 관련 산업이 급격히 성장하고 있다.

[0003] 여드름은 특히 호르몬의 변화가 많은 사춘기에 주로 발병하며 면포, 구진, 농포, 결절 등을 특징으로 하는 모피지성 질환(pilosebaceous disease)으로 최근에는 성인 여드름의 발생이 증가하고 있다.

[0004] 여드름의 원인은 여러 가지가 있으나, 피지 분비의 증가, 피지선을 자극하는 호르몬(예를 들어, 안드로젠)과 모피지선에서 번식하면서 피지를 분해하여 유리 지방산을 형성하는 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)에 의한 염증 진전, 모낭 내 이상 각화, 유전적 소질 등의 주요 인자가 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한, 호기성 피부상재균은 염증의 일차적 원인은 아니지만, 염증 발생 부위를 더욱 확장시켜 여드름이 악화되는데 영향을 주는 것으로 밝혀져 있다.

[0005] 여드름의 치료는 국소 제제 도포 요법 및 경구 약물 복용 요법과 최근 시행되고 있는 레이저 시술, 박피술 등 수술 요법이 있다.

[0006] 국소 도포 요법은 여드름의 원인균으로 알려진 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)에 대한 항균 작용 목적으로 아젤라익산(azelaic acid), 살리실산 등의 항균제를 사용하거나 면포 용해 작용을 위해 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide) 등을 외용 연고 타입으로 사용하는 방법이나, 이는 제형화에 어려움이 있고, 관련법규제 등으로 제품화에 장애가 있다.

[0007] 또한, 경구약물 복용요법은 피지선의 기능 억제와 모낭벽 파괴의 억제 목적으로 레티노이드, 부신피질 호르몬 등을 이용하는 방법인데, 이들 경구제제의 과량 복용시 피부 발적, 피부 과민반응, 피부 건조증 등의 부작용이 발생하는 문제점이 있다.

[0008] 한편, 상기 하고초(*Gastrodia elata Blume, Gastrodia*)는 난초과(*Orchidaceae*)에 속하는 다년초로서 적근, 귀독우, 난모, 신초, 정풍초 등의 명칭으로도 불리우며, 주로 고혈압, 두통, 마비, 신경성 질환과 당뇨병 등의 심각한 성인병뿐 아니라, 스트레스와 피로 등의 증상에 대하여 효능이 있는 것으로 알려져 있다.

[0009] 하고초와 관련된 선행기술로 특허등록 제10-0893912호는 작약 및 하고초 복합 추출물이 주름 개선에 효과가 있음을 개시하며, 특허공개 제10-2011-0116389호는 알로에와 하고초 발효 여과물이 손상된 피부장벽 복구, 피부세포성장 촉진, 주름개선 효과, 항염증 등의 효과가 있음을 개시하고 있다.

[0010] 그러나, 아직까지 하고초 추출물을 단일 처리하여 여드름 피부의 재생을 촉진함으로써 피부 상태를 종합적으로 개선시키는 기술은 알려진 바 없다.

[0011] 본 발명자들은 여드름 피부의 상태 개선에 효과적인 천연 물질을 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 하고초 추출물이 여드름의 원인균에 대한 항균활성을 갖는 동시에 피부조직에서 발생되는 염증반응을 억제하며, 손상된 피부의 재생을 촉진함으로써 여드름 피부를 효과적으로 개선할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 여드름 원인균 및 피부상재균에 대한 항균 효과를 갖는 동시에 손상된 피부의 재생을 촉진시키는 효과를 갖는 여드름 피부 상태 개선용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하고초 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물이 제공된다.

[0014] 일 실시예에 있어서, 상기 하고초 추출물은 당가수분해 효소를 처리하여 수득할 수 있다.

[0015] 일 실시예에 있어서, 상기 당가수분해 효소는 셀룰라아제(cellulase), 펙티나아제(pectinase), 글루코시다아제

(glucosidase), 및 탄나아제(tannase)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0016] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 프로피오니박테리움 아크니스(*Propionibacterium acnes*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 화농성 연쇄상구균(*Sreptococcus pyogenes*)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생장을 억제할 수 있다.

[0017] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 여드름 피부 개선용일 수 있다.

[0018] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 콜라겐 단백질의 합성을 촉진할 수 있다.

[0019] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 산화질소(nitric oxide)의 생성을 억제하고, IL-6 단백질의 발현을 억제할 수 있다.

[0020] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 포함하는 화장료 조성물이 제공된다.

[0021] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 포함하는 피부 외용제 조성물이 제공된다.

[0022] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 포함하는 여드름 피부 개선용 약학 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따르면, 상기 조성물은 인체 안전성이 우수할 뿐만 아니라 여드름 원인균에 대한 항균 효과가 우수하고 피부 재생 촉진 효과가 우수하므로 여드름 피부 개선을 위한 다양한 용도로서 활용 가능하다.

[0024] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1는 인간 피부각질세포에서 하고초 추출물의 처리에 따른 세포 생존율의 변화를 나타낸 그래프이다.

