



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0030465
(43) 공개일자 2020년03월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) A61K 8/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 8/4926 (2013.01)
A61K 31/4188 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-0112006
(22) 출원일자 2019년09월10일
심사청구일자 2019년09월10일
- (30) 우선권주장
1020180109049 2018년09월12일 대한민국(KR)
- (71) 출원인
닥터 레이몬드 레보라토리
미국 07632 뉴저지, 앵글우드 클리프스 실번 에비뉴 560
- (72) 발명자
박병덕
대전광역시 유성구 배울2로 134, 107동 701호 (용산동, 대덕테크노밸리 푸르지오 하임 1단지아파트)
- (74) 대리인
특허법인 플러스

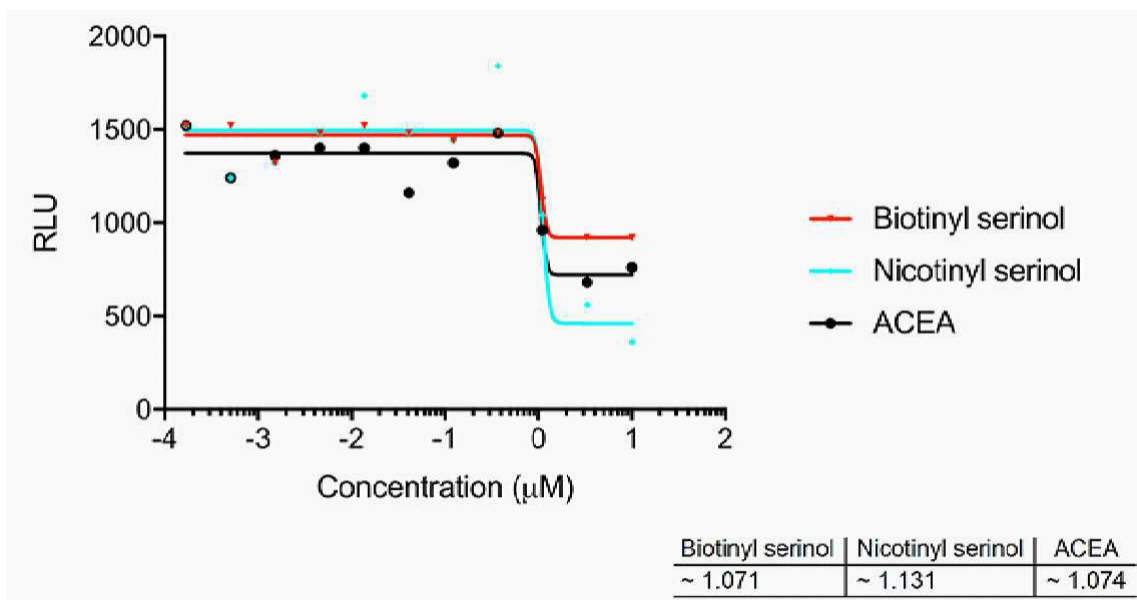
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 신규한 세리놀계 화합물, 이를 포함하는 화장품 조성물 및 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 세리놀계 화합물, 이를 포함하는 화장품 조성물 및 약학 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명에 따르면 피부 각질형성세포의 분화를 촉진하여 피부 각질을 감소시키고, 안정적으로 형성된 액정상으로 제공되는 지질성분들에 의해 손상된 피부장벽을 정상적으로 재생시켜 정상적인 피부 보호기능을 제공할 수 있고, 엔도카나비노이드계를 타겟으로하여 이들의 활성화를 효과적으로 억제하여 이와 관련된 피부질환 및 정신질환의 개선 및 치료에 유의한 효과를 제공할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/4406 (2013.01)
A61K 8/0295 (2013.01)
A61K 8/4986 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 보습용 또는 피부장벽 강화용, 화장료 조성물.

청구항 2

니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부질환 개선용, 화장료 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 화장료 조성물은,

스테롤계 화합물, 고급 지방산 및 고급 지방 알코올을 더 포함하는, 화장료 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 화장료 조성물은,

상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로,

상기 스테롤계 화합물을 1 내지 10중량부, 상기 고급 지방산을 5 내지 30중량부 및 상기 고급 지방 알코올을 10 내지 50중량부로 포함하는, 화장료 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 화장료 조성물은,

말테스 크로스 액정을 형성하는 것인, 화장료 조성물.

청구항 6

제 3항에 있어서,

상기 화장료 조성물은,

세라마이드1, 세라마이드3, 세라마이드3B, 세라마이드4, 세라마이드6, 미리스토일/팔미토일옥소스테아라마이드/아라카마이드엠이에이, 하이드록시프로필비스팔미타마이드엠이에이, 하이드록시프로필비스팔미타마이드엠이에이 및 디하이드록시이소프로필파모일팜아마이드에서 선택되는 세라마이드를 더 포함하는 것인, 화장료 조성물.

청구항 7

니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부질환 치료 또는 개선용, 약학 조성물.

청구항 8

니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 유효성분으로 포함하는 정신질환의 치료 또는 개선용, 약학 조성물.

청구항 9

제 7항 또는 제 8항에 있어서,

상기 약학 조성물은,

스테롤계 화합물, 고급 지방산, 고급 지방 알코올 및 세라마이드에서 선택되는 하나 이상을 더 포함하는, 약학 조성물.

청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 피부질환은,

아토피 피부염, 건선, 접촉성피부염, 습진성 피부염, 광선 피부염, 지루 피부염, 포진성 피부염, 편평태선, 경화태선, 괴저성 농피증, 천포창, 수포성 표피박리증, 전신성 경화증 또는 나병인, 약학 조성물.

청구항 11

제 8항에 있어서,

상기 정신질환은,

주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애, 우울증 또는 행동장애인, 약학 조성물.

청구항 12

제 7항 또는 제 8항에 있어서,

상기 약학 조성물은,

로션, 연고, 겔, 크림, 패취 및 분무제로 제형화 되는 것인, 약학 조성물.

청구항 13

제 7항 또는 제 8항에 있어서,

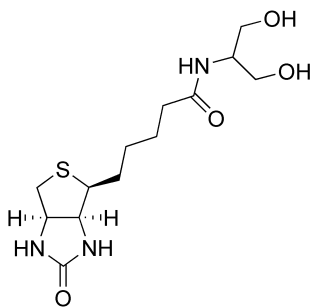
상기 약학 조성물은,

경구투여용 제제로 제형화 되는 것인, 약학 조성물.

