

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0025327
(43) 공개일자 2023년02월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/366 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61K 8/49 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/366 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2022-0053657
(22) 출원일자 2022년04월29일
심사청구일자 2022년04월29일
- (30) 우선권주장
1020210107286 2021년08월13일 대한민국(KR)
- (71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
오상호
서울특별시 강남구 도곡로78길 22
김지영
서울특별시 동대문구 이문로16길 33
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
파도특허법인유한회사

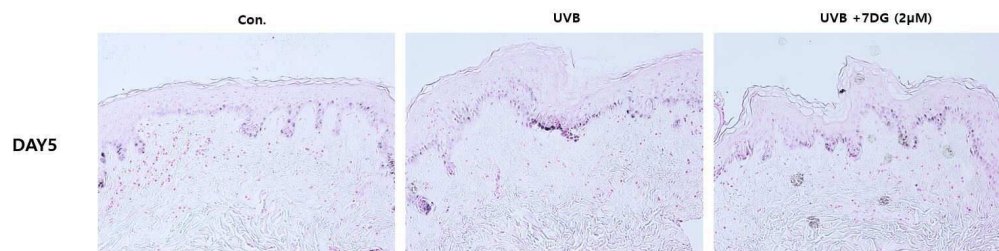
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 색소 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 색소 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 7DG (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 색소 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물을 이용하는 경우, 색소 침착에 기인한 다양한 색소 질환을 보다 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 8/498 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61Q 19/02 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/318 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

이은정

서울특별시 서초구 서운로 221, 101동 901호(서초동, 래미안서초스위트아파트)

이진우

인천광역시 연수구 송도문화로28번길 28, 103동 702호

최은주

인천광역시 미추홀구 숙골로43번길 62

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1711109834

과제번호

2019R1A2C4069490

부처명

과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명

한국연구재단

연구사업명

개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명

ATP/P2X7 axis에 의한 색소형성기전 연구 및 P2X7억제 천연물 물질 발굴을 통한 색

소 예방 및 치료제 개발

기 여 율

1/2

과제수행기관명

연세대학교

연구기간

2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호

1465031402

과제번호

HP20C0019010020

부처명

보건복지부

과제관리(전문)기관명

한국보건산업진흥원

연구사업명

피부과학응용소재선도기술개발(R&D)

연구과제명

미세먼지의 노화관련분비표현형 기전규명을 통한 항노화-미백 표적물질 발굴 및 검

증

기 여 율

1/2

과제수행기관명

연세대학교 산학협력단

연구기간

2020.04.01 ~ 2022.12.31

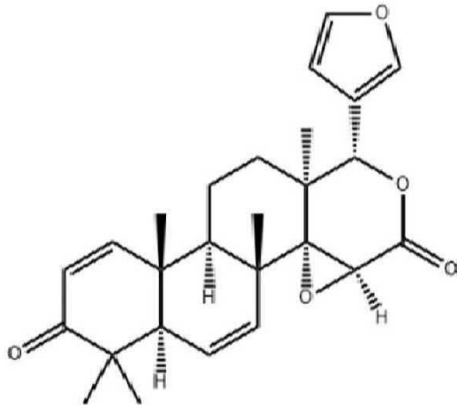
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 멜라닌 생성을 억제하는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 색소 질환은 멜라닌의 과도한 증가에 기인한 질환인, 약학 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

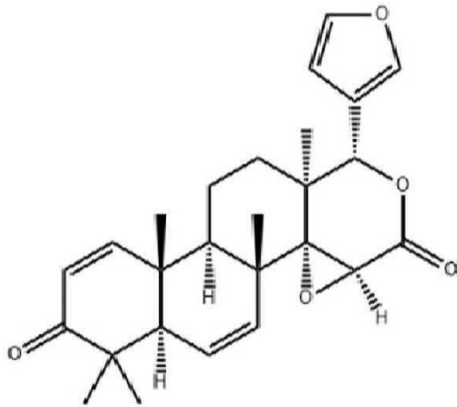
상기 색소 질환은 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentigines), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 운륜 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피츠 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acrallentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색종(solar lentigines), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 릴 흑피증(Riehl's melanosis)으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 약

학 조성물.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 조성물은 멜라닌 생성을 억제하는 것인, 식품 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 색소 질환은 멜라닌의 과도한 증가에 기인한 질환인, 식품 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

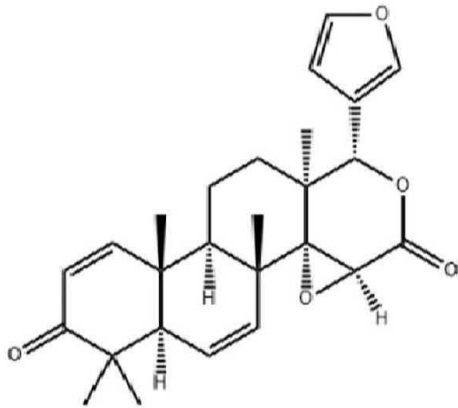
상기 색소 질환은 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentigines), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 윤륵 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피츠 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acral lentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색증(solar lentigines), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 릴 흑피증(Riehl's melanosis)으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 식품 조성물.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는

이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물:

[화학식 1]



청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 조성물은 멜라닌 생성을 억제하는 것인, 화장품 조성물.

청구항 11

제 9항에 있어서,

상기 색소 질환은 멜라닌의 과도한 증가에 기인한 질환인, 화장품 조성물.

