(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0019427
(43) 공개일자 2017년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 251/24 (2006.01) *A61K 8/41* (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 251/24 (2013.01)
A61K 8/41 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7001023
(22) 출원일자(국제) 2015년06월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년01월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/035803
(87) 국제공개번호 WO 2015/195546
국제공개일자 2015년12월23일
(30) 우선권주장
62/013,276 2014년06월17일 미국(US)

(71) 출원인
탑제닉스, 인크.
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 유니트 에이, 2 콜맨 피엘
(72) 발명자
큐비트-라즈, 노가
미국 94025 캘리포니아 멘로 파크 콜맨 플레이스 2 유니트 에이
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

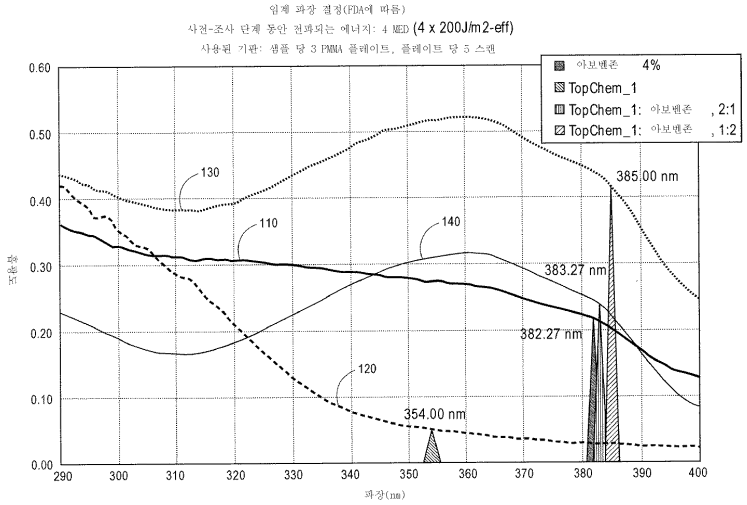
전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 **UV 차단을 위한 국소용 제형**

(57) 요 약

2-가지 사이클릭 구조를 갖는 신규한 화합물이 기술된다. 이러한 신규한 화합물은 자외선(UV)-A 및 UV-B 방사선 둘 모두를 흡수하고, 피검체의 피부에 적용될 때 광보호성인 국소 조성물을 형성시키기 위해 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 제형화된다. 신규한 화합물의 광보호 성질을 측정하는 방법, 및 기술된 바와 같이 제형화된 국소 조성물의 적용을 통해 일광 화상 또는 일광 손상에 대해 보호하는 방법이 기술된다.

대 표 도



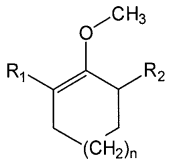
(52) CPC특허분류
A61Q 17/04 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

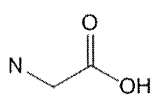
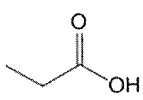
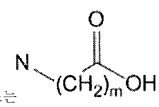
하기 화학식 (I)의 화합물:

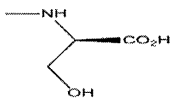
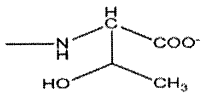
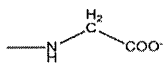


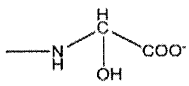
(I)

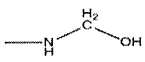
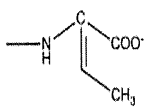
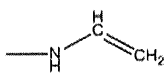
상기 식에서,

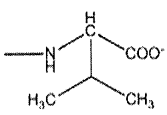
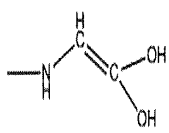
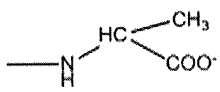
R_1은 =O, 또는 -OH, 또는 -NH, 또는 $-CH_2-COO^-$ 또는, $-NH-CH_2-COO^-$ 또는,

 ,  , 또는  ;

 ,  ,,  ,

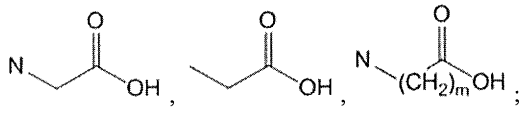
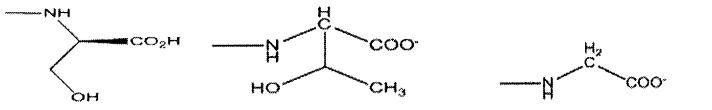
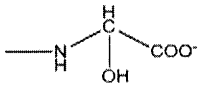
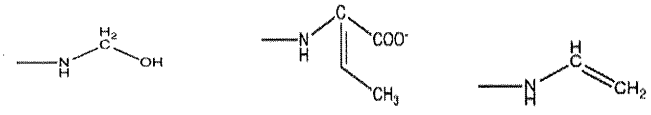
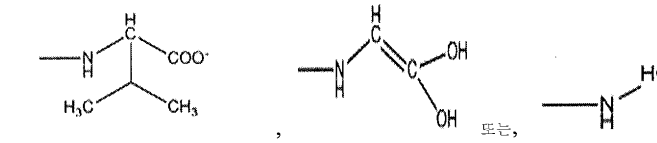


 ,  ,  ,,

 ,  , 또는, 

이며,

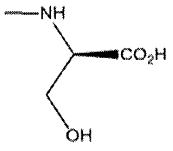
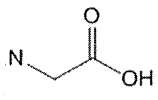
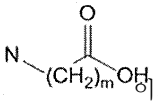
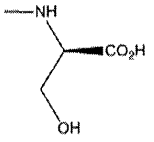
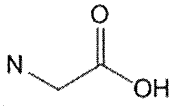
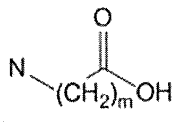
R_2는 =O, 또는 -OH, -NH, $-CH_2-COO^-$, $-NH-CH_2-COO^-$,

이며,

n은 1, 2, 3 또는 4이며,

m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이며,

여기서, R_1이  , 또는 $-CH_2-COO^-$, 또는  또는  이고 R_2가  , 또는 $-CH_2-COO^-$, 또는  또는  일 때, R_2의 N과 방향족 고리 간의 결합은 이중 결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 및 R_2가 동일한 화합물.

청구항 3

제1항의 화합물, 화학적 선스크린(chemical sunscreen), 물리적 선스크린(physical suncreen), 약제학적으로 허용되는 담체(pharmaceutically acceptable carrier), 또는 이들의 조합을 포함하는 국소 조성물(topical composition).

청구항 4

제3항에 있어서, 물리적 선스크린이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드 중 어느 하나를 포함하는 국소 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 화학적 선스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸

설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및 또한 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유(red petrolatum), 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 추가적인 UV 필터를 추가로 포함하며, 추가적인 UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서, 화합물이 수중유 또는 유중수 에멀젼으로서 존재하는 국소 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서, 최초 적용 시에, 조성물이 2, 15, 30, 50 또는 60 이상의 자외선 차단 지수(sun protection factor, SPF)를 갖는 국소 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 화합물이 조성물 중에 약 0.05 중량% 내지 60 중량%의 농도로 존재하는 국소 조성물.

청구항 10

제3항에 있어서, UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하고 일광 화상(sunburn) 및 피부-노화(skin-ageing), 피부 손상, 및 DNA 손상에 대한 보호를 제공할 수 있는 제2 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 11

제3항에 있어서, 자체적으로(by itself) 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동(lamda shift))을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 12

제3항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 13

제3항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해

(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 14

제3항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 15

제3항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 16

제3항에 있어서, 제형, 담체(carrier), 로션, 겔 또는 스프레이(spray)에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 17

제3항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 18

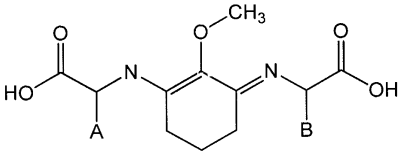
제3항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 19

제3항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 20

하기 화학식 (II)의 화합물:



(II)

상기 식에서,

A는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며, 여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기이며,

B는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며, 여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기이다.

청구항 21

제20항의 화합물, 화학적 선스크린, 물리적 선스크린, 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 이들의 조합을 포함하는 국소 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 물리적 선 블록(physical sun block)이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드 중 어느 하나를 포

함하는 국소 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 화학적 선스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 추가적인 UV 필터를 추가로 포함하며, 추가적인 UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 화합물이 수중유 또는 유중수 에멀젼으로서 존재하는 국소 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 최초 적용 시에, 조성물이 2, 15, 30, 50 또는 60 이상의 자외선 차단 지수(SPF)를 갖는 국소 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, 화합물이 조성물 중에 약 0.05 중량% 내지 60 중량%의 농도로 존재하는 국소 조성물.

청구항 28

제21항에 있어서, UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하고 일광 화상 및 피부-노화, 피부 손상, 및 DNA 손상에 대한 보호를 제공할 수 있는 제2 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 29

제21항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동)을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 30

제21항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 31

제21항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 32

제21항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 33

제21항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 34

제21항에 있어서, 제형, 담체, 로션, 겔 또는 스프레이에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 35

제21항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 36

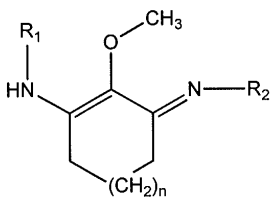
제21항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 37

제21항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 38

하기 화학식 (III)의 화합물:



(III)

상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, $-(CH_2)_m-COOH$ 또는 $-(CH_2)_y-CH(A)-COOH$이며,

여기서,

m은 1 내지 9 범위의 정수이며,

y는 0 내지 8 범위의 정수이며,

A는 하나 이상의 탄소 원자에서 하이드록시 또는 $-C(O)OR_3$으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 또는 알케닐이며, R_3이 에스테르 기인 경우 그리고 C가 A와 함께 결합하여 이중 결합을 형성할 때, CH(A)에서 H가 존재하지 않는다.

청구항 39

제38항에 있어서, n이 1, 2, 3, 또는 4인 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, R_1 및 R_2가 각각 독립적으로, $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-(CH_2)_4-COOH$, $-(CH_2)_5-COOH$, $-(CH_2)_6-COOH$, $-(CH_2)_7-COOH$, $-(CH_2)_8-COOH$, 및 $-(CH_2)_9-COOH$로부터 선택되는 화합물.

청구항 41

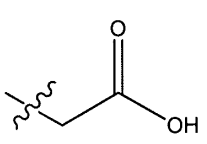
제38항에 있어서, y가 0 또는 1인 화합물.

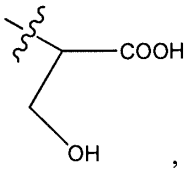
청구항 42

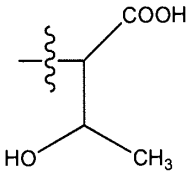
제38항에 있어서, A가 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHCH_3OH$로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

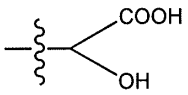
청구항 43

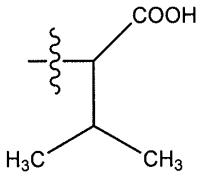
제38항에 있어서, R_1 및 R_2가 각각 독립적으로,

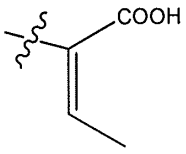


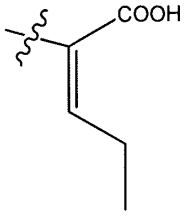
,


,


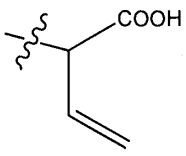
,


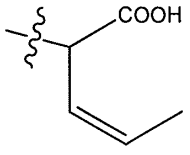


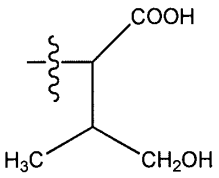
,


시스 또는 트랜스
,


시스 또는 트랜스



,


시스 또는 트랜스
, 및


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 44

제38항에 있어서, R_1 및 R_2 둘 모두가 동일한 화합물.