청구항 14

하기 화학식1로 표시되는 세리놀계 화합물, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

[화학식1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 세리놀계 화합물, 이를 포함하는 화장료 조성물 및 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부의 최외각에 위치하고 있는 표피는 외부의 다양한 물리적, 화학적 및 기계적 자극에 대한 방어와 피부를 통한 체내 수분의 과도한 발산을 막는 보호기능을 수행한다. 이러한 보호기능은 각질형성세포로 구성된 각질층이 정상적으로 형성되고 유지됨으로써 가능하다. 각질형성세포는 표피 최하층(stratum basale)에서 지속적으로 증식하던 기저세포(basal cell)가 각질층(stratum corneum)으로 이동하면서, 단계적으로 형태 및 기능상의 변화를 거치며 형성된 세포를 의미한다. 이렇게 형성된 각질형성세포는 일정 기간이 지나면 피부에서 탈락되고, 표피 최하층으로부터 올라온 새로운 각질형성세포가 그 기능을 대신한다. 이러한 과정을 표피분화, 즉 각화과정이라 하며, 각질형성세포는 상기 각화과정을 반복하게 된다. 이러한 각화과정에서 각질형성세포는 천연보습인자, 세라마이드, 콜레스테롤 및 지방산 등과 함께 세포간 지질을 생성함으로써, 각질층을 정상적으로 형성시켜 보호기능을 보유하도록 돕는다.

[0003] 피부의 보호기능을 최적화시키기 위한 측면에서, 종래에는 피부 내 적절한 수분 유지에 중점을 두어 외부로부터 수분을 공급하거나 체내로부터의 수분 손실을 최소화하기 위한 연구가 많이 진행되어 왔으며, 실제로 수분 보유 능력이 있는 세라마이드 또는 그의 유도체 등을 포함하는 다양한 보습제가 제안되었다. 그러나, 이와 같은 보습제의 사용은 그 대부분이 근본적인 치료이기보다는 일시적인 증상의 완화에 불과하여, 아토피성 피부염을 포함하는 피부질환이나 피부장벽 기능 이상의 질환에 대한 개선 및 치료에 있어서 충분한 효과를 나타내지 못하고 있다. 이에, 손상된 피부장벽을 근원적으로 재생시켜주는 물질 및 제제의 개발이 요구되고 있다.

[0004] 한편, 칸나비노이드 수용체(예, cannabinoid type 1 receptor, CB₁; cannabinoid type 2 receptor, CB₂)는 비만세포에서 발현되며, 이러한 칸나비노이드 수용체 길항제들이 비만세포의 활성을 조절할 수 있음이 알려져 있다. 상술한 바와 같은, 아토피 피부염 등은 비만세포의 과도한 활성화에 의하여 그 증상이 악화되는 피부질환의 일종이다. 아토피 피부염은 만성 재발성 피부염으로서, 정확한 병인은 알려져 있지 않지만 유전적, 환경적 및 면역학적 요인이 복잡하게 연관되어 발병하는 것으로 추측되고 있다. 이러한 아토피 질환을 가진 환자에서, 비만세포는 면역글로불린 E-의존적 반응과 면역글로불린 E-비의존적 반응 모두에서 활성화되어 원형질막과 세포질 미립막이 융합되어 탈과립이 일어난다. 또한 비만세포의 특이적 면역글로불린 E(IgE)에 다양한 알러젠이 결합되면 비만세포 표면의 IgE 수용체(FcεRI)와 강하게 결합하여, 히스타민을 분비시킨다. 이에, 비만세포의 활성을 억제한다면 그로부터 분비되는 히스타민을 감소시킴으로써, 아토피성 피부염의 개선 및 치료에 적합한 효능을 제공할 수 있다. 그러나, 종래 아토피성 피부염의 개선 및 치료를 위한 기술은 항히스타민제의 복용 또는 스테로이드제제를 이용하여 가려움을 예방 및 완화하는 것이 대부분이었다. 그러나 이들 약물은 복용 혹은 도포 시 중추신경 장애, 소화기 장애나 혼몽상태 등 부작용이 나타내어, 이러한 부작용을 극복할 수 있고 독성이 없는 새로운 물질 및 제제의 개발이 요구되고 있다.

[0005] 아울러, 비특허문헌1에 따르면, 아토피 피부염과 같은 피부질환을 가지고 있는 아이에게서, 발달장애(autism)는 7.41배가 증대된 것으로 조사되었다. 구체적으로, 아토피 피부염 등의 피부질환을 가지고 있는 아이는 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 분노조절장애, 우울증, 행동장애(conduct disorder) 등 정신질환을 수반하는 경우가 많아서, 피부 보호기능이 뛰어난 피부 외용제는 일차적으로 아토피 피부염의 효율적 관리뿐만 아니라, 피부장벽 기능이 약화된 발달장애, 주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애, 우울증, 행동장애 등을 동반한 피부의 관리에도 효율적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 특히, 최근의 연구 결과에 의하면, 자폐증(autism) 환자들에게서도 엔도칸나비노이드(endocannabinoid) 시스템의 이상이 보고 되고 있다. 비특허문헌2에는 칸나비노이드1 수용체 작용제 중에 하나인 팔미토일 에탄올아미드(palmitoyl ethanolamide, PEA)를 자폐증 환자에 복용시켜 증상의 개선됨을 보고한 바 있다. 이와 같은 연구 배경하에, 칸나비노이드1 수용체 작용제로 작용할 수 있는 물질을 개발할 경우, 아토피 피부염이나 이로부터 동반되는 건조피부, 가려움증 등에 유효한 효과를 제공할 수 있고, 아토피 피부염과 동반하여 그 빈도수가 증가되는 자폐증이나 과잉행동장애 등의 정신질환 환자들의 피부 관리에도 유효한 효과를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 피부의 보호기능을 최적화시키기 위한 새로운 제제에 대한 연구를 거듭한 결과, 향상된 보습효과는 물론 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시킴으로써, 아토피 피부염등과 같은 피부질환 및 피부장벽 기능 약화에 의한 정신질환의 관리에 적합한 새로운 양태의 화합물인 세리놀계 화합물 및 이의 용도를 제공하고 자 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) J ALLERGY CLIN IMMUNOL, February 2013, Volume 131, Issue 2, 428-433 pages
(비특허문헌 0002) Case Reports in Psychiatry Volume 2015, Article ID 325061, 6 pages

