



특허출원서

【출원구분】	특허출원
【출원인】	
【명칭】	바이오스펙트럼(주)
【특허고객번호】	1-2000-025974-8
【발명(고안)의 국문명칭】	마데카소사이드를 함유하는 피부 미백제
【발명(고안)의 영문명칭】	Agents for skin whitening containing Madecassoside
【발명(고안)자】	
【성명】	박덕훈
【성명의 영문표기】	PARK, Deokhoon
【주민등록번호】	정보보호를 위해 미공개
【우편번호】	정보보호를 위해 미공개
【주소】	정보보호를 위해 미공개
【국적】	KR
【발명(고안)자】	
【성명】	이종성
【성명의 영문표기】	LEE, Jongsung
【주민등록번호】	정보보호를 위해 미공개
【우편번호】	정보보호를 위해 미공개
【주소】	정보보호를 위해 미공개
【국적】	KR
【심사청구】	청구



【취지】

위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

출원인 바이오스펙트럼(주) (서명 또는 인)

【수수료】

【(기본)출원료】 0 면 38,000 원

【가산수수료】 23 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 5 항 330,000 원

【합계】 368,000 원

【감면사유】 정보보호를 위해 미공개

【감면후 수수료】 110,400 원

【첨부서류】

- 1.중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 중소기업에 해당함을 증명하는 서류[소기업확인서]_1통
- 2.중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 중소기업에 해당함을 증명하는 서류[원천징수이행상황신고서]_1통
- 3.중소기업기본법 제2조의 규정에 따른 중소기업에 해당함을 증명하는 서류[사업자등록증사본]_1통



【발명의 설명】

【발명의 명칭】

마데카소사이드를 함유하는 피부 미백제{Agents for skin whitening containing Madecassoside}

【기술분야】

【0001】 본 발명은 피부미백용 조성물에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 제품 안정성이 우수하고 피부에 대한 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있으며 멜라닌 생성을 억제하여 색소 침착 저해 효과가 우수한 마데카소사이드를 포함하는 피부미백용 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

【0002】 사람의 피부색은 피부 내부의 멜라닌(melanin) 농도와 분포에 따라 결정되는데, 유전적인 요인 외에도 태양 자외선이나 피로, 스트레스 등의 환경적 또는 생리적 조건에 의해서도 영향을 받는다. 인체 피부의 멜라닌 세포에서 생성되는 멜라닌 색소는 검은 색소와 단백질의 복합형태를 갖는 페놀계 고분자 물질로서, 자외선으로 발생하는 피부손상을 차단하는 중요한 역할을 하고 있다. 멜라닌 생합성에는 멜라닌 세포에 존재하는 티로시나제의 작용이 가장 중요한 것으로 보고되어 있다. 티로시나제(tyrosinase)는 아미노산의 일종인 티로신(tyrosine)을 멜라닌 중합체 생성의 중간산물인 도파(DOPA), 도파퀴논(dopaquinone)으로 전환함으로써 피부 흑화과정에 핵심적 역할을 수행한다. 그러나, 멜라닌이 만들어지는 경로는 알려져 있지만, 티로시나제가 작용하는 이전 단계인 멜라닌 합성을 유도하는 메카니즘(mechanism)이 무엇인지에 대해서는 아직도 자세히 밝혀지지 않고 있다.

【0003】 이와 같은 멜라닌의 합성이 피부 내에서 과도하게 일어나면, 피부 톤을 어둡게 하고, 기미, 주근깨 등을 발생시키기도 한다. 따라서, 피부내의 멜라닌 색소의 합성을 저해시키면, 피부 톤을 밝게 하여 피부 미백을 실현할 수 있을 뿐만 아니라 자외선, 호르몬 및 유전적 원인에 기인하여 발생하는 기미, 주근깨 등의 피부 과색소 침착증을 개선시킬 수 있다.