청구항 45

제38항에 있어서, R_1 및 R_2 둘 모두가 상이한 화합물.

청구항 46

제38항의 화합물, 화학적 선스크린, 물리적 선스크린, 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 이들의 조합을 포함하는 국소 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 물리적 선 블록이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드 중 어느 하나를 포함하는 국소 조성물.

청구항 48

제46항에 있어서, 화학적 선스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 49

제46항에 있어서, 추가적인 UV 필터를 추가로 포함하며, 추가적인 UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 50

제46항에 있어서, 화합물이 수중유 또는 유중수 에멀젼으로서 존재하는 국소 조성물.

청구항 51

제46항에 있어서, 최초 적용 시에, 조성물이 2, 15, 30, 50 또는 60 이상의 자외선 차단 지수(SPF)를 갖는 국소 조성물.

청구항 52

제46항에 있어서, 화합물이 조성물 중에 약 0.05 중량% 내지 60 중량%의 농도로 존재하는 국소 조성물.

청구항 53

제46항에 있어서, VA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하고 일광 화상 및 피부-노화, 피부 손상, 및 DNA 손상에 대한 보호를 제공할 수 있는 제2 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 54

제46항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동)을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 55

제46항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 56

제46항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 57

제46항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 58

제46항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 59

제46항에 있어서, 제형, 담체, 로션, 겔 또는 스프레이에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 60

제46항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 61

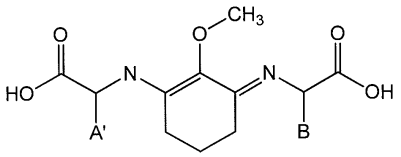
제46항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 62

제46항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 63

하기 화학식 (II)의 화합물:



(II)

상기 식에서, A' 및 B는 각각 독립적으로 H, CH_3 및 CH(R)COOH로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, R은 H 또는 C_1-C_3 알킬 기이다.

청구항 64

제63항의 화합물, 화학적 선 블록(chemical sun block), 물리적 선 블록, 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 이들의 조합을 포함하는 국소 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 물리적 선 블록이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드 중 어느 하나를 포함하는 국소 조성물.

청구항 66

제64항에 있어서, 화학적 선스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 67

제64항에 있어서, 추가적인 UV 필터를 추가로 포함하며, 추가적인 UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 68

제64항에 있어서, 화합물이 수중유 또는 유중수 에멀젼로서 존재하는 국소 조성물.

청구항 69

제64항에 있어서, 최초 적용 시에, 조성물이 2, 15, 30, 50 또는 60 이상의 자외선 차단 지수(SPF)를 갖는 국소 조성물.

청구항 70

제64항에 있어서, 화합물이 조성물 중에 약 0.05 중량% 내지 60 중량%의 농도로 존재하는 국소 조성물.

청구항 71

제64항에 있어서, UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하고 일광 화상 및 피부-노화, 피부 손상, 및 DNA 손상에 대한 보호를 제공할 수 있는 제2 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 72

제64항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동)을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 73

제64항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 74

제64항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 75

제64항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 76

제64항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 77

제64항에 있어서, 제형, 담체, 로션, 겔 또는 스프레이에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 78

제64항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

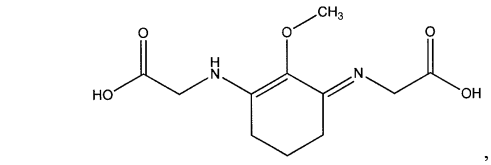
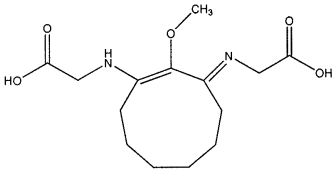
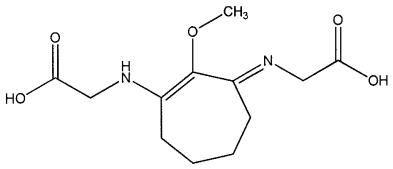
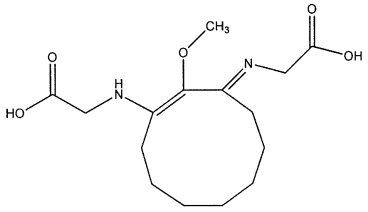
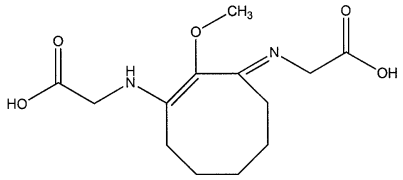
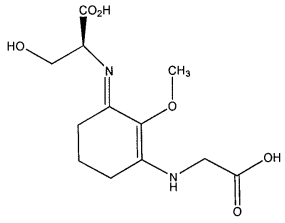
청구항 79

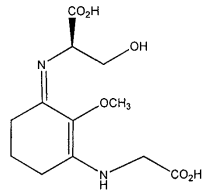
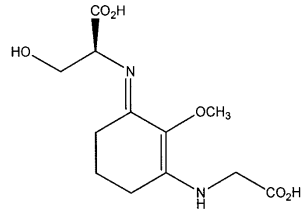
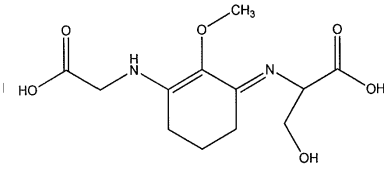
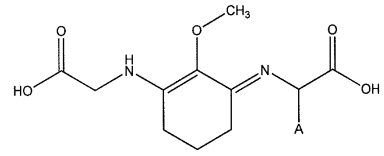
제54항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 80

제64항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 81


,






(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같음)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 82

제81항의 화합물, 화학적 선스크린, 물리적 선스크린, 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 이들의 조합을 포함하는 국소 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 물리적 선스크린이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드 중 어느 하나를 포함하는 국소 조성물.

청구항 84

제82항에 있어서, 화학적 선스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및, 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 85

제82항에 있어서, 추가적인 UV 필터를 추가로 포함하며, 추가적인 UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염

및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 86

제82항에 있어서, 화합물이 수중유 또는 유중수 에멀젼으로서 존재하는 국소 조성물.

청구항 87

제82항에 있어서, 최초 적용 시에, 조성물이 2, 15, 30, 50 또는 60 이상의 자외선 차단 지수(SPF)를 갖는 국소 조성물.

청구항 88

제82항에 있어서, 화합물이 조성물 중에 약 0.05 중량% 내지 60 중량%의 농도로 존재하는 국소 조성물.

청구항 89

제82항에 있어서, UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하고 일광 화상 및 피부-노화, 피부 손상, 및 DNA 손상에 대한 보호를 제공할 수 있는 제2 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 90

제82항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동)을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 91

제82항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 92

제82항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 93

제82항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 94

제82항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 95

제82항에 있어서, 제형, 담체, 로션, 겔 또는 스프레이에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방

사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 96

제82항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해 (람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 97

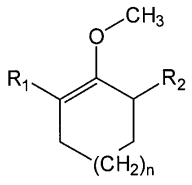
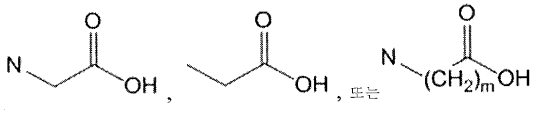
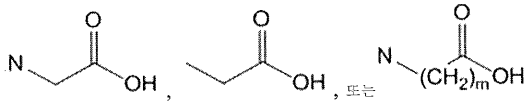
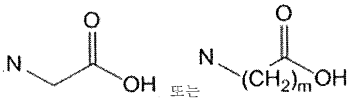
제82항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

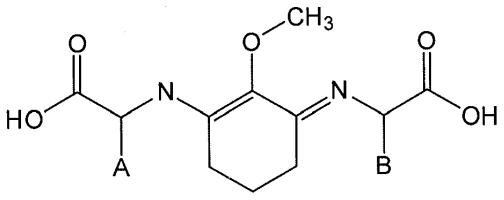
청구항 98

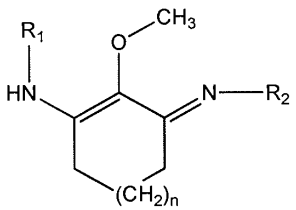
제82항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 99

하나 이상의, 하기 제1 화합물, 하기 제2 화합물, 하기 제3 화합물, 또는 이들의 조합, 물리적 선 블록, 화학적 선 블록, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 국소 조성물로서,

제1 화합물이  를 포함하며, 여기서, R_1은  이며, R_2는  이며, n은 1, 2, 3 또는 4이며, m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이며, R_1 또는 R_2가  일 때, N과 방향족 고리 간의 결합은 이중 결합이며;

제2 화합물이  를 포함하며, 여기서, A는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며(여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기임), B는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며(여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기임),

제3 화합물이  를 포함하며, 여기서, n은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, $-(CH_2)_m-COOH$ 또는 $-(CH_2)_y-CH(A)-COOH$이며, 여기서, m은 1 내지 9 범위의 정수이며, y는

0 내지 8 범위의 정수이며, A는 하나 이상의 탄소 원자에 하이드록시 또는 -C(O)OR_3으로 치환되거나 비치환된 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬 또는 알케닐이며, 여기서, R_3은 에스테르 기이며, C가 A와 함께 결합하여 이중 결합을 형성할 때, CH(A)에서 H는 존재 하지 않는 국소 조성물.

청구항 100

제99항에 있어서, 물리적 선스크린이 아연 옥사이드 또는 티탄 옥사이드를 포함하는 국소 조성물.

청구항 101

제99항에 있어서, 화학적 선 스크린이 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 아보벤존 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA, 및 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-메틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, 및/또는 TEA-살리실레이트를 포함하는 국소 조성물.

청구항 102

제99항에 있어서, UV 필터를 추가로 포함하며, UV 필터가 p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및/또는 4-이소프로필-디벤조일메탄)을 포함하는 국소 조성물.

청구항 103

제99항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 임계 파장 수치 보다 높은 임계 파장 수치(흡광도의 90%) 측정(람다 이동)을 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 104

제99항에 있어서, UV 노출 전 내지 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 105

제99항에 있어서, 임의 UV 노출 전 내지 임의 UV 노출 후까지, UVA:UVB 비의 차이의 백분율을 감소시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 106

제99항에 있어서, 전체 흡광도를 가시광 스펙트럼(400 nm)까지 이동시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 107

제99항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분의 흡광도 수치 보다 높은 전체 흡광도를 증가시키기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 108

제99항에 있어서, 제형, 담체, 로션, 겔 또는 스프레이에서 UVA 및/또는 UVB를 흡수시키는 하나 초과의 화합물의 농도를 감소시킬 수 있게 하고 SPF 수치를 2 초과로 유지시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 109

제99항에 있어서, 자체적으로 얻어진 각 구성성분에 비해 더욱 높은 내수성 수치의 보다 높은 수치를 갖기 위해(람다 이동), 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 110

제99항에 있어서, UVB에 비해 보다 높은 UVA의 수치를 갖기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 111

제99항에 있어서, 인간 피부와 UV 방사선의 접촉을 감소시키기 위해, 제2 화합물, 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하는 하나 초과의 화합물을 추가로 포함하는 국소 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2014년 6월 17일에 출원된 미국가출원번호 제62/013,276호[발명의 명칭: "Topical Formulations for UV Protection"]를 우선권으로 주장한다. 이러한 문헌의 내용은 참고로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 자외선(UV)을 흡수하고 일광 손상에 대해 보호할 수 있는 신규한 활성 2-가지(two-armed) 사이클릭 화합물, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 조성물이 피검체의 피부에 적용될 때 광-보호 양(photo-protecting amount)의 활성 화합물을 갖도록 제형화된 국소 조성물이 기술된다.