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은, 신규한 세리놀계 화합물을 제공하는 것이다.
[0009] 본 발명의 다른 목적은, 우수한 보습효과를 제공함과 동시에 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시킬 수 있는 피부 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것이다.
[0010] 본 발명의 다른 목적은, 아토피 피부염 등의 피부질환과 피부장벽 기능이 약화된 피부를 동반하는 정신질환의 개선 및 치료에 적합한 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 상술된 목적을 위하여, 본 발명에서는 니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 유효성분으로 포함하는 화장료 조성물을 제공한다.
[0012] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 피부 보습용일 수 있다.
[0013] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 피부장벽 강화용일 수 있다.
[0014] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 피부질환 개선용일 수 있다.
[0015] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 스테롤계 화합물, 고급 지방산 및 고급 지방 알코올 등을 더 포함할 수 있다.
[0016] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로, 상기 스테롤계 화합물을 1 내지 10중량부, 상기 고급 지방산을 5 내지 30중량부 및 상기 고급 지방 알코올을 10 내지 50중량부로 포함하는 것일 수 있다.
[0017] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 말테스 크로스 액정을 형성하는 것일 수 있다.
[0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 화장료 조성물은 세라마이드1, 세라마이드3, 세라마이드3B, 세라마이드4, 세라마이드6, 미리스토일/팔미토일옥소스테아라미드/아라카미드엠이에이(상품명:PC-9S), 하이드록시프로필비스팔미타미드엠이에이(상품명:PC-104), 하이드록시프로필비스팔미타미드엠이에이(상품명:PC-102) 및 디하이드록시이소프로필파모일팜아미드 등에서 선택되는 세라마이드를 더 포함하는 것일 수 있다.
[0019] 또 다른 일 양태로, 본 발명에서는 니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
[0020] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 피부질환 치료 또는 개선용일 수 있다.
[0021] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 정신질환의 치료 또는 개선용일 수 있다.
[0022] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 스테롤계 화합물, 고급 지방산, 고급 지방 알코올 및 세라마이드에서 선택되는 하나 이상을 더 포함하는 것일 수 있다.
[0023] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 피부질환은 아토피 피부염, 건선, 접촉성피부염, 습진성 피부염, 광선 피부염, 지루 피부염, 포진성 피부염, 편평태선, 경화태선, 괴저성 농피증, 천포창, 수포성 표피박리증, 전신성 경화증 또는 나병 등일 수 있다.
[0024] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 정신질환은 주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애,

우울증 또는 행동장애 등일 수 있다.

[0025] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 로션, 연고, 겔, 크림, 패취 및 분무제 등의 피부외용제 형태로 제형화 되는 것일 수 있다.

[0026] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 경구투여용 제제로 제형화 되는 것일 수 있다.

[0027] 또 다른 일 양태로, 본 발명에서는 상술된 용도를 갖는 신규한 세리놀계 화합물인, 바이오티닐 세리놀, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 등이 제공된다.

발명의 효과

[0028] 본 발명에 따르면, 안정적으로 형성된 액정상을 포함하는 화장료 조성물을 제공할 수 있다. 이에, 본 발명에 따른 화장료 조성물을 피부에 도포시 우수한 피부 보습 및 피부장벽 강화 효과를 제공할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따르면 피부 각질형성세포의 분화를 촉진하여 피부 각질을 감소시키고, 안정적으로 형성된 액정상으로 제공되는 지질성분들에 의해 손상된 피부장벽을 정상적으로 재생시켜 정상적인 피부 보호기능을 제공할 수 있도록 돕는다.

[0029] 또한, 본 발명에 따르면, 엔도칸나비노이드(endocannabinoid)계를 타겟으로하여 이들의 활성화를 효과적으로 억제할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물은 칸나비노이드 수용체가 작용하는 염증(inflammation), 자극(irritation), 가려움증(itching), 소양증(pruritus), 통증(pain), 부종(oedema) 및 알레르기 반응 등을 야기하는 상태들을 치료 및 예방하는데 특히 유용하다.

[0030] 또한, 본 발명에 따르면, 칸나비노이드1 수용체에 대한 유효한 작용제로 작용하여, 칸나비노이드1 수용체 매개 피부질환의 예방, 개선 또는 치료 등에 유용할 수 있다. 나아가, 본 발명에 따르면 아토피 피부염 등의 피부질환 및 이로부터 동반되는 정신질환, 예컨대, 주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애, 우울증, 행동장애 등의 예방, 개선 또는 치료 등에 적합할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도1은 본 발명의 실시예2에서 제조된 피부 외용제 조성물의 액정 형성 사진(편광현미경 사진, 배율:400)이며, 도2는 본 발명의 세리놀계 화합물 및 칸나비노이드1 수용체의 작용제인 ACEA를 이용하여, 칸나비노이드1 수용체 작용제로서의 효능을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명에 따른 신규한 세리놀계 화합물, 이를 포함하는 화장료 조성물 및 약학 조성물에 대하여 이하 상술하나, 이때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[0033] 본 명세서의 용어, "입체 이성질체"는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 등의 형태일 수 있다. 또한, 이들 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 뿐만 아니라, 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물 역시 본 발명의 일 양태일 수 있다.

[0034] 본 명세서의 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명에 따른 세리놀계 화합물의 요망되는 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 독성 효과를 최소한으로 또는 전혀 나타내지 않는 염 또는 복합체를 의미한다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용되는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되는 산 부가염이거나; 또는 아세트산, 프로파이온산, 헥사노산, 시클로헥테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산, 2-히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페르산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염;일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 본 명세서의 용어, "용매화물"은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의

미한다. 또한, "수화물"은 물이 결합된 용매화물의 일 양태이다.

[0036] 본 명세서의 용어, "도포"는 임의의 적절한 방법으로 개체의 피부에 본 발명에 따른 조성물을 접촉시키는 것을 의미하며, 이를 통해 해당 조성물을 피부 내부로 흡수시키는 것을 목적으로 한다.

[0037] 본 명세서의 용어, "개선"은 본 발명에 따른 조성물의 도포로 피부 기능이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다. 또한, "예방"은 본 발명에 따른 조성물의 도포로 피부질환 또는 정신질환의 발생을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.

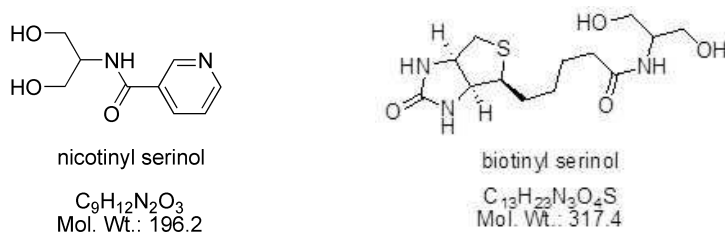
[0038] 본 발명자들은 피부의 보호기능을 최적화시키기 위한 새로운 제제에 대한 연구를 거듭한 결과, 신규한 세리놀계 화합물인 바이오티닐 세리놀을 고안하였다. 또한, 상기 바이오티닐 세리놀 및 니코티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물의 새로운 유용한 용도를 제공하고자 본 발명을 제안한다.

[0039] 구체적으로, 본 발명에 따른 세리놀계 화합물은 엔도칸나비노이드계의 방출을 효과적으로 억제할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 세리놀계 화합물을 채용한 조성물은 피부에 도포되어 각질세포(keratinocytes) 및 섬유아세포(fibroblasts) 상에서 CB₁ 및 CB₂ 등의 엔도칸나비노이드계의 방출을 조절함으로써, 이로부터 야기되는 염증 등의 상태들에 수반되는 많은 신호들을 유의하게 조절한다. 또한, 부작용 없이 칸나비노이드1 수용체에 대한 작용제로 작용하여, 칸나비노이드1 수용체 매개의 피부질환의 예방, 개선 또는 치료 등에 유효한 효과를 나타낼 수 있으며, 아토피 피부염 등의 피부질환으로부터 동반되는 정신질환, 예컨대, 주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애, 우울증, 행동장애 등의 예방, 개선 또는 치료 등에 유효한 효과를 나타낼 수 있다.