청구항 12

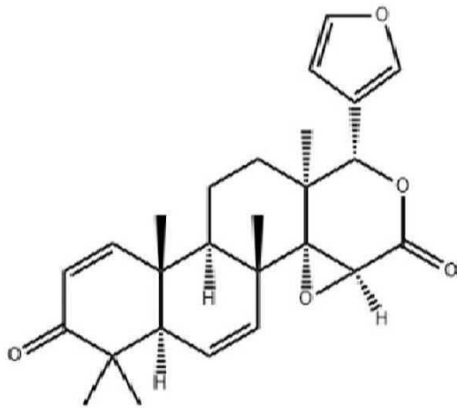
제 11항에 있어서,

상기 색소 질환은 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentigines), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 윤륵 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피츠 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acrallentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색증(solar lentigines), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 릴 흑피증(Riehl's melanosis)으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 화장품 조성물.

청구항 13

하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 미백용 화장품 조성물:

[화학식 1]



청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 조성물은 티로시나제 활성 억제 또는 멜라닌 합성을 억제하는 것인, 화장품 조성물.

청구항 15

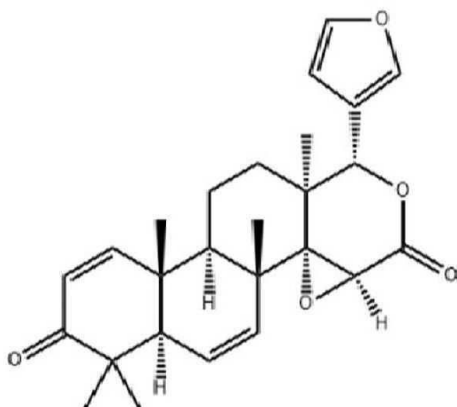
제 13항에 있어서,

상기 조성물은 용액, 외용 연고, 크림, 폼, 영양 화장수, 유연 화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선 스크린 크림, 선 오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 로션, 파우더, 비누, 계면 활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제형을 가지는 것인, 화장품 조성물.

청구항 16

하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 미백용 의약품 조성물:

[화학식 1]



청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 조성물은 멜라닌 생성을 억제하는 것인, 의약품 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서,

상기 조성물은 용액, 외용 연고, 크림, 폼, 영양 화장수, 유연 화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선 스크린 크림, 선 오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 로션, 파우더, 비누, 계면 활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제형을 가지는 것인, 의약외품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 색소 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 색소 침착(pigmentation)에 기인한 다양한 색소 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간 피부는 다양한 외부 환경적 스트레스에 노출되는 장기로, 자외선(UVR) 등에 의한 잠재적 손상을 방어하기 위하여 다양한 메커니즘이 존재한다. 이러한 방어 메커니즘으로는 DNA 손상 메커니즘, 카탈레이즈 및 과산화물 제거효소와 같은 다양한 효소, 및 피부 색소 침착을 포함한다. 이러한 요소 중에는, 색소 침착이 가장 중요한 광-보호적인 요소에 해당한다. 타이로시나아제 효소(tyrosinase)는 멜라닌 색소의 합성 경로에서 두가지의 속도 제한적인 반응을 촉진시키므로 색소 침착에 중요한 조절자로 작용한다. 이러한 속도 제한적인 반응으로는 1) 3,4-디하이드록시페닐알라닌(3,4-dihydroxyphenylalanine, DOPA)을 생성하기 위한 타이로신 히드록실화, 2) 도파퀴논(dopaquinone)을 생성하기 위한 DOPA 산화 공정이 있다. 최근 멜라닌 합성 저해 효과 및 타이로시나아제(tyrosinase) 활성 저해 효과를 가지면서도 피부 자극이 없는 신규한 화합물이 개시된 바 있다(한국등록특허 제 10-2273473호 참조).

[0003] 색소 침착은 기미(melasma), 검버섯(age spots) 및 일광성 각화증(solar keratosis) 등과 같은 질환을 유발하여, 화장품 업계에서 피부 색의 개선은 오래 전부터 요구되어 왔고, 다양한 미백 제품이 전세계적으로 판매되고 있다. 이러한 미백 제품 또는 치료제들은 하이드로퀴논, 레티노이드 및 타이로시네이즈 억제제 등을 포함하고 있는데, 이들은 돌연변이, 독성 및 조직 흑갈병(ochronosis, blue-black hyperpigmentation of skin) 등의 부작용이 문제되고 있는 실정이다.

[0004] 최근 이러한 제제들을 대신할 수 있는 부작용이 없으면서도 치료 효과가 뛰어난 약물을 개발하기 위하여 다양한 노력들이 시도되고 있다. 이에, 본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위하여 예의 노력한 결과, 색소 침착을 비롯한 다양한 색소 질환의 개선 또는 치료 효과가 뛰어나면서 독성이 없고 안전한 물질을 발굴하기에 이르렀다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 일 목적은 멜라닌 형성 억제 효과가 뛰어나 색소 침착에 기인한 다양한 색소 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 다른 목적은 멜라닌 형성 억제 효과가 뛰어나 색소 침착에 기인한 다양한 색소 질환을 예방 또는 개선할 수 있는 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 멜라닌 형성 억제 효과가 뛰어나 색소 침착에 기인한 다양한 색소 질환을 예방 또는 개선할 수 있는 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 멜라닌 형성 억제 효과가 뛰어나 색소 침착을 개선할 수 있는 미백용 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

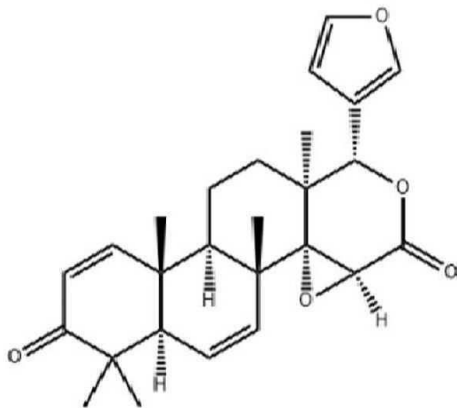
과제의 해결 수단

[0010] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0011] 본 발명 내 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0013] 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다:

[0014] [화학식 1]