【0004】 따라서, 종래에는 하이드로퀴논(hydroquinone)이나 아스콜빈산(ascorbic

acid), 코지산(kojic acid), 글루타티온(glutathione)과 같은 티로시나제에 대해 저해 활성을 갖는 물질이 사용하여 피부 미백이나 피부 과색소 침착증을 개선하였다. 그러나, 하이드로퀴논은 소정의 미백효과를 발휘하지만 피부자극성이 심하여 배합량을 극소량으로 제한해야 하는 문제점이 있고, 아스כול빈산은 산화되기 쉬워 이를 배합한 화장품은 변색, 변취되는 등의 문제가 발생하며, 코지산은 용액 내에서 불안전하여 화장품의 제조공정이 복잡해진다는 단점이 있다. 또한, 글루타티온, 시스테인 등의 티올계 화합물은 특유의 불쾌한 냄새를 가질 뿐만 아니라 경피흡수에도 문제점이 있고, 이들의 배당체 및 유도체들도 극성이 높으므로 화장품의 배합 성분으로 사용하기는 어렵다. 그 외에 비타민 C의 경우 수용액 상태에서 쉽게 산화되어 지속적인 효과를 내지 못하는 문제점이 있다. 이에 따라 최근에는 천연 생약 추출물들을 포함한 피부 미백용 조성물들이 개발되고 있지만, 대부분 색깔을 띄고 있어 배합상에서의 문제점이 있고, 유효성분이 동정되지 않았기 때문에 제품 제조시 동일 효과를 기대할 수 없는 문제점이 있다.

【발명의 내용】

【해결하려는 과제】

【0005】 본 발명의 하나의 목적은 마데카소사이드를 포함하는 피부미백용 조성물을 제공하는 것이다.

【0006】 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 조성물을 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

【0007】 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 조성물을 포함하는 피부 미백용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

【과제의 해결 수단】

【0008】 미백효과가 우수하면서도 안정성이 높고, 피부 부작용이 없는 단일 물질을 개발하고자 노력한 결과, 본 발명을 완성하게 되었다.

【발명의 효과】

【0009】 본 발명에 의하면 마데카소사이드는 기존 미백제의 주성분인 비타민 C에 비해 높은 멜라닌 생성 억제효능을 가진다. 또한 인체 안전성 시험에서 어떠한 독성이나 자극도 발생하지 않아 인체사용에 있어 안전한 물질인 것으로 판명되었다. 따라서 본 발

명의 마데카소사이드는 피부 미백을 위한 화장품, 의약 또는 식품 등에 유용하게 사용할 수 있다.

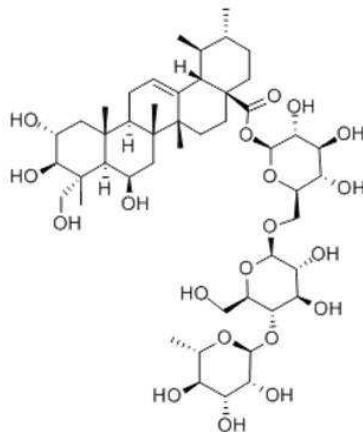
【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

【0010】 하나의 양태로서, 본 발명은 마데카소사이드(Madecassoside)을 포함하는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

【0011】 본 발명의 마데카소사이드(Madecassoside)는 하기 화학식 1의 구조를 가진다.

【0012】

【화학식 1】



【0013】 본 발명의 마데카소사이드는 화학적으로 합성하여 제조하거나, 상업적으로 제조된 상품(예를 들어, Sigma사의 propafenone)일 수 있다.

【0014】 본 발명의 마데카소사이드의 미백 효과를 알아보기 위하여, 기존의 미백 화장품 원료로 사용되고 있는 비타민 C(vitamin C)와 비교하여 미백물질 스크리닝에 일반적으로 이용되는 세포내 티로시나제 활성 및 멜라닌 생성 억제효능을 측정한 결과, 동일한 농도에서 본 발명의 마데카소사이드가 비타민 C 보다 약 50% 이상 멜라닌 생성 억제 효능



이 우수하였다. 따라서, 본 발명의 마데카소사이드는 미백 효과가 우수하다.