[0040] 구체적으로, 본 발명에 따른 세리놀계 화합물은 매우 안정적인 액정을 형성할 수 있고, 이로부터 형성된 액정은 고온에서 우수한 장기 안정성을 나타낸다. 이에, 본 발명에 따른 조성물은 안정적으로 형성된 액정상으로 제공되는 지질성분들에 의해 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시킬 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 조성물을 피부에 도포하는 경우, 피부장벽 기능을 회복시켜 피부 보습효과가 탁월하다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 지질성분 등의 지질계 분자와 유사한 구조를 가짐으로써, 액정상을 형성할 수 있으며, 피부에 대한 뛰어난 친화성을 가짐에 따라 세리놀계 화합물의 흡수를 크게 향상시킬 수 있다. 또한, 상기 조성물은 안정적으로 공급되는 액정상의 지질성분들에 의한 롱라스팅 효과를 부여하여, 보다 향상된 보습효과에 대한 지속적으로 제공할 수 있다.

[0041] 이하, 본 발명에 따른 조성물을 구체적으로 설명한다.

[0042] 본 발명의 일 양태는 니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물을 포함하는 조성물일 수 있으며, 상기 조성물은 피부에 도포되는 형태의 피부 외용제 조성물일 수 있다. 이때, 상기 조성물은 니코티닐 세리놀 또는 바이오티닐 세리놀을 단독으로 사용할 수 있으며, 이들을 혼합물의 형태로 사용할 수 있음은 물론이다. 상기 세리놀계 화합물의 구체적인 구조는 아래와 같다.



[0043]

[0044] 상기 바이오티닐 세리놀은 본 발명자들에 의해 고안된 신규한 화합물이다.

[0045] 또한, 상기 세리놀계 화합물은 상기 구조는 물론 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 등을 모든 양태로 포함한다.

[0046] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 화장품 조성물 또는 약학 조성물일 수 있으며, 이의 구체적인 양태는 이하에서 설명한다. 또한, 상기 피부 외용제 조성물은 총 중량을 기준으로 0.01 내지 5중량%의 세리놀계 화합물을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 0.01 내지 3중량%, 보다 구체적으로는 0.1 내지 2중량%로 사용할 수 있다.

[0047] 일 예로, 상기 세리놀계 화합물이 혼합물의 형태로 사용되는 경우, 상기 바이오티닐 세리놀 1중량부를 기준으로, 상기 니코티닐 세리놀을 0.01 내지 5중량부로 사용할 수 있다. 구체적으로, 상기 바이오티닐 세리놀과 니코티닐 세리놀의 혼합물은 1:0.05 내지 1:3의 중량비로 혼합되는 것일 수 있으며, 보다 구체적으로는

1:0.1 내지 1:1의 중량비로 혼합되는 것일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0048] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 상술한 바와 같이, 액정 형성을 위한 지질성분과 조합되어, 안정적인 액정상을 제공할 수 있다.
- [0049] 구체적으로, 상기 피부 외용제 조성물은 니코티닐 세리놀 및 바이오티닐 세리놀에서 선택되는 세리놀계 화합물에 스테롤계 화합물, 고급 지방산 및 고급 지방 알코올 등의 지질성분이 조합되어, 매우 안정적인 액정상을 제공할 수 있다.
- [0050] 상술된 조합에 의해 형성된 액정은 피부에 대한 뛰어난 친화성으로, 피부에 흡수되어 세포간지질의 균일성과 견고성을 높일 수 있다. 이에, 보다 향상된 보습효과를 구현할 수 있으며, 안정적으로 형성된 액정상으로 제공되는 지질성분들에 의해 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시킬 수 있다.
- [0051] 일 예로, 상기 스테롤계 화합물은 콜레스테롤(cholesterol), 피토스테롤(phytosterol), 3b-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)-카바밀]콜레스테롤(3b-[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-cabamyl]cholesterol, DC-Chol), 스티그마스테롤(stigmasterol), 캄페스테롤(campesterol), 시토스테롤(sitosterol), 에르고스테롤(ergosterol), 라노스테롤(lanosterol), 디노스테롤(dinosterol), 고르고스테롤(gorgosterol), 아베나스테롤(avenasterol), 사린고스테롤(saringosterol), 푸코스테롤(fucosterol), 콜레스테릴 헤미석시네이트(cholesteryl hemisuccinate), 콜레스테릴 벤조에이트(cholesteryl benzoate), 콜레스테릴 올레이트(cholesteryl oleate), 콜레스테릴 올레일 카보네이트(cholesteryl oleyl carbonate), 콜레스테릴 이소스테아레이트(cholesteryl isostearate), 콜레스테릴 리놀레이트(cholesteryl linoleate), 콜레스테릴 아세테이트(cholesteryl acetate), 콜레스테릴 팔미테이트(cholesteryl palmitate), 콜레스테릴 스테아레이트(cholesteryl stearate), 콜레스테릴 클로라이드(Cholesteryl chloride), 콜레스테릴 노나노에이트(Cholesteryl nonanoate) 및 콜레스테릴 아라키도네이트(Cholesteryl arachidonate) 등에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있다.
- [0052] 일 예로, 상기 고급 지방산은 탄소수 10 내지 25의 고급 지방산일 수 있으며, 구체적으로는 올레산(Oleic Acid), 리놀레산(Linoleic Acid), 베헨산(Behenic Acid), 아라키돈산(Arachidonic Acid), 스테아르산(Stearic Acid), 팔미트산(Palmitic Acid), 미리스트산(Myristic Acid) 및 라우르산(Lauric Acid) 등에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있다.
- [0053] 일 예로, 상기 고급 지방 알코올은 탄소수 10 내지 25의 고급 지방 알코올, 즉고급 지방족 알코올일 수 있으며, 구체적으로는 세테아릴알코올(Cetearyl Alcohol), 스테아릴알코올(Stearyl alcohol), 세토스타아릴알코올(cetostearyl Alcohol) 및 베헤닐알코올(Behenyl Alcohol) 등에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있다.
- [0054] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 액정을 형성하기 위한 사용량으로 상술된 세리놀계 화합물과 지질성분을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로, 상기 스테롤계 화합물을 0.1 내지 10중량부, 상기 고급 지방산을 1 내지 30중량부 및 상기 고급 지방 알코올을 1 내지 50중량부로 포함하는 것일 수 있다.
- [0055] 일 예로, 상기 피부 외용제 조성물은 상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로, 상기 스테롤계 화합물을 0.5 내지 10중량부, 상기 고급 지방산을 1 내지 20중량부 및 상기 고급 지방 알코올을 3 내지 45중량부로 포함하는 것일 수 있다.
- [0056] 일 예로, 상기 피부 외용제 조성물은 상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로, 상기 스테롤계 화합물을 0.8 내지 8중량부, 상기 고급 지방산을 2.5 내지 20중량부 및 상기 고급 지방 알코올을 5 내지 40중량부로 포함하는 것일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물에서 형성되는 액정은 말테스 크로스(malteser cross) 액정일 수 있다. 이때, 상기 말테스 크로스 액정은 단일층 또는 다중층일 수 있다.
- [0058] 이의 형상을 구현함에 따라 보다 안정적인 액정 형성으로, 지질성분들의 석출 현상을 방지할 수 있으며, 피부 침투가 용이하여 세포간지질의 균일성과 견고성을 보다 향상시킬 수 있다.
- [0059] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 세포간지질의 구성성분과 유사한 조성으로 액정을 형성하고, 이를 피부에 도포함에 따라 피부에 말테스 크로스 액정막을 형성할 수 있다. 즉, 상기 피부 외용제 조성물은 피부에 도포시, 즉각적인 보습효과는 물론 롱라스팅(Long-lasting) 효과의 구현으로 지속적인 보습효과를 제공할 수 있어, 피부건조증 및 아토피 피부염 등과 같은 피부질환의 개선 및 치료에 효과를 보인다.