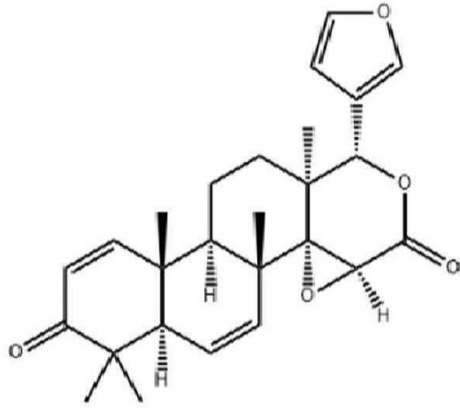
[0015]

[0016] 본 발명에서 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG)은 단백질 키나제 R (Double-stranded RNA-dependent protein kinase; PKR)의 C-말단과 직접 상호 작용하는 단백질 키나제 R의 선택적 억제제(CAS 번호: 26927-01-5)이다. PKR을 직접 표적으로 하는 세포 투과성 게두닌 유사체는 가역적 상호 작용을 통해 인플라마솜/피로ptos솜(inflammasome/pyroptososome)과 같은 PKR 신호 전달 복합체 어셈블리를 방해하여 PKR 매개 세포 작용을 억제하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[0017] 본 발명에서 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 또는 염기의 부가염을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 유기산 또는 무기산의 부가염의 형태로 있을 수 있다. 염은 환자에 투여되었을 때에 환자에서 바람직한 효과를 갖는 것으로, 그들의 모화합물의 활성을 유지하는 임의의 염들을 포함하지만, 이에 특별히 한정되는 것은 아닐 수 있다. 이러한 염들은 무기염 및 유기염, 예컨대 아세트산, 질산, 아스파르트산, 술폰산, 설푸릭산, 말레산, 글루탐산, 포름산, 숙신산, 인산, 프탈산, 탄닌산, 타르타르산, 히드로브롬산, 프로피온산, 벤젠술폰산, 벤조산, 스테아르산, 락트산, 비카르본산, 비설푸릭산, 비타르타르산, 옥살산, 부틸산, 칼슘 이데트, 카르보닉산, 클로로벤조산, 시트르산, 이데트산, 톨루엔술폰산, 푸마르산, 글루세프산, 에실린산, 파모익산, 글루코닉산, 메틸질산, 말론산, 염산, 히드로요도익산, 히드록시나프톨산, 이세티온산, 락토비오닉산, 만델산, 점액산, 나프실릭산, 뮤코닉산, p-니트로메탄술폰산, 헥사믹산, 판토테닉산, 모노히드로겐인산, 디히드로겐인산, 살리실산, 술파민산, 술파닐린산, 메탄술폰산의 염 등을 포함할 수 있다. 염기의 부가염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 염, 예컨대 암모늄, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등의 염; 유기 염기를 갖는 염, 예컨대 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 등의 염; 및 아미노산을 갖는 염, 예컨대 아르기닌, 리신 등을 포함할 수 있다. 또한, 이들 염들은 적정 염기 또는 산으로 처리함으로써 유리된 형태로 전환될 수 있다.

- [0018] 본 발명에서 상기 색소 질환이란 멜라닌 합성 과정에서 조절 장애가 발생하면 초래되는 질환으로 색소 침착(pigmentation)에 의한 질환일 수 있으며, 보다 구체적으로 과색소 침착(hyperpigmentation)에 의한 질환일 수 있다. 포유동물의 피부, 머리 및 눈 등에서 시각적 색깔은 멜라노솜(melanosomes)의 양, 질 및 상피세포의 분포에 기인하는데, 상기 멜라노솜은 특별한 수지 세포 중 하나인 멜라닌 세포(melanocyte)에 의하여 형성된다. 멜라닌 색소는 멜라노솜에서 합성되어 멜라닌 세포의 수상 돌기에 의하여 케라틴 세포(keratinocytes)로 이동하고, 멜라닌의 분포 패턴이 피부 색깔을 결정하게 된다. 멜라닌 색소는 태양 UV 방사선으로부터 넓은 파장 범위로 피부를 보호하고, 피부에서 생산되는 자유 라디칼을 흡수하는 기능을 하고, 멜라닌 형성에 관련된 효소의 발현에 의하여 멜라닌 합성이 조절된다. 이러한 멜라닌 합성 조절에 문제가 발생하는 질환을 색소 질환이라 한다.
- [0019] 본 발명에서 상기 멜라닌(melanin)은 피부, 털, 눈의 맥락막 등에 있는 페놀화합물의 산화 중합에 의하여 생성되는 흑갈색의 색소로 멜라닌 세포(melanocyte)에서 생성된다. 동물의 경우 피부 등에 분포하는 멜라노사이트라고 하는 세포에서 타이로시나아제에 의한 타이로신의 산화에 의해 생성된다. 태양광선에 노출시 멜라닌이 형성되는데 멜라닌 형성 세포의 종류와 양에 따라 피부 색깔이 달라지게 된다. 멜라닌은 태양광선의 자외선에 대한 피부 보호 작용을 하는 것으로도 알려져 있다. 그 예로 피부 색깔이 검은 사람은 피부색이 옅은 사람에 비하여 멜라닌 색소가 더 많이 형성되어 태양광선에 노출시 자외선으로부터 화상을 덜 입게 되는 것으로 알려져 있다. 또한, 멜라닌은 피부색을 결정짓는 가장 중요한 요소이다. 정상 인체의 피부색은 멜라닌 소체의 크기, 모양, 유형, 색 분포에 의해 결정된다. 색소 침착을 조절함에 있어서 100 개 이상의 단백질이 관여한다. 예를 들어, 멜라닌 합성은 타이로신(tyrosine)의 도파퀴논(dopaquinone)으로 산화되면서 개시되는데, 상기 산화 과정은 타이로시나아제 효소에 의하여 촉매화된다. 도파퀴논은 이후 분자 내 고리화 반응 및 중합 반응에 의하여 유멜라닌(eumelanin)으로 전환된다. 상기한 멜라닌 합성 과정에서 조절 장애가 발생하면 이는 색소의 과다한 침착(hyperpigmentation) 혹은 저색소 침착(hypopigmentation)을 초래하게 된다.
- [0020] 본 발명에서 멜라닌 합성(melanogenesis)은 o-디페놀류의 산화적 중합에 의해 멜라닌이 생성되는 과정을 말한다. 동식물계와 균계에 널리 분포하며, 특히 척추동물에서 멜라닌은 멜라닌세포 또는 흑색세포의 세포질 내의 멜라닌소체에서 타이로신이 타이로시나아제(카테콜산화효소)에 의한 산화에 의해 생성되며, 상기에서 생성된 멜라닌은 피부를 암색화시키게 된다.
- [0021] 본 발명의 조성물은 멜라닌 합성을 억제하거나 멜라닌 합성량을 감소시켜 색소 침착에 기인한 색소 질환을 효과적으로 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.
- [0022] 본 발명에서 상기 색소 질환은 색소 침착에 기인한 질환으로, 피부 또는 손발톱의 특정 부위에서 멜라닌의 과도한 증가에 의해 다른 부위에 비해 검거나 어둡게 되는 질환을 의미할 수 있고, 보다 광범위하게는 염증 후 색소 침착이 유발되어 발생하는 질환을 포함하는 것으로 정의한다. 바람직하게는 상기 색소 질환은 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentiginos), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 윤륵 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피츠 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acral lentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색증(solar lentiginos), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 털 흑피증(Riehl's melanosis) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명에서 "예방"은 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상을 차단하거나, 그 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.
- [0024] 또한, 본 발명에서 "치료"는 본 발명의 약학 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0027] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다.
- [0029] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 다른 구현 예에 따르면, 본 발명의 일 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다:
- [0033] [화학식 1]



