



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2013-0083797  
 (43) 공개일자 2013년07월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)  
*A61K 31/19* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-0047639  
 (22) 출원일자 2012년05월04일  
 심사청구일자 없음  
 (30) 우선권주장  
 1020120004449 2012년01월13일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
**주식회사 엘지생활건강**  
 서울특별시 종로구 새문안로 58 (신문로2가)  
 (72) 발명자  
**진무현**  
 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 204동 503호  
**박선규**  
 대전 유성구 전민동 엑스포아파트 304동 808호  
**황승진**  
 대전광역시 유성구 지족동 반석마을아파트 1단지 105동 602호  
 (74) 대리인  
**특허법인다나**

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **피부 주름 개선 및 탄력 증진용 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 조성물에 관한 것이다.

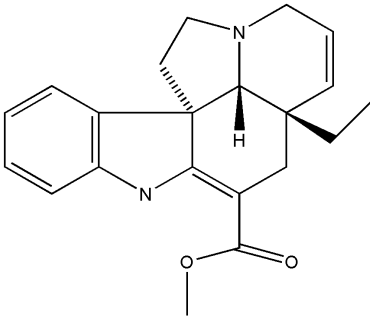
본 발명에 따른 타르페소닌 HCL은 피부의 섬유아세포의 콜라겐 합성을 촉진하고, 콜라게나제 활성을 억제하여 주름을 개선시키는 효과를 나타냄으로써 의약품, 피부 외용제, 화장품 또는 식품 조성물로서 사용 가능하다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 약학적 조성물:

[화학식 1]



**청구항 2**

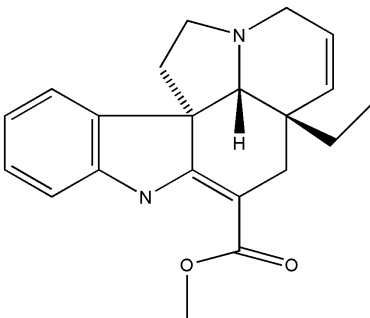
제 1 항에 있어서,

상기 유효성분을 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%로 포함하는 조성물.

**청구항 3**

하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 피부 외용제:

[화학식 1]



**청구항 4**

제 3 항에 있어서,

외용제는 연고, 패취, 젤, 크림 또는 분무제의 제형인 피부 외용제.

**청구항 5**

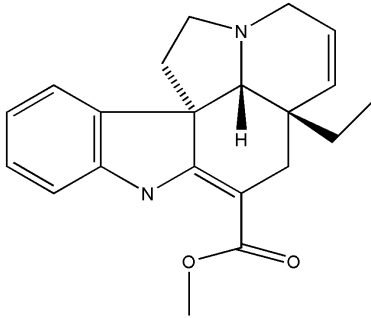
제 3 항에 있어서,

상기 유효성분을 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%로 포함하는 피부 외용제.

**청구항 6**

하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 화장품 조성물:

[화학식 1]



**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

화장수, 에센스, 로션, 크림, 팩, 젤, 파우더, 파운데이션 또는 세정제의 제형인 화장품 조성물.

**청구항 8**

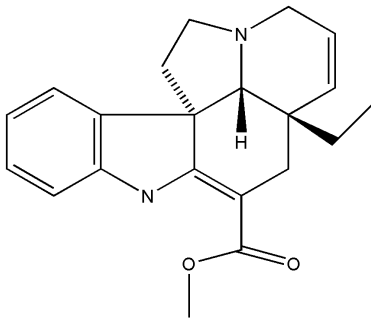
제 6 항에 있어서,

상기 유효성분을 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%로 포함하는 화장품 조성물.

**청구항 9**

하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 건강 식품:

[화학식 1]



**청구항 10**

제 9 항에 있어서,

상기 유효성분을 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%로 포함하는 건강 식품.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 콜라겐은 피부의 섬유아세포에서 생성되는 주요 기질 단백질로서 세포의 간질에 존재하고, 중요한 기능으로는 피부의 기계적 견고성, 결합조직의 저항력과 조직의 결합력, 세포접착의 지탱, 세포분할과 분화(유기체의 성장 혹은 상처 치유시)의 유도 등이 알려져 있다. 이러한 콜라겐은 연령 및 자외선 조사에 의한 광 노화에 의해 감소하며, 이는 피부의 주름 형성과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있다. 또한, 근래에 들어 피부 노화에 대한 광범위한 연구가 발전되면서 피부에서의 콜라겐의 중요한 기능이 밝혀지고 있다.