- [0060] 일 예로, 상기 피부 외용제 조성물에 있어서의 말테스 크로스 액정은 10 μ m이하범위의 크기를 갖는 것일 수 있으며, 구체적으로는 8 μ m이하, 보다 구체적으로는 0.5 내지 4 μ m범위의 크기를 갖는 것일 수 있다.
- [0061] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 세라마이드를 더 포함하여, 액정의 안정성을 보다 강화시킬 수 있다.
- [0062] 일 예로, 상기 세라마이드는 천연 세라마이드, 합성 세라마이드 및 유사 세라마이드에서 선택되는 것일 수 있으며, 구체적으로는 세라마이드1, 세라마이드3, 세라마이드3B, 세라마이드4, 세라마이드6, 미리스토일/팔미토일옥소스테아라미드/아라카마이드엠이에이(Myristoyl/palmitoyl oxostearamide/arachamide MEA, 상품명:PC-9S), 하이드록시프로필비스팔미타마이드엠이에이(상품명:PC-104), 하이드록시프로필비스팔미타마이드엠이에이(상품명:PC-102) 및 디하이드록시이소프로필파모일팔마마이드 등에서 선택되는 하나 또는 둘 이상일 수 있다.
- [0063] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물에 있어서, 상기 세라마이드는 상기 세리놀계 화합물 1중량부를 기준으로, 0.001 내지 10중량부로 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는 0.01 내지 8중량부, 보다 구체적으로는 0.1 내지 6중량부로 세라마이드를 더 포함할 수 있다.
- [0064] 일 예로, 상기 피부 외용제 조성물은 상기 조성물 총 중량을 기준으로, 상기 세리놀계 화합물을 0.01 내지 5중량%로 포함하고, 상기 세리놀계 화합물 및 세라마이드를 1:0.1 내지 1:6 중량비로 혼합되는 경우, 보다 안정적인 액정을 형성할 수 있어 좋다.
- [0065] 이하, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물의 구체적인 양태를 설명한다.
- [0066] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 화장품 조성물로서, 비치료용(non-therapeutic) 용도를 갖는 것일 수 있다.
- [0067] 일 예로, 상기 화장품 조성물은 피부 보습용 또는 피부장벽 강화용일 수 있다.
- [0068] 일 예로, 상기 화장품 조성물은 피부질환 개선용일 수 있다.
- [0069] 일 예로, 상기 화장품 조성물은 아토피 피부염 등의 피부질환으로 인해 동반되는 정신질환의 피부 개선용일 수 있다.
- [0070] 상기 화장품 조성물은 엔도칸나비노이드(endocannabinoid)계의 활성화를 효과적으로 억제하여, 칸나비노이드 수용체(예, CB₁ 및 CB₂ 등)가 작용하는 염증, 자극, 가려움증, 소양증, 통증, 부종 및 알레르기 반응 등을 야기하는 상태들을 치료 및 예방하는데 특히 유용하다.
- [0071] 더불어, 상기 화장품 조성물은 표피 과증식 등의 피부 부작용을 야기하지 않음은 물론 향상된 피부 보습효과 및 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시키는 효과를 갖는다.
- [0072] 또한, 상기 화장품 조성물은 향상된 피부 보습효과를 갖는다. 또한 상기 피부질환 개선용 화장품 조성물은 손상된 피부장벽을 효과적으로 개선시켜 피부 보습효과를 극대화함으로써, 피부질환에 탁월한 효과를 발휘한다.
- [0073] 또한, 상기 화장품 조성물은 피부장벽 기능이 약화된 피부, 각화 또는 과각화된 피부에 의해 동반되는 정신질환에 대한 개선효과를 발휘한다.
- [0074] 상기 화장품 조성물은 통상적으로 알려진 제조방법을 이용하여, 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형 등으로 제형화될 수 있다.
- [0075] 일 예로, 상기 화장품 조성물은 유연화장수, 수렴화장수, 영양화장수, 아이 크림, 영양 크림, 마사지 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 파우더, 에센스, 팩 등으로 구성된 군으로부터 선택되는 제형으로 제형화되는 것일 수 있다.
- [0076] 상기 화장품 조성물은 목적하는 바에 따라, 적절하게 추가의 첨가제를 더 포함할 수 있다. 일 예로, 상기 첨가제는 안정화제, 유화제, 점증제, 보습제, 액정 막강화제, pH 조절제, 향균제, 수용성 고분자, 피막제, 금속 이온 봉쇄제, 아미노산, 유기 아민, 고분자 에멀션, pH조절제, 피부 영양제, 산화 방지제, 산화 방지조제, 방부제, 향료 등에서 선택되는 하나 이상의 수성 첨가제; 및 유지류, 왁스류, 탄화 수소유, 고급 지방산유, 고급 알콜, 합성 에스테르유 및 실리콘유 등에서 선택되는 하나 이상의 유성 첨가제; 등을 들 수 있다.
- [0077] 이때, 상기 각 첨가제는 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 20 중량%로 포함될 수 있으며, 구체적으로는 0.01 내지 10중량%, 0.05 내지 10중량%로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0078] 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 외용제 조성물은 약학 조성물로서, 치료용(therapeutic) 용도를 갖는 것일 수 있다.
- [0079] 일 예로, 상기 약학 조성물은 피부질환 치료, 예방 또는 개선용일 수 있다.
- [0080] 일 예로, 상기 약학 조성물은 아토피 피부염 등의 피부질환으로 인해 동반되는 정신질환의 피부에 대한 치료, 예방 또는 개선용일 수 있다.
- [0081] 일 예로, 상기 약학 조성물은 아토피 피부염 등의 피부질환으로 인해 동반되는 정신질환의 치료, 예방 또는 개선용일 수 있다.
- [0082] 상기 약학 조성물은 손상된 피부장벽을 효과적으로 재생시켜, 피부의 보호기능을 최적화시킴으로써, 피부질환에 탁월한 효과를 발휘한다.
- [0083] 또한, 상기 약학 조성물은 엔도칸나비노이드계의 활성화를 효과적으로 억제한다. CB₁ 및 CB₂ 등의 엔도칸나비노이드계의 방출이 적절하게 조절됨에 따라, 각질세포 및 섬유아세포 상에서 강한 소염 및 항알레르기 효과를 발휘한다. 더욱이, 상기 약학 조성물은 피부장벽 기능이 약화된 피부로 인해 동반되는 정신질환의 피부에 대한 치료 또는 개선에도 효과를 발휘함은 물론 상기 정신질환에도 유의한 영향을 나타냄을 확인하였다. 즉, 본 발명에 따른 약학 조성물에 포함되는 세리놀계 화합물은 엔도칸나비노이드계의 작용제 또는 조절제로 작용하여, CB₁ 및 CB₂ 등에 반응하는 상술한 질환, 즉 피부질환 및 정신질환 등의 상태들의 치료, 개선 및 예방에 유의적인 효과를 발휘한다. 더욱이, 본 발명자들은 이러한 효과에도 불구하고 부작용을 야기하지 않는다는 점에 주목하였다.
- [0084] 상기 약학 조성물은 통상적으로 알려진 제조방법을 이용하여, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0085] 일 예로, 상기 약학 조성물은 로션, 연고, 젤, 크림, 패취, 분무제 등으로 구성된 군으로부터 선택되는 제형으로 제형화되는 것일 수 있다.
- [0086] 일 예로, 상기 약학 조성물은 경구투여를 위한 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 고형제제; 및 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등의 유상제제;로 제형화되는 것일 수 있다.
- [0087] 상기 약학 조성물은 목적하는 바에 따라, 적절하게 추가의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 일 예로, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 또는 미네랄 오일 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 상기 담체 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유효제, 현탁제 또는 보존제 등의 담체를 더 포함할 수 있다.
- [0088] 이때, 상기 각 담체는 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 20 중량%로 포함될 수 있으며, 구체적으로는 0.01 내지 10중량%, 0.05 내지 10중량%로 포함될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0089] 또한, 상기 약학 조성물이 경구투여를 위한 고형제제로 제형화되는 경우, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토스, 젤라틴 등의 부형제; 및 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등의 윤활제 등을 포함할 수 있다.
- [0090] 또한, 상기 약학 조성물이 경구투여를 위한 유상제제로 제형화되는 경우, 물, 리퀴드 파라핀, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 피부장벽 기능이 약화됨에 따른 피부질환인 아토피 피부염, 건선, 접촉성피부염, 습진성 피부염, 광선 피부염, 지루 피부염, 포진성 피부염, 편평태선, 경화태선, 괴저성 농피증, 천포창, 수포성 표피박리증, 전신성 경화증 또는 나병 등에도 효과를 발휘할 수 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은 아토피 피부염에 탁월한 효과를 발휘하는 아토피 피부염 치료 또는 예방용 약학 조성물일 수 있다.
- [0092] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 상기 피부질환으로 인해 동반되는 정신질환의 피부 치료 또는 개선용 약학 조성물일 수 있다.
- [0093] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 정신질환의 치료 또는 개선용 약학 조성물일 수 있다.
- [0094] 일 예로, 상기 정신질환은 발달장애, 주의력결핍 과잉행동장애, 분노조절장애, 우울증, 행동장애 등일 수 있다.