배 경 기 술

[0005] 태양 방사선(solar radiation)은 인간 피부에 유해한 것으로 나타난다. 몇몇 유해한 효과는 일광 노출 직후에, 예를 들어, 일광 화상의 경우에서 나타나지만, 다른 경우에, 태양 방사선의 손상 효과는 노출 후 수년 동안 나타나지 않는다.

[0006] 피부에 대한 일광 손상은 지구 표면에 도달하는 자외선(UVR)으로부터 야기된다. 이러한 UV선은 UVA 및 UVB로 나누어진다. UVA(320 nm 내지 400 nm)는 UVR의 약 95% 기여하며, UVB(290 nm 내지 320 nm)는 약 5%를 차지한다. 이에 따라, 국소 선스크린은 활성제를 함유하도록 제형화되는데, 이러한 활성제는 약 290 nm 내지 400 nm의 파장을 갖는 UVR을 흡수하거나 반사시킬 수 있고, 심지어 400 nm를 넘어 청색광 구역에서의 가시광 스펙트럼

에 도달할 수 있다. 이러한 유기 및 물리적 선스크린은 흡수하는 방사선의 타입에 따라, UV-A 필터, UV-B 필터, 또는 넓은 스펙트럼 필터(단일 분자에서 UV-A 및 UV-B 작용성)로 분류된다. UV-A 선스크린은 자외선 스펙트럼의 320 내지 400 nm 영역에서의 방사선을 흡수하며, UV-B 선스크린은 자외선 스펙트럼의 290 내지 320 nm 영역에서의 방사선을 흡수한다.

[0007] 국소 선스크린 조성물은 예를 들어, 일광 화상, 일광 노출-관련 암, 및 피부 광-노화와 같은 태양 방사선의 급성 및 만성 부작용에 대한 노출된 피부의 보호를 제공하기 위한 수단으로서 야외 작업 또는 레저 동안 일반적으로 사용된다.

[0008] 다수의 효과적인 선스크린 제조물은 상업적으로 시판되거나 화장료 또는 약제 문헌에 기술되어 있다. 일반적으로, 선스크린 제조물은 활성제로서 자외선 흡수 화학적 화합물 또는 자외선을 반사시키는 물리적 화합물을 함유하는 크림, 로션, 스프레이 또는 오일로서 제형화된다. 사람들이 UVR의 손상 효과를 더욱 잘 인식함에 따라, 선스크린의 사용이 증가되고 있다. 선 케어 제품(Sun care product)은 2013년에 전체 스킨케어 시장의 약 10%를 차지하였으며, 이러한 시장은 2013 내지 2017 사이에 약 6.5%의 성장으로 유지되고 있다. 전체 선 케어 매출은 2013년에 약 87억 달러에 달하였다. 조사에서는, 소비자들이 일광 손상에 대해 크게 관심을 가지고 있고, 62%가 스킨 케어 및 바디 케어(body care) 제품에서 일광 차단(sun protection) 이익을 추구하고 있다고 나타내고 있다. 크림, 로션, 및 다른 바디 케어 제품에 자외선 차단 지수(SPF)를 부가하는 것은 아주 일반적인 것이다. 이에 따라, 편의(convenience), 쾌적함(comfort), 및 효능 기간의 측면에서 일광 보호 제형을 개선시키는 것이 요구되고 있다.

[0009] 현재, 상업적으로 입수 가능한 선스크린 제품은 화학적(유기) 제품 및 물리적 제품의 두 가지 카테고리로 나누어진다. 화학적 스크린은 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수할 수 있는 활성 분자를 함유한 것이다. 옥시벤존 및 아보벤존은 선스크린 제형에 함유되는 화학적 선스크린의 예이다. 화학적 선스크린의 위험(pitfall)은 태양에 노출될 때 활성 성분의 불안정성이다. 광민감성 선스크린제의 예에는 아보벤존이 있다. 아보벤존은 태양 방사선에 노출될 때 시간에 따라 선스크린으로서 덜 효과적이게 된다. 또한, 화학적 화합물, 예를 들어, 아보벤존은 일부 안료의 존재 하에 분해하여, 선스크린을 효과적이지 않게 만든다. 안료와 화학적 선 블록의 혼합은 사용자가 최초로 사용자의 얼굴에 이러한 선스크린을 적용하고 이후에 안료를 갖는 화장료를 적용할 때 부주의하게 일어날 수 있고, 이에 의해 활성 성분을 효과적이지 않게 만든다. 최종적으로, 몇몇 관심은 화학적 선스크린의 안전성에 대하여 발생한다.

[0010] 물리적 선스크린은 UV가 사용자의 피부와 접촉하는 것을 방지하는 물리적 배리어(physical barrier)로서 작용한다. 물리적 선스크린은 주로 티탄 옥사이드 또는 아연 옥사이드를 포함한다. 다른 한편으로, 물리적 선스크린은 유해할 수 있는 자유 라디칼을 발생시킬 수 있다. 또한, 물리적 선스크린은 더욱 잘 보여지는 경향이 있다. 티탄 옥사이드 타입 선스크린 및 아연 옥사이드 타입 선스크린 둘 모두는 적용하기 어려울 수 있고 선스크린의 물리적 층이 사라졌을 때 임의 일광-보호 성질이 상실됨에 따라 자주 다시 적용되어야 하는 두꺼운 약간 하얀 페이스트로 형성된다. 이에 따라, 일광 보호 성질을 제공하고 여전히 안전하고 비교적 안정할 수 있는 보다 천연의 선스크린 유도체에 대한 필요성이 존재한다.

[0011] 최근에, 마이코스포린 및 마이코스포린-유사 아미노산(MAA)으로서 알려진 화합물의 그룹은 이의 UV-흡수 성질에 대한 관심을 받고 있다. 특정의 진균은 마이코스포린만을 생산하며, 시아노박테리아, 조류, 쌍편모조류(dinoflagellate), 산호(coral), 및 다른 해양 유기체는 마이코스포린 및 MAA 둘 모두를 생산할 수 있다. MMA는 태양 방사선으로부터 수중 유기체를 보호하는 것에 관여된 방향족 아미노산을 합성하기 위한 시키메이트(shikimic acid) 경로에 의해 생합성된 세포내 화합물의 패밀리이다. MAA는 통상적으로 대략 300 달톤이고, 사이클로헥세논 또는 사이클로헥센이민 발색단에 의해 특징된다. 1960년대 후반에 발견된 마이코스포린 및 MMA는 여러 연구의 대상이었고, 310 내지 360 nm의 흡수 범위를 갖는 것으로 확인되었다.

[0012] 최근에, 일부 MAA는 실행 가능한 선 스크리닝 제제인 것으로서 다소 주목되고 있다. MAA가 천연인 잇점을 가지고 이에 따라, 화학적 선스크린 또는 물리적 선스크린 중 어느 하나 보다 덜 유해하지만, 천연 공급원으로부터 충분한 MAA를 생산하고 단리시키는 능력은 시간 소비적이고 기피한다. 이에 따라, 선스크린의 상업적인 생산에 배치되는 살아있는 유기체로부터 충분한 MAA를 단리시키는 것은 경제적으로 실현 가능하지 못할 수 있다. 또한, MAA를 합성적으로 생산하기 위한 시도는 지금까지 성공적이지 못하였다.

[0013] 본원에는 아미노산 사이클로헥세논 또는 사이클로헥센이민 콘주게이션된 배열의 기본 구조를 가짐으로써 자연 발생 MAA와 일부 유사성을 갖는 2-가지 사이클릭 구조를 갖는 화합물의 신규한 패밀리, 및 이의 합성이 기술된다. 또한, 이러한 분자 패밀리는 UVA 및 UVB 방사선 둘 모두를 흡수할 수 있는 실행 가능한 화학적 구조 및 화

학적 변형예를 기술한다. 이에 따라, 이러한 것은 선스크린으로서 사용하기 위한 국소용 제형으로서 특히 효과적이고 실행 가능하다. 기술된 선스크린 제형은 수용성이고, 피부에 적용될 때 현 제형에 비해 더욱 큰 안락함을 제공하는 안정한 활성 분자 및 국소용 제형을 제공한다.

발명의 내용

[0014] **도면의 간단한 설명**

[0015] 도 1은 TopChem1, 아보벤존, 1:2 비의 TopChem1 및 아보벤존, 및 2:1 비의 Topchem1 및 아보벤존의 UV 흡수 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

[0016] 도 2는 UV 노출 전 및 후 TopChem1, 아보벤존, 1:2 비의 TopChem1 및 아보벤존, 및 2:1 비의 Topchem1 및 아보벤존의 UV 흡수 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

[0017] 도 3은 TopChem2, 아보벤존, 1:2 비의 TopChem2 및 아보벤존, 및 2:1 비의 Topchem2 및 아보벤존의 UV 흡수 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

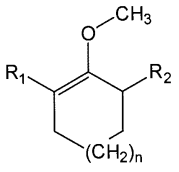
[0018] 도 4는 UV 노출 전 및 후 TopChem2, 아보벤존, 1:2 비의 TopChem2 및 아보벤존, 및 2:1 비의 Topchem2 및 아보벤존의 UV 흡수 스펙트럼을 도시한 그래프이다.

[0019] **개요**

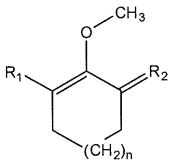
[0020] 본 발명은 천연 발생 MAA를 기초로 한 화합물에 관한 것이다. 기술된 화합물은 독립적으로 또는 현존하는 선스크리닝 제제와 상승적으로 작용할 수 있는 선 스크리닝 성질을 갖는다. 또한, 기술된 화합물을 제조하기 위한 합성 경로, 뿐만 아니라, 선 스크리닝 제제를 갖는 것이 유익한 다양한 제품에서 사용하기 위한 이러한 화합물을 함유한 제형이 기술된다.

[0021] 본원에 제공되는 실시예 및 구체예는 예시적이고 배타적이지 않은 것으로 의도된다. 당업자는 본 설명의 의도된 부분으로서 이의 특정 개질예, 치환예, 부가예, 및 하위-조합예를 인지할 것이다. 추가적인 특징들은 명세서의 통독(reading) 및 제공된 구조의 연구 시에 당업자에게 명백하게 될 것이다.