【0015】 본 발명의 상기 화학식 1의 마데카소사이드는 당업계에서 통상적으로 실시되는 치환기의 부가 또는 치환 반응에 의하여 얻어지는 유도체 중 멜라닌 생성 억제 및/또는 티로시나아제 활성 억제에 의한 피부 미백 효과를 나타내는 유도체를 포함한다는 것은 당업계의 기술 수준을 고려하여 당업자에게 명확하다.

【0016】 본 발명의 피부 미백용 조성물에서, 마데카소사이드의 양은 전체 조성물에 대하여 0.001 내지 10 중량%가 바람직하다. 0.0001 중량% 미만인 경우에는 미백 효과가 너무 미약하고, 15 중량%를 초과하는 경우에는 함량의 증가에 따른 효과의 증가가 미비하고 제형상의 안정성이 확보되지 않는 문제점이 있다. 보다 바람직하게는 마데카소사이드는 전체 조성물에 대하여 0.001 내지 5 중량% 포함된다.

【0017】 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물에 관한 것이다.

【0018】 상기 화장료 조성물은 유효 성분으로서의 마데카소사이드 이외에 화장료 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예를 들어 항산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제 및/또는 담체를 포함한다. 또한 상기 화장료 조성물은 피부 미백효과를 증진시키기 위하여 피부 흡수 촉진 물질을 추가로 포함할 수 있다.

【0019】 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

【0020】 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

【0021】 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수

있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

【0022】본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

【0023】본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

【0024】본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

【0025】본 발명의 화장료 조성물에서, 마데카소사이드의 양은 전체 조성물에 대하여 0.001 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 5 중량% 포함할 수 있다.

【0026】다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는 피부 미백용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

【0027】본 발명의 약제학적 조성물에서, 마데카소사이드의 양은 전체 조성물에 대하여 0.001 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 5 중량% 포함할 수 있다.

【0028】본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

【0029】본 발명의 약제학적 조성물의 제형으로는 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 연고, 크림 등의 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액 등을 비롯하여 약제학적 제제에 적합한 어떠한 형태로든 제형화하여 사용할 수 있다.

【0030】본 발명에 따른 약제학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 비경구, 경구 등의 다양한 경로로 투여될 수 있으며, 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다. 이때, 비경구 경로로는 경피 투여가 바람직하며, 그 중에서도 국소 도포가 가장 바람직하다.

【0031】상기 제제의 투여량은 대상자의 연령, 성별, 체중, 증상, 투여 방법에 의해 상이하나, 외용제의 경우는 1일당 1.0 내지 3.0ml로 이를 1일 1 내지 5회 도포하여 1개월 이상 계속하는 것이 좋다.

【0032】또한, 경구형 제형의 경우도 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.1 내지 100mg/kg의 양을 1일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한 그 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

【0033】한편, 본 발명의 구체적 실시예에서 마데카소사이드에 대한 피부누적 자극시험 결과 마데카소사이드는 천연 물질로서 인체에 무해한 물질임이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 마데카소사이드는 독성 및 부작용이 거의 없으므로 장기간 사용 시에도 안심하고 사용할 수 있으며, 특히 상기한 바와 같은 화장료 조성물 및 약제학적 조성물 등에 안전하게 적용할 수 있다.

【0034】이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

【실시예 1】

【0035】마데카소사이드에 의한 B16 멜라노마 세포의 멜라닌 생성 억제효과 측정

【0036】쥐의 색소세포(B16 melanoma cells)를 이용하여 마데카소사이드(Sigma)에 의한 멜라닌 생성 억제효과를 측정하였으며, 이를 멜라닌 생성을 억제하는 것으로 알려진 비타민 C에 의한 멜라닌 생성 억제효과와 비교하였다.