- [0095] 일 예로, 상기 정신질환은 상술된 피부질환으로 인해 동반되는 정신질환일 수 있다.
- [0096] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 칸나비노이드1 수용체 관여 질환일 수 있는 알츠하이머 병 등의 퇴행성 뇌 신경질환의 치료 또는 개선용 약학 조성물일 수 있다.
- [0097] 상술한 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 상술한 본 발명에 따른 효과의 구현에 의한 개선 또는 치료에 해당하는 모든 피부질환 및 정신질환 등에 탁월한 효과를 발휘함은 물론 이들을 동반하는 칸나비노이드1 수용체 매개의 질환에 대한 치료, 예방 및 개선에 시너지를 부여할 수 있을 것으로 기대한다.
- [0098] 더불어, 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물은 상술한 본 발명에 따른 효과의 구현에 의한 개선 또는 치료에 해당하는 모든 피부질환에 탁월한 효과를 발휘할 것으로 기대한다.
- [0099] (평가방법)
- [0100] 1.피부 보습 효과
- [0101] 각 시료(실시예 및 비교예)의 보습력을 평가하기 위해, 단기보습 시험을 실시하였다. 구체적으로, 각 대상의 하박 좌우를 비누로 세척한 후, 온도 20℃ 내외 및 습도 40% 내외에서 피부를 적응시켰다. 피부 유연효과는 보습력 실험으로 함께 평가하였다. 하박 내측면 좌우에 4 x 3cm²의 직사각형으로 시험 부위를 정하였고 코네오미터(Corneometer, CM825)를 이용하여 피부 표면 전기용량(capacitance)을 3회 반복하여 측정하였다. 각 시료 24 μ l (2mg/cm²)를 시험 부위에 도포하였다.
- [0102] 도포 후 2분 및 20분 경과, 도포 전과 같은 방법으로 피부 표면 전기 용량을 3회 반복 측정하였다. 3회 반복 측정한 전기용량의 평균값을 구한 후, 이 값을 하기 표2에 나타내었다. 상기 도포 전은 세안후 20분 경과 시, 측정된 피부 표면 전기용량이다.
- [0103] 2.피부장벽 강화 효과
- [0104] 각 시료(실시예 및 비교예)의 피부장벽 기능 강화 효과를 평가하기 위해, 경피수분손실을 측정하였다. 구체적으로, 경피수분손실(trans-epidermal water loss: TEWL)의 측정은 Tewameter TM210 (Courage & Khazaka Electronic GmbH, Germany) 를 이용하여 측정하였다. 각 시료를 시험 부위에 도포하는 방법은 상기 보습력 평가를 따른다.
- [0105] 상술된 방법으로 측정된 값을 하기 표2에 나타내었다.
- [0106] 또한, 도포 부위의 피부장벽 안정성을 평가하기 위해, D-Squame tape (CuDerm Corporation, Dallas, TX, USA) 을 이용하여 각 도포부위에서 각질층을 반복적으로 제거하면서 경피수분손실을 측정하였다.
- [0107] 3.액정 형성 확인
- [0108] 각 시료(실시예 및 비교예)의 액정 형성 확인은 편광 현미경(NIKON ECLIPSE 80i(Nikon, Japan))을 이용하여 측정하였다.
- [0109] 상술된 방법으로 확인된 실시예1의 편광 현미경 사진을 하기 도1에 도시하였다.
- [0110] 또한, 25℃(상온), 30℃, 50℃의 항온조에서 30일 간 보관한 후, 실시예 및 비교예의 액정 구조의 변화를 확인하였다.
- [0111] 4.지브라피쉬(zebrafish)를 통한 발생 독성의 유무 확인
- [0112] 니코티닐 세리놀과 바이오티닐 세리놀 각각에 대하여, 지브라피쉬를 통한 발생 독성의 유무를 확인하였다. 이때, 컨트롤 물질은 저장용 용액(Stock solution)인 1% DMSO 수용액을 사용하였다.
- [0113] 구체적으로, 각 시료는 저장용 용액을 이용하여 1, 10, 100 μ g/ml의 농도로 준비하였다. 이들의 농도로 수정 후 4시간째 지브라피쉬 수정란에 노출시켰으며, 수정 후 24시간째(각 시료 노출 20시간 후)와 수정 후 48시간째(각 시료 노출 44시간 후) 전체적인 독성 발생의 유무를 판단하였다. 이때, 독성의 평가는 8단계로 나누어진 지표를 통해 평가되었다(Normal development: 정상발생; Death: 죽음; Coagulated Egg: 응고; Necrotic Tissue: 세포괴사; Eye development alteration: 눈 발생 변화; Edema: 부종 (심장 부종); Tail formation: 꼬리 형성; General retardation: 발생 지연).
- [0114] 그 결과, 니코티닐 세리놀과 바이오티닐 세리놀 각각의 농도 시료 모두에서 정상발생으로 확인되었다. 즉, 본