[0035] *33

[0036] 본 발명의 식품 조성물에서 7-데사아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 색소 질환 등에 관한 기재는 상기 색소 질환의 예방 또는 치료용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

[0037] 본 발명의 식품 조성물은 멜라닌 합성을 억제하거나 멜라닌 합성량을 감소시켜 색소 침착에 기인한 색소 질환을 효과적으로 예방 또는 개선할 수 있다.

[0038] 본 발명에서 상기 색소 질환은 색소 침착에 기인한 질환으로, 바람직하게는 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentigines), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 운륜 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피츠 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acral lentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색종(solar lentigines), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 릴 흑피증(Riehl's melanosis) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 본 발명에서 "예방"은 본 발명의 식품 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상을 차단하거나, 그 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0040] 또한, 본 발명에서, "개선"은 본 발명의 식품 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명의 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 식품 조성물은 독성 및 부작용이 거의 없는 식물추출물로 구성된 것이므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.

[0042] 본 발명의 조성물이 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있다.

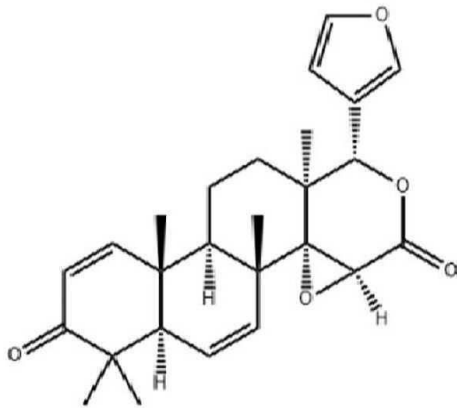
[0043] 여기서, 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다.

[0044] 그 외 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 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.

[0045] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0047] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 색소 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물에 관한 것이다:

[0048] [화학식 1]



[0049]

[0050] 본 발명의 화장품 조성물에서 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염, 색소 질환 등에 관한 기재는 상기 색소 질환의 예방 또는 치료용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

[0051] 본 발명의 화장품 조성물은 멜라닌 합성을 억제하거나 멜라닌 합성량을 감소시켜 색소 침착에 기인한 색소 질환을 효과적으로 예방 또는 개선할 수 있다.

[0052] 본 발명에서 상기 색소 질환은 색소 침착에 기인한 질환으로, 바람직하게는 기미, 주근깨, 검버섯, 잡티, 노인성 색소반, 표피 멜라닌세포성 병변(Epidermal melanocytic lesion), 밀크커피 반점(Cafe's au lait macules), 모반, 베커 모반(Becker's Nevus), 반문상 모반(Nevus Spilus), 흑자(Lentigines), 흑색점, 진피 멜라닌세포성 병변(Dermal melanocytic lesions), 몽고반(Mongolian spot), 오타 모반(Nevus of Ota), 후천성 양측성 오타 모반양 반(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules), 이토 모반(Nevus of Ito), 청색 모반(Blue nevus), 멜라닌형성세포성 모반(Melanocytic nevus), 경계 모반(Junctional nevus), 복합 모반(Compound nevus), 진피내 모반(Intradermal nevus), 운륜 모반(Halo nevus), 선천성 멜라닌세포성 모반(Congenital nevocytic nevus), 스피즈 모반(Spitz nevus), 이형성 모반(Dysplastic nevus), 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 흑색종(Melanoma), 악성 흑자 흑색종(Lentigo maligna melanoma), 표재 확장성 흑색종(Superficial spreading melanoma), 선단 흑자성 흑색종(Acral lentiginous melanoma), 결절성 흑색종(Nodular melanoma), 색소성 기저세포암(pigment basal cell carcinoma), 색소성 피부섬유종(dermatofibromas), 색소성 피부낭종(dermoid cyst), 색소성 켈로이드(keloid), 일광 흑색종(solar lentigines), 색소성 편평태선(Lichen planus), 색소성 접촉피부염(Contact dermatitis), 자외선에 의한 색소 침착, 약물에 의한 색소 침착, 상처로 인한 색소 침착, 염증 후 색소 침착, 색소성 각질가시세포종(keratoacanthomas) 및 릴 흑피증(Riehl's melanosis) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0053] 본 발명에서 "예방"은 본 발명의 화장품 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상을 차단하거나, 그 증상의 억제 또는 지연시키는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0054] 또한, 본 발명에서 "개선"은 본 발명의 화장품 조성물을 이용하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 증상이 호전