【0037】본 실험은 murine melanoma(B-16 F10) 세포를 10%의 FBS(fetal bovine serum)가 함유된 DMEM 배지로 6-well plate에 well당 1×10^5 개로 접종한 후, 5% CO₂ 및 37 °C하에서 세포가 well 바닥에 약 80 % 이상 부착될 때까지 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 시료를 적당 농도로 희석된 배지에 처리하고, 5% CO₂,

37 °C하에서 3일간 배양하였다. 마데카소사이드의 농도범위는 세포독성이 없는 1 uM, 10 uM, 50 uM로 결정하였다. 배지를 제거한 세포를 PBS(phosphated buffer saline)로 세척하고, 이것을 트립신으로 처리하여 세포를 회수하였다. 회수된 세포는 hemacytometer를 이용하여 세포수를 측정한 후 각 처리 그룹별 세포수를 동수로 맞추어 2 mL 튜브에 나눠담은 뒤 5,000 내지 10,000 rpm으로 10분간 원심분리한 다음 상등액을 제거하여 pellet을 얻었다. 이 세포 pellet을 60°C에서 건조한 후, 10% DMSO가 함유된 1M 수산화나트륨액 100 µl를 넣어 60 °C 항온조에서 세포내 멜라닌을 얻었다. 이 액을 가지고 microplate reader로 490 nm에서 흡광도를 측정하여 세포 일정 수당 멜라닌 양을 구하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

【0038】

【표 1】

시료	처리 농도 (uM)	멜라닌 생성 억제율 (%)
비타민 C	1	0
비타민 C	5	0
비타민 C	10	2
마데카소사이드	1	5
마데카소사이드	5	55
마데카소사이드	10	65

【0039】 상기 표 1에 기재된 바와 같이, 동일 처리 농도에서 마데카소소아드가 비타민 C 보다 우수한 멜라닌 생성 억제율을 나타내었다.

【실시에 2】

【0040】 마데카소사이드에 의한 인체멜라닌 세포의 멜라닌 생성 억제효과 측정

【0041】 인체 멜라닌세포(melanocyte)를 이용하여 마데카소사이드에 의한 멜라닌 생성 억제효과를 측정하고, 이를 멜라닌 생성을 억제하는 것으로 알려진 비타민 C에 의한 세포내 티로시나제 활성 억제효과와 비교하였다.

【0042】 본 실험은 Cascade Biologics사로부터 구입한 Human epidermal melanocyte (신생아유래) 세포를 역시 같은 회사에서 구입한 Human Melanocyte

Growth supplement를 포함한 Medium 254배지에서 배양한다. Human epidermal melanocytes를 6-well plate에 well당 1×10^5 개로 접종한 후 5 % CO₂, 37°C 하에서 세포가 well 바닥에 약 80 % 이상 부착될 때까지 배양하였다. 배양 후 배지를 제거하고 시료를 적당 농도로 희석해서 배지에 처리한 후 5% CO₂, 37°C 하에서 이틀에 한 번 배지를 갈아주면서 5일간 배양하였다. 마데카소사이드의 농도범위는 세포독성이 없는 1 uM, 5 uM, 10 uM로 결정하였다. 처리가 끝난 후 배지를 제거하고 PBS(phosphated buffer saline)로 세척한 후, 이것을 트립신으로 처리하여 세포를 회수하였다. 회수된 세포는 hematocytometer를 이용하여 세포수를 측정한 후 각 처리 그룹별 세포수를 동수로 맞추어 2 mL 튜브에 나눠담은 뒤 5,000 내지 10,000 rpm으로 10분간 원심분리한 다음 상등액을 제거하여 pellet을 얻었다. 이 세포 pellet을 60°C에서 건조한 후, 10% DMSO가 함유된 1M 수산화나트륨액 100 μ l를 넣어 60 °C 항온조에서 세포내 멜라닌을 얻었다. 이 액을 가지고 microplate reader로 490 nm에서 흡광도를 측정하여 세포 일정 수당 멜라닌 양을 구하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

【0043】

【표 2】

시료	처리 농도 (uM)	멜라닌생성 억제율 (%)
비타민 C	1	0
비타민 C	5	2
비타민 C	10	6
마데카소사이드	1	19
마데카소사이드	5	28
마데카소사이드	10	51

【0044】 상기 표 2에 기재된 바와 같이, 동일 처리 농도에서 마데카소사이드가 비타민 C 보다 우수한 세포내 멜라닌 생성억제율 억제율을 보였다.