[0003] 종래에는 콜라겐의 피부 보습 효과로부터 화장품에 콜라겐을 배합하는 제품들이 출시되어 있으나, 이들 화장품은 콜라겐을 피부 표면에 도포하는 것으로, 고분자인 콜라겐의 경피 흡수에 의한 보습작용을 기대할 수 없으므로 본질적인 피부 기능 개선이라고 말할 수 없다.

[0004] 한편, 콜라겐 합성 촉진하여 주름 개선 효과를 나타내는 유효성분들이 알려져 있다. 예를 들어, 레티노산(retinoic acid), TGF(transforming growth factor)[비특허문헌 5], 동물 태반 유래의 단백질[특허문헌 1], 베틀린산(betulinic acid)[특허문헌 2], 클로렐라 추출물[특허문헌 3, 4] 등이 콜라겐 합성 촉진 물질로서 알려져 있다. 그러나, 상기 유효성분들은 피부 적용 시 자극과 발적 등의 안전성의 문제로 사용량의 제한이 있거나, 효과가 미미하여 실질적으로 피부의 콜라겐 합성을 촉진하여 피부 기능을 개선하는 효과를 기대할 수 없는 문제점이 있다. 따라서, 생체에 안전하고, 유효성분이 안정하며, 무엇보다도 기존의 콜라겐 합성 촉진 물질보다 효과가 우수한 주름 개선 활성을 지닌 성분의 개발이 절실히 요망되고 있다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 1. 일본 특개 평8-231370호  
 (특허문헌 0002) 2. 일본 특개 평8-208424호  
 (특허문헌 0003) 3. 일본 특개 평9-40523호  
 (특허문헌 0004) 4. 일본 특개 평10-36283호

#### 비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) 5. Cardinale G. et al, Adv. Enzymol., 41, p. 425, 1974

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0007] 이에, 본 발명자들은 타베르소닌 HCl(tabersonine HCl)이 피부의 섬유아세포의 콜라겐 합성을 촉진함으로써, 피부의 탄력을 향상시키고 주름을 개선시키는 효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

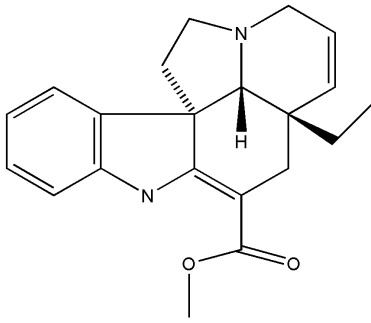
[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 타베르소닌 HCl(tabersonine HCl)을 유효성분으로 함유하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 조성물을 제공하는데 있다.

#### 과제의 해결 수단

[0009] 상기 과제를 해결하기 위한 수단으로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 유효성분으로 포함하는

피부 주름 개선 및 탄력 증진용 약학적 조성물을 제공한다:

[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기 과제를 해결하기 위한 다른 수단으로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 피부 외용제를 제공한다.

[0013] 상기 과제를 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 화장품 조성물을 제공한다.

[0014] 상기 과제를 해결하기 위한 또 다른 수단으로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 유효성분으로 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 건강식품을 제공한다.

**발명의 효과**

[0015] 본 발명에 따른 타베르소닌 HCl(tabersonine HCL)은 피부의 섬유아세포의 콜라겐 합성을 촉진하여 피부의 탄력을 향상시키고 주름을 개선시키는 효과를 나타내며 세포독성이 없어 부작용 없이 의약품, 화장품 또는 건강식품에 사용할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

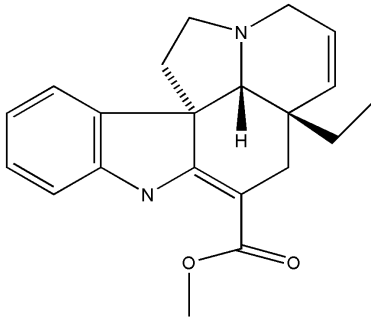
[0016] 이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[0017] 피부 주름 개선 성분이 실제 피부에 적용 시 우수한 피부 주름 개선 효과를 발휘하기 위해서는 저농도에서 고효율의 주름 개선 활성을 나타내고, 피부를 투과하여 흡수되는 능력이 우수하고, 피부 주름 개선 효과를 나타내기 충분한 시간 동안 머무를 수 있도록 휘발성이 낮고, 조성물이나 피부 상에서 활성 성분이 안정하게 유지되고, 의약이나 화장품으로의 제형화가 용이하며, 또한 피부에 안전한 것이 바람직하다. 그러나, 공지의 피부 주름 개선 성분 중 상기 특성을 모두 만족시키는 피부 주름 개선 성분은 흔치 않다. 예를 들어, 몇몇 주름 개선 성분들은 시험관 내 실험 시 저농도에서도 주름 개선 활성은 우수하나, 피부를 투과하여 흡수되는 능력이 떨어져 실제 피부에 적용하기엔 어렵다. 또 다른 피부 주름 개선 성분들은 친수성이 낮아 의약이나 화장품으로 제형화가 어렵다. 또한, 몇몇 피부 주름 개선 성분들은 열, 광, 또는 산소에 노출되었을 때 주름 개선 성분이 분해되거나 다른 화합물로 변형되어 피부에 적용하기 전에 이미 주름 개선 효과가 사라지는 경우도 있다.

