

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴

A61K 7/00

A61K 31/35

(45) 공고일자 1989년11월15일

(11) 공고번호 89-004556

(21) 출원번호	특1986-0004420	(65) 공개번호	특1987-0000931
(22) 출원일자	1986년06월04일	(43) 공개일자	1987년03월10일
(30) 우선권주장	85-146029 1985년07월02일	일본(JP)	
(71) 출원인	산쇼오 세이야꾸 가부시기가이샤	진나이 쓰네오	
	일본국 후쿠오카켄 오오노조오시 오오이케 2조메 26번 7고		

(72) 발명자 하다에 신기찌

일본국 후쿠오카켄 오오노조오시 오오이케 2조메 15번 18고

(74) 대리인 김서일

심사관 : 이병현 (책자공보 제1688호)(54) 피부탄력 섬유증(纖維症) 예방제의 제법**요약**

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

피부탄력 섬유증(纖維症) 예방제의 제법

[발명의 상세한 설명]

본원 발명은 효모산 또는 사이클로덱스트린포점 효모산(kojicacid-β-cyclodextrin inclusion complexes)을 유효성분으로 하는 피부탄력 섬유증 예방제의 제법에 관한 것이다.

사람의 피부의 진피(眞皮) 상층에는 통상 고원섬유속(膠原纖維束)(collagen bundle)이 있으며, 그 사이 또는 그것과 교차해서 표피면에 대략 평행으로 대략 진피 전층에 평균적으로 분포하는 탄력성 유가 존재한다.

노인의 노광부(露光部)에 있어서, 상기 탄력성유가 증가하여 고원섬유속의 해리(解離)나 단열(斷裂)이 생기는 현상이 나타난다.

이 증상을 탄력성유증이라고 하며, 이 증상은 노인의 피부의 주름의 원인으로 되고, 또 피부의 악성 종양, 특히 노인성각화증(senile keratosis), 케라토아칸토마(keratoacanthoma), 유극세포암(有棘細胞癌)(squamouscell carcinoma), 기저세포암(basal cell carcinoma) 등의 주변에는 꼭 발견되므로, 이들 피부종양의 발생과 밀접한 인과관계가 있는 것으로 말하여지고 있다.

현재, 이 피부탄력 섬유증을 치료, 예방하는 의약품은 아직 알려져 있지 않다. 한편 효모산은, 아스페르길러스(Aspergillus)속 등의 효모균에 의해 생성되는 화합물이며, 효모산의 이용에 대해서는 여러가지 연구와 보고가 있다. 예를들면 효모산을 함유하는 살갓이 희어지는 화장료(일본국 특개소 53-3538호 공보), 소염제(일본국 특개소 58-34446호 공보), 자외선방지제(일본국 특개소 55-157509호 공보), 진통제(일본국 특개소 58-131915호 공보)등이 개시되어 있다.

상기와 같이, 피부탄력 섬유증에 대한 예방약은 현재까지 아직 알려져 있지 않다. 이 예방에 유효한 약제를 얻는 것은 피부의 보호, 더 나아가서는 그것이 원인이기도 한 피부암의 예방에도 이어져서 매우 요망되고 있는 것이다.

본원 발명자들은 피부탄력성유증의 예방제에 대해 연구를 거듭했더니, 효모산의 피부를 희개하는 작용, 진통효과, 자외선 예방 효과와 전적으로 그 증상을 달리하는 피부탄력성유증에 유효하다는 것을 발견하여 본원 발명을 완성했다.

본원 발명은 사이클로덱스트린을 수중에 분산시키고, 이것에 효모산을 서서히 첨가하면서 교반하고, 양자를 용해하고, 그후 이 사이클로덱스트린 포점효모산의 0.1-0.5(중량)을 외용제의 기재 및 조제로 혼합하는것을 특징으로 하는 피부탄력 섬유증 예방제의 제법에 관한 것이다.