도 2는 인간 피부각질세포에서 하고초 추출물의 처리에 따른 타입 1 프로콜라겐 단백질의 발현양상을 나타낸 그래프이다.

도 3은 손상된 인간섬유아세포에서 하고초 추출물의 처리에 의한 따른 세포 재생 효과를 나타낸 것이다.

도 4는 마우스 대식세포주에서 하고초 추출물의 처리에 따른 산화질소 생성을 나타낸 그래프이다.

도 5는 마우스 대식세포주에서 하고초 추출물의 처리에 따른 IL-6 단백질의 발현변화를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하에서는 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 하기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다. 또한, 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략될 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0028] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0029] 수치 범위는 상기 범위에 정의된 수치를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최대의 수치 제한은 낮은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 낮은 수치 제한을 포함한다. 본 명세서에 걸쳐 주어진 모든 최소의 수치 제한은 더 높은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼 모든 더 높은 수치 제한을 포함한다. 본 명세

서에 걸쳐 주어진 모든 수치 제한은 더 좁은 수치 제한이 명확히 쓰여져 있는 것처럼, 더 넓은 수치 범위 내의 더 좋은 모든 수치 범위를 포함할 것이다. 본 명세서에 제공된 제목은 다양한 면 또는 전체적으로 명세서의 참조로서, 하기의 구현예를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0030] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하고초 추출물을 유효성분으로 함유하는 피부 재생 촉진용 조성물이 제공된다.

[0031] 상기 하고초(*Gastrodia elata Blume, Gastrodia*)는 난초과(*Orcbidaceae*)에 속하는 다년초로서 엽록소가 없어서 탄소동화 작용을 이용한 영양 물질의 광합성이 불가능하고, 뿌리가 없는 관계로 뽕나무 버섯속(*Armillarilla*) 균사와 공생하며 땅속 괴경을 형성하며 영양을 공급받아 생장한다(Lee, Y. M (1990) In Oriental medicine dictionary, Sammundang, Seoul. p.814, Sin, K. G (1980) In Sinssi Herbology, Summunsa, Kor. pp.288-290).

[0032] 또한, 상기 하고초는 적근, 귀독우, 난모, 신초, 정풍초 등의 다른 명칭으로 부르기도 하며, 주로 고혈압, 두통, 마비, 신경성 질환과 당뇨병 등의 심각한 성인병뿐 아니라, 스트레스와 피로 등의 증상에 대하여 효능이 있는 것으로 알려져 있다.

[0033] 상기 "추출물"은 용매와 추출 원료를 특정 조건 하에서 접촉시킴으로써 추출 원료에 함유된 유효성분이 전이된 용매를 지칭하는 것으로, 천연물로부터 원료에 함유된 성분을 분리해낸 물질이라면, 추출 방법이나 성분의 종류와 무관하게 모두 포함할 수 있다. 예컨대, 물이나 유기용매를 이용하여 천연물로부터 용매에 용해되는 성분을 추출한 것, 천연물의 특정 성분, 예컨대 오일과 같은 특정 성분만을 추출하여 얻어진 것 등을 모두 포함할 수 있다.

[0034] 상기 혼합 추출물은 정제수, 탄소수 1 내지 4개의 저급 알코올, 아세톤, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 및 1,3-부틸렌글라이콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매로 추출될 수 있고, 상기 알코올은 60 내지 90% 농도(v/v)의 에탄올일 수 있다.

[0035] 상기 원료에 포함된 유효 성분은 용매의 극성에 따라 추출 비율이 상이해질 수 있으며, 상기 에탄올은 천연 원료의 생리 활성 물질 추출에 있어서 선택성이 뛰어나므로 상기 에탄올 추출에 의해 최적의 피부 개선 효과가 구현될 수 있다.

[0036] 특히, 물과 에탄올은 극성이 상이하여, 각 극성에 따라 추출되는 유효성분이 달라질 수 있으며 최적의 피부 개선 효과가 구현될 수 있도록 상기 에탄올의 농도를 적절히 제어할 수 있다. 이 때, 상기 에탄올은 농도가 90% 초과이면 적정한 수율이 구현되지 않을 수 있고, 농도가 60% 미만이면 피부 개선 효과를 나타내는 유효 성분이 충분하게 추출되지 않을 수 있다.

[0037] 상기 혼합 추출물은 추출 원료를 물로 수세한 후 건조 및 분쇄하여, 원료 중량의 8 내지 12배에 달하는 부피의 용매로 약 1시간 내지 24시간 동안 환류 순환 추출, 가압 추출, 초음파 추출 등 통상적인 방법으로 추출 및 여과하여 제조할 수 있다. 또한, 상기 추출물은 감압 증류 또는 동결 건조 등과 같은 추가적인 공정에 의해 분말 상태로 수득할 수 있다.