[0018] 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 타베르소닌 HCl(tabersonine HCL)은 저농도에서 월등히 우수한 콜라겐 합성 촉진 효과를 나타내므로, 피부 주름 개선, 탄력 증진을 위한 의약품, 화장품, 건강식품 등의 유효성분으로 사용할 수 있다.

[0019] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는 화합물을 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 약학적 조성물을 제공한다:

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 상기 화학식 1의 화합물의 화합물명은 Aspidospermidine-3-carboxylic Acid, 2, 3, 6, 7-tetrahydro-, Methyl Seter라 하며, 일명 타베르소닌 HCl(tabersonine HCl)이라 한다.

[0023] 상기 화학식 1의 화합물은 합성하여 이용하거나, 시판되고 있는 화합물을 이용할 수 있다.

[0024] 본 발명의 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 약학적 조성물은 상기 화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

[0025] 상기 화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 유기산 또는 무기산을 이용하여 형성된 산 부가염일 수 있으며, 상기 유기산은, 예를 들면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 부티르산, 이소부티르산, 트리플루오로아세트산, 말산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 숙신산, 숙신산 모노아미드, 글루탐산, 타르타르산, 옥살산, 시트르산, 글리콜산, 글루쿠론산, 아스코르브산, 벤조산, 프탈산, 살리실산, 안트라닐산, 디클로로아세트산, 아미노옥시 아세트산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 및 메탄술폰산계 염을 포함하며 무기산은 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산, 탄산 및 붕산계 염을 포함한다. 바람직하게는 염산염 또는 아세트산염 형태일 수 있으며, 보다 바람직하게는 염산염 형태일 수 있다.

[0026] 상기 언급된 산 부가염은 a) 상기 화학식 1의 화합물 및 산을 직접 혼합하거나, b) 이들 중 한 가지를 용매 또는 함수 용매 중에 용해시키고 혼합시키거나, 또는 c) 화학식 1의 화합물을 용매 또는 수하 용매 중의 산에 위치시키고 이들을 혼합하는 일반적인 염 제조방법으로 제조된다.

[0027] 위와는 별도로 추가적으로 염이 가능한 형태는 가바염, 가바펜틴염, 프레가발린염, 니코틴산염, 아디페이트염, 헤미말론산염, 시스테인염, 아세틸시스테인염, 메티오닌염, 아르기닌염, 라이신염, 오르니틴염, 아스파르트산염 등이 있다.

[0028] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물을 의약품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 예컨대, 공지의 피부 주름 개선 성분 또는 탄력 증진 성분을 포함할 수 있을 것이다. 추가적인 피부 주름 개선 성분, 탄력 증진 성분을 포함하게 되면 본 발명의 조성물의 주름 개선, 탄력 증진 효과는 더욱 증진될 수 있을 것이다. 상기 성분 추가 시에는 복합 사용에 따른 피부 안전성, 제형화의 용이성, 유효성분들의 안정성을 고려할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 조성물은 당업계에서 공지된 주름 개선 성분으로서, 레티노산, TGF, 동물 대반 유래의 단백질, 베틀린산 및 클로렐라 추출물로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 피부 주름 개선 성분을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 피부 주름 개선 성분은 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 내지 10 중량%로 포함될 수 있을 것이며, 상기 함량 범위는 콜라겐 합성 촉진 활성, 피부 안전성, 상기 화학식 1의 화합물의 제형화 시의 용이성 등의 요건에 따라 조절될 수 있을 것이다.

[0029] 또한, 본 발명의 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 약학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.

[0030] 약제학적으로 허용되는 담체는 완충액, 주사용 멸균수, 일반 식염수 또는 인산염 완충 식염수, 슈크로스, 히스티딘, 염 및 폴리솔베이트 등과 같은 여러 성분을 함유할 수 있다.

