



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0091471
(43) 공개일자 2009년08월28일

(51) Int. Cl.

A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0016748

(22) 출원일자 2008년02월25일

심사청구일자 2008년02월25일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천 남구 용현동 253 인하대학교

(72) 발명자

김은기

서울특별시 강남구 대치동 316 은마아파트 8-212

이남호

제주도 제주시 아라2동 1148 프로빌아파트

라련하

인천 남구 용현동 인하대학교

(74) 대리인

이원희

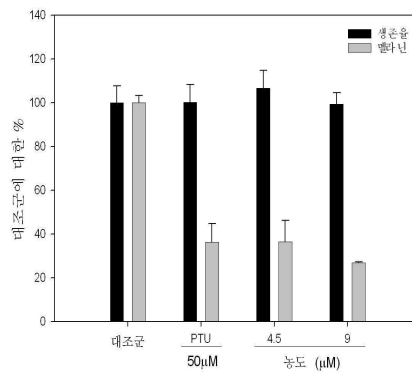
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) (2 Z, 8 Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물

(57) 요약

본 발명은 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 활성 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 에리게론 브레비스카프스 전초의 추출물로부터 용매 분획한 활성 분획물 및 상기 활성 분획물로부터 분리한 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르 화합물은 멜라닌 생성 세포에서 멜라닌생성을 억제하고 세포독성이 없으므로 피부 미백용 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

물, 알코올 또는 이들의 혼합물로 추출한 에리게론 브래비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 알코올은 C₁ 내지 C₄ 저급 알코올인 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 저급 알코올은 메탄올인 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 유기용매는 헥산인 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 5

(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 제 1항의 유기용매 분획물로부터 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하는 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 컬럼 크로마토그래피는 충전제로 실리카겔(silicagel)을 이용하고, 헥산과 클로로포름을 단계 농도구배(100 : 0 %에서 0 : 100 %으로) 용매 시스템을 적용하여 농도구배가 55 : 45 %에서 활성 화합물을 얻을 수 있는 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 8

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 멜라닌 생성을 저해하는 것을 특징으로 하는 피부 미백용 조성물.

청구항 9

제 1항의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 피부 외용제.

청구항 10

제 1항의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장료 조성물.

청구항 11

제 1항의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 건강기능식품.

청구항 12

(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 피부 외용제.

청구항 13

(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장료 조성물.

청구항 14

(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 건강기능식품.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 에리게론 브래비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 활성 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- <2> "흰 얼굴 하나면 겉점 셋이 감춰진다"는 선인의 말처럼 동양인에 있어서 백옥같은 얼굴은 미로 간주되어 오래전 부터 오이, 쌀추출물 등 천연물이 사용되어 왔으며 현재도 피부개선에 대한 시장은 커지고 있다.
- <3> 피부색을 결정하는 가장 중요한 색소는 멜라닌으로서 표피의 기저층에 존재하는 멜라노사이트(melanocyte)내의 멜라노솜(melanosome)에서 합성된다. 우선, 티로신(Tyrosine)은 티로시네즈(Tyrosinase)라는 효소에 의해 산화 되어 도파(DOPA)를 거쳐 도파퀴논(DOPAquinone)으로 전환되고, 도파퀴논은 계속하여 자동 산화 반응과 효소 반응으로 도파크롬(DOPAchrome)을 거쳐 공중합체인 멜라닌이 생성된다. 이렇게 생성된 멜라닌은 멜라노솜을 통해 케라티노사이트로 옮겨지고 여기에서 약 28일간의 각화 과정을 거치면서 피부 표면으로 나와 각질과 함께 소실 된다.
- <4> 멜라닌은 햇빛 UV의 빛 에너지를 흡수하여 UV에 의한 손상으로부터 진피 이하의 피부 기관을 보호하는 역할을 하며, 피부 생체 내에 생겨난 유해산소 및 프리라디칼 등을 잡아주는 등 외부 유해인자로부터 피부를 보호해주는 유용한 역할을 수행한다. 또한, 피부 세포 내의 멜라닌양에 따라 사람의 피부색을 결정한다. 멜라닌 색소가 많은 사람은 갈색 또는 검은 색 피부를 갖는 반면, 멜라닌 색소가 적은 사람은 흰색의 피부를 갖게 된다. 하지만 일광, 호르몬변화, 염증 또는 약제 등에 의해 멜라닌이 과도로 합성되거나 각화작용이 원활히 이루어지지 않아 색소가 침착되면 기미, 주근깨와 같은 피부질환을 일으키며 또한 피부암의 원인이 되기도 한다. 따라서, 미용욕구 충족뿐만 아니라 피부질환 치료를 위한 미백제에 대한 개발이 필요하다.
- <5> 멜라닌의 생성을 억제하는 다양한 접근방법이 있는데, 예를 들면 티로시네즈(tyrosinase) 생성 억제, 티로시네즈 활성 억제, 기존 멜라닌의 환원, 광산화 억제 또는 멜라닌 배설 촉진 등이 있다. 티로시네즈 억제제로서는 코직산(kojic acid), 알부틴(arbutin), 및 이들의 유도체들이 개발되었으나 안정성, 부작용, 효과의 불분명 또는 효능 등 여러 가지 단점들이 존재한다.
- <6> 최근에는 종래의 미백 물질들 외에 천연물, 특히 식물 중에서 미백 활성 성분을 찾기 위한 연구가 활발하며, 그 중 상백피(일본공개특허 소 55-44375호, 소 64-26507호, 소 64-83009호, 평 1-25687호, 평 5-139950호 및 대한민국 공개특허 제92-002109호, 제97-021273호), 감초(일본공개특허 소 60-214721호, 소 60-214728호, 소 63-23809호, 소 64-63506호, 평 1-149706호 및 대한민국 공개특허 제92-002109호, 제97-025601호), 작약(일본공개특허 소 61-246109호 및 대한민국 공개특허 제92-002111호), 계피(일본공개특허 소 63-30403호, 평 5-139954호), 고삼(일본공개특허 소 64-26507호 및 대한민국 공개특허 제92-002110호), 갈근(일본공개특허 소 60-214727호, 소 64-16709호), 당귀(일본공개특허 소 56-92211호, 평 4-26610호), 목단피(일본공개특허 소 60-214721호, 소 61-50915호, 소 61-246109호), 반하(일본공개특허 평 2-207028호, 대한민국 공개특허 제96-033442호), 알로에(일본공개특허 소52-44375호, 평 2-207030호, 평 5-139950호)등 다수의 식물 추출물 및 생약재 추출물 등이 티로시나제에 작용하여 멜라닌 생성을 억제한다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 이들 역시 안전성, 변색 가능성 등의 측면에서 화장품 또는 의약품에 유효 농도 이상으로 사용하는 데는 많은 문제점이 있고 활성 성분이 분명치가 않으며, 아직 뛰어난 효과를 나타내지도 못하고 있는 실정이다.
- <7> 이에, 본 발명자들은 에리게론 브래비스카프스 추출물이 미백효과가 있는 것을 확인한 특허(특허등록 10-0602684)를 근거로, 상기 에리게론 브래비스카프스 추출물에 대한 유효 성분을 연구하던 중 미백 활성성분을 분리정제 및 구조동정을 하고 효과를 확인한 결과, 상기 추출물의 핵산 분획물 및 상기 분획물에서 분리한 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르가 멜라닌생성을 억제함을 규명함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <8> 본 발명의 목적은 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 활성 분획물 및 상기 분획물에서 분리한 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물, 피부 외용제, 화장품 조성물 및 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- <9> 상기의 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.
- <10> 또한, 본 발명은 상기 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 피부 외용제를 제공한다.
- <11> 또한, 본 발명은 상기 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공한다.
- <12> 또한, 본 발명은 상기 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 건강식품을 제공한다.
- <13> 또한, 본 발명은 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.
- <14> 또한, 본 발명은 상기 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 피부 외용제를 제공한다.
- <15> 또한, 본 발명은 상기 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공한다.
- <16> 아울러, 본 발명은 상기 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 건강식품을 제공한다.