본원 발명에 사용하는 효모산은 예를들면 아스페르길러스속, 페니실룸속 등의 효모산 생산능력을 갖는 균주를 포도당 등을 탄소원으로 하는 액체 배지중에서 정지배양(靜置培養)(static culture) 또는 진탕배양(震" t-2 "培養)(shake culture)함으로써 생산되는 공지의 물질이다.

본원 발명에 사용하는 사이클로덱스트린 포점 효모산은 사이클로덱스트린을 수중에 분산시키고, 이것에 효모산을 서서히 첨가하면서 휘저어 섞어, 양자를 완전히 용해해서 얻어진 것이다.

그리고, 본원 발명에 사용하는 포접 효모산은 상기와 같이 해서 얻어진 포접 효모산을 동결 건조시킨 것이라도 좋다.

본원 발명의 피부탄력 섬유증 예방제는 상기 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 외용제 특히 연고제, 크림제, 유액제, 팩(pack)제, 액제로 하는 것이 적합하다.

이들 제제중의 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산의 첨가량은 그 증상, 도포량, 도포회수에 따라 적절히 변경되지만, 대체로 효모산 0.1-50%(중량) 함유시키는 것이 적합하다.

본원 발명 약제의 유효성분이 효모산은 그 독성이 매우 낮아, 예를들면 마우스(mouse)나 래트(rat)의 경우, 경구투여에 의한 LD50은 암수에 관계없이 2.5-3.5g/kg이며, 피부에 대한 안정성도 높아, 피부에 대해 자극을 주거나 알레르기를 일으키는 일도 없다.

본원 발명의 피부탄력 섬유증 예방제는 주로 연고제, 크림제, 유액제, 팩제, 액제 등의 제제형으로 사용된다.

이들을 각종 제제로 하는데는, 각 제제에 사용되고 있는 제제기제(製劑基劑), 조제(助劑)에 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 가하여 제제로 한다. 예를들면, 액제에 있어서는 정제수에 글리세린, 프로필렌글리콜 등의 보습제(保濕劑), 피부영양제 등을 용해하고, 에탄올에 방부제, 향료 등을 용해해서 양자를 혼합하여 실온하에 가용화하는 일반의 액제의 제조에 있어서, 수용부(水溶部)에 본원 발명의 유효성분인 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 가하여 액제로 한다.

크림제에 있어서는, 정제수에 친수성 성분, 예를들면 글리세린, 소르비트 등의 보습제를 첨가하여 수상부(水相部)로 하고, 유상부(油相部)는 밀납, 파라핀, 마이크로글리스타린왁스, 셀리신, 고급 지방산, 경화유등의 고형분, 와셀린, 라놀린, 글리세린 등의 반고형 유분, 그것에다가 스쿠알렌, 유동파라핀, 각종 에스테르유 등의 액상 유분에 방부제, 계면활성제 등의 기름성분을 첨가하여 조정한다. 이와같이 해서 얻어진 수상부를 가온하여, 완만하게 휘저어 섞으면서, 같은 온도로 가온된 유상부를 서서히 첨가해서 유화하여 크림제로 하는 일반 크림제의 제법에 있어서, 수상부에 본원 발명의 유효성분인 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 가하여 크림제로 한다.

유액제에 있어서는, 정제수에 글리세린 등의 보습제, 산 또는 알칼리의 pH 조절제 등을 가하여, 가열 혼합해서 에탄올을 가해 수상부로 하고, 밀납, 파라핀 등의 고형유분, 스쿠알렌, 유동파라핀, 각종 에스테르유 등의 액상 유분에 방부제, 계면활성제 등의 기름성분을 첨가 조정하여 혼합 가열해서 유상부로 하고, 유상부를 수상부에 가하여 예비 유화를 하고, 이것에 카르복시비닐폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스 등의 보호콜로이드제를 가하여, 호모믹서로 균일하게 유화해서 유액제로 하는 일반 유액제의 제법에 있어서, 수상부에 본원 발명의 유효성분인 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 수상부에 가하여 유액제로 한다.