- [0031] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 일반 의약품 제제의 형태, 예를 들어, 임상 투여 시 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0032] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.
- [0033] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0034] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0035] 본 명세서에서, '주름 개선'이라 함은 피부에 주름이 생성되는 것을 억제 또는 저해하거나, 이미 생성된 주름을 완화시키는 것을 말한다.
- [0036] 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 상기 화학식 1의 화합물을 포함할 때 바람직한 주름 개선 효과, 탄력 증진 효과를 제공할 수 있다. 본 발명에 있어서, '유효량'이라 함은 피부의 주름이 생성되는 것을 억제 또는 저해하거나, 이미 생성된 주름을 완화시킬 수 있는 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 조성물에 포함되는 상기 화학식 1의 화합물의 유효량은 조성물이 제품화되는 형태, 상기 화합물이 피부에 적용되는 방법 및 피부에 머무르는 시간 등에 따라 달라질 것이다. 예컨대, 상기 조성물이 피부의 주름 생성, 탄력 감소, 기미 등에 따른 피부과적 치료를 위한 의약품으로 제품화되는 경우에는 일상적으로 피부에 적용하게 되는 화장품으로 제품화되는 경우에 비해 높은 농도로 상기 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있을 것이다. 따라서, 일일 투여량은 상기 화학식 1의 화합물의 양을 기준으로 0.1 내지 100 mg/kg이고, 바람직하게는 30 내지 80 mg/kg이고, 더욱 바람직하게는 50 내지 60 mg/kg이며, 하루 1 내지 6 회 투여될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [0038] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 피부 외용제를 제공한다.
- [0039] 상기 화학식 1의 화합물을 피부외용제로 사용하는 경우, 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 피부용 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.
- [0040] 상기 화학식 1의 화합물이 피부 외용제 제형으로 제공될 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 연고, 패취, 겔, 크림 또는 분무제와 같은 제형을 가질 수 있으며, 상기 화학식 1의 화합물의 함량은 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%, 구체적으로는 0.001 내지 1 중량%일 수 있다.
- [0041] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 화장료를 제공한다.
- [0042] 상기 화학식 1의 화합물을 화장품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 함유하여 제조되는 화장품은 일반적인 유화 제형 및 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 예컨대, 유연 화장수 또는 영양 화장수 등과 같은 화장수, 웨이셜 로션, 바디로션 등과 같은 유액, 영양 크림, 수분 크림, 아이 크림 등과 같은 크림, 에센스, 화장연고, 스프레이, 젤, 팩, 선 스크린, 메이크업 베이스, 액체 타입, 고체 타입 또는 스프레이 타입 등의 파운데이션, 파우더, 클렌징 크림, 클렌징 로션, 클렌징 오일과 같은 메이크업 제거제, 클렌징 폼, 비누, 바디 워시 등과 같은 세정제 등의 제형을 가질 수 있다.



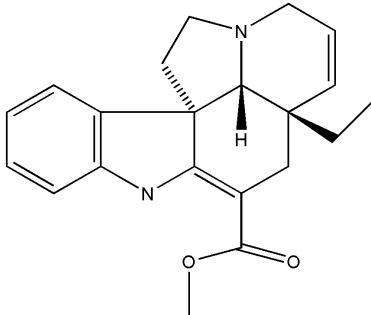
- [0043] 또한, 상기 화장료는 상기 화학식 1의 화합물에 추가로 화장료 조성물에 통상적으로 사용되는 안저화제, 용해화제, 비타민, 안료 또는 향료 등의 보조제 및 담체를 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속이온봉쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 화장품에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 화장품학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다.
- [0044] 상기 화학식 1의 화합물은 화장품으로 제품화되는 경우에 유효성분이 단기간 내에 피부에 머무르게 되는 메이크업 제거제, 세정제 등과 같은 워쉬-오프(wash-off) 타입의 화장품의 경우에는 비교적 높은 농도의 상기 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있을 것이다. 반면, 유효성분이 장기간 동안 피부에 머무르게 되는 화장수, 유액, 크림, 에센스 등의 리브-온(leave-on) 타입의 화장품의 경우에는 워쉬-오프 타입의 화장품에 비해 낮은 농도의 상기 화학식 1의 화합물을 포함해도 무방할 것이다. 이에 제한되는 것은 아니나, 본 발명의 한 구체예에서, 상기 조성물은 상기 화학식 1의 화합물을 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 내지 10 중량%, 보다 구체적으로 0.001 내지 1 중량%로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물이 상기 화학식 1의 화합물을 0.0001 중량% 미만으로 포함할 경우에는 충분한 주름 개선, 탄력 증진 효과를 기대할 수 없고, 10 중량%를 초과하여 포함할 경우에는 알러지 등 원치 않는 반응이 발생하거나 피부 안전성에 문제가 있을 수 있으므로 이를 방지하기 위한 것이다.
- [0045]
- [0046] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 피부 주름 개선 및 탄력 증진용 건강식품에 관한 것이다.
- [0047] 본 명세서에서 "건강식품"이란, 상기 화학식 1의 화합물을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있다.
- [0048] 이와 같이 하여 얻어지는 본 발명의 건강식품은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 높은 피부 주름 개선 및 탄력 증진 효과를 기대할 수 있어 매우 유용하다.
- [0049] 상기 화학식 1의 화합물을 식품첨가물로 사용하는 경우, 상기 화학식 1의 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시 본 발명의 조성물은 전체 조성물 대비 0.0001 내지 10 중량%, 구체적으로는 0.001 내지 1 중량%의 함량으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0050] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0051] 본 발명의 건강음료는 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토오스, 슈크로오스와 같은 이당류; 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 다당류; 또는 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강음료 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 내지 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 내지 0.03 g 이다.
- [0052] 상기 외에 본 발명의 건강식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 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.
- [0053] 그 밖에 본 발명의 건강식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 건강식품 100 중량부당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.