[0022] 일 양태에서, 하기 일반 화학식 (I)을 갖는 2-가지 사이클릭 화합물이 제공된다:

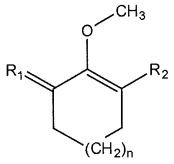


(I)



IA

또는

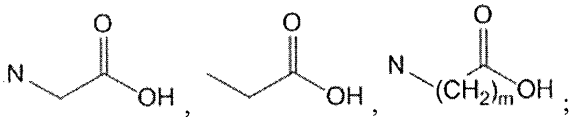


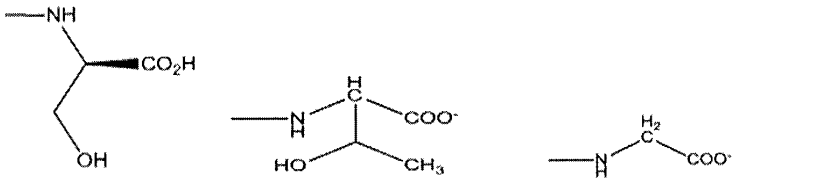
IB

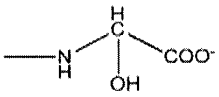
[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] R_1은 =O,-OH,-NH, $-CH_2-COO-$, $-NH-CH_2-COO-$,

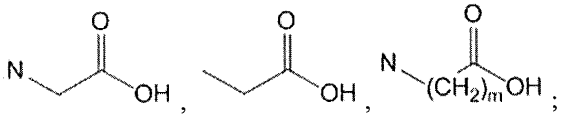


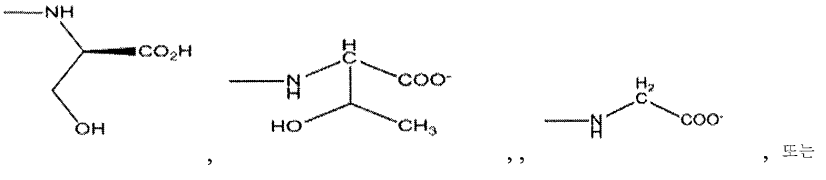


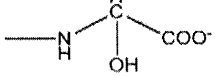


[0026] 이며,

[0027] R_2는 =O,-OH,-NH, $-CH_2-COO-$, $-NH-CH_2-COO-$,



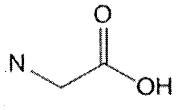
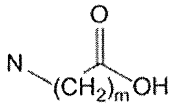




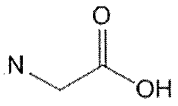
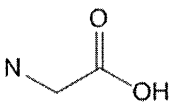
[0028] 이며,

[0029] n은 1, 2, 3 또는 4이며,

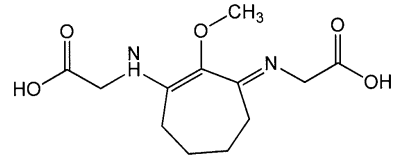
[0030] m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이며,

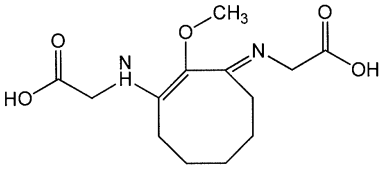
[0031] 여기서, R_1 또는 R_2는  또는  이다.

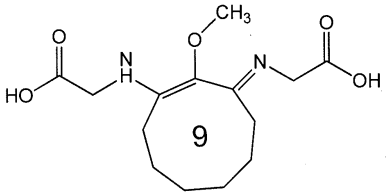
[0032] 일 구체예에서, R_1 및 R_2는 동일하다. 다른 구체예에서, R_1 및 R_2는 상이하다.

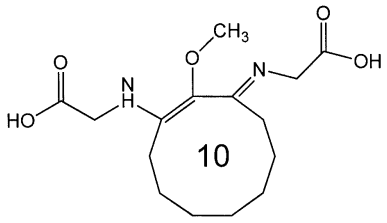
[0033] 상기와 관련된 특정 구체예에서, R_1 및 R_2 둘 모두는  이며, R_2는  이다. 다른 구체예에서, R_1 및 R_2는 상이하다.

[0034] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은



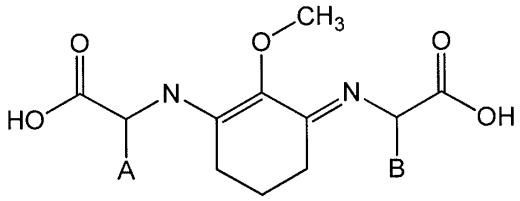






[0035] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는다.

[0036] 다른 양태에서, 하기 일반 화학식 (II)를 갖는 2-가지 사이클릭 화합물이 제공된다:



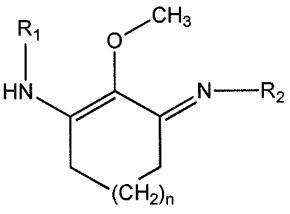
(II)

[0037]

[0038] 상기 식에서, A 및 B는 각각 H이다.

[0039] 일 구체예에서, 2-가지 사이클릭 화합물은 A가 H, 메틸 기, 또는 CH(R)COOH이고 여기서, R이 H 또는 하이드록실 기로 임의적으로 치환된 1개 내지 3개의 탄소를 함유한 알킬 기 또는 이의 에스테르이고, B가 메틸 기, 또는 CH(R)COOH이고 여기서, R이 H 또는 하이드록실 기로 임의적으로 치환된 1개 내지 3개의 탄소를 함유한 알킬 기 또는 이의 에스테르인 일반 화학식 (II)를 갖는다.

[0040] 다른 양태에서, 하기 화학식 (III)의 화합물이 제공된다:



(III)

[0041]

[0042] 상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며,

[0043] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, $-(CH_2)_m-COOH$ 또는 $-(CH_2)_y-CH(A)-COOH$이며, 여기서, m은 1 내지 9 범위의 정수이며, y는 0 내지 8 범위의 정수이다.

[0044] A는 하나 이상의 탄소 원자에서 하이드록시 또는 $-C(O)OR_3$으로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 선형 또는 분지형 알킬

또는 알케닐이며, 여기서, R_3은 에스테르이며, C가 A와 함께 결합되어 이중 결합을 형성할 때, CH(A)에서 H는 존재하지 않는다.

[0045] 일 구체예에서, n은 1이다.

[0046] 일 구체예에서, n은 2이다.

[0047] 일 구체예에서, n은 3이다.

[0048] 일 구체예에서, n은 4이다.

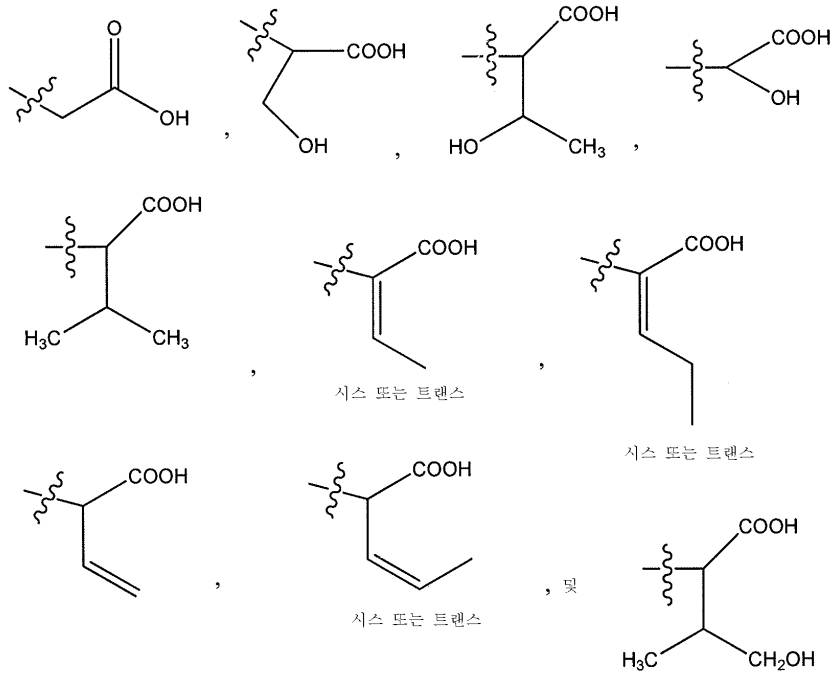
[0049] 일 구체예에서, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 $-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_2-COOH$, $-(CH_2)_3-COOH$, $-(CH_2)_4-COOH$, $-(CH_2)_5-COOH$, $-(CH_2)_6-COOH$, $-(CH_2)_7-COOH$, $-(CH_2)_8-COOH$, 및 $-(CH_2)_9-COOH$로부터 선택된다.

[0050] 일 구체예에서, y는 0이다.

[0051] 일 구체예에서, y는 1이다.

[0052] 일 구체예에서, A는 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHCH_3OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0053] 일 구체예에서, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로,



로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0054]

[0055] 일 구체예에서, R_1 및 R_2는 동일하다.

[0056] 일 구체예에서, R_1 및 R_2는 상이하다.

[0057] 다른 양태에서, 광보호되는 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 2-가지 사이클릭 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 국소 투여를 위한 조성물.

[0058] 일 구체예에서, 조성물은 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 포함하는 유중수 에멀젼이다. 다른 구체예에서, 조성물은 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 포함하는 수중유 에멀젼이다.

[0059] 일 구체예에서, 조성물은 UV선을 흡수하는 하나 이상의 추가적인 화합물을 추가로 포함한다. 다른 구체예에서, 조성물은 티탄 옥사이드 또는 아연 옥사이드를 추가로 포함한다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 아보벤존을 추가로 포함한다.

[0060] 일 구체예에서, 국소 투여를 위한 조성물은 시뮬레이션된 태양 방사선 공급원으로부터의 에너지의 4 MED(최소

홍반 선량(Minimal Erythema Dose))로 조사된 후에 이의 UV 흡광도의 적어도 50%, 90% 또는 95%를 유지시킨다.

[0061] 다른 구체예에서, 국소 투여에 의한 UV 흡광도는 290 nm 내지 400 nm, 300 nm 내지 390 nm, 310 nm 내지 400 nm, 320 nm 내지 400 nm, 310 nm 내지 380 nm, 310 nm 내지 370 nm 또는 310 내지 365 nm 범위에 걸친다.

[0062] 다른 양태에서, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물을 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 일광 화상 또는 태양 손상에 대한 보호를 위한 방법.

[0063] 일 구체예에서, 조성물은 고체(도찰제(liniment), 용액, 에멀젼, 현탁액, 에어로졸), 또는 반-고체(예를 들어, 크림, 로션, 겔, 페이스트, 연고, 젤리), 또는 고체(예를 들어, 분말, 에어로졸, 플라스터(plaster))이도록 제형화된다.

[0064] 일 구체예에서, 조성물은 상업적 제품을 제공하기 위해 추가적인 성분들과 함께 제형화된다. 이러한 추가적인 성분의 예에는 결합제, 안정화제, 완화제, 침투 촉진제, 계면활성제, 방향제, 등이 있다.

[0065] 본 방법 및 조성물, 등의 추가적인 구체예는 하기 설명, 도면, 실시예 및 청구범위로부터 명백하게 될 것이다. 상기 설명 및 하기 설명으로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 각 특징 및 모든 특징, 및 이러한 특징들의 둘 이상의 각 조합 및 모든 조합은 본 발명의 범위 내에 포함되며, 단, 이러한 조합에 포함되는 특징들은 서로 모순되지는 않는다. 또한, 임의 특징 또는 특징들의 조합은 본 발명의 임의 구체예로부터 특이적으로 배제될 수 있다. 본 발명의 추가적인 양태 및 장점은 특히, 수반되는 실시예 및 도면과 함께 고려될 때, 하기 설명 및 청구범위에 기술되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] I. 정의

[0067] 본 명세서에서 사용되는 단수 용어는 맥락이 달리 명확하게 명시하지 않는 한 복수 지시대상(referent)을 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, "폴리머"에 대한 언급은 단일 폴리머, 뿐만 아니라, 둘 이상의 동일하거나 상이한 폴리머들을 포함하며, "부형제"에 대한 언급은 단일 부형제, 뿐만 아니라, 둘 이상의 동일하거나 상이한 부형제들, 등을 포함한다.

[0068] "홍반(erythema)"은 다양한 원인으로부터 형성될 수 있는 모세혈관의 충혈에 의해 형성된 피부의 홍조(redness)를 정의하기 위해 사용되는 비-특수 용어이다. 홍반은 다른 것들 중에서, 마찰, 자극 및 UV, 가시광선 및 적외선에 대한 노출에 의해 피부에서 야기될 수 있다. "일광 화상(sunburning 또는 sunburn)"은 UV선에 대한 과도한 과노출 후에 홍반, 압통(tenderness), 및 때때로 고통스런 물집형성(painful blistering)을 갖는 피부에 대한 손상으로서 정의된다.