【실시예 3】

【0045】 동물수준에서의 미백 효과 평가

【0046】 사람과 유사하게 자외선에 의해 색소침착이 생긴다고 알려진 갈색 물모토

(Tortoiseshell guinea pigs; Brown guinea pigs)를 사용하여 마데카소사이드에 의한 미백효과를 측정하였다.

【0047】 상기 갈색 물모토에서 자외선(UV)에 의한 색소침착을 유발하기 위하여, 갈색 물모토 배위의 털을 제거한 피부에 3 X 3 cm²의 정방형 창문이 뚫린 차광용 알루미늄 호일을 접착시킨 후, SE lamp(파장 290-320 nm, Toshiba)로 자외선을 조사하였다(총 조사 에너지량 = 1350 mJ/cm²). 자외선 조사후 알루미늄 호일을 벗겨내고 아래와 같은 방법으로 시료(마데카소사이드 및 비타민 C)를 도포하였다. 자외선 조사후 2, 3일 후에 색소침착이 나타났으며, 약 2주후에 최고에 도달하였고, 이 때부터 각 시료를 도포하였다.

【0048】 도포회수는 1일 1회 또는 2회로, 50일간 계속하였다. 시료는 특정한 용매 (Propylene Glycol: Ethanol: Water = 5: 3: 2의 혼합용매)를 사용하여 용해 및 희석하였으며, 면봉으로 도포하고, 다른 부위에 반드시 용매를 도포하는 대조부위를 마련하였다. 효과 판정과 함께 누적자극성 여부도 관찰하였다.

【0049】 색차계(미놀타 CR2002 chromameter)를 사용하여 피부의 흑백정도를 측정하여 효과를 판정하였으며, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다. 색을 표시하는데는 L*A*B* 표색계를 사용하며, 본 발명에서는 L*값을 지표로 하였다. L*값은 표준 백판으로 교정하며, L*값은 1개 부위에 5회 이상 반복하여 측정하였고, 색소침착을 균등하게 하였다. 도포 시작시점과 완료시점에서의 피부색의 차이(ΔL^*)를 구하고 이 값으로 효과를 판정하였다. 그 결과는 하기 표 3에 나타내었다.

【0050】 (실험식 1)

【0051】 $\Delta L^* = \text{도포 00일 후의 } L^* \text{ 값} - \text{도포 개시일의 } L^* \text{ 값}$

【0052】 ΔL^* 값을 시료도포 부위와 대조군 부위에 대해서 구한 후 비교하면 미백물질의 효과를 알 수 있다.

【0053】

【표 3】

시료	처리 농도 (%)	미백효과 (ΔL)
마데카소사이드	0.2	0.52

마데카소사이드	1.0	0.60
비타민 C	1.0	0.47
대조군		0.36

【0054】 상기 표 3에 기재된 바와 같이, 마데카소사이드는 비타민 C보다 우수한 미백효과를 보였으며, 시험물질 도포시험 중 누적 자극을 보인 것은 관찰되지 않아 안전성 또한 우수한 것으로 나타났다.

【실시에 4】

【0055】 마데카소사이드의 인체 피부에 대한 안전성 확인 실험

【0056】 4-1. 마데카소사이드를 포함한 피부외용제의 제조

【0057】 상기와 같이 미백효과가 우수하다고 판명된 마데카소사이드가 인체피부에도 안전한지 확인하기 위하여, 마데카소사이드 및 비타민 C을 함유한 피부외용제를 제조하고 이에 의한 피부 안전성 검증 실험을 수행하였다.

【0058】 마데카소사이드와 비타민 C을 함유한 피부외용제는 하기 표 4의 성분함량으로 제조하였다. 하기 표 4에서 대조군은 티로시나제 저해제를 포함하지 않은 피부외용제이며, 각각 시험군 1과 시험군 2는 마데카소사이드와 비타민 C을 포함한 피부외용제이다.

【0059】 피부외용제 제조를 위하여, 정제수, 글리세린, 부틸렌글리콜을 혼합하고 70 °C에서 용해하였으며(수상파트), 상기 세 성분과 트리메탄올아민을 제외한 나머지 성분을 70 °C에서 용해하였다(유상파트). 상기 오일파트를 수상파트에 첨가하고 호모믹서(일본 Tokushu Kika사)로 교반하여 1차 유화하였고, 여기에 트리메탄올아민을 최종 첨가하였다. 혼합액에 생성된 기포를 제거한 후, 실온으로 냉각시켜 피부외용제를 제조하였다.