효 과

- <17> 본 발명의 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 활성 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르 화합물은 멜라닌 생성 세포에서 멜라닌 생성을 억제하고 세포독성이 없으므로 피부 미백용 조성물, 피부 외용제, 화장품 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 사용할 수 있다.

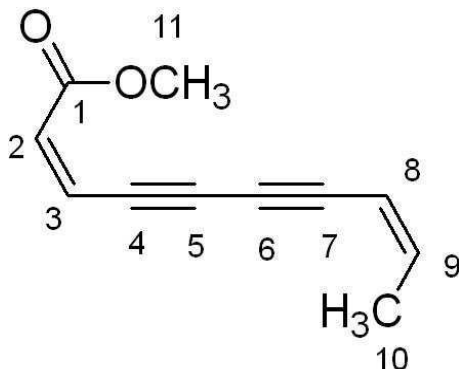
발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <18> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <19> 본 발명은 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 유기용매 분획물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.
- <20> 상기 유기용매 분획물은 핵산 분획물인 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- <21> 또한, 본 발명은 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(matricaria acid methyl ester)를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.
- <22> 상기 유기용매 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 하기와 같은 방법에 의해 제조된다:
- <23> 1) 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*)를 물, 알코올 또는 이들의 혼합물로 추출하는 단계;
- <24> 2) 단계 1)의 추출물에 추가로 유기용매를 가하여 유기용매 분획물을 제조하는 단계; 및
- <25> 3) 단계 2)의 분획물을 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 활성 화합물을 수득하는 단계,
- <26> 상기 제조방법에 있어서, 단계 1)의 에리게론 브레비스카프스는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한없이 사용할 수 있으며, 전초를 사용하는 것이 바람직하다.
- <27> 상기 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 알코올로는 C₁ 내지 C₄ 저급 알코올을 이용하는 것이 바람직하며, 저급 알코올로는 메탄올을 이용하는 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되

지 않는다.

- <28> 상기 메탄올은 건조된 에리게론 브레비스카프스 분량의 5 내지 15배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하며, 5배 내지 7배 첨가하여 추출하는 것이 더욱 바람직하다. 추출온도는 30 내지 70℃인 것이 바람직하며, 40 내지 50℃인 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 또한, 추출시간은 5 ~ 15 시간인 것이 바람직하며, 10 시간이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 아울러, 추출 회수는 1 내지 5회인 것이 바람직하며, 3회 반복 추출하는 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- <29> 상기 제조방법에 있어서, 단계 2)의 유기용매는 헥산을 이용하는 것이 바람직하며, 상기 에리게론 브레비스카프스 추출물 분량의 1 내지 3배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하고, 1배 첨가하여 추출하는 것이 더욱 바람직하나 이에 한정되지 않는다.
- <30> 본 발명자들은 에리게론 브레비스카프스 전초를 잘게 분쇄한 후 약 4배 분량의 메탄올을 넣고 40℃ 수욕조에서 10시간 동안 온탕하였다. 상기 추출액을 실온으로 냉각시키고 거름종이로 여과하여 여과액을 수득하였다. 이후 상기 여과액을 감압 및 농축하여 추출물을 제조하였다. 제조한 에리게론 브레비스카프스 추출물에 물을 가하여 용해시킨 후 동일 부피의 헥산을 가하고 분배하여 헥산층을 얻었다.
- <31> 상기 제조방법에 있어서, 단계 3)의 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔(silicagel), 세파텍스, RP-18, 폴리아미드, 도요펄(Toyopearl) 및 XAD 수지로 이루어진 그룹으로부터 선택된 충전제를 이용한 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 활성 화합물을 분리할 수 있다. 컬럼 크로마토그래피는 필요에 따라 적절한 충전제를 선택하여 수차례 실시할 수 있으며, 용매로 헥산-클로로포름을 이용할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- <32> 본 발명자들은 상기 헥산 분획물을 실리카겔 컬럼에 흡착시키고 헥산과 클로로포름을 단계 농도구배(100% : 0%에서 0% : 100%으로) 용매 시스템을 적용하여 농도구배가 55% : 45%에서 활성 화합물을 분리할 수 있었다. 상기 화합물을 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR)을 이용하여 구조를 분석한 결과, 하기 화학식 1로 표시되는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르임을 확인하였다.