[0038] 상기 추출물은 통상적인 정제 과정을 거친 추출물도 포함할 수 있다. 예컨대, 상기 추출물은 일정한 분자량 컷-오프 값을 갖는 한외 여과막을 이용한 분리, 다양한 크로마토그래피(크기, 전하, 소수성 또는 친화성에 따른 분리를 위해 제작된 것)에 의한 분리 등 추가적으로 실시된 다양한 정제 방법을 통해 얻어진 분획물을 포함할 수 있다.

[0039] 상기 하고초 추출물은 당가수분해 효소를 처리하여 수득할 수 있다.

[0040] 상기 당가수분해 효소는 셀룰라아제(cellulase), 펙티나아제(pectinase), 글루코시다아제(glucosidase), 및 탄나아제(tannase)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0041] 상기 "당가수분해 효소(glycolytic enzyme)"는 해당 반응을 촉매하는 효소로서, 넓은 의미에서 셀룰로오스, 아밀로오스, 탄닌, 펙틴 등의 올리고당을 분해하는 효소를 포함할 수 있다.

[0042] 상기 당가수분해 효소의 예로는 셀룰라아제(cellulase), 펙티나아제(pectinase), 글루코시다아제(glucosidase), 탄나아제(tannase) 효소를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 효소처리에 의해 하고초 추출물의 기능성을 증진시키는 효소이면 족하다.

[0043] 상기 효소는 단독으로 사용하거나, 복합 처리하여 사용할 수도 있다. 상기 당가수분해 효소 처리된 하고초 추출물은 특별한 언급이 없는 한, 상기 예시된 효소 이외에도 해당 반응을 촉매하는 당가수분해 효소로 처리된 하고

초 추출물을 모두 포함할 수 있다.

[0044] 상기 조성물은 프로피오니박테리움 아크니스(*Propionibacterium acnes*), 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 화농성 연쇄상구균(*Sreptococcus pyogenes*)으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 생장을 억제할 수 있다.

[0045] 상기 "여드름"은 피부의 모피지선, 모낭 및 주변 조직에서 발생하는 여드름 원인균 또는 피부상재균 등에 의해 감염되는 염증성 질환을 의미하며, 용어 "여드름 피부" 여드름 원인균 또는 피부상재균 등에 의해 여드름이 발생한 피부 또는 여드름 발생의 우려가 있는 피부를 의미한다.

[0046] 상기 조성물은 여드름 피부 개선용일 수 있고, 여드름 원인균인 프로피오니박테리움(Propionibacterium) 속 균주의 생장을 억제할 수 있고, 더욱 상세하게는 프로피오니박테리움 아크니스(*Propionibacterium acnes*) 균주 또는 항생제 내성이 있는 프로피오니박테리움 아크니스(*Propionibacterium acnes*) 균주에 대한 항균 활성을 가질 수 있다.

[0047] 상기 "여드름 피부 개선"은 여드름 원인균 또는 피부상재균 등에 의해 감염되는 염증성 질환에서 여드름 원인균 또는 피부상재균을 사멸시키고, 감염에 의해 발생하는 염증 반응을 완화시키며, 여드름에 의해 손상된 피부조직 또는 피부세포의 재생을 촉진하는 것을 의미한다.

[0048] 본 발명자들은 하고초 추출물 또는 효소처리된 추출물로 처리한 군에서는 낮은 농도에서도 여드름 원인균인 프로피오니박테리움 아크네스 및 항생제 저항성 균주의 생장을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다.

[0049] 상기 당기수분해 효소처리된 하고초 추출물은 여드름 원인균 이외에도, 기발생된 염증 발생 부위를 더욱 확장시키고, 여드름이 악화되는데 영향을 주는 것으로 알려진 피부상재균들에 대한 항균 활성을 가질 수 있다.

[0050] 상기 피부상재균은 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*) 및 화농성 연쇄상구균(*Sreptococcus pyogenes*) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0051] 또한, 상기 피부 재생 촉진용 조성물은 여드름 원인균 및 피부상재균에 의해 손상된 피부조직에서 콜라겐 단백질의 합성을 촉진하고, 피부조직의 재생을 촉진할 수 있다.

[0052] 상기 콜라겐은 피부 재생, 피부 탄력, 피부 주름 형성 및 피부 손상 시 조직의 수복 또는 재생과 직접적인 관련이 있다. 즉, 피부세포의 콜라겐 또는 프로콜라겐의 합성이 촉진되면, 피부 재생, 여드름으로 유발된 상처 치유, 손상된 피부 조직의 수복 및 재생, 및 피부 노화 방지 등의 효과를 얻을 수 있고, 따라서, 여드름 피부의 상태를 효과적으로 개선할 수 있다.

[0053] 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 손상된 피부세포에 처리하는 경우, 손상된 피부세포 재생이 직접적으로 촉진될 수 있다. 또한, 재생된 피부세포의 형태적인 모양에 있어서도 정상적인 피부세포와 동일하게 성장할 수 있다.

