

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0055154

(43) 공개일자 2022년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/60 (2006.01) *A23L 33/125* (2016.01)*A61K 31/7048* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)*A61Q 19/02* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/602 (2013.01)*A23L 33/125* (2020.05)

(21) 출원번호 10-2020-0139330

(22) 출원일자 2020년10월26일

심사청구일자 2020년10월26일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

남상집

경기도 광명시 하안로 320, 1012동 607호(하안동, 고충주공아파트)

임경민

경기도 화성시 메타폴리스로 6, 312동 801호(반송동, 동탄시범다은마을 삼성래미안)

(74) 대리인

유미특허법인

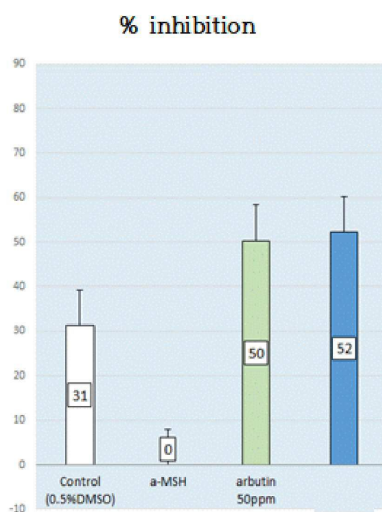
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 비세닌-2을 포함하는 조성물

(57) 요약

비세닌-2을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물, 멜라닌 생성 억제용 조성물, 및 과색소성 질환의 예방, 개선, 및/또는 치료용 조성물이 제공된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61Q 19/02 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/318 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465031385

과제번호 HP20C0061010020

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 피부과학응용소재선도기술개발(R&D)

연구과제명 한국형 ex vivo 피부 모델 개발과 3D 피부 조직 기반 통합 동물대체 효능평가기술

연구

기 여 율 1/1

과제수행기관명 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2020.04.01 ~ 2020.12.31

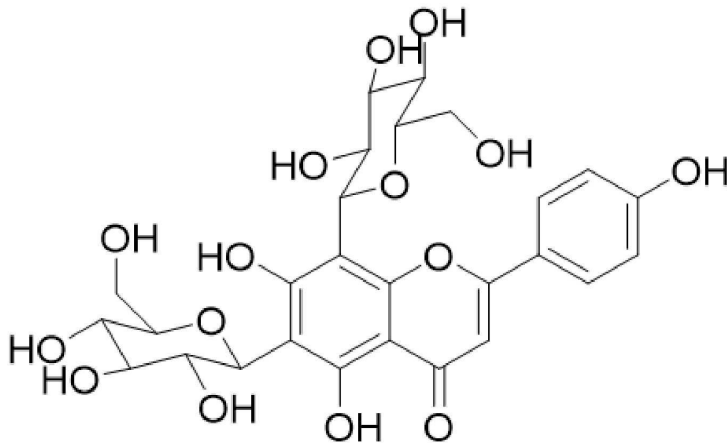
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는, 피부 미백용 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 멜라닌 생성 억제 효과를 가지는, 피부 미백용 조성물.

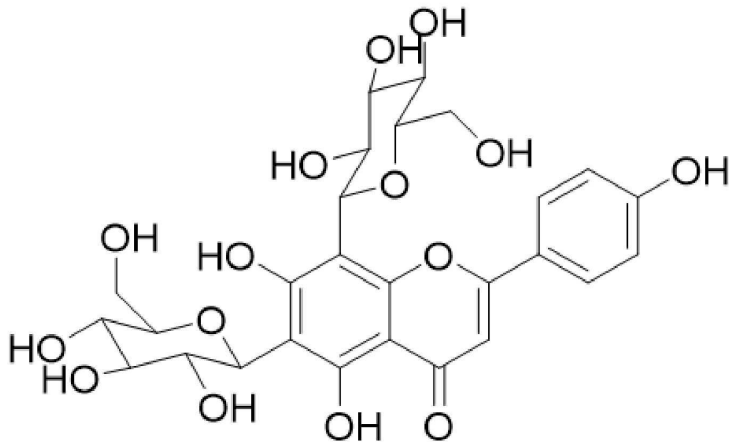
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 약학적 조성물, 화장품 조성물, 피부 외용제 조성물, 건강기능식품, 또는 의약품 조성물인 것인, 피부 미백용 조성물.