또는 이롭게 변경되는 모든 행위라면 제한없이 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명에서 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용목욕물첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샤워겔, 샤워크림, 선크림로션, 선크림크림, 선텐크림, 스킨로션, 스킨크림, 자외선차단용 화장품, 크렌징밀크, 탈모제{화장용}, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용크림, 자스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(핸드클리너), 약용비누{비의료용}, 크림비누, 페이스 워시, 전신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.

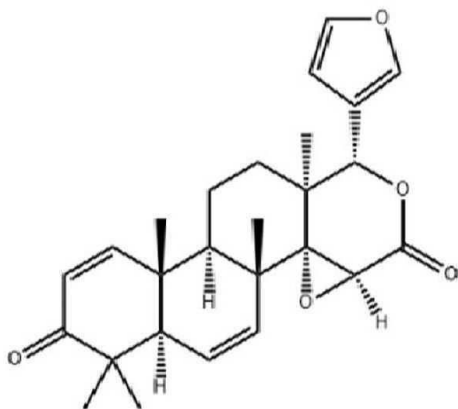
[0057] 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸델라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[0058] 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.

[0059] 그 외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

[0061] 본 발명의 또 다른 구현 예에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 미백용 조성물에 관한 것이다:

[0062] [화학식 1]



[0063] 본 발명의 미백용 조성물에서 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌 (7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염 등에 관한 기재는 상기 색소 질환의 예방 또는 치료용 조성물에서 기재한 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

[0065] 본 발명의 미백용 조성물은 멜라닌 합성을 억제하거나 멜라닌 합성량을 감소시켜 피부 톤을 맑게 하거나, 색소 침착을 개선하는 미백 효능이 매우 뛰어나다.

[0066] 본 발명에서 상기 미백은 멜라닌 색소의 합성을 저해함으로써 피부 톤이 밝아 지게 할 뿐만 아니라, 환경, 호르

몬 또는 유전에 기인한 피부 색소 침착을 개선하는 것을 의미하는 것이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0067] 본 발명에서 상기 미백용 조성물은 화장료 조성물 또는 의약외품 조성물로 활용될 수 있으며, 상기 조성물은 용액, 외용 연고, 크림, 폼, 영양 화장수, 유연 화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선 스크린 크림, 선 오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 로션, 파우더, 비누, 계면 활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 제형을 가지는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0068] 본 발명의 미백용 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킬레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.

[0069] 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸텔릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[0070] 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.

[0071] 그 외에도 화장품 또는 의약외품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

발명의 효과

[0072] 본 발명에서 제공하는 조성물은 인체에 독성을 일으키지 않으면서도 멜라닌 생성 및 합성을 효과적으로 억제하여 피부 미백 효과가 뛰어나며, 색소 침착에 기인한 기미, 주근깨, 노인성 색소반, 잡티, 모반 또는 일광흑색증(solar lentigines) 등의 색소 질환을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0073] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 고속 탐색 기술(high-throughput screening)을 통해 선별된 천연 화합물 및 임상 화합물을 후보 물질로 하여 멜라닌 억제 효과를 확인하여 발굴하는 과정을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 멜라닌 세포에 대하여 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물 처리 후 세포 생존율의 변화를 측정한 결과를 그래프로 나타낸 도이다.

도 3a 및 도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 멜라닌 세포에 7DG 화합물을 처리한 후 멜라닌 합성에 관여하는 gp100, MITF 및 타이로시나아제의 발현 수준의 변화를 웨스턴블랏을 통해 측정한 결과를 나타낸 도이다.

도 4a 및 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 멜라닌 세포에 7DG 화합물을 처리하고 72 시간 후 타이로시나아제 활성도를 평가하기 위해 지모그래피(zymography) 분석한 결과를 나타낸 도이다.

도 5a 및 도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 멜라닌 세포에 7DG 화합물을 처리하고 4 일 후 멜라닌 수준의 변화를 측정한 결과를 나타낸 도이다.

도 6a 및 도 6b는 본 발명의 일 실시예에 따른 UVB에 노출된 사람 피부 조직에 7DG 화합물 처리에 따른 멜라닌 형성 억제 효과를 확인하기 위하여 맥사미터(Mexameter)를 이용하여 멜라닌 수치를 측정한 결과를 나타낸 도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 UVB에 노출된 사람 피부 조직에 7DG 화합물 처리에 따른 멜라닌 형성 억제 효과를 확인하기 위하여 폰타나-마손 염색법(Fontana-Masson stainig)에 의한 멜라닌 세포의 분포를 현미경을 통해 확인한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적

으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0075]

[0076] **실시예 1: 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물의 세포 독성 평가**

[0077] 형광 현미경 및 유세포분석기를 이용하여 대량의 라이브러리로부터 멜라닌 세포(primary melanocyte)에서 고속 탐색 기술(high-throughput screening)을 통해 특정 단백질과 상호 작용하는 후보 물질 군(천연 화합물 또는 임상 화합물)을 스크리닝하였고, 최종적으로 7-데스아세톡시-6,7-디하이드로게두닌(7-Desacetoxy-6,7-dehydrogedunin; 7DG) 화합물을 발굴하였다(도 1 참조). 상기에서 발굴된 7DG 화합물의 세포 독성에 영향을 주지 않는 적정 농도를 확인하고자 하였다. 인간 표피 멜라닌 세포(primary human epidermal melanocyte)를 96-웰 플레이트에 1.0×10^4 세포로 분주하고 배양한 뒤 7DG 화합물을 0.1 μM , 0.2 μM , 0.5 μM , 1 μM , 2 μM , 5 μM 또는 10 μM 의 농도로 처리하였고, 그로부터 4 일 후에 MTT 시약을 이용하여 세포 생존율의 변화를 측정하여 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0078] 실험 결과 도 2에서 보는 바와 같이, 7DG 화합물은 5 μM 이하의 농도 범위에서는 세포 독성이 없는 것을 확인할 수 있었다.