[0069] "최소 홍반 선량(Minimal Erythema Dose; MED)"은 본원에서 일광 화상을 형성시킬 수 있는 UV선의 임계 선량으로서 정의된다. MED는 또한, 16 내지 24시간 노출 후에 그러한 최소한으로 인지 가능한 홍반을 형성시키는 노출 시간으로서 정의될 수 있다. MED는 UVA 및/또는 UVB 방사선에 대해 측정될 수 있다.

[0070] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 약물로서 사용될 수 있는 화합물의 생물학적으로 양립 가능한 염을 지칭하는 것으로서, 이러한 염은 당해 분야에 널리 공지된 다양한 유기 반대 이온 및 무기 반대 이온으로부터 유도된다.

[0071] "약제학적 유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 특정된 질환 또는 질병 또는 이의 증상들 중 하나 이상을 치료하고/거나 질병 또는 질환의 발생을 예방하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료"는 질병의 추가 발달을 저지할 뿐만 아니라, 질환을 반전시키거나(reverse), 병소들의 퇴행을 유도하거나, 일부 예에서, 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0072] "피검체"는 인간 및 비-인간 피검체를 지칭하고, 모든 포유동물을 포함한다.

[0073] "국소" 전달은 피부의 표면에 또는 피부 내에 약물의 약리학적 효과를 실질적으로 유도하려는 의도로 피부 질환 또는 질병의 피부 소견들을 직접적으로 치료하기 위해 피부에 대한 약물-함유 제형의 적용을 지칭한다. 국소 투약 형태는 통상적으로 반-고체 시스템이지만, 포움(foam), 스프레이(spray), 의약용 분말(medicated powder), 용액, 및 의약용 접착제 시스템(medicated adhesive system)과 같은 다양한 다른 투약 형태를 포함할 수 있다. 국소 전달은 환부를 덮기 위해 살포되거나, 분무되거나, 그밖에 분산되는 외용 국소제, 또는 국소 활성을 위해 점막에, 경구적으로, 질내로, 또는 항문직장 조직에 적용되는 내용 국소제(internal topical agent)를 포함한다. 본원에 기술되는 국소 약물은 임의 국소 투약 형태로, 예를 들어, 고체(분말, 에어로졸 또는 플라스터); 액체(로션, 도찰제, 용액, 에멀젼, 현탁액, 에어로졸) 또는 반-고체(연고, 크림, 페이스트, 스프레이, 젤,

젤리 또는 좌제)로서 투여될 수 있다.

[0074] "국소 베이스(topical base)"는 국소용 제형의 고체 성분을 지칭한다. 치료학적 유효량의 활성 화합물은 연고, 크림, 스프레이, 또는 로션과 같은 국소용 제형을 생산하기 위해 국소 베이스와 조합된다. 국소용 제형은 또한, 비제한적으로, 항산화제, 결합제, 완화제, 침투 촉진제, 계면활성제, 등을 포함하는, 부형제와 같은 추가적인 성분들을 포함할 수 있다.

[0075] 본원에서 사용되는 "광보호 유효량"은 UV선을 흡수하는 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 양을 지칭한다. 광보호 유효량을 포함하는 조성물은 홍반 또는 홍반과 비교하여 조성물이 적용된 피부의 발적(reddening) 또는 조성물이 적용되지 않은 피부의 발적을 감소시키거나 예방할 것이다. 피검체의 피부에 적용할 때, 조성물의 광보호 유효량은 최소 홍반 선량(MED)을, 조성물이 적용되지 않은 피검체의 피부에 대한 MED와 비교하여 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 95%까지 증가시킬 것이다. MED는 UVA, UVB, 또는 UVA와 UVB 방사선 둘 모두에 대한 노출 시에 조성물의 광보호 유효량을 지시하기 위해 사용될 수 있다.

[0076] 수치 범위가 제공되는 경우에, 그러한 범위의 상한치와 하한치 사이에 존재하는 각 수치 및 그러한 기술된 범위에서의 임의 다른 기술되거나 사이에 존재하는 수치가 본 명세서 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 1 ㎛ 내지 8 ㎛의 범위가 기술되는 경우에, 2 ㎛, 3 ㎛, 4 ㎛, 5 ㎛, 6 ㎛, 및 7 ㎛가 또한 명확하게 기술될 뿐만 아니라, 1 ㎛ 이상의 수치 범위 및 8 ㎛ 이하의 수치 범위가 명확하게 기술되는 것으로 의도된다.

[0077] II. *SPF의 시험관내 결정*

[0078] SPF는 하기 프로토콜을 이용하여 시험관 내에서 결정될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 함유한 국소용 제형의 샘플은 PMMA(폴리(메틸메타크릴레이트)) 플레이트(Schongerg, Hamburg, Germany)에 2 mg/cm^{2}의 농도로 필름으로서 적용된다. 1) PMMA에 국소용 제형이 적용되지 않는 대조군, 및 2) PMMA에 화학식 (I)의 화합물이 함유되지 않은 국소용 제형이 적용되는 대조군이 또한 사용된다.

[0079] 조성물의 샘플은 태양광 선량 조절 시스템 및 UVB 검출기가 장착된 태양광 모델 ISS 제논 아크 태양 시뮬레이터(Solar Light Model ISS Xenon Arc Solar Simulator)에 의해 방출되는 15 MED(최소 홍반 선량)까지의 시뮬레이션된 자연 태양광으로 조사된다. 태양 시뮬레이터(Solar Simulator)는 2006년 5월에 발표된, 유럽 화장품 협회(European Cosmetics Association; "COLIPA"), 일본 화장품 산업 협회(Japan Cosmetic Industry Association), 남아프리카의 화장료, 화장품 및 향수 협회(Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association)에 의해 함께 공포된 공통된 국제 SPF 방법(본원에서 "COLIPA 스탠다드(standard)"로서 언급됨)을 충족하기 위해 보정된다. 선량 제어 및 검출기 시스템이 또한 보정된다. 조성물을 통해 전파되는 에너지의 양이 초기에 기록되고, 이후에, 15 MED가 투여될 때까지 일정한 간격으로 기록된다. 각 간격에서의 SPF는 블랭크 필름(blank film)을 통해 전파되는 에너지의 양을 제품-코팅된 필름을 통해 전파되는 양으로 나눔으로써 계산된다.

[0080] III. *SPF의 생체내 결정*

[0081] 화학식 (I)의 화합물을 함유한 국소용 제형의 SPF를 결정하기 위하여, 인간 피검체 상의 시험 부위가 사용된다. 시험 부위 구역은 선스크린 제품의 적용 후에 피검체의 최소 홍반 선량(MED)을 결정하거나 보호되지 않은 피부(대조 부위)의 피검체의 MED를 결정하기 위한 구역으로서 제공된다. 각 피검체의 MED는 노출 후 16 내지 24시간에 그러한 최소한으로 인지 가능한 홍반을 형성시키는 노출의 시간이다. 각 피검체의 등(back) 상의 시험 부위는 벨트라인(beltline)과 어깨뼈(shoulder blade) 사이 및 측면에서 중간선 사이로 명시된다. 보호되지 않은 피부(시험 물질이 적용되지 않음) 및 보호된 피부(선스크린 시험 제품(들) 또는 SPF 스탠다드가 적용됨) 상에서의 반응은 별도의 보호되지 않은 시험 부위 및 보호된 시험 부위 각각에서 결정된다. 시험 부위는 맹검 방식(blinded manner)으로 무작위적으로 위치된다. 각 시험 부위는 최소 30 제곱 센티미터이고, 지워지지 않는 잉크로 윤곽이 그려진다.

[0082] 각 시험 부위 내에 약 5 내지 8개의 시험 하위부위가 존재하며, 각각은 적어도 약 0.5 cm^{2}의 면적을 가지고 서로 적어도 약 0.8 cm 분리되어 있다. 각 시험 하위부위는 지워지지 않는 잉크로 윤곽이 그려진다.

[0083] 시험 국소용 제형 또는 대조 조성물은 각 시험 부위에 2 mg/cm^{2}로 적용된다. 제품을 가능한 한 균일하게 퍼지게 하기 위해 제형과 양립 가능한 핑거 코트(finger cot)가 사용된다. 적어도 그리고 약 15분의 대기 시간 후에, 시험 부위가 UV선에 노출된다.

[0084] 직렬의 UV 광 노출(시간 단위)은 태양 시뮬레이터로 각 피검체 상의 하위부위에 투여된다. 하나의 직렬의 노출

은 MED를 결정하기 위해 치료되지 않고 보호되지 않은 피부에 투여된다. MED는 노출 후 16 내지 24시간에 최소로 인지 가능한 홍반을 형성시키는 노출 시간이다. 피검체의 보호되지 않은 피부의 MED는 시험일 전에 결정되고, 이후에, 다시 시험일에 결정된다.

[0085] 각 보호된 시험 부위(대조군 및/또는 시험 선스크린 제품)는 또한 UV 광에 노출된다. 선택되는 표준 시험 간격은 (1.25)n로 표현되는 기하급수(geometric series)이며, 여기서, 각 노출 시간 간격은 이전 시간 보다 25% 크다. (UV 노출의 등비 수열(geometric sequence)을 사용하는 이유는 피검체가 높은 MED 또는 낮은 MED를 갖는지와는 무관하게, UV 광에 대한 피검체의 민감성과는 독립적으로, 일정한 백분율로서 표현되는, 동일한 상대 불확실성(relative uncertainty)을 유지시키기 위한 것이다). 제공되는 정확한 직렬의 노출은 보호되지 않은 피부의 MED에 의해 결정된다.

[0086] 각 피검체는 노출 후 16 내지 24시간에 등을 보고하며, 그러한 시간에 각 시험 부위 구역이 보호되지 않은 피부 및 보호된 피부 둘 모두의 최소 홍반 선량(MED)을 결정하기 위해 판독된다. 시험 선스크린의 SPF는 이후에, 보호된 피부의 MED를 형성시키기 위해 요구되는 노출 시간 간격으로부터, 및 보호되지 않은 피부(대조 부위)의 MED를 형성시키기 위해 요구되는 노출 시간 간격으로부터 계산된다. 즉,

[0087] $$SPF = \frac{\text{MED 보호된 피부}}{\text{MED 보호되지 않은 피부}}$$

[0088] 광보호 유효량의 활성 화합물을 갖는 국소 조성물은 적어도 약 15의 SPF를 가질 것이다.

[0089] 다수의 예시적인 양태 및 구체예가 상기에 논의되었지만, 당업자는 이의 특정 변형, 치환, 첨가, 및 서브-조합을 인식할 것이다. 이에 따라, 하기 첨부된 청구항들 및 하기에 도입되는 청구항들이 이의 실제 사상 및 범위 내에 있는 바와 같이, 이러한 모든 변형, 치환, 첨가, 및 서브-조합을 포함하는 것으로 해석된다고 의도된다.