[0054] 즉, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 여드름 피부에 적용하는 경우, 재생된 피부조직이 주변의 정상 피부조직과 차이가 발생하지 않으므로, 성형학적으로 여드름으로 인해 발생하는 상처부위가 덧나지 않게 하면서도 피부 세포의 재생을 촉진할 수 있다(도 2 및 3).

[0055] 또한, 상기 피부 재생 촉진용 조성물은 산화질소(nitric oxide)의 생성을 억제하고, IL-6 단백질의 발현을 억제할 수 있다(도 4 및 5).

[0056] 여드름의 원인균 및 피부상재균에 의해 발생된 여드름은 염증반응에 의해 더욱 확대되며, 피부 발적, 피부 과민반응, 또는 광과민 반응 등을 통해 임상적으로 더욱 악화될 수 있다. 따라서, 여드름이 발생한 피부 상태의 효과적인 개선을 위해서 염증반응의 조기 차단이 매우 중요하다.

[0057] 상기 피부 재생 촉진용 조성물은 LPS로 유도된 산화질소 및 IL-6 단백질의 생성을 농도 의존적으로 억제하였다.

[0058] 따라서, 상기 피부 재생 촉진용 조성물은 염증매개 물질인 산화질소 및 IL-6 단백질의 생성을 효과적으로 억제하고, 여드름 발생 피부 주변의 염증반응을 효과적으로 차단하여 여드름 피부의 상태를 효과적으로 개선할 수 있다.

[0059] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 포함하는 피부 외용제 조성물 또는 화장료 조성물이 제공된다.

[0060] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물은 통상의 방법에 의해 제형화될 수 있다. 피부 외용제의 제형화에 있어서 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 내용을 참조할 수

있고, 화장료 조성물의 제형화에 있어서 International cosmetic ingredient dictionary, 6th ed., The cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, 1995에 개시되어 있는 내용을 참조할 수 있다.

[0061] 구체적으로, 상기 화장료 조성물은 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 예컨대, 유연 화장수 또는 영양 화장수 등의 화장수; 훼이셜 로션, 바디로션 등의 유액; 영양 크림, 수분 크림, 아이 크림 등의 크림; 에센스; 화장연고; 스프레이; 젤; 팩; 선 스크린; 메이크업 베이스; 액체 타입, 고체 타입 또는 스프레이 타입 등의 파운데이션; 파우더; 클렌징 크림, 클렌징 로션, 클렌징 오일 등의 메이크업 제거제; 또는 클렌징 폼, 비누, 바디워시 등의 세정제로 제형화될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0062] 또한 상기 피부 외용제는, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제로 제형화될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물은 각각의 제형에 있어서 상기 필수성분 외에 제형의 종류 또는 사용 목적 등에 따라 본 발명에 따른 목적을 저해하지 않는 범위 내에서 다른 성분들이 적절히 배합될 수 있다.

[0064] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물은 통상적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있으며, 예컨대 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 저급 알코올, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0065] 상기 허용 가능한 담체는 제형에 따라 달리할 수 있다. 예컨대, 연고, 페이스트, 크림 또는 젤로 제형화될 때 담체 성분으로서 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0066] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물이 파우더 또는 스프레이로 제형화될 때, 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실케이트, 폴리아미드 파우더 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있고, 스프레이의 경우 클로로플루오로히드로카본, 프로판, 부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 더 포함할 수 있다.

[0067] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물이 용액 또는 유탁액으로 제형화될 때, 담체 성분으로서 용매, 용해화제, 또는 유탁화제가 사용될 수 있고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-브틸글리콜 오일이 사용될 수 있고, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수 배종 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 사용될 수 있다.

[0068] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물이 현탁액으로 제형화될 때, 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리 옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 사용될 수 있다.

[0069] 상기 화장료 조성물이 비누로 제형화될 때, 담체 성분으로서 지방산의 알칼리 금속 염, 지방산 헤미에스테르 염, 지방산 단백질 히드롤리제이트, 이세티오네이트, 라놀린 유도체, 지방족 알코올, 식물성 유, 글리세롤, 당 등이 사용될 수 있다.

[0070] 상기 피부 외용제 또는 화장료 조성물은 최종 제품의 품질이나 기능에 따라 업계에서 통상적으로 사용되는 지방물질, 유기용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 항산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉 쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 또는 피부과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 추가적으로 함유할 수 있다.

[0071] 다만, 상기 보조제 및 그 혼합 비율은 본 발명에 따른 화장료 조성물의 바람직한 성질에 영향을 미치지 않도록 적절히 선택할 수 있다.

[0072] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 상기 피부 재생 촉진용 조성물을 포함하는 약학 조성물이 제공되며, 상기 약학 조성물은 여드름의 예방 또는 치료용일 수 있다.

[0073] 상기 “예방”은 병리학적 현상의 발생 빈도 또는 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다. 예방은 완전할 수 있으며 또는 부분적일 수도 있다. 이 경우에는 개체 내의 여드름 균에 의해 발생되는 증상이 상기 조성물을 사

용 하지 않은 경우와 비교하여 감소하는 현상을 의미할 수 있다.