발명에 따른 세리놀계 화합물은 발생 독성이 없음으로 확인되었다.

- [0115] 5. 칸나비노이드1 수용체 작용제로서의 효능 확인
- [0116] 니코티닐 세리놀과 바이오티닐 세리놀 각각에 대하여, 칸나비노이드1 수용체가 과발현된 CHO cell를 이용하여 길항작용에 의한 cAMP 생성 억제 효능을 확인하였다. 이때, 컨트롤 물질은 칸나비노이드1 수용체 작용제로 알려진 ACEA(arachidonyl-2-chloroethylamide)를 사용하였다.
- [0117] 구체적으로, 칸나비노이드1 수용체가 과발현된 CHO cell을 Chantest사로부터 구입하여 10% 소태아혈청(fetal bovine serum, FBS, Gibco사)이 포함된 F-12 배지(Gibco사)에서 배양하였다. 세포를 96웰 디쉬(96 well dish)에 분주하여 24시간 배양한 후, 0, 0.781, 1.562, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 μ M (0.1% DMSO in PBS)농도로 처리하였다. 10 μ M 포스콜린(Sigma사)을 세포에 처리하여 세포 내 아데닐산 고리화효소(adenylyl cyclase)에 의한 cAMP 생성을 유도하였다. 세포내 cAMP 농도는 Cisbio사로부터 구입한 HTRF cAMP assay kit를 이용하여 측정하였다. 제조회사의 매뉴얼에 따라 세포를 키트내의 루시스 버퍼(lysis buffer)로 용해시킨 후 키트내의 항-cAMP 크립테이트 콘주게이트와 cAMP-d2를 상온에서 2시간 동안 처리하였다. 그 후, 665nm와 620nm의 형광을 측정하여 665nm/620nm의 비율로 보정하였다. 이후, 스탠다드 커브를 이용하여 세포내 cAMP 농도를 확인하였다.
- [0118] 그 결과는 하기 도2에 도시하였다.
- [0119] (제조예1)
- [0120] 단계1.
- [0121] 니코틴(Nicotin, 1g, 1 eq)을 과량의 티오닐클로라이드(SOCl_2 , 84 eq)에 투입하고, 상온(25℃)에서 2시간동안 교반하였다. 이후, 톨루엔(3x 30ml)을 가하여 진공증류하였다. 생성물을 고진공 하에서 12시간동안 건조시켜, 생성물A를 정량적으로 수득하였다. 상기 생성물A-1은 추가의 정제를 수행하지 않고 다음 반응에 바로 사용하였다.
- [0122] 단계2.
- [0123] 세리놀(Serinol, 1g, 1 eq)을 디클로로메탄(DCM, 30ml)에 용해하고, 트리에틸아민(Et_3N , 3eq)을 추가 투입하였다. 이후, 준비된 용액에 상기 단계1에서 수득된 생성물A-1(1 eq)을 용해시킨 디클로로메탄(DCM, 10ml)을 0℃ 하에서 천천히 투입하고, 동일 온도하에서 3시간동안 교반하였다. 반응완료 후, 용매를 진공증류하고, 크로마토그래피로 정제하여, 최종 생성물을 수득하였다(수율=82%, 순도 95%).
- [0124] ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.96-8.93(1H), 8.73-8.63(1H), 8.28-8.24(1H), 7.63-7.53(1H), 4.32-4.29(1H), 3.88-3.84(2H), 3.81-3.78(2H), 3.68-3.65(1H), 3.58-3.56(1H), 3.02-2.95(1H)
- [0125] HRMS (EI, double focusing) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 197.1; Found 196.08.
- [0126] (실시예1)
- [0127] 단계1.
- [0128] 바이오틴(Biotin, 1g, 1 eq)을 과량의 티오닐클로라이드(SOCl_2 , 84 eq)에 투입하고, 상온(25℃)에서 2시간동안 교반하였다. 이후, 톨루엔(3x 30ml)을 가하여 진공증류하였다. 생성물을 고진공 하에서 12시간동안 건조시켜, 생성물A를 정량적으로 수득하였다. 상기 생성물A-2는 추가의 정제를 수행하지 않고 다음 반응에 바로 사용하였다.
- [0129] 단계2.
- [0130] 세리놀(Serinol, 1g, 1 eq)을 디메틸포름아마이드(DMF, 30ml)에 용해하고, 트리에틸아민(Et_3N , 3eq)을 추가 투입하였다. 이후, 준비된 용액에 상기 단계1에서 수득된 생성물A-2(1 eq)를 용해시킨 디메틸포름아마이드(DMF, 10ml)을 0℃ 하에서 천천히 투입하고, 동일 온도하에서 3시간동안 교반하였다. 반응완료 후, 용매를 진공증류하고, 크로마토그래피로 정제하여, 최종 생성물을 수득하였다(수율=90%, 순도 95%).
- [0131] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.42(1H), 6.40-6.34(2H), 4.57-4.55(2H), 4.32-4.29(1H), 4.14-4.11(1H), 3.71-3.68(1H), 3.39-3.37(2H), 3.32(2H), 3.12-3.08(1H), 3.84-3.80(1H), 2.59-2.56(1H), 2.09-2.06(2H),

1.62-1.59(2H), 1.51-1.44(2H), 1.34-1.28(2H)

[0132] HRMS (EI, double focusing) m/z: [M]⁺ Calcd for C₉H₁₂N₂O₃ 316.1; Found 317.4.