팩제에 있어서는 정제수에 글리세린 등의 보습제, 폴리비닐알코올, 비이검 등의 피막제 등을 가하여 팽윤시키고, 이것에 필요하다면 카올린, 타르크, 산화아연 등의 분말을 가하여 향료, 방부제 등을 용해한 에탄올을 가하여 페이스트상으로 되기까지 뒤섞는 일반 팩제의 제법에 있어서, 본원 발명의 유효성분인 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 가하여 팩제로 한다.

연고제에 있어서는 정제수에 글리세린 등의 보습제를 첨가하여 수상부로 하고, 밀납, 파라핀, 셀리신, 고급 지방산 등의 고형 유분, 와셀린, 라놀린 등의 반고형 유분을 첨가해서 뒤섞어 제조하는 일반 연고제의 제법에 있어서, 본원 발명의 효모산 또는 사이클로덱스트린 포접 효모산을 가하여 연고제로 한다.

다음에 본원 발명의 제제예를 든다.

예 1

(크림제)

효모산	1.0%
폴리크시에틸렌스테아릴에테르	2.09%
폴리옥시에틸렌세틸에테르	2.91%
밀납	4.0%
세타놀	3.0%
이소프로필파르미테이트	2.0%
유동파라핀	15.0%
폴리에틸렌글리콜모노스테알레이트	0.5%
정제수	69.4%
파라옥시안식향산메틸	0.1%

예 2

(유용액)

사이클로덱스트린 포접 효모산	2.0%
자기유화형 글리세로올모노스테알레이트	1.11%

폴리옥시에틸렌세틸에에테르	1.89%
MC 스테아린산	2.0%
세타놀	1.0%
이소프로필말리스테이트	2.0%
정제수	89.90%
파라옥시안식향산	0.1%
향료	미량

예 3

(팩제)

효모산	0.6%
에탄올	3.0%
파라옥시안식향산메틸	0.1%
카르복시비닐폴리머	1.0%
탄산칼슘	0.3%
2산화티탄	0.02%
정제수	94.98%
향료	미량

예 4

(액제)

사이클로덱스트린 포접 효모산	3.0%
에탄올	10.0%
파라옥시안식향산	0.1%
구연산	0.2%
향료	미량
정제수	86.7%

예 5

(연고제)

효모산	2.0%
글리세린모노스테알레이트	10.0%
세타놀	0.5%
스테아린산	5.0%
라놀린	2.0%
프로필렌글리콜올	2.0%
유동파라핀	3.0%
정제수	75.5%

본원 발명의 효과를 동물시험에 의해 나타낸다.

시험방법

스프라기우-다아레이(Sprague-Dawley)랫트, 태어난지 4주가 된 암컷 10마리를 사용하여, 각 랫트의 배면을 중앙에서 2구획으로 나누어, 1구획에 효모산 1%를, 1% 카르복시메틸셀룰로오스 수용액에 현탁한 본원발명의 약제를 도포한다. 다른 한쪽의 구획에 대조로서 1% 카르복시메틸셀룰로오스 수용액만을 도포한다. 도포 한시간 후 도포액을 온수로 깨끗이 닦고, 도오시바(東芝) 제20S : E30의 자외선관 4개를 사용하여, 시험용 랫트의 배면에 62cm 정도의 거리에서 20분간 조사한다. 이 조작을 주 3회(월, 수, 금)실시하고, 이것을 6개월 계속한다. 그리고, 자외선조사를 하지 않는 날은 본원 발명의 약제 및 대조액의 도포조작을 한다.

이상의 자외선조사를 한 다음, 도포조작만을 다시 6개월간 계속해서 한다. 그리고 시험개시 직후, 2개월 후, 4개월 후, 6개월 후, 8개월 후, 10개월 후, 12개월 후 마다의 시험용 랫트의 배면의 홍반(紅斑)정도를 관찰했다. 그 결과는 하기 제 1 표와 같다.