[0090] IV. 마이코스포린 및 마이코스포린-유사 아미노산(MAA) 및 이의 유사체

[0091] 가시광선 및 UV선에 노출되는 다수의 광합성 미생물은 UV선의 손상 효과를 방지하기 위한 메카니즘을 발달시켰다. 이러한 메카니즘들 중 하나는 화합물을 UV-흡수하거나 스크리닝하는 합성이다. 가장 잘-알려진 천연 UV-흡수 화합물은 마이코스포린 및 마이코스포린-유사 아미노산(MAA)이다. 이러한 것은 약 310 내지 365 nm의 파장을 갖는 UV선을 흡수하는 저분자량의 수용성 분자이다. 이러한 것은 여러 시아노박테리아에서 그리고 가능한 경우, 다른 원핵생물에서, 그리고 진핵생물, 예를 들어, 미세조류, 효모 및 진균에서 발견된다. 여러 MAA 및 이의 구조의 리뷰(review)는 예를 들어, 문헌[Llewellyn and Airs (*Mar. Drugs*, 2010, 8:1273-1291)]에서 확인될 수 있다.

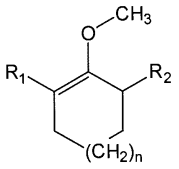
[0092] 마이코스포린 및 MAA의 주제에 대한 여러 연구는 이의 상응하는 유기체 내에서의 이의 합성 메카니즘을 이해하고 생물학적 수단을 통해 이러한 UV 흡수 화합물을 유도하기 위해 시도하는 것에 관한 것이다. 그러한 경우에, 상업적 용도를 위한 이러한 화합물을 용이하기 형성시키기 위한 실행 가능한 방식을 발견하는 것이 요망된다. 불행하게도, 지금까지, 적절한 양의 MAA를 생물학적으로 생산하는 실행 가능한 수단이 여전히 부족하다. 결과적으로, 생물학적으로 유도된 MAA를 함유한 상업적 제품은 고가이고, 흔치 않다.

[0093] 연구 노력은 MAA 화합물을 제조하는 합성 방법을 발견하기 위해 구성되었다. 이러한 MAA를 제조하는 합성 수단을 발견하기 위해 초점을 맞추고 있는 연구자들은 또한, 이의 복잡성에 의해 틀렸음을 입증하였다. 지금까지, 이러한 MAA를 생산하기 위한 합성 방법에 대한 어떠한 문헌도 존재하지 않는 것으로 보여진다. 입수 가능한 화합물로부터 MAA를 합성하는데 있어서의 어려움은 천연 발생 MAA의 키랄성에서 기인한다. 다른 키랄 화합물과 관련하여, 각 합성 단계에서 거울상 이성질체가 조절될 수 있는 것이 고려된다(challenging). 이에 따라, 여기에서, 천연 발생 MAA의 키랄 중심을 누락시키는 것을 제외하고 천연 발생 MAA와 유사한 분자를 합성함으로써 얻어진 화합물이 특정 수준의 UV 흡수를 여전히 유지시킨다는 것은 놀라운 것이다.

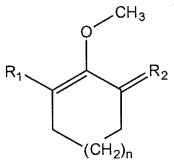
[0094] 본원에는 UVA 방사선 및 UVB 방사선 둘 모두를 흡수할 수 있고 국소 조성물로서 제형화될 때, 일광 손상, 일광 화상 및/또는 홍반에 대해 보호할 수 있는 2-가지 사이클릭 구조를 갖는 신규한 화합물이 기술된다.

[0095] V. 2-가지 사이클릭 화합물

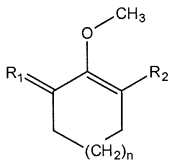
[0096] 본 발명에 따른 2-가지 사이클릭 화합물은 하기 화학식 (I)에 해당한다:



(I)



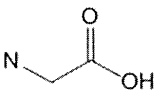
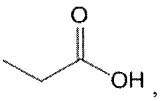
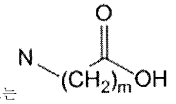
또는

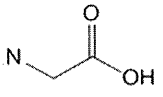
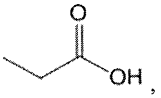
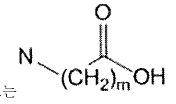


IA IB

[0097]

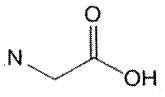
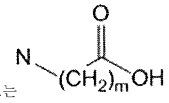
[0098] 상기 식에서,

[0099] R_1은  ,  , 또는  이며,

[0100] R_2는  ,  , 또는  이며,

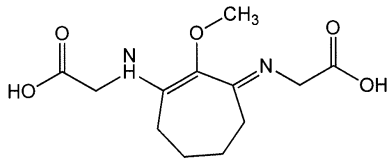
[0101] n은 1, 2, 3 또는 4이며,

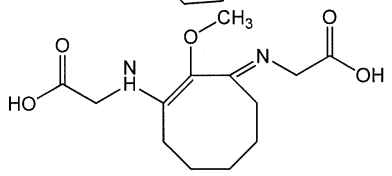
[0102] m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이며,

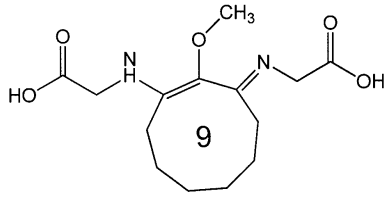
[0103] R_1 또는 R_2가  또는  일 때, N과 방향족 고리 간의 결합은 이중 결합이다.

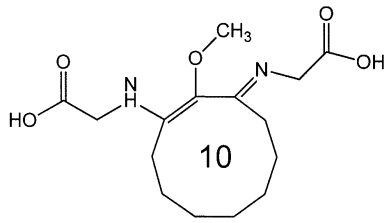
[0104] 일부 구체예에서, R_1은 R_2와 동일하다. 다른 구체예에서, R_1은 R_2와 상이하다.

[0105] 화합물 (I)의 화합물들 중에서, 보다 특히 하기 화합물이 예시된다:



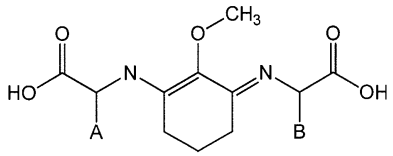






[0106]

[0107] 다른 구체예에서, 2-가지 사이클릭 화합물은 하기 화학식 (II)에 해당한다:



(II)

[0108]

[0109] 상기 식에서,

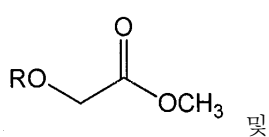
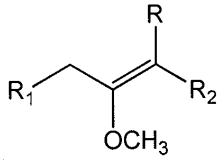
[0110] A는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며, 여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기이며;

[0111] B는 H, CH_3 또는 CH(R)COOH이며, 여기서, R은 H 또는 1개, 2개 또는 3개의 탄소를 포함하는 알킬 기이다.

[0112] 일부 구체예에서, A는 B와 동일하다. 다른 구체예에서, A는 B와 상이하다.

[0113] 일부 구체예에서, R은 하이드록실 또는 에스테르 기에 의해 치환된다.

[0114] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 CTA는 하기 화합물과 같은 두 개의 비-사이클릭 분자로 출발하여 합성될 수 있다:

[0115]  및 

[0116] 당업자는 화학식 (I)의 화합물이 토토머성(tautomerism), 형태 이성질성(conformational isomerism), 및/또는 기하 이성질성(geometric isomerism)의 현상을 나타낼 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명이 화학식 (I)의 임의 토토머, 형태 이성질체 및/또는 기학 이성질체 형태, 뿐만 아니라, 이러한 다양한 상이한 이성질체 형태들의 혼합물을 포함한다는 것으로 이해될 것이다. 본 발명은 또한, 회전장애 이성질체(atropisomer)를 포함하는 것을 의미한다. 화학식 (I)은 염의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 염은 약제 용도를 위해 적합한 염("약제학적으

로 허용 가능한 염"), 동물용 용도를 위해 적합한 염, 등을 포함한다. 이러한 염은 당해 분야에 널리 공지된 바와 같이, 산 또는 염기로부터 유도될 수 있다.

[0117] VI. 화합물 및 조성물

[0118] 본원에는 상기 나타낸 베이스 구조로부터 유도된 화합물들 중 두 개에 대한 연구가 포함된다: 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산. 두 경우 모두에서, 이러한 두 개의 화합물의 흡수성이 연구되었다. 또한, 이러한 두 개의 화합물의 광안정성이 또한, 화합물을 UV에 노출시킨 후 제2 UV 흡수 스펙트럼을 얻음으로써 평가되었다. 선 스크리닝 화합물의 광안정성은, 화합물이 태양 방사선에 노출된 직후에 이의 UV 흡수 성질을 잃는 경우에 완전히 효과적이지 않을 것이기 때문에 가장 중요하다. UV 흡수제인 화합물을 식별하는 것 이외에, 또한, 신규한 화합물을 다양한 화학적 및 물리적 공지된 UV 흡수 및 반사 화합물과 조합하는 것이 얻어진 조성물의 전체 흡수 능력을 증가시킬 뿐만 아니라, UV 광에 노출될 때 더욱 안정하다는 놀라운 효과를 갖는다는 것이 발견되었다.

[0119] 도 1로 돌아가서, 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논에 대한 흡수 스펙트럼은 대략 262 nm에서 가장 강력하게 흡수하지만, 이의 흡광도는 320 nm에서 대략 절단까지 떨어진다. 제1 스펙트럼(110)은 아보벤존에 대해 나타낸 것이다. 아보벤젠은 조합될 수 있는 공지된 화학적 UV 흡수제에 대한 일 예이다. 제2 스펙트럼(120)은 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논에 대한 것이다(도면에서 TopChem_1로 라벨링됨). 제3 스펙트럼(130)은 1:2의 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 대 아보벤존 비에 해당하는 스펙트럼이다. 그리고, 제4 스펙트럼(140)은 2:1의 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 대 아보벤존의 비에 해당하는 스펙트럼이다.

[0120] 도 1과 관련하여, 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존 둘 모두가 비교적 낮은 320 nm 및 400 nm를 갖지만, 특히 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 대 아보벤존가 1:2의 비를 갖는 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논과 아보벤존의 조합은 320 nm 내지 390 nm 사이에서 실질적인 UV 흡수를 제공하였다. 조합된 화합물들의 UV 흡수 능력의 증가는 각 화합물의 첨가제 효과를 특이하게 뛰어넘고 각 화합물 단독에 대해 불량한 것으로 여겨지는 파장 범위에서 UV 흡수를 제공하기 때문에 놀라운 것이다.

[0121] 도 2를 참조로 하여, 이러한 스펙트럼 세트는 290 nm 내지 400 nm의 파장 범위에 걸친 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논, 아보벤존, 및 이들의 조합에 대한 UV 노출의 효과를 나타낸다. 제1 스펙트럼(210) 및 제2 스펙트럼(212)은 UV 노출 전 및 후의 아보벤존에 대한 것이다. 제3 스펙트럼(220) 및 제4 스펙트럼(222)은 각각 UV 노출 전 및 후 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논에 대한 것이다. 제5 스펙트럼(230) 및 제6 스펙트럼(232)은 각각 UV 노출 전 및 후 1:2 비의 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존의 조합에 해당한다. 마지막으로, 제7 스펙트럼(240) 및 제8 스펙트럼(242)은 각각 UV 노출 전 및 후 2:1 비의 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존의 조합에 해당한다.

[0122] 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존 자체 둘 모두가 예상대로 UV 노출 후에 이의 개개 UV 흡수 능력이 전체적으로 떨어지지만 이러한 것이 UV 노출 전에 가장 흡수성을 나타내는 파장 범위 내에서 가장 급격히 떨어지게 거동하지만, 1:2 및 2:1 비 둘 모두에서의 조합된 화합물들의 UV 흡수는 UV 노출 후에 증가되었다. 이는 1:2 비로 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존을 함유한 조성물에 대해 특히 놀라운 것이다.