청구항 4

하기 화학식 1의 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는, 과색소성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



청구항 5

제4항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 멜라닌 생성 억제에 의하여 예방 또는 치료 가능한 질환인, 피부의 과색소성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

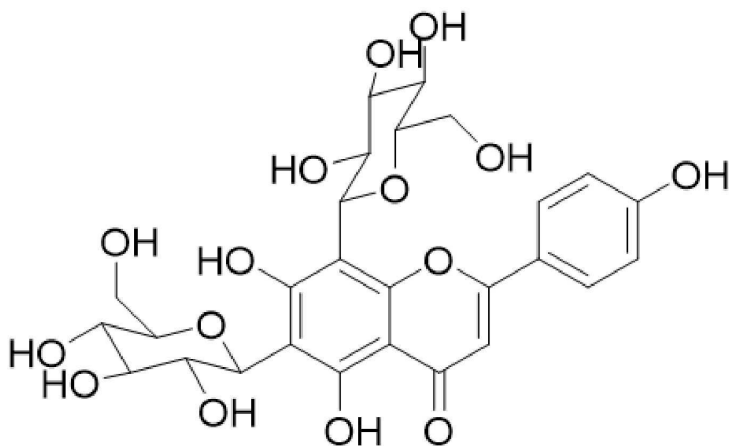
청구항 6

제4항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 주근깨, 기미, 자외선 노출 또는 염증 후 피부 색소 침착, 노인흑색점, 갈색반점, 또는 검버섯인, 과색소성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

하기 화학식 1의 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 유도체를 포함하는, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물:

[화학식 1]



청구항 8

제7항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 멜라닌 생성 억제에 의하여 예방 또는 치료 가능한 질환인, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

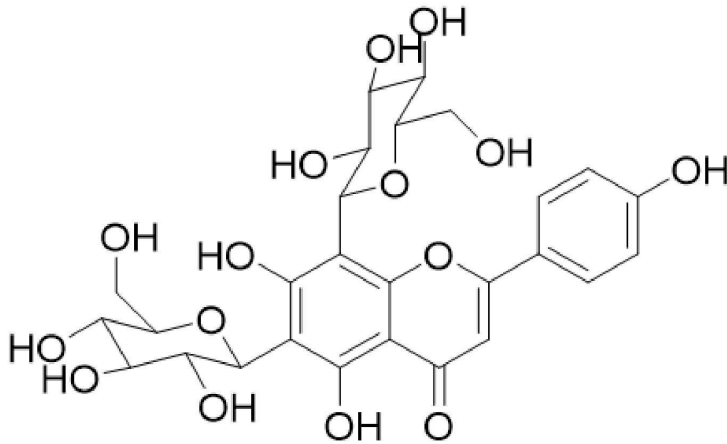
청구항 9

제7항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 주근깨, 기미, 자외선 노출 또는 염증 후 피부 색소 침착, 노인흑색점, 갈색반점, 또는 검버섯인, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

청구항 10

하기 화학식 1의 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 유도체를 포함하는, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



청구항 11

제10항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 멜라닌 생성 억제에 의하여 예방 또는 치료 가능한 질환인, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 과색소성 질환은 주근깨, 기미, 자외선 노출 또는 염증 후 피부 색소 침착, 노인흑색점, 갈색반점, 또는 검버섯인, 과색소성 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 비세닌-2을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물, 멜라닌 생성 억제용 조성물, 및 과색소성 질환의 예방, 개선, 및/또는 치료용 조성물이 제공된다.

배경 기술

[0003] 사람의 피부색을 결정하고 기미, 잡티들이 생성되는 현상에는 여러 요인들이 관여하는데, 멜라닌 색소를 만드는 멜라노사이트(melanocyte)의 활동성, 혈관의 분포, 피부의 두께, 카로티노이드, 빌리루빈 등 여러 인자들이 복합적으로 관여되어 있다. 이중에서도 가장 중요한 인자는 인체 내의 멜라노사이트에서 여러 효소들이 작용하여 생성되게 되는 멜라닌 색소다. 이 멜라닌 색소의 형성에는 유전적 요인, 호르몬 분비, 스트레스, 자외선 등과 같은 생리적 요인 및 환경적 요인 등이 영향을 미친다고 알려져 있다.

[0004] 사람의 피부색을 결정하는 멜라닌(melanin)은 멜라노사이트(melanocyte)에서 생성이 되는데 이 멜라노사이트에는 티로시나제 등의 효소가 존재하며, 이들이 함께 작용하여, 생체 내에 항상 존재하는 티로신(tyrosine)이

라는 아미노산을 기질로 중합화 산화반응을 함으로 흑갈색의 색소인 멜라닌을 형성하게 된다. 이렇게 형성된 멜라닌은 멜라노사이트의 수지상 돌기를 통하여 케라티노사이트(keratinocyte)라는 표피 세포로 이동한다. 여기서 멜라닌은 핵 주변에 모자와 같은 구조를 형성하여 자외선으로부터 유전자를 보호하고 자유 라디칼(free radical)을 제거하여 세포 내 단백질을 보호하는 등 중요한 역할을 하게 된다. 생체 내에는 멜라닌을 분해하는 효소가 없고 다만 케라티노사이트가 노화되어 제 기능을 다하고 표피에서 떨어져나갈 때 케라티노사이트와 함께 피부로부터 제거된다. 하지만 멜라닌이 필요 이상으로 과다하게 생성되면 기미나 주근깨, 점 등과 같은 과색소 침착증을 유발한다. 이에 따라 멜라닌의 과도한 생성을 막아 피부에서 색소 침착을 억제하기 위한 미백제에 대한 연구가 이루어졌으며, 코직산(kojic acid), 알부틴(arbutin) 등과 같은 티로시나제 활성을 저해하는 억제제들, 하이드로퀴논(hydroquinone), 비타민 A등을 비롯하여 대표적인 항산화제인 비타민 C 및 이들의 유도체 등이 보고되었다.