[0054] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0055] <참조예 1> 화학식 1의 화합물의 정보

[0056] [화학식 1]



[0057]

[0058] 물질 : tabersonine HCl

[0059] Aspidospermidine-3-carboxylic Acid, 2, 3, 6, 7-tetrahydro-, Methyl Seter

[0060] CAS No.: 4429-64-4 (불안정)

[0061] 구입처: alibaba

[0062] 기원식물: Amsonia tabernaemontana

[0063] <실시예 1> 콜라겐 합성능 확인

[0064] 하기 표 1의 물질을 인간 유래 섬유아세포의 배양액에 첨가하여 세포수준에서 콜라겐 합성 촉진 효과를 실험하였다.

[0065] 합성된 콜라겐의 측정은 PICP EIA kit(Procollagen Type I C-Peptide Enzyme ImmunoAssay KIT)를 이용하여 정량하였다. 실험한 인간 유래 섬유아세포를 대상으로 실험물질의 농도 10ppm, 1ppm 및 0.1ppm에서 세포독성을 평가(섬유아세포를 배양하여 MTT시험을 하는 방법[참고문헌: Mossman T. (1983). Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth & Survival: application to proliferation & cytotoxicity assays. Journal of Immunological Methods 65, 55-63])하였으며, 세포독성이 없는 농도를 선정하여 콜라겐합성능을 평가하였다.

[0066] 실험에서 타베르소닌 HCl의 최종 농도는 0.1 ppm 및 0.01 ppm으로 하였으며, 각각의 시료는 인간 섬유아세포의 배양배지에 첨가하여 1일간 배양한 후, 배양액을 취하여 PICP EIA 키트로 각 농도에서의 콜라겐 합성 정도를 분광광도계를 이용하여 450 nm에서 측정하였다. 효과의 비교를 위하여 아무것도 첨가하지 않은 섬유아세포의 배양 배지(대조군)와 비타민 C를 최종 농도 52.8 µg/ml가 되도록 첨가한 시료에 대하여 동일한 방법으로 콜라겐 합성 정도를 측정하였다. 콜라겐 생성량은 UV 흡광도로서 측정하였으며, 콜라겐 생성 증가율은 대조군에 대한 상대적인 콜라겐 생성량 비율로 계산하고, 그 결과를 하기 표 1에 정리하였다.

표 1

[0067] 타베르소닌 HCl의 콜라겐 생합성 효과 (반복수 =4,)

타베르소닌 HCl 농도	흡광도	흡광도 평균	콜라겐 증가율(%)
0.1 ppm	493.056	473.71	203.1
	477.785		
	450.298		
	581.391		

0.01 ppm	461.442	454.21	194.94
	441.288		
	447.376		
	466.743		
대조군 (무첨가)	233	233	100
비타민 C 52.8 µg/ml	326	326	140

[0068] 상기 표 1의 결과에서 볼 수 있듯이, 타베르소닌 HCl은 일반적으로 콜라겐 합성 능력이 있는 것으로 알려진 비타민 C를 적용한 경우 보다 적은 농도로 더 우수한 콜라겐 합성 효과를 발휘하였다.

[0069] <실시예 2> 콜라게네이즈 활성 억제 효과

[0070] 하기 표 2의 물질에 대하여 콜라게나제 활성 억제 효과를 다음과 같이 확인하였다.

[0071] 실험전 인간 유래 섬유아세포를 대상으로 실험물질의 농도 10ppm, 1ppm, 0.1ppm, 0.01ppm, 0.001ppm에서 세포 독성을 평가(섬유아세포를 배양하여 MTT시험을 하는 방법[참고문헌: Mossman T. (1983). Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth & Survival: application to proliferation & cytotoxicity assays. Journal of Immunological Methods 65, 55-63])하였으며, 세포독성이 없는 농도를 선정하여 콜라게나제 평가법을 수행하였다.