[제 1 표]

구획 일수	본원 발명의 약제도포구획	대조구획
자외선조사기간	0	-
	2	+++
	4	+++
	6	+++
도포기간	8	±
	10	-
	12	-

- : 홍반 없음, ± : 극히 경도(輕度)의 홍반, + : 경도의 홍반, ++ : 중등도(中等度)의 홍반, +++ : 중도(重度)의 홍반

상기 시험 종료 후의 시험용 래트의 약제도포구간과 대조구간의 조직을 채취하고, 피부의 파라핀 절편을 작성하여, 헤모독실린 - 에오신(H & E)염색, 와이게르트(Weigert) 염색 및 오르센감자(Orcein-Giemsa)염색을 하여 탄력섬유의 상태를 관찰하고 그 결과를 하기 제 2 표로 나타낸다.

[제 2 표]

평 가	본원 발명의 약제 도포구획	대조구획
-	3	0
±	3	0
+	3	0
++	1	2
+++	0	8
계	10	10

- : 탄력섬유증 덩어리 없음

± : 극히 경도의 탄력섬유증 덩어리를 볼 수 있음

+

++ : 중등도의 탄력섬유증 덩어리를 볼 수 있음

+++ : 중도의 탄력섬유증 덩어리를 볼 수 있음

이상의 시험결과에서, 본원 발명의 약제는 탄력섬유증의 발생을 방지하거나 또는 극히 경도로 억제하며, 그 후의 회복도 완전하다. 따라서 본원 발명의 피부탄력 섬유증 예방제로서 매우효과가 있는 약제이다.

그리고, 본원 발명의 약제는 상기 효과를 갖는 동시에, 매우 강력한 멜라닌생성 억제작용을 갖는다. 즉 멜라닌색소의 전구(前구)물질인 적색의 도파크롬의 생성을 강력하게 억제하는 작용을 갖는 것이다.

또한 사이클로덱스트린 포접 효모산을 함유한 본제는 마우스멜라노오머 B16 세포를 사용한 퇴색시험에 있어서, 현저한 퇴색효과를 나타낸다.

본원 발명의 유효성분인 효모산, 사이클로덱스트린 포접 효모산의 배양색소 세포에 의한 탈색시험의 결과를 나타낸다.

(1) 시료

A : 효모산

B : 20% 사이클로덱스트린 포접 효모산

(2) 시험방법

페트리접시(Petri dish) 1개에 대해 4-10개의 마우스멜라노오머 B16 세포(이하 B16 세포라고 함)를 끌어들여, 10% 우태아혈청(牛胎兒血清)을 첨가한 이글 MEM 배지를 사용하여, 이 배지에 (a) 효모산 농도 2.5mM 으로 되도록 첨가(시험구 A), (b) 20% 사이클로덱스트린 포접 효모산을 효모산으로서 2.5mM으로 되도록 환산하여 첨가(시험구 B), (c) 무첨가(시험구 C)의 각 시료를 5% CO₂, 95% 공기중, 37℃에서 6일간 배양하며, 트립신처리해서 원심(2000rpm, 5분간)을 행하고, 세포펠렛을 제작하여 각 시험구의 흑색도를 육안으로비교했다.

5-4

(3) 시험결과

시험구 A는 시험구 C(대조)에 비해 중정도의 퇴색을 나타냈다.

시험구 B는 명백한 퇴색을 나타냈으며, 그 정도는 시험구 A 보다도 강했으며, 펠렛의 색깔은 백색 내지 담황색이었다.

이상의 결과로부터 본원발명 약제의 유효성분인 효모산, 사이클로덱스트린 포접 효모산은 현저한 멜라닌생성 억제효과를 나타내는 것이다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

사이클로덱스트린을 수중에 분산시키고, 이것에 효모산을 서서히 첨가하면서 교반하고, 양자를 용해하고, 그후 이 사이클로덱스트린 포접 효모산의 0.1~5%(중량)을 외용제의 기재 및 조제로 혼합하는 것을 특징으로 하는 피부탄력 섬유중 예방제의 제법.