[0005] 그러나 상기와 같은 기존의 미백 물질들은 그 효능이 약하거나 세포 독성 등을 동반하는 경우가 많아 안전하고 미백 효능이 높은 물질을 발굴하고자 하는 노력이 계속되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 일 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 약학적 조성물, 화장품 조성물, 또는 식품 조성물일 수 있다.

[0008] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약학적 조성물은 피부에 적용하거나 경구 투여를 위한 것일 수 있다.

[0009] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0010] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0011] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 피부 미백을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 미백 방법을 제공한다.

[0012] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체의 약학적 유효량을 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.

[0013] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는, 멜라닌 생성 억제용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 약학적 조성물, 화장품 조성물, 또는 식품 조성물일 수 있다.

[0014] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체의 약학적 유효량을 멜라닌 생성 억제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 멜라닌 생성 억제 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

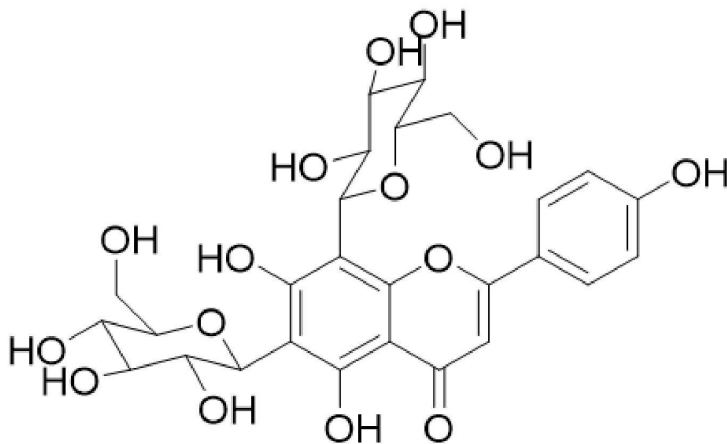
[0016] 본 발명자들은 종래보다 안정적인 우수한 화장품 조성물을 개발하고자 예의 노력한 결과, 비세닌-2이 멜라닌 합성을 효과적으로 저해할 수 있고 그에 따라 피부 미백에 도움을 주어 생리 및 환경적 요인으로 인한 피부색 변화를 예방하고 개선시킬 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0018] 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0020] 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에 있어서, 별도의 언급이 없는 한, 유효(활성)성분으로서, 비세닌-2 뿐 아니라, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체(예컨대, 광학 이성질체), 및/또는 유도체가 사용될 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[0021] 본 명세서에 있어서, '비세닌-2(vicenin-2)'는 다음의 화학식 1로 표시되는 구조를 갖는 화합물로서, 자연에서 발견된 사철쭉, 세발나물 등의 식물로부터 분리되거나, 상기 식물의 추출물에 포함된 형태이거나, 인공적으로 합성된 것일 수 있다. 상기 비세닌-2는 자연에서 분리 또는 인공적 합성 등의 제조 방법과 상관 없이 동등한 효과를 갖는 것은 당업자에게 자명하다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 예컨대, 상기 비세닌-2 화합물을 포함하는 식물 추출물은, 세발나물을 물, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지형 알코올, 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상으로 추출한 추출물, 보다 구체적으로, 세발나물을 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 클로로메탄, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 헥산, 및 에틸 아세테이트로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 추출용매(예컨대, 에탄올)로 추출한 용매 추출물, 또는 상기 용매 추출물을 물, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지형 알코올, 클로로포름, 클로로메탄, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 헥산, 및 에틸 아세테이트로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 분획용매(예컨대, 물, 에틸아세테이트, 및 클로로포름으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상)로 분획하여 얻어진 분획 추출물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] '비세닌-2'는 염, 특히 약학적 또는 미용학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 상기 염으로는 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다.

[0026] 본 명세서에서, '약제학적으로 허용가능한 염' 또는 '미용학적으로 허용가능한 염'은, 적용 대상에게 비교적 비독성이고 무해하면서 비세닌-2의 유효작용을 보유하고, 이 염에 기인한 부작용이 비세닌-2의 이로인 효능을 저하시키지 않는, 비세닌-2의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미할 수 있다. 일 예에서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염' 또는 '미용학적으로 허용가능한 염'은 약제학적 또는 미용학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염일 수 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.