[0074] 상기 “치료”는 치료하고자 하는 대상 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위하여 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하며, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위하여 수행할 수 있다. 목적하는 치료 효과는 질병의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키거나, 전이를 예방하거나, 질병 진행 속도를 감소시키거나, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 것을 포함할 수 있다.

[0075] 상기 조성물은 경구적 전달, 비경구적 전달의 형태로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 전신 또는 국소 투여될 수 있으며, 상기 투여는 경구 투여 및 비경구 투여를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 적절한 투여 형태를 제공하도록 적합한 양의 약학적으로 허용되는 비히클 또는 담체와 함께 제형화될 수 있다.

[0076] 상기 조성물은 약학 조성물의 제조에 사용되는 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.

[0077] 또한, 상기 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화 하여 사용할 수 있다.

[0078] 경구 투여를 위한 고형제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 사용될 수 있고, 상기 고형제제는 상기 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제, 예컨대, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스, 락토오스, 또는 젤라틴 등을 혼합하여 조제할 수 있다. 또한, 상기 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제가 사용될 수 있다.

[0079] 경구 투여를 위한 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용될 수 있고, 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 외에 여러 가지 부형제, 예컨대 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 사용될 수 있다.

[0080] 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 사용될 수 있다. 상기 비수성용제, 현탁제는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르가 사용될 수 있다. 상기 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴이 사용될 수 있다.

[0081] 상기 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양이 대상체에 투여될 수 있다. 상기 “약제학적으로 유효한 양”은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 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.

[0082] 상기 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 바람직하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0083] 이하 실시예를 통해, 본 발명을 더욱 상술하나 하기 실시예에 의해 본 발명이 제한되지 아니함은 자명하다.

[0084] **실시예 1 : 하고초 추출물의 제조**

[0085] 하고초를 수세한 후 상온에서 완전히 건조시키고 분쇄하여 분쇄물을 100g 수득하였다.

[0086] 분쇄물 100g에 대해 10배 부피의 에탄올 수용액(70% 질량농도)를 용매로 하여 70℃의 온도에서 12시간 동안 침적 추출하였다.

[0087] 추출물을 250메쉬 및 0.5㎛ 필터로 여과한 후 잔여 원료에 대해 동일한 방법으로 3회 반복 추출하였다. 상기 추출물을 30℃에서 감압 농축하고, 동결 건조하여 고형분을 수득하였다.

[0088] **실시예 2 : 효소처리된 하고초 추출물의 제조**

[0089] 하고초 분쇄물 대비 1.0 중량%의 셀룰라아제를 첨가하였다. 셀룰라아제가 첨가된 용액을 항온수조에 넣고 50℃에서 3시간 동안 교반하여 효소 반응시켰다. 효소와 반응시킨 반응물을 여과하고, 상등액을 동결 건조하여 효소

처리된 하고초 추출물을 수득하였다.

[0090] **실험예 1 : 항균활성 시험**

[0091] **1-1. 호기성 피부상재균에 대한 항균활성 시험**

[0092] 여드름 피부의 상태개선에 활용할 수 있는 후보물질들을 탐색하기 위해, 호기성 피부상재균에 대한 항균력 측정 실험을 수행하였다.

[0093] 피부상재균은 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*, ATCC 25923), 표피포도구균(*Staphylococcus epidermidis*, ATCC 12228) 및 화농성 연쇄상구균(*Sreptococcus pyogenes*, 및 ATCC 12353)을 선발하여 배지(Muller-Hiton broth)에서 37℃, 18시간 동한 배양한 후 실험하였으며, 화농성 연쇄상구균(S. pyogenes)은 CO_2 배양기에서 배양하였다.

[0094] 각각의 접종 균은 2×10^6 CFU/well의 농도로 후보물질의 시료와 함께 18시간 동안 배양하였다.

[0095] 배양 후, 육안 및 현미경으로 균의 성장을 관찰하였고, 흡수파장 600nm에서 흡광도를 측정하여 순수 배양액의 흡광도 값과 동일한 결과를 얻은 것을 최소억제농도로 결정하였다.

[0096] 실시예 1 및 2의 시료는 낮은 농도(㎍/㎖ 단위)에서도 피부상재균의 생장을 억제하였으며, 특히, 효소처리된 하고초 추출물(실시예 2)은 피부상재균을 더욱 효과적으로 억제하였다.

표 1

[0097]

구분	MIC(㎍/㎖)	
	실시예 1	실시예 2
황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*) (ATCC 25923)	71±7.5	62±7.6
표피포도구균 (*Staphylococcus epidermidis*) (ATCC 12228)	53±5.7	45±6.2
화농성 연쇄상구균 (*Sreptococcus pyogenes*) (ATCC 12353)	60±7.1	51±6.8

[0098] **1-2. 여드름 원인균에 대한 항균활성 시험**

[0099] 여드름의 원인균으로 알려진 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)와 항생제 클린다마이신(clindamycin)의 내성 균주인 프로피오니박테리움 아크네스(P. acnes)균주를 대상으로 항균력 측정 실험을 수행하였다.