화학식 1



- <33>
- <34> 본 발명의 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 추출물의 유기용매 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 멜라닌 생성을 저해하는 것을 특징한다.
- <35> 본 발명자들은 미백효과 측정을 위하여 멜라닌세포(melanocyte)인 멜란-A(Melan-A) 세포를 배양한 후 본 발명의 헥산 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 처리하여 생성된 멜라닌 양의 변화를 흡광도 측정을 이용하여 조사하였다. 그 결과, 헥산 분획물은 음성대조군인 무처리군에 비해 낮은 농도에서 멜라닌 생성억제 효과를 보였고(표 1 및 도 5 참조), (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 양성대조군인 멜라닌 생성억제물질로 알려진 페닐티오요소(Phenylthiourea, PTU) 및 음성대조군인 무처리군에 비해 낮은 농도에서 멜라닌 생성억제 효과를 보였다(표 1 및 도 4 참조). 따라서, 본 발명의 유기용매 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 멜라닌 생성을 억제하여 미백 효과를 나타낼 수 있음을 알 수 있다.
- <36> 본 발명자들은 본 발명의 유기용매 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르가 피부 미백용 조성물로 사용할 수 있는지 여부를 판단하기 위하여, 세포 독성 실험을 실시하였다. 웰 플레이트에 세포를 접종한 후 헥산 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 다양한 농도로 처리하여 배양 및 염색한 후, 흡광도 측정을 이용하여 조사하였다. 그 결과, 헥산 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 낮은 농도에서는 높은 생존율을 나타내어 독성이 거의 없음을 나타내었다(표 2, 도 4 및 도 5참조). 따라서, 본 발명의 유기

용매 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 낮은 농도에서 독성이 거의 없으면서 높은 멜라닌 생성억제작용을 나타냄을 알 수 있다.

- <37> 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 조성물로 사용하는 경우 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- <38> 상기 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 임상 투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.
- <39> 즉, 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 임상 투여시 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며, 주성분인 상기 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 유효량에 1종 또는 2종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 통상적인 담체 또는 1종 또는 2종 이상의 첨가제를 선택하여 통상적인 약제학적 제형의 조성물로 제조할 수 있다. 본 발명에 있어서, 담체 및 첨가제는 약제학적으로 허용 가능한 것은 모두 사용이 가능하며, 구체적으로는 희석제로는 유당(lactose monohydrate), 옥수수 전분(cornstarch), 콩기름(soybean oil), 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose) 또는 만니톨(D-mannitol)이 좋고, 활택제로는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate) 또는 탈크(talc)가 바람직하며, 결합제로는 폴리비닐피롤리돈(PVP: polyvinylpyrrolidone) 또는 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC: hydroxypropylcellulose) 중에서 선택함이 바람직하다. 또한, 봉쇄제로는 카르복시메틸셀룰로오스칼슘(Ca-CMC: carboxymethylcellulose calcium), 전분글리콜산나트륨(sodium starch glycolate), 폴라크릴린칼륨(polacrylin potassium) 또는 크로스포비돈(cross-linked polyvinylpyrrolidone) 중에서 선택함이 바람직하고, 감미제로는 백당, 과당, 소르비톨(sorbitol) 또는 아스파탐(aspartame) 중에서 선택되고, 안정제로는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(Ma-CMC: carboxymethylcellulose sodium), 베타-싸이클로덱스트린(beta-cyclodextrin), 백납(white bee's wax) 또는 산탄검(xanthan gum) 중에서 선택되며, 방부제로는 파라옥시안식향산메틸(methyl p-hydroxy benzoate, methylparaben), 파라옥시안식향산프로필(propyl p-hydroxy benzoate, propylparaben), 또는 소르빈산칼륨(potassium sorbate) 중에서 선택하는 것이 바람직하다. 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바 없으며, 음료, 파우더, 캡셀, 연질캡셀, 정제, 껌, 점착 타입 액제 조성물로 사용될 수 있으며, 로션, 연고, 젤, 크림, 패치 또는 분무제와 같은 경피 투여형 제형으로 사용할 수 있고, 탕제, 환제, 정제, 산제, 과립제 등의 제제로 사용할 수 있다.
- <40> 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 바람직하기로는 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다. 본 발명의 조성물의 유효용량은 0.00001 내지 10 중량 %인 것이 바람직하나 0.0001 내지 1 중량 %인 것이 더욱 바람직하지만, 미백 효과가 있고 독성이 나타나지 않는 범위에서 사용 용도에 따라서 상기 범위 이상 또는 이하로도 사용될 수 있다.
- <41> 또한, 본 발명은 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 피부 외용제를 제공한다.
- <42> 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소나 또는 피부용 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- <43> 또한, 본 발명은 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공한다.
- <44> 본 발명의 피부 미백용 화장품 조성물에서 상기 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 총 중량에 대하여 0.005 내지 80 중량부 함유되는 것이 바람직하나, 미백 효과가 있고 독성이 나타나지 않는 범위에서 사용 용도에 따라 상기 범위 이상 또는 이하로도 사용될 수 있다.
- <45> 본 발명의 피부 미백용 화장품 조성물은 상기 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- <46> 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물은 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형의 형태로 제조될 수 있다. 유화 제형의 화장품으로는 영