【0060】

【표 4】

성분	함량 (%)		
	대조군	시험군 1	시험군 2
정제수	72	72	72
글리세린	8.0	8.0	8.0

부틸렌글리콜	4.0	4.0	4.0
마데카소사이드	0	1.0	0
비타민 C	0	0	1.0
카프릴릭 카프리 트리글리세라이드	8.0	8.0	8.0
스쿠알란	5.0	5.0	5.0
세테아릴 글루쿠사이드	1.5	1.5	1.5
소르비탄 스테아레이트	0.4	0.4	0.4
세테아릴 알코올	1.0	1.0	1.0
트리메탄올아민	0.1	0.1	0.1
총중량	100	100	100

【0061】 4-2. 피부누적 자극 시험

【0062】 상기 실시예 4-1에서 제조한 각 피부외용제를 사용하여 건강한 30명의 성인을 대상으로 윗팔뚝 부위에 격일로 총 9회의 24시간 누적접포를 시행하는 것에 의하여 마데카소사이드가 피부에 자극을 주는지의 여부를 측정하였다.

【0063】 접포 방법은 핀 챔버(Finn chamber, Epitest Ltd, 핀란드)를 이용하였다. 챔버에 상기 각 피부외용제를 15ul씩 적하한 후 접포를 실시하였다. 매회 피부에 나타난 반응의 정도를 아래의 공식을 이용하여 점수화 하였으며, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

【0064】 (실험식 2)

【0065】 $\text{평균반응도} = \left[\frac{\text{반응지수} \times \text{반응도}}{\text{총피검자수} \times \text{최고점수 (4점)}} \times 100 \right] \div \text{검사회수 (9회)}$

【0066】 이 때, 반응도에서 ± 는 1점, +는 2점, ++는 4점의 점수를 부여하며, 평균반응도가 3 미만일 때 안전한 조성물로 판정하였다.

【0067】

【표 5】

시험물질	반응이 나타난 피검자 수	평균반응도
------	---------------	-------

	1주			2주			3주			
	1차	2차	3차	4차	5차	6차	7차	8차	9차	
	± +	± +	± +	± +	± +	± +	± +	± +	± +	
	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	
대조군	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	0.09
시험군 1	1 - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	0.13
시험군 2	1 - - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	0.13
피검인원	30	30	30	30	30	30	30	30	30	

【0068】 상기 표 5에서 시험군 1의 경우, ±, +, ++에 해당하는 사람의 수가 각각 1명, 0명, 0명이었고, 그 외 나머지는 반응이 나타나지 않았다. 상기 기재된 식에 따라 계산하면 $[(1 \times 2) / (20 \times 4)] \times 100 / 9 = 0.13$ 로 평균 반응도가 0.37이 되어 3이하가 되어 안전한 조성물로 판단되었다.

【0069】 상기 표 5에 기재된 바와 같이, 마데카소사이드(시험군 1)를 포함한 피부외용제는 대조군이나 비타민 C를 포함한 피부 외용제와 같이 뚜렷한 누적자극 양상을 나타내지 않았으며 인체 피부에 안전한 물질로 판정되었다.

【0070】 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

【0071】 제제예 1 : 화장료 제제

【0072】 1. 유연화장수 (함량 : 중량%)