[0072] 인간 정상 피부 세포인 섬유아세포를 24-웰 마이크로 플레이트에 각 웰당  $2.5 \times 10^4$  세포가 되도록 접종하고, 10% 혈청 DMEM 배지 및 37°C의 조건에서 24시간 동안 배양한 후 10% 혈청 DMEM 배지를 제거하고 인산완충용액으로 1회 세척하고, 타베르소닌 HCl을 농도별로 첨가한 무혈청 DMEM 배지 및 대조군으로 타베르소닌 HCl이 포함되지 않은 무혈청 DMEM 배지에서 30분 동안 추가로 배양하였다. 시료 처리 30분 후 MMP-1 을 증가시키는 것으로 알려진 물질인 TNF-α (tumor necrosis factor-α) 50ng/ml로 자극 후 24시간 배양하였다. 이때 TNF-α 무처리군과 처리군은 타베르소닌 HCl이 포함되지 않은 대조군 중 TNF-α를 처리하지 않은 무처리군과 TNF-α를 처리한 처리군으로 하였다.

[0073] 각 웰의 상층액을 모아 MMP-1 분석 키트(Amersham, 미국)를 이용하여 새로 합성된 MMP-1의 양(ng/ml)을 측정하고, 콜라게나제 활성 저해율은 하기 수학적 식에 따라 MMP-1 생성억제율(%)을 계산하였으며, 그 결과는 하기 표 2에 나타낸 바와 같다. 대조군의 MMP-1의 양은 TNF처리군의 MMP-1양을 의미하며 실험군의 MMP-1의 양은 각각 농도로 물질이 첨가된 군을 말한다.

[0074]

[0075] [수학적 식 1]

$$\text{MMP-1 생성 억제율 (\%)} = \left\{ 1 - \frac{\text{실험군의 MMP-1의 양}}{\text{대조군의 MMP-1의 양}} \right\} \times 100$$

[0076]

**표 2**

[0077] 타베르소닌 HCl의 콜라게나제 활성 저해 효과 (반복수 =4)

시료	MMP-1 양(ng/ml)	저해율(%)
타베르소닌 HCl 0.1 ppm	13.714	48.7
타베르소닌 HCl 0.01 ppm	17.773	33.5
음성대조군 (TNF 무처리)	6.761	
양성대조군 (TNF 처리)	26.731	

- [0078] 상기 표 2를 통해 타베르소닌 HCl이 콜라게나제 활성을 저해하는데 효과가 있음을 확인할 수 있다.
- [0079] **제제예 1:** 약학적 제제의 제조
- [0080] 1. 산제의 제조
- [0081] 화학식 1의 화합물 0.001g
- [0082] 유당 1g \_\_\_\_\_
- [0083] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0084] 2. 정제의 제조
- [0085] 화학식 1의 화합물 0.2mg
- [0086] 옥수수전분 100mg
- [0087] 유 당 100mg
- [0088] 스테아린산 마그네슘 2mg \_\_\_\_\_
- [0089] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0090] 3. 캡슐제의 제조
- [0091] 화학식 1의 화합물 0.2mg
- [0092] 옥수수전분 100mg
- [0093] 유 당 100mg
- [0094] 스테아린산 마그네슘 2mg \_\_\_\_\_
- [0095] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0096] 4. 환의 제조
- [0097] 화학식 1의 화합물 0.003 g
- [0098] 유당 1.5 g
- [0099] 글리세린 1 g
- [0100] 자일리톨 0.5 g \_\_\_\_\_
- [0101] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1 환 당 4 g이 되도록 제조하였다.
- [0102] 5. 과립의 제조
- [0103] 화학식 1의 화합물 2 mg
- [0104] 대두 추출물 50 mg
- [0105] 포도당 200 mg
- [0106] 전분 600 mg \_\_\_\_\_
- [0107] 상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