양화장수, 크림, 에센스 등이 있으며, 가용화 제형의 화장품으로는 유연화장수가 있다. 이외에도 피부 과학적으로 허용 가능한 매질 또는 기제를 함유함으로써 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 국소적용 또는 전신 적용할 수 있는 보조제 형태로 제조될 수 있다.

- <47> 적합한 화장품의 제형으로는 예를 들면, 용액, 젤, 고체 또는 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포좀), 비이온형의 소낭 분산제의 형태, 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱(conceal stick)의 형태로 제공될 수 있다. 또한 폼(foam)의 형태 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 제조될 수 있다.
- <48> 또한, 본 발명의 피부 미백용 화장료 조성물은 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르에 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 항산화제, 형탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온 봉쇄제, 킬레이트 화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기의 성분들은 피부과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- <49> 본 발명의 피부 미백용 화장료 조성물에 있어서, 화장품 제조에 허용되는 담체로는 제형에 따라 다를 수 있다. 상기 제형으로는 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 비누, 샴푸, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 리퀴드 파운데이션, 크림 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화 될 수 있으며, 보다 상세하게는 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 헤어 에센스가 있다.
- <50> 상기 화장료 조성물의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤의 경우 담체 성분으로는 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 바람직하다.
- <51> 상기 화장료 조성물의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우 담체 성분으로는 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용될 수 있으며, 이의 예로서는 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤젠 알코올, 벤젠 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르 등이 바람직하다.
- <52> 상기 화장료 조성물의 제형이 현탁액의 경우 담체 성분으로는 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 바람직하다.
- <53> 상기 화장료 조성물의 제형이 계면 활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로는 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 바람직하다.
- <54> 아울러, 본 발명은 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 유효성분으로 함유하는 피부 미백용 건강식품을 제공한다.
- <55> 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 식품첨가물로 사용하는 경우, 상기 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- <56> 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

<57> 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

<58> 상기 외에 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 다양한 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 유기용매 분획물 또는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

실시예

<59> 이하, 본 발명을 실시예, 실험예 및 제제예에 의하여 상세히 설명한다.

<60> 단, 하기 실시예, 실험예 및 제제예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실시예, 실험예 및 제제예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<실시예 1> 헥산 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 제조

<62> 중국의 고산지방에서 채취한 에리게론 브레비스카프스(*Erigeron breviscapus*) 전초 70 g을 잘게 분쇄한 후 메탄올 400 ml를 넣고 40 °C 수욕조에서 10시간 동안 온탕하였다. 상기 얻어진 추출액을 실온으로 냉각시키고 거름종이로 여과하여 여과액을 수득하였다. 이후 여과액을 감압 및 농축하여 추출물 14 g을 제조하였다. 이렇게 얻은 에리게론 브레비스카프스 추출물에 물 400 ml를 가하여 용해시킨 후 동일 부피의 헥산을 가하고 분배하여 헥산층을 얻었다. 증발시켜 얻은 1 g의 헥산 분획물을 실리카겔 증진 컬럼을 이용하여 크로마토그래피를 실시하였다. 용매는 헥산과 클로로포름의 혼합액을 사용하였으며 단계 농도구배(100 : 0 %에서 0 : 100 %으로) 용매 시스템을 적용하여 헥산 : 클로로포름 농도구배가 55 : 45 %에서 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르 117.5 mg을 수득하였다.

<실시예 2> 구조분석

<64> 상기 <실시예 1>에서 얻은 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 구조를 규명하기 위하여 기기분석을 실시하였다. ¹H 및 ¹³C-NMR은 VARIAN UNITYINOVA400(베리안 테크놀로지)을 사용하였고 샘플은 Dimethyl-d6 sulfoxide 99.9 atom % D에 녹였다. GC-MS는 Varian 1200L Single Quadrupole GC/MS System with 3800GC(베리안 테크놀로지)를 사용하였다. 그 결과는 하기와 같다(도 1, 도 2 및 도 3).

<65> ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 6.56(1H, d, J = 11.6, H-3), 6.40(1H, d, J = 11.6, H-2), 6.36(1H, dq, J = 10.8, 6.8, H-9), 5.78(1H, dq, J = 10.8, 1.2, H-8), 3.68(3H, s, H-11), 1.88(3H, dd, J = 6.8, 1.2, H-10);

<66> ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz): δ 163.9(C-1), 145.1(C-9), 131.6(C-3), 122.1(C-2), 108.4(C-8), 84.2(C-5), 83.4(C-7), 78.7(C-6), 77.3(C-4), 51.5(C-11), 16.6(C-10);

<67> HMBC correlations(H→C#) H-2→C-1; H-3→C-4, C-5; H-10→C-7, C-8, C-9; H-11→C-1; 및

<68> EIMS: m/z 174(M⁺; rel int 40), 159(M-CH₃, 35), 143(M-OCH₃, 20), 115(M-CH₃CO₂, 35), 103(100).