[0100] 검증을 위해 액체배지 희석법에 의한 프로피오니박테리움 아크네스(*P. acnes*)와 그 내성균주에 대한 최소 성장억제농도(Minimun Inhibitory Concentration, MIC) 값을 측정하였다.

[0101] 프로피오니박테리움 아크네스와 및 내성 균주를 5% 양피(sheep blood)를 첨가한 TS(trypticase soy) 브로스를 사용하여 35℃에서 48시간 동한 혐기 조건으로 배양한 후 시험에 사용하였다.

[0102] 프로피오니박테리움 아크네스와 및 내성 균주를 2×10^6 CFU/well 농도로 접종한 후, 실시예 1 및 2의 시료와 함께 24시간 동안 배양하고, 육안 및 현미경으로 균의 성장을 관찰하였다.

[0103] 흡수파장 600 nm에서 흡광도를 측정하여 순수배양액의 흡광도 값과 동일한 결과를 얻은 것을 최소억제농도로 결정하였다(표 2).

표 2

[0104]

구분	MIC(㎍/㎖)	
	실시예 1	실시예 2

프로피오니박테리움 아크네스 (*Propionibacterium acnes*) (ATCC 6919)	24±3.6	18±2.7
항생제 저항성 프로피오니박테리움 아크네스 (antibiotic-resistant P. acnes) (CCARM 9010)	41±5.6	33±4.7

[0105] 표 2를 참조하면, 실시예 1 및 2의 시료는 낮은 농도(㎍/㎖ 단위)에서도 여드름 원인균인 프로피오니박테리움 아크네스 균주(13㎍/㎖ 단위 이하)와 그 항생제 저항성 균주(31㎍/㎖ 단위 이하)의 생장을 효과적으로 억제하였으며, 특히, 효소처리된 하고초 추출물(실시예 2)은 여드름 원인균을 더욱 효과적으로 억제하였다.

[0106] **실험예 2 : 피부세포 성장 및 콜라겐 단백질 발현 촉진능 시험**

[0107] 실시예의 피부세포의 성장 및 콜라겐 단백질 발현과 관련된 효능을 검증하기 위해서, 인간 각질세포(HEK, human epidermal keratinocyte)의 생장에 미치는 효과를 아래와 같은 방법으로 확인하였다.

[0108] 10% FBS(fetal bovine serum, Cambrex)가 포함된 전용 배지인 DMEM(Dulbeccos modified Eagles medium) 배지에 피부각질세포를 40㎜ 크기의 세포 배양 접시에 1.2×10^5 농도로 접종한 후 24시간 동안, 37℃, 5% CO_2 습윤 조건 하에서 배양하였다.

[0109] 무혈청 DMEM 배지로 희석한 실시예의 시료를 농도별(1, 10, 100 ㎍/㎕)로 처리하여 48시간 동안 배양하였다. 72시간 후, 1 mg/mL의 MTT를 처리하고 2시간 후, 세포에 MTT 처리로 인해 생성된 포마잔(formazan)을 DMSO로 녹여 570nm에서 흡광도를 측정하였다(도 1).

[0110] 콜라겐 단백질의 발현량은 콜라겐 분석 키트(collagen assay kit)를 이용하여 효소결합 면역흡수 분석법(ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 방식으로 분석하였다(도 2).

[0111] 인간 피부각질세포에 실시예 1 및 2의 시료를 처리한 경우 세포 생존율에 크게 영향을 미치지 않았으며(도 1), 인간 피부각질세포에 독성을 나타내지 않았다.

[0112] 또한, 도 2를 참조하면, 인간 각질세포에서 실시예 1 및 2의 처리로 인해 콜라겐 단백질의 합성이 농도 의존적으로 증가하였다.

[0113] 상기 결과는 실시예 1 및 2의 시료가 여드름 발생으로 인해 손상된 피부세포에서 콜라겐 합성을 증가시킴으로써 피부조직의 재생을 효과적으로 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0114] **실험예 3 : 피부 상처 모델에서 피부 재생 활성 시험**

[0115] 세포배양 100㎜ 디쉬에 1차 배양 피부 세포인 NHDF(normal human dermal fibroblast) 세포가 80% 증식했을 때, 멸균된 tip(200ul)의 끝단을 이용하여 피부 세포에 상처를 주고, 실시예 1 및 2의 시료를 각각 1 내지 100㎍/㎖ 농도로 주입한 후 세포 재생 효과를 확인하였다.

[0116] MTT(methylthiazole-2-yl-2.5-diphenyl tetrazolium bromide) 분석 방법과 디프 퀵 스테인(Diff quic stain) 방법을 이용하여 세포염색 후 현미경으로 확인하고 정상세포와 비교하여 정량화함으로써 세포 증식을 측정하였다(도 3)

[0117] 도 3을 참조하면, 실시예 1 및 2의 시료를 손상된 피부세포에 처리하는 경우 손상된 피부세포의 재생이 효과적으로 촉진되었다. 또한, 재생된 피부세포의 형태적인 모양에 있어서도 정상적인 피부세포와 동일하게 성장하였다.