- [0108] **제제예 2: 화장품의 제조**
- [0109] 1. 유연화장수(스킨로션)의 제조
- [0110] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 유연화장수를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0111] 화학식 1의 화합물 0.1 중량%
- [0112] 베타-1,3-글루칸 1.0 중량%
- [0113] 부틸렌글리콜 2.0 중량%
- [0114] 프로필렌글리콜 2.0 중량%
- [0115] 카르복시비닐폴리머 0.1 중량%
- [0116] 피이지-12 노닐페닐에테르 0.2 중량%
- [0117] 폴리솔베이트80 0.4 중량%
- [0118] 에탄올 10.0 중량%
- [0119] 트리에탄올아민 0.1 중량%
- [0120] 방부제 0.05 중량%
- [0121] 색소 0.05 중량%
- [0122] 향료 0.05 중량%
- [0123] 정제수 to 100 중량%
- [0124] 2. 영양화장수(밀크로션)의 제조
- [0125] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 영양화장수를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0126] 화학식 1의 화합물 0.1 중량%
- [0127] 베타-1,3-글루칸 1.0 중량%
- [0128] 밀납 4.0 중량%
- [0129] 폴리솔베이트60 1.5 중량%
- [0130] 솔비탄세스퀴올레이트 1.5 중량%
- [0131] 유동파라핀 0.5 중량%
- [0132] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
- [0133] 글리세린 3.0 중량%
- [0134] 부틸렌글리콜 3.0 중량%
- [0135] 프로필렌글리콜 3.0 중량%
- [0136] 카르복시비닐폴리머 0.1 중량%
- [0137] 트리에탄올아민 0.2 중량%
- [0138] 방부제 0.05 중량%
- [0139] 색소 0.05 중량%
- [0140] 향료 0.05 중량%

- [0141] 정제수 to 100 중량%
  
- [0142] 3. 영양크림의 제조
- [0143] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 영양크림을 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0144] 화학식 1의 화합물 0.2중량%
- [0145] 베타-1,3-글루칸 5.0 중량%
- [0146] 밀납 10.0 중량%
- [0147] 폴리솔베이트60 1.5 중량%
- [0148] 피이지 60 경화피마자유 2.0 중량%
- [0149] 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량%
- [0150] 유동과라핀 10.0 중량%
- [0151] 스쿠알란 5.0 중량%
- [0152] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
- [0153] 글리세린 5.0 중량%
- [0154] 부틸렌글리콜 3.0 중량%
- [0155] 프로필렌글리콜 3.0 중량%
- [0156] 트리에탄올아민 0.2 중량%
- [0157] 방부제 0.05 중량%
- [0158] 색소 0.05 중량%
- [0159] 향료 0.05 중량%
- [0160] 정제수 to 100 중량%
  
- [0161] 4. 마사지크림의 제조
- [0162] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 마사지크림을 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0163] 화학식 1의 화합물 0.1 중량%
- [0164] 베타-1,3-글루칸 3.0 중량%
- [0165] 밀납 10.0 중량%
- [0166] 폴리솔베이트60 1.5 중량%
- [0167] 피이지 60 경화피마자유 2.0 중량%
- [0168] 솔비탄세스퀴올레이트 0.8 중량%
- [0169] 유동과라핀 40.0 중량%
- [0170] 스쿠알란 5.0 중량%
- [0171] 카프릴릭/카프릭트리글리세라이드 4.0 중량%
- [0172] 글리세린 5.0 중량%
- [0173] 부틸렌글리콜 3.0 중량%
- [0174] 프로필렌글리콜 3.0 중량%

- [0175] 트리에탄올아민 0.2 중량%
- [0176] 방부제 0.05 중량%
- [0177] 색소 0.05 중량%
- [0178] 향료 0.05 중량%
- [0179] 정제수 to 100 중량%
  
- [0180] 5. 팩의 제조
- [0181] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 팩을 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0182] 화학식 1의 화합물 0.2 중량%
- [0183] 베타-1,3-글루칸 1.0 중량%
- [0184] 폴리비닐알콜 13.0 중량%
- [0185] 소듐카르복시메틸셀룰로오스 0.2 중량%
- [0186] 글리세린 5.0 중량%
- [0187] 알란토인 0.1 중량%
- [0188] 에탄올 6.0 중량%
- [0189] 피이지 -12 노닐페닐에테르 0.3 중량%
- [0190] 폴리솔베이트 60 0.3 중량%
- [0191] 방부제 0.05 중량%
- [0192] 색소 0.05 중량%
- [0193] 향료 0.05 중량%
- [0194] 정제수 to 100 중량%
  
- [0195] **제제예 3: 피부외용제의 제조**
- [0196] 1. 젤의 제조
- [0197] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 젤을 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0198] 화학식 1의 화합물 0.1 중량%
- [0199] 베타-1,3-글루칸 0.1 중량%
- [0200] 에틸렌디아민초산나트륨 0.05 중량%
- [0201] 글리세린 5.0 중량%
- [0202] 카르복시비닐폴리머 0.3 중량%
- [0203] 에탄올 5.0 중량%
- [0204] 피이지-60 경화피마자유 0.5 중량%
- [0205] 트리에탄올아민 0.3 중량%
- [0206] 방부제 0.05 중량%
- [0207] 색소 0.05 중량%
- [0208] 향료 0.05 중량%