<실험예 1> 미백 효과 측정

<1-1> 멜란-A(Melan-A) 멜라노사이트 세포 배양

<71> 멜란-A(Melan-A) 세포는 태평양화장품회사에서 분양받아 사용하였다. 멜란-A(Melan-A) 멜라노사이트 세포는 멜라닌을 생산하는 세포주로서 일반적으로 미백 물질 효능검증에 사용된다. 상기 세포를 배양하기 위한 배지는

10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 200nM TPA를 포함하는 RPMI1640 배지를 제조, 멸균하여 무균상태로 만들었다. 세포 배양은 37℃, 10% CO₂의 인큐베이터에서 배양하였다. 멜란-A(Melan-A) 세포를 배양하여 100 mm 패트리 디쉬가 90% 정도 찼을 때 계대 하였다.

<1-2> 흡광도 측정을 통한 멜라닌 저해 측정

미백 효과 측정을 위하여 멜란-A(Melan-A) 세포에 핵산 분획물, (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르 및 페닐티오요소(Phenylthiourea)를 각각 처리하여 생성된 멜라닌 양의 변화를 측정하였다. 6-웰 플레이트(well plate)에 세포를 접종(seeding)하고 6 uM/ml의 핵산 분획물, 4.5 uM 및 9 uM의 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르, 및 50 uM의 페닐티오요소(Phenylthiourea)를 처리하여 사흘간 배양한 후, 트립신-EDTA를 이용하여 세포를 회수하였다. 회수한 세포에 10% DMSO(Dimethylsulfoxide)를 포함하는 1 N NaOH를 가해 80℃에서 1 시간 반응시켜 멜라닌이 충분히 녹아나오도록 한 후, ELISA 리더기(reader)(모델: VERSAmax, 회사: Molecular device 미국)를 이용하여 파장 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 멜라닌 생성도는 하기 <수학식 1>을 이용하여 계산하였다(표 1, 도 4 및 도 5).

수학식 1

멜라닌 생성도(%) = 처리구 흡광도/무처리구 흡광도 × 100

표 1

시료명	멜라닌 생성도(%)
무처리구	100
페닐티오요소(phenylthiourea)(50 uM)	36.19
핵산 분획물(6 ug/ml)	61.5
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(4.5 uM)	36.37
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(9 uM)	26.92

그 결과, 표 1에서 나타난 바와 같이, 멜라닌 생성억제물질로 알려진 페닐티오요소(phenylthiourea)의 경우, 무처리구와 비교했을 때, 50 uM의 농도에서 멜라닌의 생성도는 36.19 %이었으며, 핵산 분획물은 6 ug/ml에서 61.50%, (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르는 4.5 uM에서 36.37% 및 9 uM에서 26.92%를 나타내므로 훨씬 낮은 농도에서 멜라닌 생성억제 효과를 보이며, 농도의존적으로 멜라닌 생성억제 효과가 증가함을 확인하였다.

<실험예 2> 독성 시험

핵산 분획물 및 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 미백 화장품 조성물로 사용할 수 있는지 여부를 판단하기 위하여, 세포독성 실험을 실시하였다. 96 웰 플레이트에 멜란-A(Melan-A) 세포를 접종하고 핵산 분획물을 6 uM/ml, (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 각각 4.5 uM 및 9 uM을 처리하여 3일 동안 37 °C, 10 % CO₂의 인큐베이터에서 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium, bromide) 용액 100 μl을 첨가하여 37 °C에서 4시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 용액을 제거하고 DMSO 100 μl를 첨가하여 염색된 세포를 녹인 후 ELISA 리더기(reader)를 이용하여 파장 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존율은 하기 수학식 2를 이용하여 계산하였다(표 2, 도 4 및 도 5).

수학식 2

세포생존율(%) =(처리구 흡광도/무처리구 흡광도) × 100

표 2

시료명	세포생존도(%)
무처리구	100
페닐티오요소(phenylthiourea)(50 uM)	100.19
핵산 분획물(6 ug/ml)	100.6
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(4.5 uM)	106.66
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르(9 uM)	99.44

- <81> 그 결과, 표 2에서 나타낸 바와 같이, 무처리구와 비교하였을 때, 헥산 분획물을 6 ug/ml 처리한 경우, 100.6%의 생존율을 나타내고, (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르를 처리한 경우, 4.5 uM에서 106.66 % 및 9 uM에서 99.44 %의 생존율을 나타냄으로써 독성이 없으면서 높은 펠라닌 생성억제작용을 나타냄을 알 수 있었다.
- <82> 하기에 본 발명의 분획물 또는 화합물을 위한 제제예를 예시한다.
- <83> **<제제예 1> 산제의 제조**
- | | | |
|------|------------|--------|
| <84> | 화학식 1의 화합물 | 20 mg |
| <85> | 유당 | 100 mg |
| <86> | 탈크 | 10 mg |
- <87> 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.
- <88> **<제제예 2> 정제의 제조**
- | | | |
|------|------------|--------|
| <89> | 화학식 1의 화합물 | 10 mg |
| <90> | 옥수수전분 | 100 mg |
| <91> | 유당 | 100 mg |
| <92> | 스테아린산 마그네슘 | 2 mg |
- <93> 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.
- <94> **<제제예 3> 캡슐제의 제조**
- | | | |
|------|-------------|---------|
| <95> | 화학식 1의 화합물 | 10 mg |
| <96> | 결정성 셀룰로오스 | 3 mg |
| <97> | 락토오스 | 14.8 mg |
| <98> | 마그네슘 스테아레이트 | 0.2 mg |
- <99> 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.
- <100> **<제제예 4> 주사제의 제조**
- | | | |
|-------|--|---------|
| <101> | 화학식 1의 화합물 | 10 mg |
| <102> | 만니톨 | 180 mg |
| <103> | 주사용 멸균 증류수 | 2974 mg |
| <104> | Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O | 26 mg |
- <105> 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.
- <106> **<제제예 5> 액제의 제조**
- | | | |
|-------|------------|-------|
| <107> | 화학식 1의 화합물 | 20 mg |
| <108> | 이성화당 | 10 g |
| <109> | 만니톨 | 5 g |
| <110> | 정제수 | 적량 |
- <111> 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시켜 액제를 제조한다.
- <112> **<제제예 6> 건강 식품의 제조**