[0118] 상기 결과는 실시예 1 및 2의 시료가 여드름 피부에 직접적으로 적용되는 경우 성형학적으로 여드름으로 인해 발생하는 상처부위가 덧나지 않게 하면서도 피부 세포의 재생을 효과적으로 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0119] **실시예 4 : 피부 면역 활성 시험**

[0120] 실시예 1 및 2 시료의 염증반응 및 면역 활성억제 효과를 아래와 같은 방법으로 검증하였다.

[0121] **4-1. 염증매개물질인 산화질소(nitric oxide, NO) 분비의 억제 효과 검증**

[0122] 마우스 대식세포주(mouse macrophage)인 RAW264.7 세포를 준비한 후, 세포활성 및 염증유발인자로서

LPS(1㎍/㎖)를 정상군을 제외한 모든 군에 처리하였고, 24시 간 배양한 후 세포 배양액을 채취하였다.

[0123] 산화질소 공여자(nitric oxide donor)와 그리스 시약(Griess reagent)을 함께 처리하고, 일정 시간 경과 후 산화질소(nitric oxide)를 정량함으로써 NO 분비 억제능을 측정하였다.

[0124] 실험에서는 지정된 시간에 관찰되는 산화질소(nitric oxide) 양을 정량하기 위해 각각의 농도별로 실시예 1 및 2의 시료를 처리한 후, 37℃에서 2시간 배양(incubation)하고 산화질소 탐색시약인 그리스 시약을 혼합하여 540nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0125] 실시예 1 및 2의 시료는 LPS로 유도된 산화질소의 생성을 농도 의존적으로 억제하였다(도 4).

[0126] **4-2. IL-6 단백질 발현 억제효과 검증**

[0127] 마우스 대식세포주(mouse macrophage)인 RAW264.7 세포를 대상으로 실시예의 시료가 IL-6 단백질의 발현에 미치는 영향을 검증하였다.

[0128] RAW264.7 세포를 96 well plate에 1.0×10^5 농도로 접종한 후 24시간 동안, 37℃, 5% CO_2 습윤 조건 하에서 배양하였다.

[0129] PBS 용액으로 세척한 후, 각 well에 LPS 1 ㎍/㎖을 단독 혹은 다양한 농도의 시료와 함께 처리하고 24시간 동안 배양하였으며, 정상 대조군에는 배지만을 처리하였다.

[0130] 배양이 끝나고, 상등액을 취하여 IL-6 단백질 생성량을 효소결합 면역흡수 분석법(ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 키트를 사용하여 분석하였다.

[0131] 실시예 1 및 2의 시료는 LPS로 유도된 IL-6 단백질의 생성을 농도 의존적으로 억제하였다(도 5).

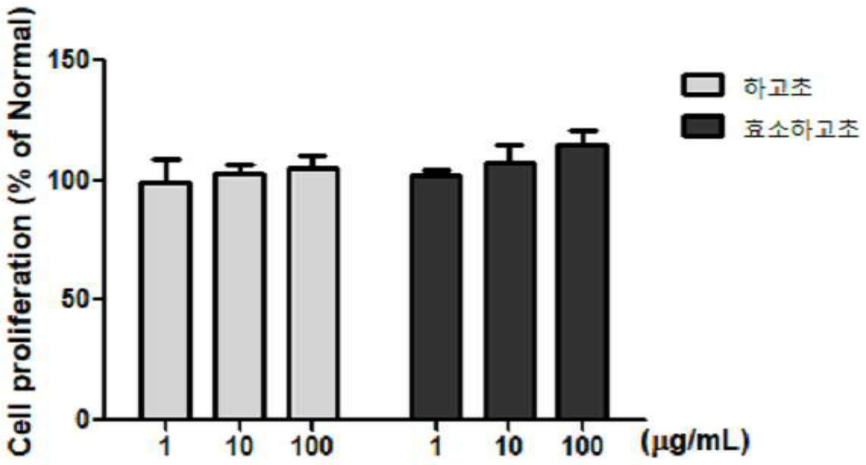
[0132] 상기와 결과는 실시예 1 및 2의 시료가 염증매개 물질인 산화질소 및 IL-6 단백질의 생성을 효과적으로 억제하고, 여드름 발생 피부 주변의 염증반응을 효과적으로 차단함으로써 여드름 피부의 상태를 효과적으로 개선할 수 있음을 시사한다.