[0080] **실시예 2: 7DG 화합물의 멜라닌 형성 억제 효과(1) - 타이로시나아제 활성 평가**

[0081] 6 웰 플레이트에 1 차 멜라닌 세포(primary melanocytes) 3×10^5 개 세포를 시딩하고, P2X7 수용체 안타고니스트(P2X7 receptor antagonist)인 7DG를 농도 별로 0.5 μM , 1 μM 또는 2 μM 을 30 분간 처리하였다. 3 일 후, 세포 펠렛(pellet)에 용혈 버퍼를 첨가한 후 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분간 반응하여 원심 분리(4 $^{\circ}\text{C}$, 10 분)하였다. 상층액(supernatant)만 새로운 e.p 튜브(tube)로 옮긴 후 BCA 어췌이(assay)를 이용하여 단백질 정량을 수행하였다. 10 % 폴리아크릴아마이드 겔(polyacrylamide gel)에 전기영동하여 니트로셀룰로오스 막(nitrocellulose membrane)에 이동시켰다. 항-타이로시나아제와 막(membrane)을 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 반응시키고, ECL 키트를 이용하여 밴드(band)를 확인하였고, 멜라닌 합성에 관여하는 단백질인 멜라닌소체 내 당단백질(glycoprotein; gp100), 마이크로프탈미아 연관 전사인자(microphthalmia-associated transcription factor; MITF) 및 타이로시나아제(Tyrosinase)의 발현 수준 변화를 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

[0082] 실험 결과, 도 3b에서 보는 바와 같이 멜라닌 세포에 7DG 화합물을 농도 별로 처리한 결과 멜라노솜에 특이한 당단백질인 gp100에 반응함과 동시에 7DG 농도가 증가할수록 멜라닌 합성 촉진 인자인 타이로시나아제의 발현 수준이 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었다.

[0083] 추가적으로, 타이로시나아제 효소 활성을 보기 위하여 6 웰 플레이트에 1 차 멜라닌 세포(primary melanocytes) 3×10^5 개 세포를 시딩하고, 7DG를 농도 별로 0.5 μM , 1 μM 또는 2 μM 을 처리하고 3 일 후 지모그래피 분석(zymography assay)을 수행하여 그 결과를 도 4a 및 도 4b에 나타내었다. 상기 도면을 참조하면, 7DG 화합물을 처리하는 경우 농도에 따라 티로시나아제 효소의 활성 수준이 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 종합하면, 본 발명에 따른 7DG 화합물이 타이로시나아제의 발현 및 활성 수준을 감소시키는 것을 통하여 색소 침착에 기인한 색소 질환의 치료제로서 효과가 있을 것임을 시사한다.

[0085] **실시예 3: 7DG 화합물의 멜라닌 형성 억제 효과(2) - 멜라닌 수준 측정**

[0086] 7DG 화합물의 멜라닌 합성 억제 효과를 확인하기 위해 6 웰 플레이트에 1 차 멜라닌 세포 3×10^5 개를 시딩하고, 7DG 화합물을 0.5 μM , 1 μM 또는 2 μM 을 처리한 뒤 4 일 동안 배양한 후 수득한 세포를 세포 용해 버퍼를 이용하여 용해시킨 뒤, 세포 펠렛(pellet)에 1N 염화나트륨(NaOH)을 넣고 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 용해한 뒤, 405 nm의 흡광도에서 ELISA를 이용하여 멜라닌 함량을 측정하여 도 5a 및 도 5b에 나타내었다.

[0087] 도 5a 및 도 5b에서 보는 바와 같이, 멜라닌 세포에 7DG 화합물을 처리하자 멜라닌 함량이 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이를 통하여 본 발명에 따른 7DG 화합물은 멜라닌 합성을 효과적으로 억제하여 피부 미백 효과가 있을 것임을 알 수 있다.

[0089] **실시예 4: 7DG 화합물의 멜라닌 형성 억제 효과(3) -멜라닌 수준 측정**

[0090] 7DG 화합물의 실제 사람 피부 조직에서의 멜라닌 합성 억제 효과를 확인하기 위해 수득한 피부 조직에 UVB(30 mJ/cm^2)를 3 일 동안 총 90 mJ/cm^2 를 조사하였고, 에탄올에 녹인 7DG 화합물의 처리 후 8 일째 맥사미터(Mexameter, Germany)를 이용한 색소 침착 부위의 피부 멜라닌 평가를 수행하였다. 맥사미터로 시험 부위의 피부 멜라닌을 각각 3회 측정한 후 평균값을 구하여 평가하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0091]

		1회	2회	3회	평균	표준편차(SD)
1	control	152	159	145	152	7
2	UVB	294	276	275	281.67	10.69
3	UVB + 7DG($2 \mu\text{M}$)	223	217	217	219	3.46
4	UVB + 7DG($5 \mu\text{M}$)	217	213	210	213.33	3.51

[0092] 흡광 원리에 기초하여 특수한 탐침이 정해진 세 가지 파장의 빛을 방출하고 피부에서 반사된 빛을 측정함으로써 멜라닌의 양을 측정하였으며, 피부 멜라닌의 양이 적을수록 측정값이 낮아지며 피부 멜라닌이 개선됨을 의미한다. 상기 표 1에서도 알 수 있듯이, 7DG 화합물의 처리 후 8 일 만에 3 번 및 4 번 피부 조직에서의 멜라닌 측정값이 2 번과 비교하여 약 25 % 감소한 것을 확인할 수 있었다. 또한, 도 6b는 7 DG 처리 후 8 일 후에 촬영된 사진이며, 육안으로도 확연히 피부톤이 개선된 것을 알 수 있어 피부 멜라닌 개선에 도움을 주는 것을 검증할 수 있었다.