[0027] 또한, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에서, 유효성분으로 비세닌-2로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물, 및 가능한 유도체와 이성질체, 예를 들어, 광학 이성질체 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이 제한 없이 사용될 수 있다. 상기 비세닌-2의 수화물, 용매화물, 유도체 및 이성질체는 당업계에 공지

된 방법을 사용하여 비세닌-2 화합물로부터 제조할 수 있다.

- [0028] 본 출원에서 제공되는 유효성분으로서의 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체는 멜라닌 생성 저해 효과 및/또는 이를 통한 피부 미백 효과를 갖는 것일 수 있다.
- [0029] 상기 "멜라닌 생성 억제"는 피부에서의 멜라닌 합성 억제 및/또는 생성된 멜라닌의 분해 촉진 등과 같이 피부에서 멜라닌의 함량을 낮추거나 및/또는 색소의 침착을 억제하는 모든 기전을 의미할 수 있다.
- [0030] 본 명세서에서, '피부 미백'은 피부에서의 색소침착을 예방, 개선, 완화, 및/또는 치료하는 모든 활성을 의미하는 것으로, 예컨대, 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티 등의 예방, 개선, 완화, 및/또는 치료를 의미할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 본 출원의 일 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.
- [0032] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 피부 미백을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 미백 방법을 제공한다.
- [0033] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는, 멜라닌 생성 억제용 조성물을 제공한다.
- [0034] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체의 약학적 유효량을 멜라닌 생성 억제를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 멜라닌 생성 억제 방법을 제공한다.
- [0035] 또한, 상기 비세닌-2, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물 용매화물, 이성질체(바람직하게, 광학 이성질체) 또는 유도체는 멜라닌 생성 저해 및/또는 피부 미백 효능을 나타내므로, 피부의 색소 침착 및 이와 관련된 질환, 예를 들어 주근깨, 기미, 자외선 노출 후 과다 색소 침착, 염증 후 과다 색소 침착, 노인흑색점, 갈색반점 또는 검버섯 등과 같은 질환을 예방, 개선, 완화, 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0036] 이에, 일 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약학적 조성물은 피부에 적용하거나 경구 투여하기 위한 것일 수 있다.
- [0037] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0038] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체를 유효성분으로 포함하는 과색소성 질환의 예방 및/또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0039] 다른 예는 비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체의 약학적 유효량을 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.
- [0040] 본 명세서에서, '치료'는 증상(예컨대, 피부의 색소침착 등)의 경감 또는 개선, 질병(예컨대, 과색소성 질환 등) 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태 또는 증상의 개선, 경감 또는 안정화, 부분적 또는 완전한 회복 또는 제거, 기타 다른 이로인 치료 결과 등을 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다. '예방'은 특정 질병을 갖지 않는 대상에게 작용하여 상기 특정 질병이 발병하지 않도록 하거나, 그 발병 시기를 늦추는 모든 기작 및/또는 효과를 포함하는 의미로 사용된다.
- [0041] 상기 과색소성 질환은 피부의 색소 침착, 및 이와 관련된 질환, 예를 들어 주근깨, 기미, 피부 색소 침착 (예, 자외선 노출 후 피부 (과다) 색소 침착, 염증 후 피부 (과다) 색소 침착 등), 노인흑색점, 갈색반점, 검버섯 등으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다. 상기 과색소성 질환은 멜라닌 생성 억제에 의하여 예방, 치료, 개선, 및/또는 완화가 가능한 질환일 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 제공되는 조성물은 약학적 조성물, 화장품 조성물, 식품 조성물, 피부 외용제 조성물, 또는 의약외품 조성물일 수 있다.
- [0043] 상기 조성물이 피부 적용을 위한 것인 경우 (예컨대, 약학적 조성물(경피), 화장품 조성물, 피부 외용제 조성물, 또는 의약외품 조성물의 경우), 상기 조성물은 용액, 연고, 외용연고, 크림, 에센스, 폼, 화장수, 영양

화장수, 유연수, 유연화장수, 팩, 유액, 메이크업베이스, 비누, 세정료, 입욕제, 선크림, 선오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제 함유 클린싱, 오일, 파운데이션, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패치 및 스프레이로 이루어진 군에서 선택되는 제형으로 제형화된 것일 수 있다.

[0044] 상기 조성물이 경구 투여를 위한 것인 경우 (예컨대, 약학적 조성물(경구) 또는 식품 조성물), 상기 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등으로 제형화된 것일 수 있다.

[0045] 본 명세서에서 제공되는 조성물에 포함되는 상기 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 용매화물, 이성질체(바람직하게, 광학 이성질체) 또는 유도체의 유효량은 제품화 형태, 투여 경로, 투여 방법, 및/또는 체내 또는 병변 부위에 머무르는 시간 등에 따라 달라질 것이다.