[0123] 다음으로, 유사한 시험은 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산에 대해 수행되었고, 도 3 및 도 4에서 나타낼 수 있다. 도 3에서, 제1 스펙트럼(310)은 아보벤존에 대해 나타낸 것이다. 제2 스펙트럼(320)은 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산에 대한 것이다(도면에서 TopChem_2로 라벨링됨). 제3 스펙트럼(330)은 1:2의 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 대 아보벤존의 비에 해당하는 스펙트럼이다. 그리고, 제4 스펙트럼(340)은 2:1의 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 대 아보벤존의 비에 해당하는 스펙트럼이다.

[0124] 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산은 302 nm의 파장에서 가장 강력하게 흡수하고, 290 nm 내지 400 nm 사이의 전체 파장 범위에 대한 상당히 일정한 흡수 패턴을 유지시킨다. 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 아보벤존에 대한 결과와 유사하게, 1:2 비의 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산과 아보벤존의 조합은 조성물의 UV 흡수 성질을 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 및 아보벤존 단독에 대한 것 보다 높게 증가하였다.

[0125] 도 4는 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 및 아보벤존 단독, 및 조합의 광안정성을 도시한 것이다. 이러한 스펙트럼 세트는 290 nm 내지 400 nm의 파장 점위에 걸친 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노

아세트산, 아보벤존, 및 이들의 조합에 대한 UV 노출의 효과를 나타낸 것이다. 제1 스펙트럼(410) 및 제2 스펙트럼(412)은 UV 노출 전 및 후에 아보벤존에 대한 것이다. 제3 스펙트럼(420) 및 제4 스펙트럼(422)은 각각 UV 노출 전 및 후에 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산에 대한 것이다. 제5 스펙트럼(430) 및 제6 스펙트럼(432)은 각각 UV 노출 전 및 후에 1:2 비의 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 및 아보벤존의 조합에 해당한다. 제7 스펙트럼(440) 및 제8 스펙트럼(442)은 각각 UV 노출 전 및 후에 2:1 비의 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 및 아보벤존의 조합에 해당한다. 마지막으로, 상이한 스펙트럼에서의 중첩이 일어나는 경우에, 스펙트럼의 특정 세그먼트에 대해 여러 수가 주지된다. 예를 들어, 360 nm 내지 370 nm의 파장에서, UV 노출된 아보벤존에 대한 제2 스펙트럼(412) 및 UV 노출된 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산에 대한 제4 스펙트럼(422)은 스펙트럼의 그러한 세그먼트를 가리키는 두 개의 숫자에 의해 명시되는 바와 같이 그러한 범위에서 중첩된다.

[0126] 이러한 광안정성 시험의 결과는 아보벤존과 본 발명의 화학적으로 합성된 분자를 조합하는 것이 조성물을 이의 UV 흡수 성질을 유지시키게 하고 일부 경우에서, UV 흡수 성질을 성분들 각각 자체 보다 크게 증가할 가능성을 갖는다는 이전 발견과 일치한다.

[0127] 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산 둘 모두를 시험한 결과는 천연 발생 MAA의 키랄 중심이 결여된 다른 화학적으로 합성된 화합물이 아보벤존 이외에 다른 UV 흡수 화합물과 조합될 때 유사하게 거동할 것 같다. 상기에 개략된 제형은 다른 공지된 UV 흡수제 및/또는 반사제, 예를 들어, 아보벤존, 벤조페논, 시녹세이트, 디옥시벤존, 멘틸 안트라닐레이트, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 O, 페닐벤즈이미다졸 설폰산 , 술리소벤존, 티탄 디옥사이드, 트롤아민 살리실레이트, TEA 살리실레이트, 아연 옥사이드, 엔슐리졸(Ensulizole), 메라디메이트(Meradimate), 옥티살레이트(Octisalate), 아밀록세이트(amiloxate), 베모트리지놀(bemotrizinol), 베모트리지놀-비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐, 비소크트리졸, 디에틸헥실 부타미도 트리아존, 드로메트리졸 트리실록산, 에캄술, 엔자카멘, 옥틸 트리아존, 아세트아미노펜, 옥틸크릴렌, 옥티녹세이트, 옥티살레이트, 옥시벤존, 호모살레이트, 헬리오플렉스(Helioplex), 4-MBC, 멕소릴스-테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산: 멕소릴 SX 및 XL, 티노소르브(Tinosorb) S 및 M, Uvinul T 150, 스티렌/아크릴레이트 코폴리머, 페닐에틸 벤조에이트, 칼슘 알루미늄 보로실리케이트/소듐 보로실리케이트 비드 및 Uvinal A Plus, 및 이들의 유도체와 조합될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 신규한 화합물과 아보벤존의 결과로부터의 자연 확장은 또한, 티탄 옥사이드 및 아연 옥사이드와 같은 물리적 선 스크린 및/또는 반사제로 확장될 수 있다.

[0128] 다음으로, 제형 (I), 제형 (II), 및 제형 (III)에 속하는 화합물의 부류는 290 nm 내지 400 nm 범위에서 변하는 파장에서 흡수할 것으로 예상된다. 예를 들어, 2-메톡시-3-(이미노 글리신)사이클로헥스-1-엔-아미노 아세트산 및 2-메톡시-3-{(4-메톡시페닐)이미노}사이클로헥스-1-엔 아미노 아세트산은 각각 327 nm 및 337 nm에서 이의 최대 흡수를 갖는다. 2-메톡시-3-(이미노 글리신)사이클로헥스-1-엔-아미노 아세트산 및 2-메톡시-3-{(4-메톡시페닐)이미노}사이클로헥스-1-엔 아미노 아세트산이 제2 UV 흡수제와 조합될 때, 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논 및 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산을 갖는 경우와 같이 최대 흡수 파장을 더욱 긴 파장으로 이동시키는 것이 매우 가능할 것이다. 이러한 보다 큰 파장에서 흡수하는 화합물을 갖는 것은, 상업적으로 입수 가능한 선스크린에 의한 UVA 범위(315 내지 400 nm)의 선스크린 커버리지(coverage)가 적절하지 않기 때문에 특히 유리하다.

[0129] 상기 문단에서 언급된 것과 동일한 라인을 따라, 화합물에 존재하는 R_1 및 R_2 기를 선택할 뿐만 아니라 조성물 내에서 화합물의 R_1 및 R_2 기를 변경시킴으로써 특정 파장 범위에 대해 선택하는 것이 가능하다. 이는 또한, 제형 (I), 제형 (II), 및 제형 (III)과 함유된 화합물들의 조합으로부터 유도된 UV 흡수제들의 조성물의 가능성을 야기시킨다. 다른 UV 흡수제의 존재 하에 분해하는 다른 UV 흡수제와는 달리, 이러한 신규한 화합물이 조합될 때, 실제로 보다 높은 UV 흡수 특징을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0130] VII. 국소용 제형

[0131] 본 발명에 따른 조성물은 당업자에게 널리 공지된 기술들에 따라 국소 투여를 위해 제형화될 수 있다. 제한적인 것으로 의도되지 않는 않지만, 예시적인 구체예의 목적을 위하여, 국소용 제형이 겔, 연고, 로션, 에멀젼, 크림, 포움, 무스(mousse), 액체, 스프레이, 현탁액, 분산액 또는 에어로졸일 수 있는 것으로 고려된다. 제형은 요망되는 형태 및 요망되는 점도, 효과적인 적용을 위한 흐름 또는 다른 물리적 또는 화학적 특징, 커버리지 및 피부에 대한 접착력을 제공하기 위해 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0132] 제형에서의 부형제는 의도된 제형의 타입을 기초로 하여 선택된다. 표준 부형제는 젤라틴, 카제인, 레시틴, 검 아카시아, 콜레스테롤, 트래거캔스, 스테아르산, 벤즈알코늄 클로라이드, 칼슘 스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로골 에멀젼화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 포스페이트, 소듐 도데실 설페이트, 카복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카복시메틸셀룰로오스 소듐, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 당, 및 전분을 포함한다.

[0133] 에멀젼은 제2 액체의 바디 전반에 걸쳐 작은 구상체에 분포된 하나의 액체의 제조물이다. 분산된 액체는 불연속 상이며, 분산 매질은 연속 상이다. 오일이 분산된 액체이고 수용액이 연속상일 때, 이는 수중유 에멀젼으로서 알려지며, 물 또는 수용액이 분산된 상이고 오일 또는 오일성 물질이 연속상일 때, 이는 유중수 에멀젼으로서 알려진다. 오일상은 적어도 일부, 추진제, 예를 들어, HFA(하이드로플루오로알칸) 추진제로 이루어질 수 있다. 오일상 및 수성상 중 어느 하나 또는 둘 모두는 하나 이상의 계면활성제, 에멀젼화제, 에멀젼 안정화제, 완충제, 및 다른 부형제를 함유할 수 있다. 바람직한 부형제는 계면활성제, 특히, 비-이온성 계면활성제, 에멀젼화제, 특히 에멀젼화 왁스, 및 액체 비-휘발성 비-수성 물질, 특히, 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜을 포함한다. 오일상은 다른 오일상의 약제학적으로 승인된 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 하이드록실화된 캐스터 오일 또는 세삼 오일(sesame oil)과 같은 물질은 계면활성제 또는 에멀젼화제로서 오일상 중에서 사용될 수 있다.

[0134] "완화제"는 피부를 연화시키거나 매끄럽게 하는 외용 적용제로서, 이는 당해 분야에서 일반적으로 알려져 있고, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4th Ed., Pharmaceutical Press, 2003]과 같은 개론서(comendia)에 나열되어 있다. 이러한 것들은 비제한적으로, 아몬드 오일, 캐스터 오일, 세라토니아 추출물, 세토스테아로일 알코올, 세틸 알코올, 세틸 에스테르 왁스, 콜레스테롤, 면실유, 사이클로메티콘, 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트, 글리세린, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 라놀린, 레시틴, 경 미네랄 오일, 중쇄 트리글리세라이드, 미네랄 오일 및 라놀린 알코올, 원유, 광유(petrolatum), 광유 알코올 및 라놀린 알코올, 대두유, 전분, 스테아릴 알코올, 해바라기 오일, 자일리톨 및 이들의 조합을 포함한다. 일 구체예에서, 완화제에는 에틸헥실스테아레이트 및 에틸헥실 팔미테이트가 있다.

[0135] "계면활성제"는 표면 장력을 낮추고 이에 의해 제품의 에멀젼화, 발포, 분산, 살포 및 습윤화 성질을 증가시키는 표면-활성제이다. 적합한 비-이온성 계면활성제는 에멀젼화 왁스, 글리세릴 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 사이클로덱스트린, 글리세린 모노스테아레이트, 폴록사머, 포비돈 및 이들의 조합을 포함한다. 일 구체예에서, 비-이온성 계면활성제는 스테아릴 알코올이다.

[0136] "에멀젼화제"는 다른 하나의 물질 중에 하나의 액체의 현탁을 증진시키고 오일과 물의 안정한 혼합물 또는 에멀젼의 형성을 증진시키는 표면 활성 물질이다. 통상적인 에멀젼화제에는 금속성 비누, 특정 동물 및 식물성 오일, 및 다양한 극성 화합물이 있다. 적합한 에멀젼화제는 아카시아, 음이온성 에멀젼화 왁스, 칼슘 스테아레이트, 카보머, 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 콜레스테롤, 디에탄올아민, 에틸렌 글리콜, 에틸렌글리콜 팔미토스테아레이트, 글리세린 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스, 라놀린, 함수(hydrous), 라놀린 알코올, 레시틴, 중쇄 트리글리세라이드, 메틸셀룰로오스, 미네랄 오일 및 라놀린 알코올, 일염기성 소듐 포스페이트, 모노에탄올아민, 비이온성 에멀젼화 왁스, 올레산, 폴록사머, 폴록사머들, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 자가-에멀젼화 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 시트레이트 무수물, 소듐 라우릴 설페이트, 소르비탄 에스테르, 스테아르산, 해바라기 오일, 트래거캔스, 트리에탄올아민, 잔탄 검 및 이들의 조합을 포함한다. 일 구체예에서, 에멀젼화제에는 글리세롤 스테아레이트가 있다.