[0094] **실시예 5: 7DG 화합물의 멜라닌 형성 억제 효과(4) -멜라닌 수준 측정**

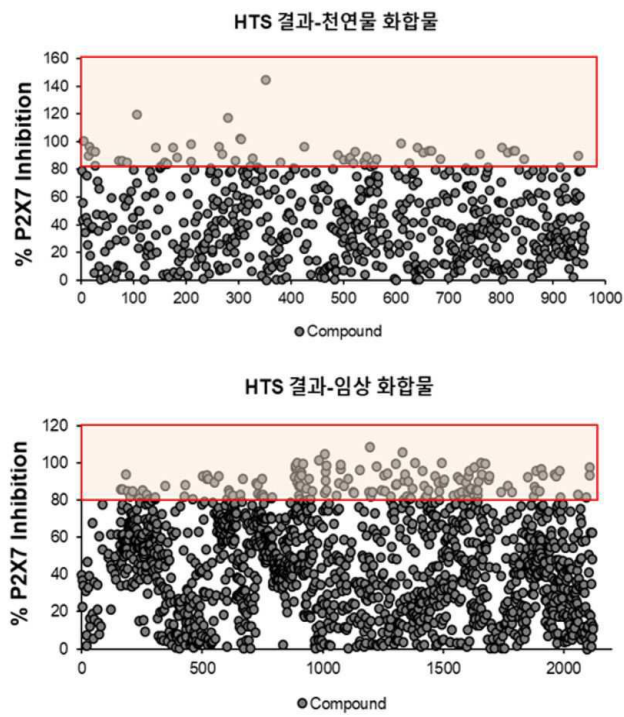
[0095] 색소 침착의 치료 효과를 확인하고자, 실제 피부 조직에 적용하여 형광 멜라닌을 확인하는 실험을 추가로 수행하였다. 피부 조직을 4 mm 펀치로 수득한 후 조직 배양하였으며, 조직 위에 UVB(30 mJ/cm^2)를 3 일 동안 노출시켰고, 에탄올에 녹인 7DG 화합물을 처리한 후 5 일째 프로즌 블록(frozen block)을 만들고 Fontana-massone 염색 키트를 이용하여 피부 조직 세포의 멜라닌을 염색한 후 현미경으로 결과를 도 7에 나타내었다.

[0096] 도 7을 참조하면, UVB에 노출되어 멜라닌이 증가된 피부 조직에 7DG 화합물을 처리할 경우 멜라닌 세포의 분포가 현저히 감소한 것을 확인할 수 있다. 이는 곧 7DG 화합물의 멜라닌 억제 효과를 나타내는 것이므로 색소 침착에 기인한 증상을 완화 또는 개선시켜주는 제제로서 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

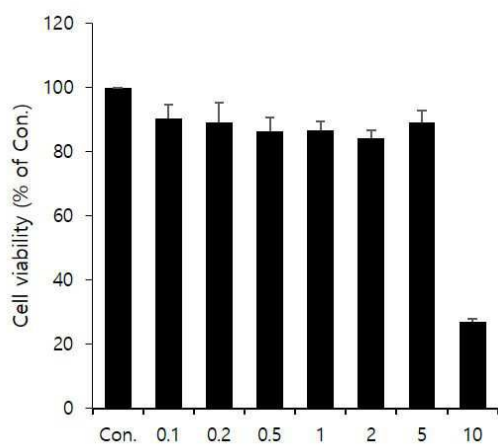
[0098] 이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