[0046] 본 명세서에서 제공되는 조성물은 비세닌-2, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 이성질체(바람직하게, 광학 이성질체) 또는 유도체를 조성물 총 중량 기준으로 0.0001 ~ 99.9 중량%, 0.0001 ~ 99 중량%, 0.0001 ~ 90 중량%, 0.0001 ~ 70 중량%, 0.0001 ~ 50 중량%, 0.0001 ~ 40 중량%, 0.0001 ~ 30 중량%, 0.0001 ~ 20 중량%, 0.0001 ~ 15 중량%, 0.0001 ~ 10 중량%, 0.0001 ~ 5 중량%, 0.001 ~ 99.9 중량%, 0.001 ~ 99 중량%, 0.001 ~ 90 중량%, 0.001 ~ 70 중량%, 0.001 ~ 50 중량%, 0.001 ~ 40 중량%, 0.001 ~ 30 중량%, 0.001 ~ 20 중량%, 0.001 ~ 15 중량%, 0.001 ~ 10 중량%, 0.001 ~ 5 중량%, 0.01 ~ 99.9 중량%, 0.01 ~ 99 중량%, 0.01 ~ 90 중량%, 0.01 ~ 70 중량%, 0.01 ~ 50 중량%, 0.01 ~ 40 중량%, 0.01 ~ 30 중량%, 0.01 ~ 20 중량%, 0.01 ~ 15 중량%, 0.01 ~ 10 중량%, 0.01 ~ 5 중량%, 0.001 ~ 99.9 중량%, 0.001 ~ 99 중량%, 0.001 ~ 90 중량%, 0.001 ~ 70 중량%, 0.1 ~ 50 중량%, 0.1 ~ 40 중량%, 0.1 ~ 30 중량%, 0.1 ~ 20 중량%, 0.1 ~ 15 중량%, 0.1 ~ 10 중량%, 0.1 ~ 5 중량%, 1 ~ 99.9 중량%, 1 ~ 99 중량%, 1 ~ 90 중량%, 1 ~ 70 중량%, 1 ~ 50 중량%, 1 ~ 40 중량%, 1 ~ 30 중량%, 1 ~ 20 중량%, 1 ~ 15 중량%, 1 ~ 10 중량%, 1 ~ 5 중량%, 3 ~ 99.9 중량%, 3 ~ 99 중량%, 3 ~ 90 중량%, 3 ~ 70 중량%, 3 ~ 50 중량%, 3 ~ 40 중량%, 3 ~ 30 중량%, 3 ~ 20 중량%, 3 ~ 15 중량%, 3 ~ 10 중량%, 3 ~ 5 중량%, 5 ~ 99.9 중량%, 5 ~ 99 중량%, 5 ~ 90 중량%, 5 ~ 70 중량%, 5 ~ 50 중량%, 5 ~ 40 중량%, 5 ~ 30 중량%, 5 ~ 20 중량%, 5 ~ 15 중량%, 또는 5 ~ 10 중량%의 양으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본 명세서에서 제공되는 조성물은 약학적 조성물일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 단독 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합된 형태로 사용될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 공지의 경구투여 또는 비경구투여를 위한 제형일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 상기 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 유도체 또는 이성질체 이외에 약학적으로 허용가능한 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 희석제, 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 등이 포함된다. 비수성 용제 및/또는 현탁 용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있다. 또한, 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 혼합하여 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 제공되는 유효성분(비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체), 이를 포함하는 약학적 조성물은 인간, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 염소, 토끼, 마우스, 래트 등을 포함하는 포유동물 또는 이로부터 분리된 세포, 조직, 또는 이의 배양물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 유효성분은 경구, 또는 비경구 투여(경피 투여, 또는 복강내, 직장, 정맥, 근육 또는 피하 주사)에 의해 투여될 수 있다. 이때, 비경구 경로는 경피 투여일 수 있으며, 그 중에서도 피부의 병변 부위(색소 침착 부위)에 도포하는 국소 도포일 수 있다.