<113>	화학식 1의 화합물	1000 mg
<114>	비타민 혼합물	적량
<115>	비타민 A 아세테이트	70 μ g
<116>	비타민 E	1.0 mg
<117>	비타민 B1	0.13 mg
<118>	비타민 B2	0.15 mg
<119>	비타민 B6	0.5 mg
<120>	비타민 B12	0.2 μ g
<121>	비타민 C	10 mg
<122>	비오틴	10 μ g
<123>	니코틴산아미드	1.7 mg
<124>	엽산	50 μ g
<125>	판토텐산 칼슘	0.5 mg
<126>	무기질 혼합물	적량
<127>	황산제1철	1.75 mg
<128>	산화아연	0.82 mg
<129>	탄산마그네슘	25.3 mg
<130>	제1인산칼륨	15 mg
<131>	제2인산칼슘	55 mg
<132>	구연산칼륨	90 mg
<133>	탄산칼슘	100 mg
<134>	염화마그네슘	24.8 mg
<135>	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	
<136>	<제제예 7> 건강 음료의 제조	
<137>	화학식 1의 화합물	1000 mg
<138>	구연산	1000 mg
<139>	올리고당	100 g
<140>	매실농축액	2 g
<141>	타우린	1 g
<142>	정제수	전체 900 ml
<143>	통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.	
<144>	상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.	

<145> <제제예 8> 미백 화장료의 제조

<146> <8-1> 유연 화장수의 제조

<147> 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 함유하는 유연 화장수는 하기 표 3과 같이 제조하였다.

표 3

<148>

원료	함량(중량부)
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르	0.0005
1,3-부틸렌글리콜	1.00
디소듐이디티에이	0.05
알란토인	0.10
디포타슘글리시리제이트	0.05
시트릭애씨드	0.01
소듐시트레이트	0.02
글리세레스-26	1.00
알부틴	2.00
하이드로제네이티드캐스터오일	1.00
에탄올	30.00
보존제	미량
착색제	미량
착향제	미량
정제수	잔량

<149> <8-2> 영양 크림의 제조

<150> 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 함유하는 영양크림은 하기 표 4의 조성과 같이 제조하였다.

표 4

<151>

원료	함량(중량부)
(2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르	0.0005
1,3-부틸렌 글리콜	7.0
글리세린	1.0
D-판테놀	0.1
식물 추출물	3.2
마그네슘알루미늄실리케이트	0.3
PEG-40 스테아레이트	1.2
스테아릭애씨드	2.0
폴리소르베이트 60	1.5
친유형글리세릴스테아레이트	2.0
소르비탄세스퀴올리에이트	1.5
세테아릴알코올	3.0
미네랄오일	4.0
스쿠알란	3.8
카르틸릭/카프릭트리글리세라이드	2.8
식물성 오일	1.8
디메치콘	0.4
디포타슘글리시리제이트	미량
알란토인	미량
소듐 히아루로네이트	미량
토코페릴아세테이트	적량
트리에탄올아민	적량