도면

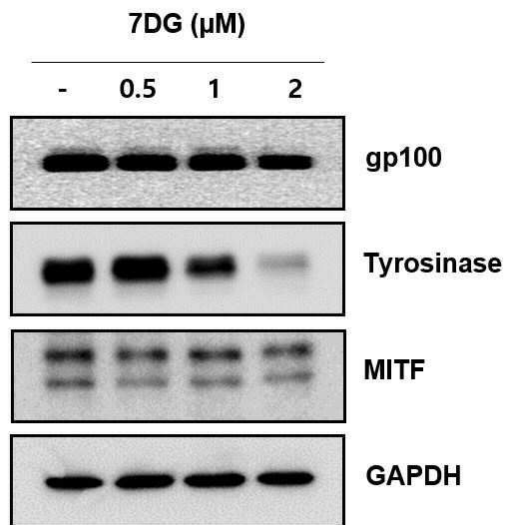
도면1



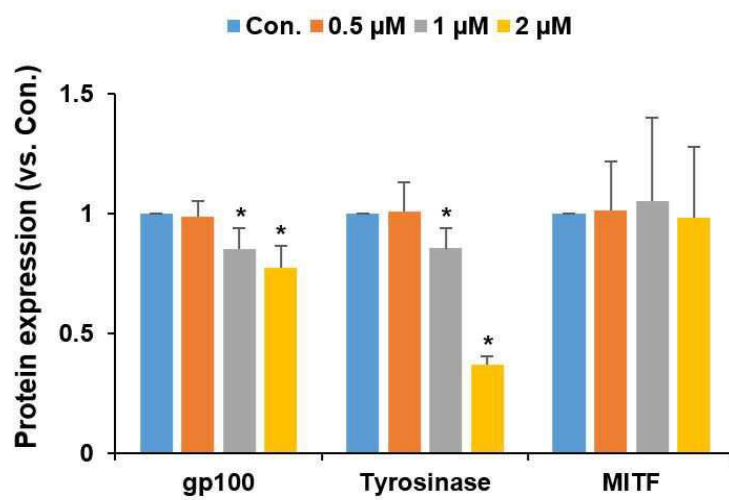
도면2



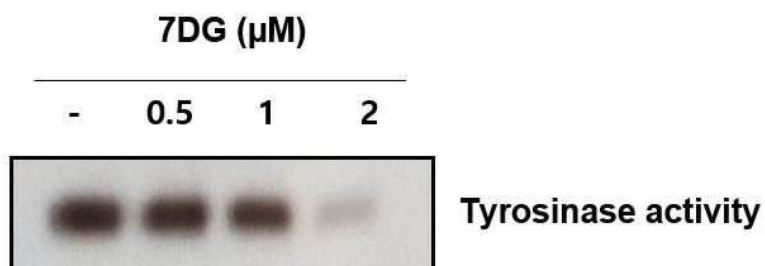
도면3a



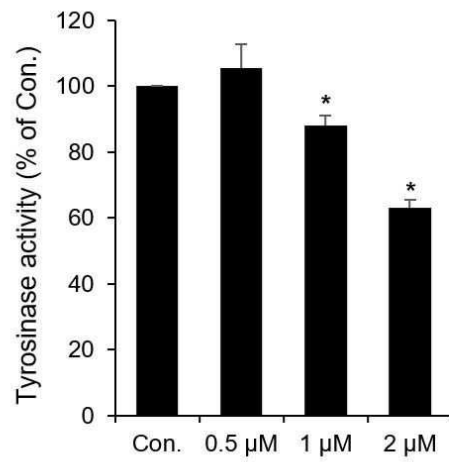
도면3b



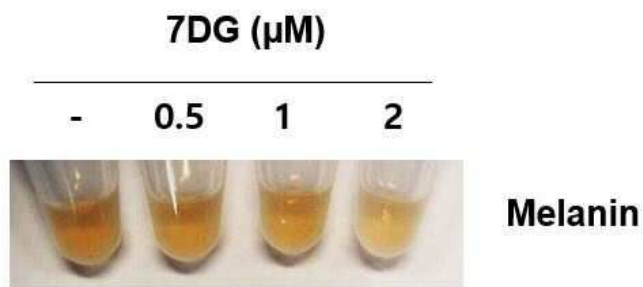
도면4a



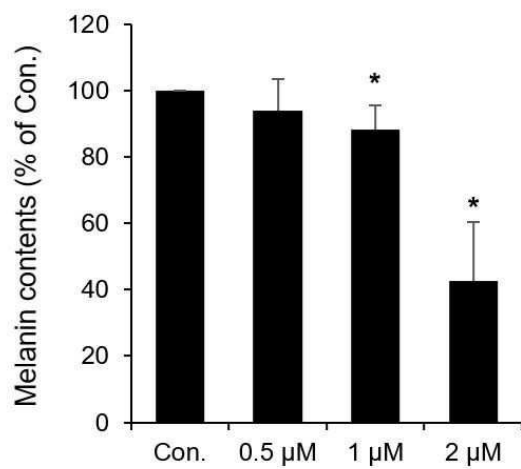
도면4b



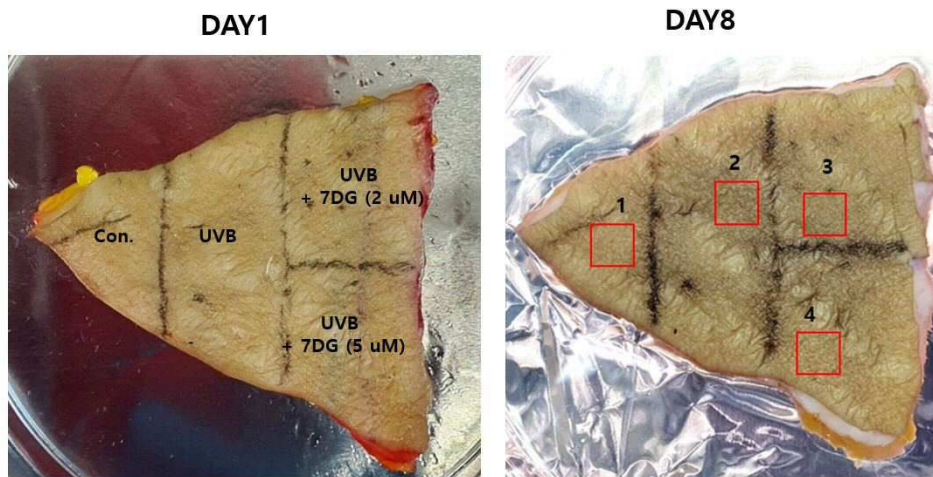
도면5a



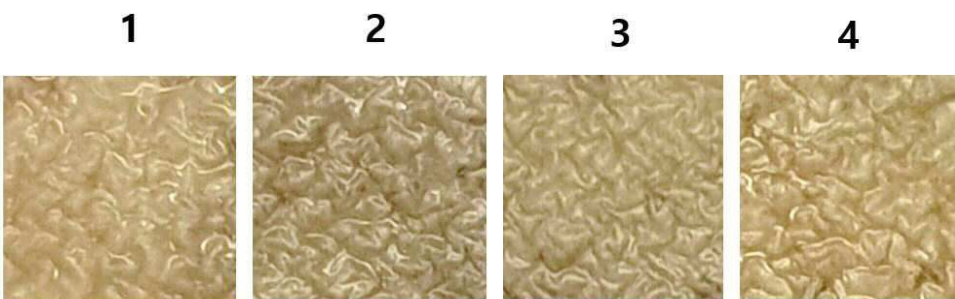
도면5b



도면6a



도면6b



도면7