[0049] 상기 약학적 조성물은 유효성분의 약학적 유효량으로 투여될 수 있다, 상기 약학적 유효량은 적용 대상의 건강 상태, 연령, 성별, 체중, 질환 또는 증상의 정도, 약물 제형 형태, 투여 경로, 투여 기간 등의 다양한 요건에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 일 예에서, 상기 약학적 조성물은, 유효성분 (비세닌-2 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 유도체) 중량 기준으로, 0.001 ~ 1000 mg/kg, 0.001 ~ 100 mg/kg, 0.01 ~ 1000 mg/kg, 0.01 ~ 100 mg/kg, 0.1 ~ 1000 mg/kg, 또는 0.1 ~ 100 mg/kg의 양으로 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0050] 예를 들어, 상기 약학적 조성물이 피부 적용을 위한 외용제인 경우, 1 일당 1.0 ~ 3.0 ml를 1회 내지 수회로 나누어 도포할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 적용 대상의 건강 상태, 연령, 성별, 체중, 질환 또는 증상의 정도, 약물 제형 형태, 투여 경로, 투여 기간 등에 따라 적절히 조절할 수 있다.
- [0051] 본 명세서에서 제공되는 조성물은 화장료 조성물일 수 있다. 상기 화장료 조성물은 상기 비세닌-2, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 유도체 또는 이성질체 이외에, 미용학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 미용학적으로 허용 가능한 담체 및 첨가제는, 예를 들어, 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제, 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제, 방향제, 계면활성제, 유화제, 충전제, 금속이온 봉쇄제, 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소나 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 화장료 조성물에 적용 가능한 공지된 모든 물질이 포함될 수 있다.
- [0052] 상기 화장료 조성물은 유연화장수, 영양화장수, 수렴화장수, 스킨, 로션, 에센스, 크림, 마사지 크림, 팩, 메이크업 베이스, 비비크림, 파운데이션, 파우더, 클렌징 폼, 클렌징 크림 및 클렌징 워터로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 제형으로 제형화될 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 공지된 모든 형태로 제형화될 수 있다.
- [0053] 상기 화장료 조성물이 페이스트, 크림 또는 겔 상태로 제형화되는 경우, 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트 검, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 상기 화장료 조성물이 용액 또는 유탁액 형태로 제형화되는 경우, 용매, 용해화제, 유탁화제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 상기 용매, 용해화제, 유탁화제로는 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜올, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 예시할 수 있다. 상기 화장료 조성물이 현탁액 형태로 제형화되는 경우, 물, 에탄올, 프로필렌글리콜 등의 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 등의 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가, 트라가칸트 검 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 상기 화장료 조성물이 클렌징 폼, 클렌징 크림 또는 클렌징 워터 등의 세정용도를 위한 것인 경우, 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메칠타우레이트, 사르코시네이트계 화합물, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세라이드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성유, 라놀린 유도체, 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0054] 본 명세서에서 제공되는 식품 조성물에서, 상기 식품은 건강기능식품일 수 있다. 건강기능식품은 일상 식사에서 결핍되기 쉬운 영양소나 인체에 유용한 기능을 가진 원료(이하, '기능성 원료')를 사용하여 제조한 식품으로, 건강을 유지하거나 소정의 질병 또는 증상을 예방 및/또는 개선(완화)하는데 도움을 주는 모든 식품을 의미하며, 최종 제품 형태에는 특별한 제한이 없다. 예컨대, 상기 건강기능식품은 통상의 식품, 식품 보조제, 음료, 식품 첨가제 등으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 건강기능식품은 고형, 반고형, 또는 액체(음료) 형태일 수 있으며, 구체적으로, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등으로 제형화된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 또는 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 또는 그의 염, 알긴산 또는 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 전체 건강 기능성 식품 100 중량부 당 0.001 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 이상, 본 명세서에 기재된 수치값은 달리 명시되어 있지 않은 한 균등범위까지 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

발명의 효과

- [0058] 본 명세서에서 제공되는 비세닌-2는 세포독성이 없어 피부에 안전할 뿐 아니라, 멜라닌 합성을 효과적으로 저해할 수 있고, 그에 따라 피부 미백 효과를 나타내어, 생리 및 환경적 요인으로 인한 피부색 변화를 예방 및/또는

치료 및/또는 개선할 수 있으며, 피부 미백 및/또는 과색소성 질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 개선을 위한 의약품, 화장품, 의약외품 등에 유용하게 이용될 수 있다

도면의 간단한 설명

도 1은 비세닌-2의 ^1H NMR 데이터를 나타낸 그래프이다.
 도 2a 및 2b는 비세닌-2의 LC/MS 데이터를 나타낸 그래프이다.
 도 3은 비세닌-2의 멜라닌 생성 저해도(%)를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: 비세닌-2의 확인

NMR 분광 분석을 수행하여 비세닌-2 화합물을 확인하였다 (도 1). 400 MHz에서 용매 MeOH-d₄ 사용시 비세닌-2의 ^1H NMR chemical shift는 다음과 같다.

δ 7.99 (2H, d, J= 8.65 Hz, H-2' and H-6'), 6.95 (2H, d, J= 8.65 Hz, H-3' and H-5'), 6.65 (1H, s, H-3), 5.13 (1H, d, J= 9.36 Hz, H-1'), 5.03 (1H, d, J= 8.45 Hz, H-1'), 3.38-4.32 (10H, m, H-2' -H6' and H-2' -H6').

이를 재확인하기 위하여 LC(Liquid chromatography) 분석을 수행하여, 그 결과를 도 2a 및 2b에 나타내었다. 도 2a 및 2b의 머무름 시간 6.4 분에서 비세닌-2 피크를 확인 할 수 있었다. 도 2a 및 2b에서 볼 수 있듯이 UV 스펙트럼과 mass 스펙트럼 데이터를 통하여 비세닌-2임을 확인할 수 있었다.