【0073】 마데카소사이드 0.01

【0074】 글리세린 3.0

【0075】 부틸렌 글리콜 2.0

【0076】 프로필렌 글리콜 2.0

【0077】 카복시비닐폴리머 0.1

【0078】 에탄올 10.0

【0079】 트리에탄올아민 0.1



- 【0080】 방부제, 미량색소, 미량향료, 미량정제수 잔량
- 【0081】 총계 100.0
- 【0082】 2. 영양화장수 (함량 : 중량%)
- 【0083】 마데카소사이드 0.01
- 【0084】 밀납 4.0
- 【0085】 폴리소르베이트 60 1.5
- 【0086】 소르비탄세스퀴올레이트 0.5
- 【0087】 유동파라핀 5.0
- 【0088】 스쿠알란 5.0
- 【0089】 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 5.0
- 【0090】 글리세린 3.0
- 【0091】 부틸렌 글리콜 3.0
- 【0092】 프로필렌 글리콜 3.0
- 【0093】 카복시비닐폴리머 0.1
- 【0094】 트리에탄올아민 0.2
- 【0095】 방부제, 미량색소, 미량향료, 미량정제수 잔량
- 【0096】 총계 100.0
- 【0097】 3. 영양크림 (함량 : 중량%)
- 【0098】 마데카소사이드 0.005
- 【0099】 밀납 10.0
- 【0100】 폴리소르베이트 60 1.5
- 【0101】 소르비탄세스퀴올레이트 0.5
- 【0102】 유동파라핀 10.0
- 【0103】 스쿠알란 5.0
- 【0104】 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 5.0
- 【0105】 글리세린 5.0
- 【0106】 부틸렌 글리콜 3.0
- 【0107】 프로필렌 글리콜 3.0



- 【0108】 트리에탄올아민 0.2
- 【0109】 방부제, 미량색소, 미량향료, 미량정제수 잔량
- 【0110】 총계 100.0
- 【0111】 4. 맛사지 크림 (함량 : 중량%)
- 【0112】 마데카소사이드 0.005
- 【0113】 밀납 10.0
- 【0114】 폴리소르베이트 60 1.5
- 【0115】 소르비탄세스퀴올레이트 0.8
- 【0116】 유동파라핀 40.0
- 【0117】 스쿠알란 5.0
- 【0118】 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 4.0
- 【0119】 글리세린 5.0
- 【0120】 부틸렌 글리콜 3.0
- 【0121】 프로필렌 글리콜 3.0
- 【0122】 트리에탄올아민 0.2
- 【0123】 방부제, 미량색소, 미량향료, 미량정제수 잔량
- 【0124】 총계 100.0
- 【0125】 5. 팩 (함량 : 중량%)
- 【0126】 마데카소사이드 0.005
- 【0127】 폴리비닐알콜 13.0
- 【0128】 소듐카복시메틸셀룰로스 0.2
- 【0129】 알란토인 0.1
- 【0130】 에탄올 5.0
- 【0131】 노닐페닐에테르 0.3
- 【0132】 방부제, 미량색소, 미량향료, 미량정제수 잔량
- 【0133】 총계 100.0
- 【0134】 제제예 2 : 약학적 제제
- 【0135】 1. 산제의 제조



【0136】마데카소사이드 2g

【0137】유당 1g

【0138】상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

【0139】2. 정제의 제조

【0140】마데카소사이드 100mg

【0141】옥수수전분 100mg

【0142】유 당 100mg

【0143】스테아린산 마그네슘 2mg

【0144】상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

【0145】3. 캡슐제의 제조

【0146】마데카소사이드 100mg

【0147】옥수수전분 100mg

【0148】유 당 100mg

【0149】스테아린산 마그네슘 2mg

【0150】상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.



【청구범위】

【청구항 1】

마데카소사이드를 유효성분으로 포함하는 피부미백용 조성물.

【청구항 2】

제1항의 조성물을 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물.

【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이로 구성된 군으로부터 선택되는 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 4】

제1항의 조성물을 포함하는 피부 미백용 약제학적 조성물.

【청구항 5】

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 마데카소사이드가 전체 조성물의 총 중량에 대하여 0.001 내지 10 중량% 포함되는 조성물.



【요약서】

【요약】

본 발명은 피부미백용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 피부미백용 조성물은 마데카소사이드(Madecassoside)을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 한다. 마데카소사이드를 포함하는 조성물은 피부에 대한 부작용 없이 안전하게 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 멜라닌 생성을 억제하여 색소 침착 저해 효과가 뛰어나므로 이들을 유효성분으로 함유하는 조성물은 기미나 주근깨 개선 및 피부미백에 매우 효과적이다.