[0133] (실시예2 내지 실시예8)

[0134] 하기 표1의 성분을 이용하여, 아래 방법을 통해 피부 외용제 조성물(크림 조성물, 100g)을 제조하였다.

[0135] (1)수상 성분을 모두 혼합하였다.

[0136] (2)오일 성분을 모두 혼합하여, 70℃로 가온 용해한 후 이를 수상 성분에 첨가하고 호모믹서로 3분간 유화하여 피부 외용제 조성물을 제조하였다.

[0137] (비교예1 내지 비교예2)

[0138] 하기 표1의 성분을 이용하여, 실시예2의 방법을 통해 피부 외용제 조성물(크림 조성물, 100g)을 제조하였다.

표 1

중량%	성분(원료명)	실시예							비교예	
		2	3	4	5	6	7	8	1	2
오 일 상	바이오틴 세리놀(실시예1)	0.1	0.1	0.1	0.6	0.6	-	0.05	-	-
	니코티닐 세리놀(제조예1)	-	-	-	-	-	0.1	0.05	-	-
	세라마이드3	-	0.01	-	-	0.01	-	-	-	-
	PC-9S	-	-	0.6	-	-	-	-	-	0.1
	피토스테롤	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	스테아릭산	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	세틸스테아릴 알코올	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
수 상	물	77.9	77.89	77.3	77.4	77.39	77.9	77.9	78	77.9
	글리세린	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	폴리글리세릴-10디스테아레이트	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	글리세릴 스테아레이트	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

[0139]

표 2

(S.D)	피부 보습 효과 (Hydration)			피부장벽 강화 효과 (TEWL)		
	Base	2min	40min	Base	2min	40min
실시예2	19.11 (4.48)	54.89 (6.87)	52.33 (0.00)	9.78 (1.17)	6.89 (1.02)	4.89 (0.84)
실시예7	15.78 (1.39)	56.22 (4.54)	49.56 (5.82)	6.78 (1.84)	5.67 (3.06)	4.56 (2.01)
실시예8	19.00 (2.00)	53.67 (8.76)	49.44 (4.68)	8.78 (0.69)	6.89 (1.54)	5.33 (0.58)
비교예1	20.67 (4.62)	44.33 (7.06)	39.11 (1.39)	8.89 (2.14)	7.52 (1.50)	7.22 (1.84)
비교예2	17.78 (1.17)	41.78 (8.69)	39.00 (7.80)	8.67 (2.03)	6.11 (2.50)	6.44 (1.35)
*Base는 각 시료의 도포전 피부 상태임. *각 수치는 3회 반복측정으로 측정된 값의 평균값임. *S.D : 표준편차						

[0140]

[0141]

하기 도1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 안정적으로 형성된 말테스 크로스 액정이 확인되었다(실시예2). 특히, 세라마이드를 더 포함하는 실시예의 경우 장기 보관 중에도 액정이 안정적으로 보존됨을 확인할 수 있었다. 이에 반해, 비교예의 경우 말테스 크로스 액정을 확인할 수 없었다.

[0142]

또한, 상기 표2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 피부에 도포 후 즉각적인 피부 보습 효과를 부여함을 확인할 수 있었다. 그러나, 말테스 크로스 액정구조가 나타나지 않는 비교예1과 비교예2 경우, 즉각적인 보습 효과를 보이기는 하였지만 시간이 지남에 따라 보습 효과가 현저하게 낮아짐을 확인할 수 있었다.

[0143]

또한, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 경피수분손실의 증가에 있어서, 컨트롤 물질로 사용한 비교예1과 비교예2 대비 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있었다(표2 참조). 이때, 상기 표2에 도시하고 있는 경피수분손실(TEWL)은 그 표시값이 작을수록, 피부장벽 강화 효과가 뛰어남을 의미한다.

[0144]

또한, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 칸나비노이드1 수용체 작용제로 작용하여 아데닐산 고리화효소의 활성을 억제하고, 세포내 cAMP의 생성을 효과적으로 억제한다. 도2에 따르면, 각 세리놀계 화합물을 처리하였을 때, cAMP 농도가 각 세리놀계 화합물의 농도 의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물이 칸나비노이드1 수용체 작용제로 유효함을 의미한다. 또한, 이러한 억제효과는 잘 알려진 칸나비노이드1 수용체 작용제인 ACEA 대비 동등 이상의 효과에 해당함을 확인하였다. 특히, 이러한 억제효과에 있어서 본 발명에 따른 바이오티닐 세리놀의 경우, 보다 현저한 효과를 나타냄을 확인하였다.

[0145]

이상에서 확인한 바와 같이, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 피부 본연의 기능 개선 및 강화에 탁월한 효과를 발휘할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 본 발명에 따른 피부 외용제 조성물은 우수한 피부 보습 및 피부장벽 강화 효과를 제공함과 동시에 칸나비노이드1 수용체에 대한 유효한 작용제로 작용하여, 칸나비노이드1 수용체 매개 피부질환의 예방, 개선 또는 치료 등에 유용할 수 있을 것으로 기대된다.

[0146]

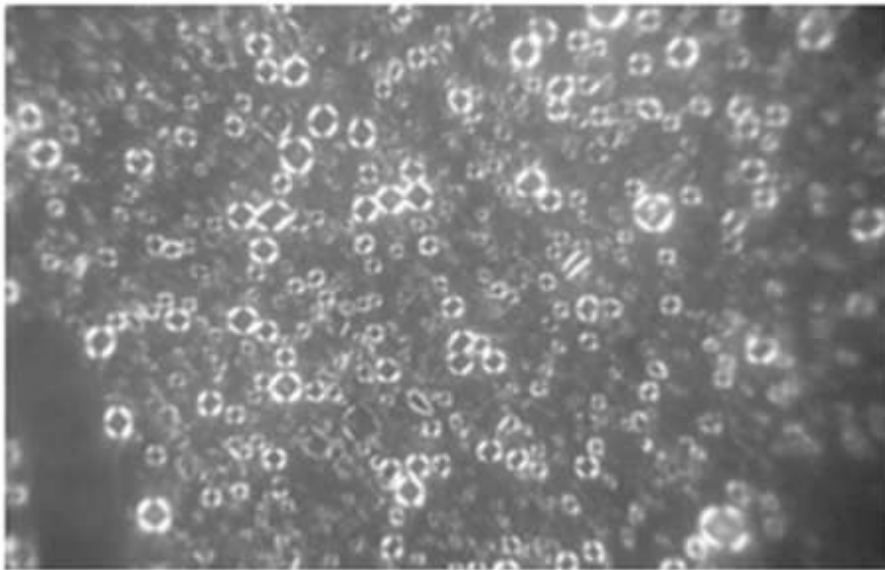
이상과 같이 본 발명에서는 특정된 사항들과 한정된 실시예에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.

[0147]

따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2