실시예 2: 비세닌-2의 멜라닌 생성 저해도 평가

분리된 화학식 1로 표시되는 비세닌-2의 멜라닌 생성 저해 활성을 이용하여 측정하였다.

구체적으로, B16F10 멜라노마 세포 (ATCC, USA)를 2×10^4 cells/well로 48 웰 플레이트에 600 μL 씩 분주한 후 에 인큐베이터에서 하룻밤 동안 배양하였으며, 배지로는 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)high glucose 배지(ATCC, USA)를 사용하였다. 멜라닌 생성 촉진 자극원인 Alpha-MSH (0.4 uM, Sigma-Aldrich, USA)를 0.5%(w/v) DMSO(Dimethyl sulfoxide)에 용해시키고, 비세닌-2를 25ppm 농도로 첨가 및 혼합하여 배지를 준비하였다. 상기 멜라노마 세포가 분주된 웰 내의 배지를 제거한 후에, 상기 준비된 배지를 웰 당 600 μL 씩 넣어 주었다. 72 시간 후 배지를 완전히 제거하고, 1N NaOH 를 웰 당 200 μL 씩 넣어준 후 60°C에서 1시간 동안 배양 하여 세포로부터 멜라닌을 용해시켰다. 용해된 멜라닌 시료 100 μL 를 96 웰 플레이트에 옮겨 담고 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) 405nm에서 흡광도를 측정하였다. 비교를 위하여, 0.5% DMSO만 사용한 대조군, 비세닌-2 25ppm을 대체하여 알부틴 50ppm을 사용한 양성 대조군, 및 멜라닌 생성 촉진 자극만 주어진 음성 대조군 (alpha-MSH만 처리)을 각각 준비하여 동일한 시험을 수행하였다.

멜라닌 생성 저해도는 상기 측정된 흡광도를 이용하여 다음 수학적 식 1과 같이 산출하였다:

[수학적 식 1]

멜라닌생성 저해도(%) = $[1 - (\text{ODS} - \text{ODc}) / (\text{ODm} - \text{ODc})] \times 100$

ODS: 시험물질(비세닌-2 또는 알부틴)과 alpha-MSH를 처리한 시료의 흡광도

ODm: alpha-MSH 만 처리한 시료의 흡광도

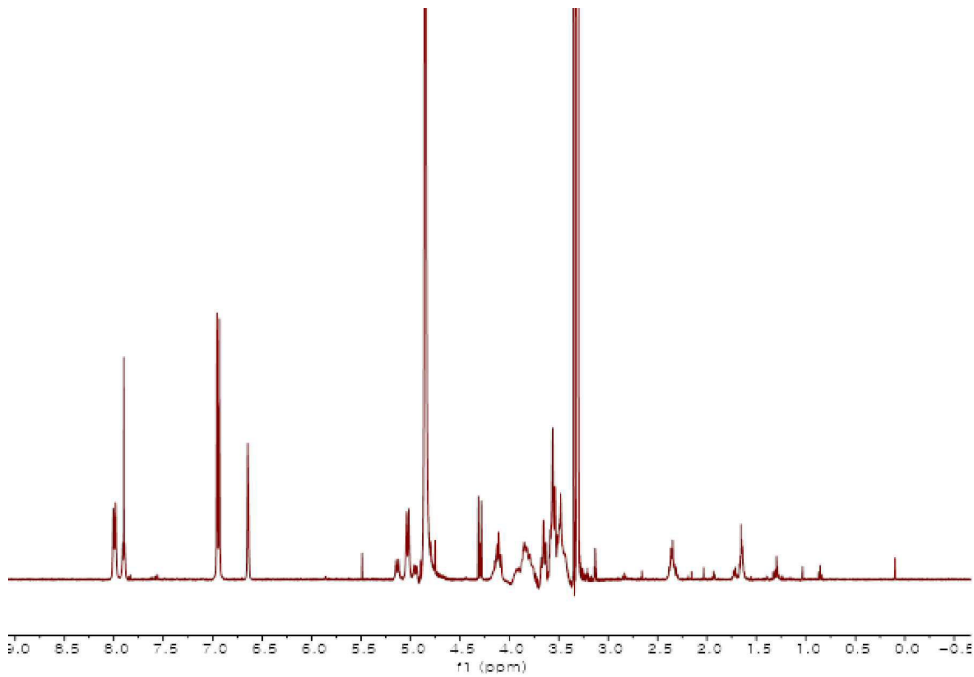
ODc: 시험물질(비세닌-2 또는 알부틴) 및 alpha-MSH 미처리 대조군의 흡광도

[0077] 이와 같이 얻어진 멜라닌 생성 저해도 측정 결과를 도 3에 나타내었다. 도 2에서 확인되는 바와 같이 25ppm 농도에서 멜라닌 생성 저해 효과 있었으며, 양성대조군인 알부틴(50ppm)보다 낮은 2배 낮은 농도임에도 불구하고 알부틴보다 높은 저해 활성도를 나타내었다.