- [0209] 정제수 to 100 중량%
  
- [0210] 2. 연고의 제조
- [0211] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 연고를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0212] 화학식 1의 화합물 0.5중량%
- [0213] 베타-1,3-글루칸 10.0 중량%
- [0214] 밀납 10.0 중량%
- [0215] 폴리솔베이트60 5.0 중량%
- [0216] 피이지 60 경화피마자유 2.0 중량%
- [0217] 솔비탄세스퀴올레이트 0.5 중량%
- [0218] 바셀린 5.0 중량%
- [0219] 유동파라핀 10.0 중량%
- [0220] 스퀴알란 5.0 중량%
- [0221] 셰어버터 3.0 중량%
- [0222] 카프틸릭/카프릭트리글리세라이드 5.0 중량%
- [0223] 글리세린 10.0 중량%
- [0224] 프로필렌글리콜 10.2 중량%
- [0225] 트리에탄올아민 0.2 중량%
- [0226] 방부제 0.05 중량%
- [0227] 색소 0.05 중량%
- [0228] 향료 0.05 중량%
- [0229] 정제수 to 100 중량%
  
- [0230] 3. 국소투여용 약제(겔 연고제)의 제조
- [0231] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 겔 연고제를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0232] 화학식 1의 화합물 0.5 중량%
- [0233] 베타-1,3-글루칸 10.0 중량%
- [0234] 폴리아크릴산(Carbopol 940) 1.5 중량%
- [0235] 이소프로판올 5.0 중량%
- [0236] 헥실렌글리콜 25.0 중량%
- [0237] 트리에탄올아민 1.7 중량%
- [0238] 탈이온수 to 100 중량%
  
- [0239] 4. 국소 투여용 약제(패취제)의 제조
- [0240] 하기 조성과 같이, 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 패취제를 통상의 방법에 따라 제조하였다.
- [0241] 화학식 1의 화합물 0.5 중량%



- [0242] 베타-1,3-글루칸 3.0 중량%
- [0243] 헥실렌글리콜 20.0 중량%
- [0244] 디에틸아민 0.7 중량%
- [0245] 폴리아크릴산(Carbopol 934P) 1.0 중량%
- [0246] 아황산나트륨 0.1 중량%
- [0247] 폴리옥시에틸렌라우릴에테르(E.O=9) 1.0 중량%
- [0248] 폴리히드록시에틸렌세틸스테아릴에테르(Cetomacrogol 1000) 1.0 중량%
- [0249] 점성의 파라핀 오일 2.5 중량%
- [0250] 카프릴산에스테르/카프르산에스테르(Cetiol LC) 2.5 중량%
- [0251] 폴리에틸렌글리콜400 3.0 중량%
- [0252] 탈이온수 to 100 중량%
  
- [0253] **제제예 4: 식품의 제조**
- [0254] 본 발명의 화학식 1의 화합물을 포함하는 식품들을 다음과 같이 제조하였다.
- [0255] 1. 밀가루 식품의 제조
- [0256] 상기 화학식 1의 화합물 0.05 ~ 1.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강식품을 제조하였다.
  
- [0257] 2. 유제품(dairy products)의 제조
- [0258] 상기 화학식 1의 화합물 0.2 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.
  
- [0259] 3. 선식의 제조
- [0260] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 김정콩, 김정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 상기 화학식 1의 화합물을 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다.
- [0261] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 화학식 1의 화합물의 건조분말을 혼합 분말 100 중량부에 대하여 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.
- [0262] 곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),
- [0263] 종실류(들깨 7 중량부, 김정콩 8 중량부, 김정깨 7 중량부),
- [0264] 화학식 1의 화합물(0.1 중량부),
- [0265] 영지(0.5 중량부),
- [0266] 지황(0.5 중량부)

---

- [0267] **제제예 5: 음료의 제조**
- [0268] 1. 건강음료의 제조

- [0269] 화학식 1의 화합물 0.1 mg
- [0270] 구연산 1000 mg
- [0271] 올리고당 100 g
- [0272] 매실농축액 2 g
- [0273] 타우린 1 g
- [0274] 정제수를 가하여 전체 900 mL
- [0275] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1 시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2L-용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용하였다.
- [0276] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [0277] 2. 야채주스의 제조
- [0278] 본 발명의 화학식 1의 화합물 1g을 토마토 또는 당근 주스 1,000mL에 가하여 건강 증진용 야채주스를 제조하였다.
- [0279] 3. 과일주스의 제조
- [0280] 화학식 1의 화합물 1 g을 사과 또는 포도 주스 1,000 mL에 가하여 건강 증진용 과일주스를 제조하였다.