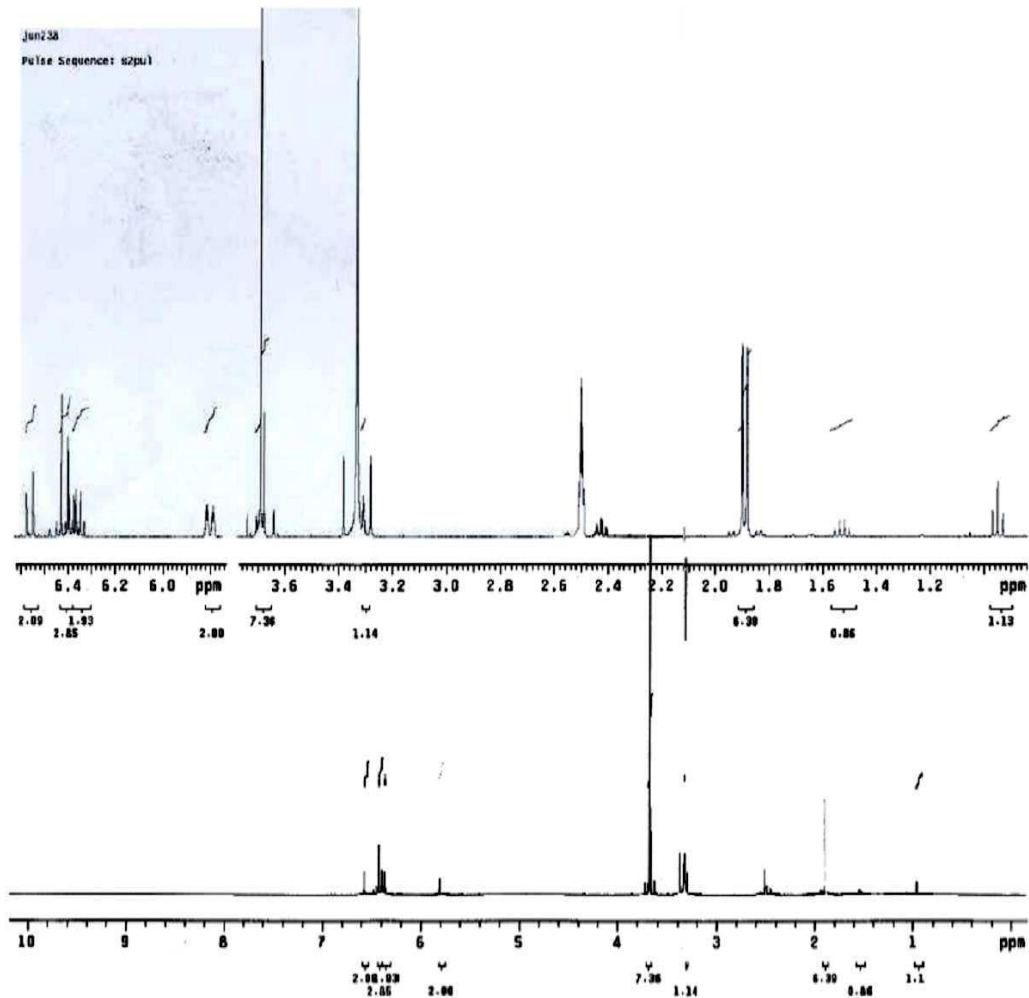
보존제	적량
착향제	적량
정제수	잔량

도면의 간단한 설명

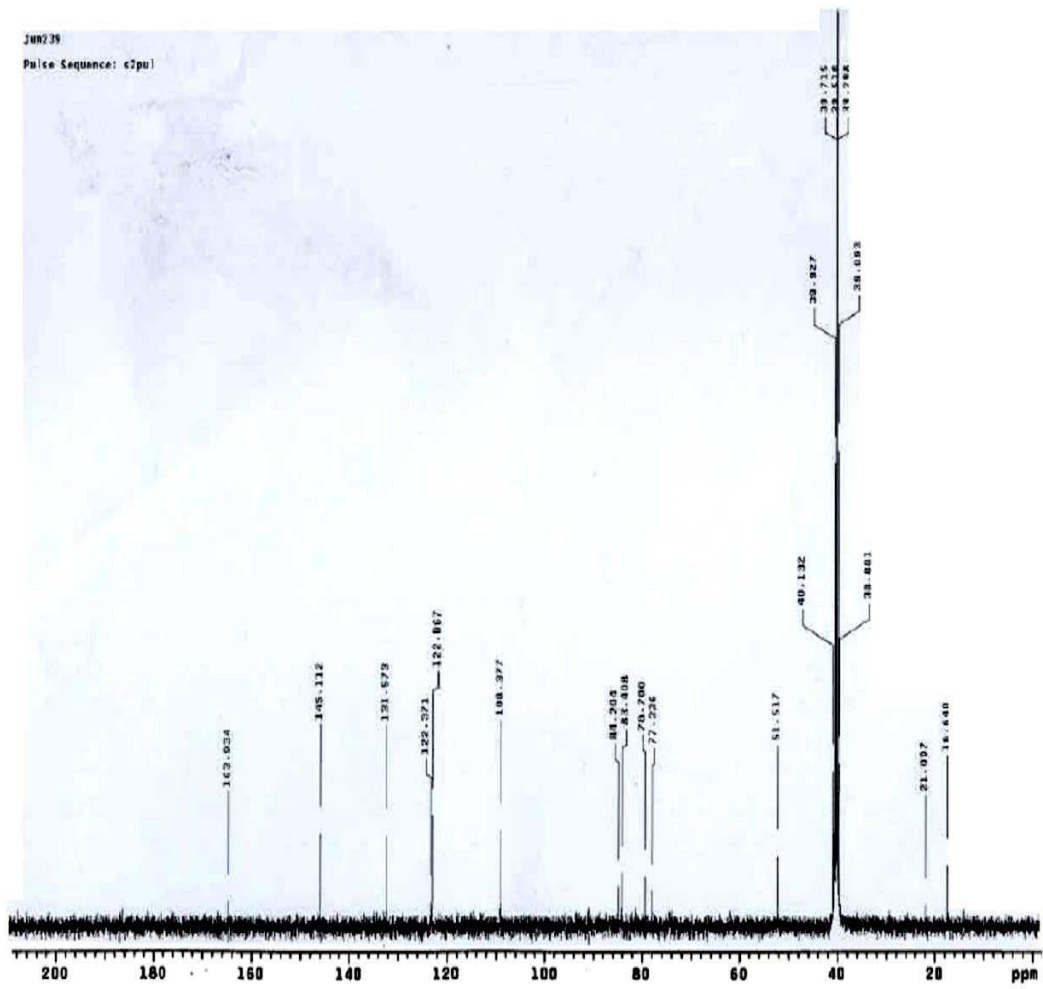
- <152> 도 1은 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 ^1H -NMR 스펙트럼을 나타내는 그림이고,
 <153> 도 2는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 나타내는 그림이고,
 <154> 도 3은 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 MS 스펙트럼을 나타내는 그림이고,
 <155> 도 4는 (2Z,8Z)-매트리카리아산 메틸 에스테르의 멜라닌생성도 및 세포생존율을 나타내는 그래프이고,
 <156> 도 5는 헥산 분획물의 멜라닌생성도 및 세포생존율을 나타내는 그래프이다.