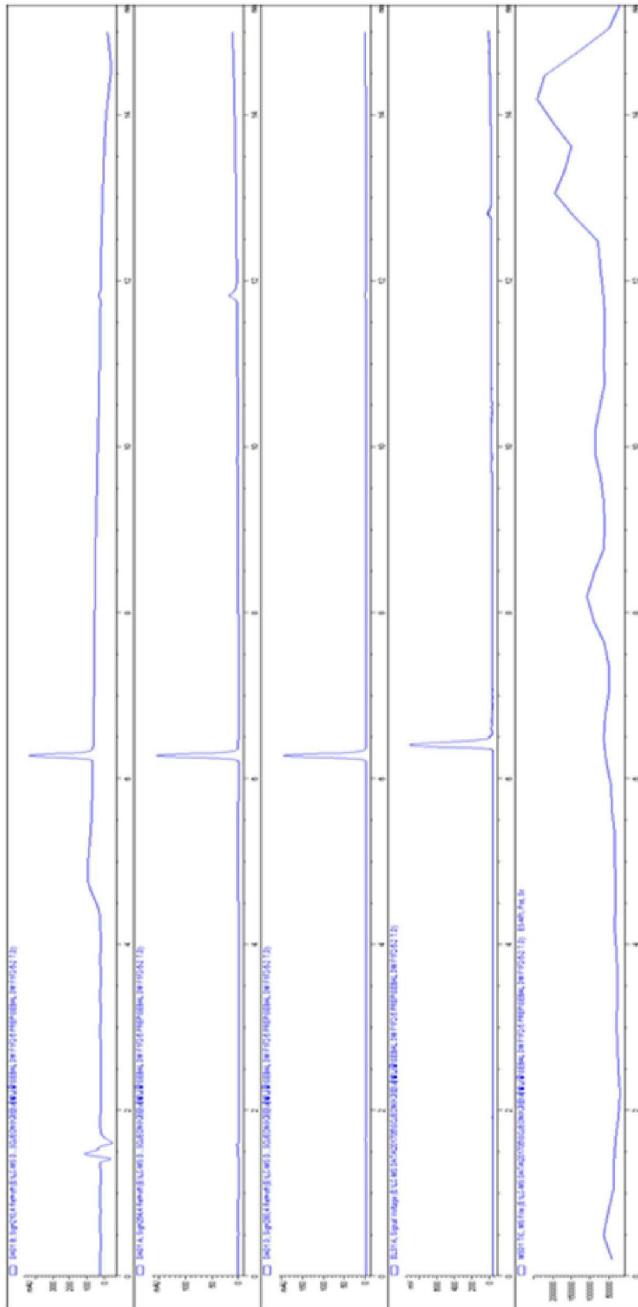
[0078] 상기와 같은 결과에 따라, 본 발명의 비세닌-2는 멜라닌 생성 저해 활성이 매우 우수하며, 멜라닌 생성 저해를 통해 피부 색소 침착과 관련된 다양한 질병 및 상태에 적용 가능성을 확인하였다.

도면

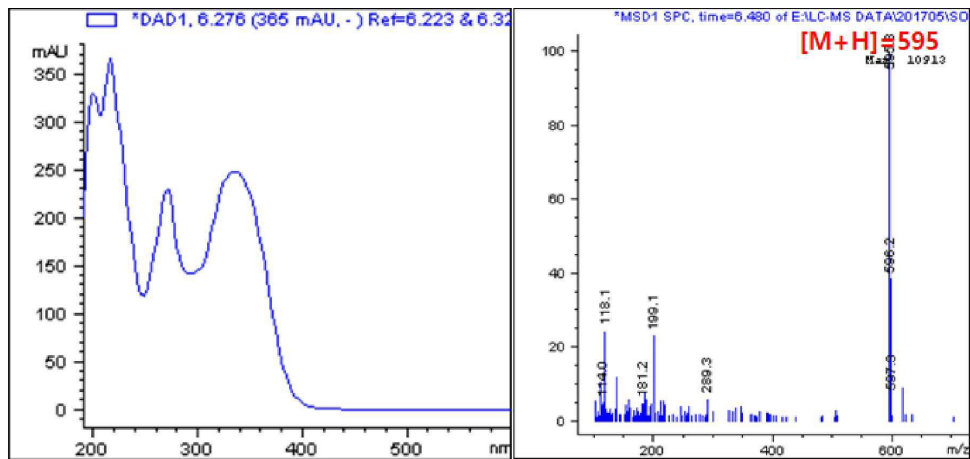
도면1



도면2a



도면2b



도면3