[0133] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산 되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

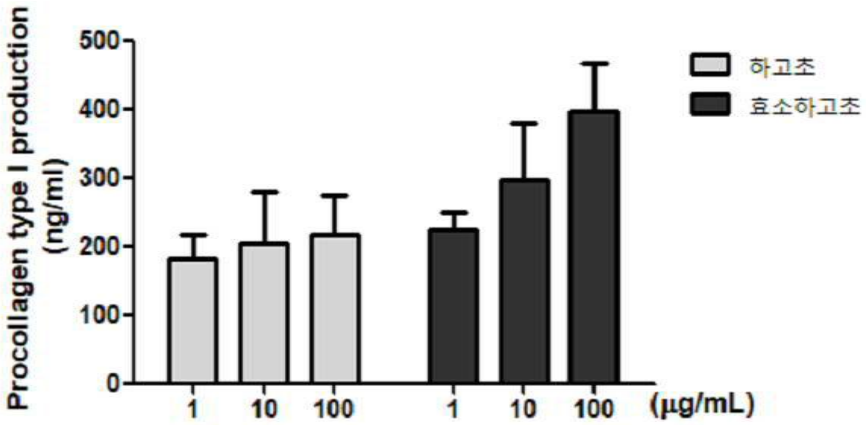
[0134] 본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

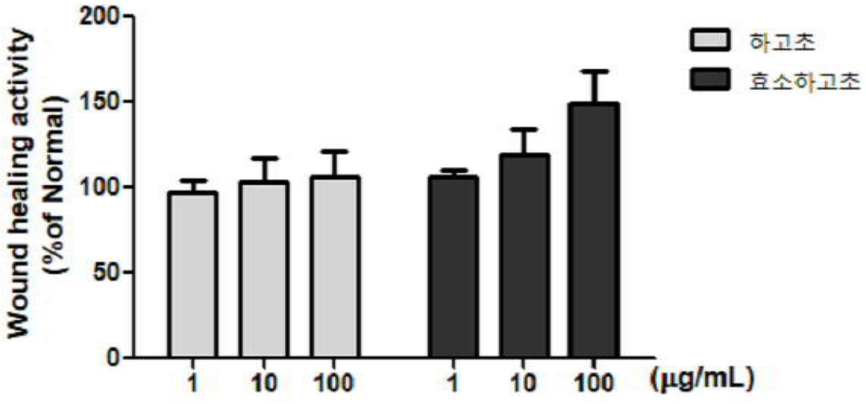
도면1



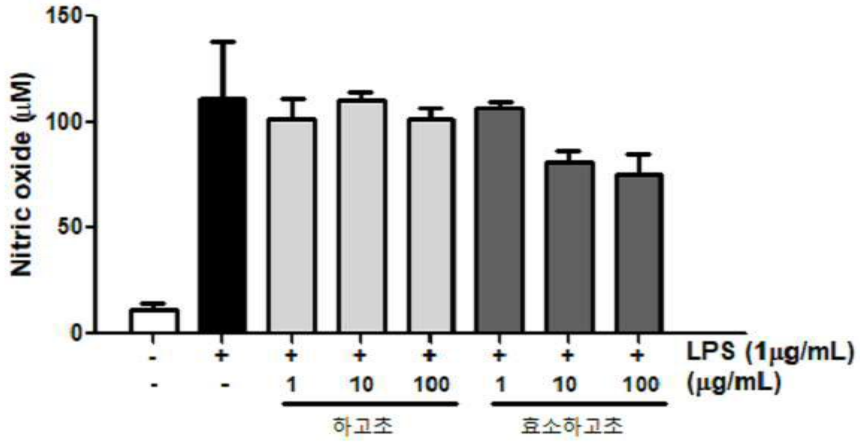
도면2



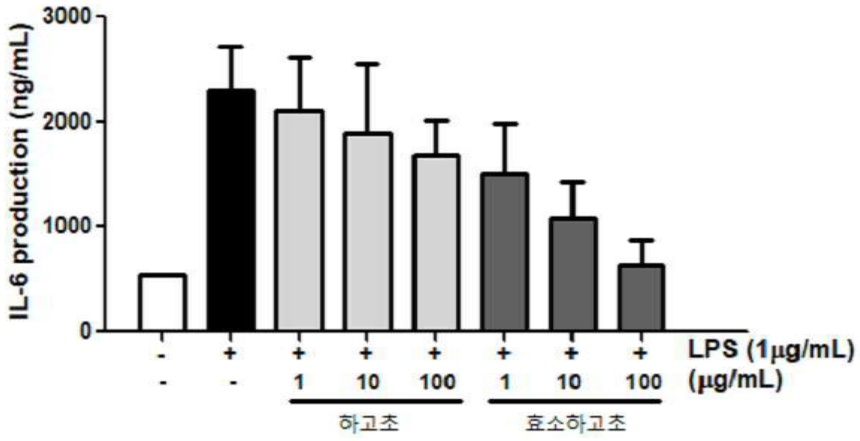
도면3



도면4


Nitric oxide (μM)
150
100
50
0
- + + + + + + +
- - 1 10 100 1 10 100
LPS (1μg/mL)
(μg/mL)
하고초
효소하고초

도면5


IL-6 production (ng/mL)
3000
2000
1000
0
- + + + + + + +
- - 1 10 100 1 10 100
LPS (1μg/mL)
(μg/mL)
하고초
효소하고초