도면

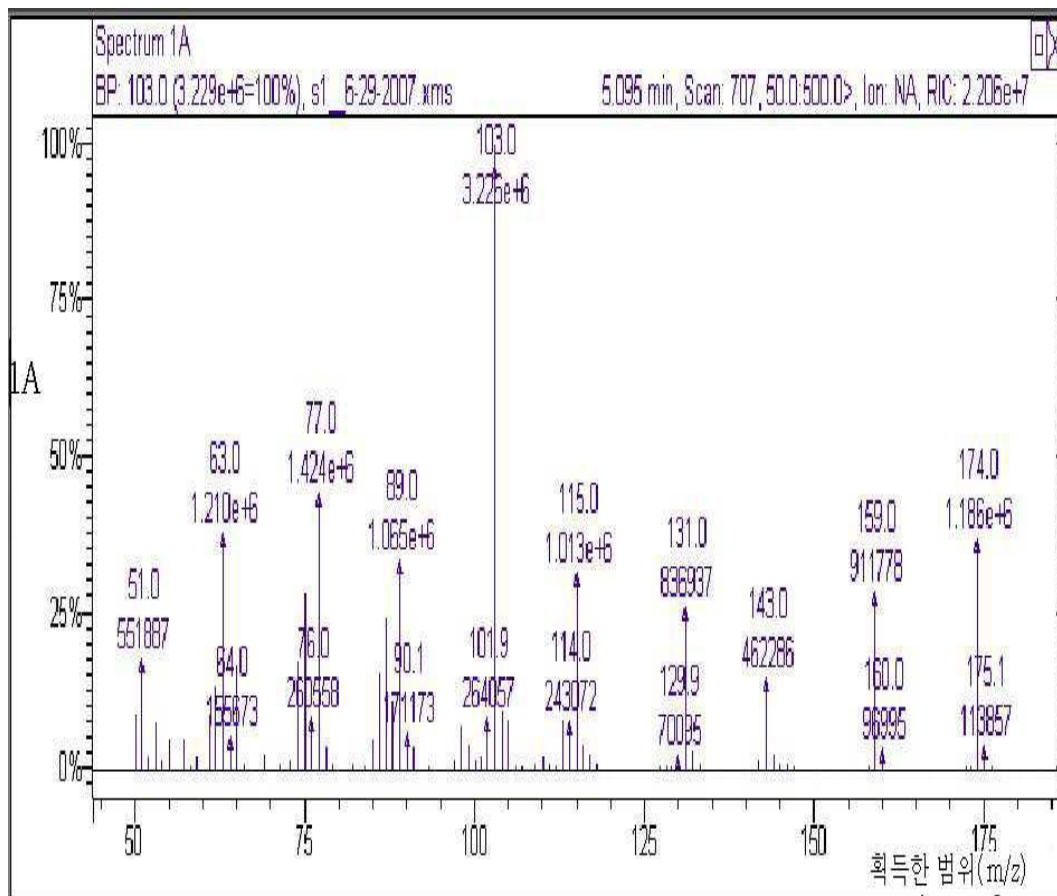
도면1



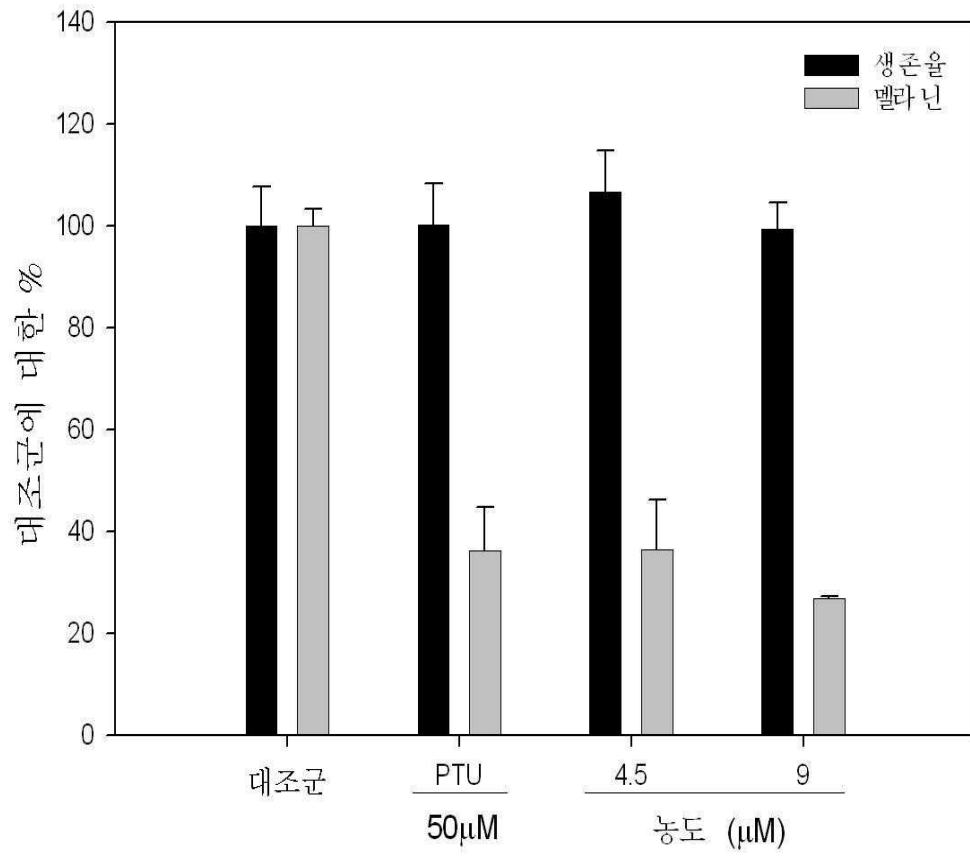
도면2



도면3



도면4



도면5