[0137] "로션(lotion)"은 저-점도 내지 중-점도 액체 제형이다. 로션은 현탁화제 및 분산제의 사용을 통해 분산 매질 중에 용해된 상태로 존재하는 미분된 물질을 함유할 수 있다. 대안적으로, 로션은 분산상으로서, 비히클과 혼화 가능하지 않고 대개 에멀젼화제 또는 다른 적합한 안정화제에 의해 분산되는 액체 물질을 가질 수 있다. 일 구체예에서, 로션은 100 내지 1000 센티스트로크의 점도를 갖는 에멀젼 형태로 존재한다. 로션의 유동성은 넓은 표면적에 걸쳐 빠르고 균일한 적용을 가능하게 한다. 로션은 통상적으로, 피부 상에서 건조시켜 피부 표면

상에 이의 약제 성분들의 얇은 코트를 남도록 의도된다.

[0138] "크림(cream)"은 "수중유" 또는 "유중수 타입" 중 어느 하나의 점성의 액체 또는 반-고체 에멀젼이다. 크림은 에멀젼화제 및/또는 다른 안정화제를 함유할 수 있다. 일 구체예에서, 제형은 1000 센티스트로크 초과, 통상적으로, 20,000 내지 50,000 센티스트로크 범위의 점도를 갖는 크림의 형태를 갖는다. 크림은 종종 이러한 것들이 일반적으로 보다 용이하게 펼치고 제거하기에 더욱 용이하기 때문에 연고에 비해 바람직하다.

[0139] 크림과 로션 간의 기본적인 차이는 점도로서, 이는 다양한 오일의 양/사용 및 제형을 제조하기 위해 사용되는 물의 백분율에 의존적이다. 크림은 통상적으로 로션에 비해 더욱 진하고, 다양한 용도를 가질 수 있고, 종종 피부에 대한 요망되는 효과에 따라, 하나 이상의 다양한 오일/버터를 사용한다. 크림 제형에서, 물-베이스 백분율은 약 60 내지 75%이며, 오일-베이스는 전체의 약 20 내지 30%이며, 전체 100%에 대하여, 다른 백분율은 에멀젼화제, 보존제, 및 첨가제이다.

[0140] "연고"는 연고 베이스 및 임의적으로 하나 이상의 활성제를 함유하는 반고체 제조물이다. 적합한 연고 베이스의 예는 탄화수소 베이스(예를 들어, 광유, 백색 광유, 황색 연고, 및 미네랄 오일); 흡수 베이스(친수성 광유, 무수 라놀린, 라놀린, 및 콜드 크림(cold cream)); 수-제거 가능한 베이스(예를 들어, 친수성 연고), 및 수용성 베이스(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 연고)를 포함한다. 페이스트는 통상적으로, 이러한 것이 보다 큰 백분율의 고체를 함유한다는 점에서 연고와 다르다. 페이스트는 통상적으로 동일한 성분들로 제조된 연고 보다 더욱 흡수성이고 덜 지성을 나타낸다.

[0141] "젤(gel)"은 액체 비히클 중에 용해되거나 현탁된 증점제 또는 폴리머 물질의 작용에 의해 반고체를 제공하는 액체 비히클 중의 소분자 또는 대분자들의 분산물을 함유한 반도체 시스템이다. 액체는 친유성 성분, 수성 성분 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 에멀젼은 젤일 수 있거나, 그밖에, 젤 성분을 포함할 수 있다. 그러나, 일부 젤은, 이러한 것이 혼화 가능하지 않은 성분들의 균질화된 블렌드를 함유하지 않기 때문에 에멀젼이 아니다. 적합한 겔화제는 개질된 셀룰로오스, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 하이드록시에틸 셀룰로오스; 카보폴 호모폴리머 및 코폴리머; 및 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 액체 비히클 중의 적합한 용매는 디글리콜 모노에틸 에테르; 알킬렌 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜; 디메틸 이소소르비드; 알코올, 예를 들어, 이소프로필 알코올 및 에탄올을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 용매는 통상적으로, 약물을 용해시키는 이의 능력에 대해 선택된다. 제형의 피부 느낌 및/또는 완화성(emolliency)을 개선시키는 다른 첨가제가 또한 도입될 수 있다. 이러한 첨가제의 예는 이소프로필 미리스테이트, 에틸 아세테이트, C_{12}-C_{15} 알킬 벤조에이트, 미네랄 오일, 스쿠알렌, 사이클로메티콘, 카프릭/카프릴릭 트리글리세라이드, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0142] 포움 및 무스는 가스상 추진제와 조합한 에멀젼으로 이루어진다. 가스상 추진제는 주로 하이드로플루오로알칸(HFA)으로 이루어진다. 적합한 추진제는 HFA, 예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227)을 포함하지만, 이러한 HFA와, 현재 승인되었거나 의료 용도를 위해 승인될 수 있는 다른 HFA의 혼합물(mixture) 및 혼합재(admixture)가 적합하다. 추진제는 바람직하게, 분무 동안 가연성 또는 폭발성 증기를 형성시킬 수 있는 탄화수소 추진제 가스가 아니다. 또한, 조성물은 바람직하게, 휘발성 알코올을 함유하지 않는데, 이는 사용 동안 가연성 또는 폭발성 증기를 형성시킬 수 있다.

[0143] 완충제는 조성물의 pH를 조절하기 위해 사용된다. 바람직하게, 완충제는 조성물을 약 4의 pH 내지 약 7.5의 pH, 더욱 바람직하게, 약 4의 pH 내지 약 7의 pH, 및 가장 바람직하게, 약 5의 pH 내지 약 7의 pH로 조절한다. 바람직한 구체예에서, 완충제는 트리에탄올아민이다.

[0144] 보존제는 진균 및 미생물의 성장을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 항진균제 및 항미생물제는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸 파라벤, 메틸 파라벤, 프로필렌파라벤, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 및 티메로살을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 구체예에서, 진균 성장을 방지하기 위해 효과적인 보존제의 농도는 국소 적용 시에 이의 의도된 목적을 위한 조성물의 효과(effectiveness)에 영향을 미치지 않으면서, 선택된다.

[0145] VIII. 물리적 선스크린

[0146] 선스크린은 넓게 두 가지 카테고리, 즉, 화학적 선스크린 및 물리적 선스크린으로 분류된다. 상술된 것과 같은 UV-흡수제를 포함하는 화학적 선스크린과는 달리, 물리적 선스크린은 방사선을 물리적으로 차단함으로써 작용한다. 여러 선스크린 조성물은 구성성분들의 조합을 가지고, 물리적 선스크린 및 화학적 선스크린 둘 모두를 함

유할 수 있다. 물리적 선스크린은 예를 들어, 티탄 디옥사이드 및 아연 옥사이드를 포함하고, UVA 및 UVB 방사선 둘 모두를 차단한다. 제1 구체예에서, 물리적 선스크린이 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 일부이고/거나 물리적 선스크린이 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)과 함께 최종 제형에 존재할 때, 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 것을 포함하는, 하나 이상의 상술된 바와 같은 UV-흡수제를 포함하도록 물리적 선스크린 조성물이 제형화되는 조성물이 본원에서 구상된다.

[0147] IX. 조합 제형

[0148] UV선으로부터의 보호를 최적화하는 것은 때때로, 2개, 3개 이상의 UV-흡수 화합물을 함유하는 국소 조성물의 사용을 통해 최상으로 수행된다. 이에 따라, 본 발명에 기술된 조성물의 변형예는 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 신규한 2-가지 사이클릭 분자, 및 피부를 보호하기 위해 UVA 및/또는 UVB 방사선을 흡수하거나 차단하기 위한 다른 UV-특정 화합물의 조합을 포함한다. 이러한 화합물은 단독으로 또는 조합하여, 사용되는 발색단의 타입, 농도, 및 세기에 따라 소정 백분율의 UV 스펙트럼을 필터링한다.

[0149] 필터 패밀리(filter family)는 UVA 및 UVB 손상에 대해 피부를 추가로 보호하기 위해, 단독으로 또는 조합하여, 벤조트리아졸, 벤조페논, 벤조산/PABA, 신나메이트, 살리실레이트, 및 아보벤존을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 선스크린 조성물에 존재하는 하나 이상의 UV 필터의 최대 함유량은 최대 15 내지 50 중량%일 수 있다. UVA 및 UVB 필터는 개별적으로, 조성물의 약 0.25 내지 약 10 중량%, 0.5 내지 8 중량%, 1 내지 7.5 중량%, 2 내지 5 중량%, 또는 0.5 내지 5 중량%의 양으로 존재한다. UVA 차단제 및 UVB 차단제 둘 모두가 사용될 때, 각각은 통상적으로 약 0.5 내지 약 10, 0.5 내지 8 중량%, 1 내지 7.5 중량%, 2 내지 5 중량%, 또는 0.5 내지 5 중량%의 양으로 존재한다. 물리적 선스크린은 10%, 20%, 25% 또는 30% 정도로 많은 양으로 존재한다.

[0150] 화학적 스크린의 예는 옥시벤존 (벤조페논-3), 탄닌산, 요산, 퀴닌 염, 디하이드록시 나프톨산, 안트라닐레이트, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 및 PEG-25 PABA를 포함한다. 또한, 선스크린 화합물, 예를 들어, 디옥시벤존, 시녹세이트, 에틸 4-[비스(하이드록시프로필)]아미노벤조에이트, 글리세릴 아미노벤조에이트, 호모살레이트, 멘틸 안트라닐레이트, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트, 옥틸 살리실레이트, 파디메이트 A, 파디메이트 O, 레드 광유, 티탄 디옥사이드, 4-멘틸벤질리덴 캄포르, 벤조페논-1, 벤조페논-2, 벤조페논-4, 벤조페논-6, 벤조페논-12, 이소프로필 디벤조일메탄, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 조토크릴렌, DEA-메톡시신나메이트, 디갈로일 트리올레에이트, TEA-살리실레이트, 또는 아연 옥사이드가 본 조성물에 사용될 수 있다.

[0151] 임의 둘 이상의 조합을 포함하는, 추가적인 UV 필터는 하기 카테고리(특정 예를 가짐)로부터 선택된다: p-아미노벤조산, 이의 염 및 이의 유도체 (에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트 (o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴, 테르피닐, 및 사이클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트 (옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸 (호모살레이트), 글리세릴, 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체 (멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 시나모니트릴; 부틸 시나모일 피루베이트); 디하이드록시신남산 유도체 (움벨리페론, 메틸움벨리페론, 메틸아세토-움벨리페론); 캄포르 유도체 (3 벤질리덴, 4 메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤즈알코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄포르 설폰산, 및 테레프탈릴리덴 디캄포르 설폰산); 트리하이드록시신남산 유도체 (에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네틴, 및 글루코사이드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소 (디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤; 벤잘아세토페논; 나프톨설포네이트 (2-나프톨-3,6-디설폰산의 소듐 염 및 2-나프톨-6,8-디설폰산의 소듐 염); 디하이드록시-나프토산 및 이의 염; o- 및 p-하이드록시디페닐디설포네이트; 코우마린 유도체 (7-하이드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸 (2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤족사졸, 메틸 나프톡사졸, 다양한 아릴 벤조티아졸); 퀴닌 염 (바이설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올레에이트, 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체 (8-하이드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 하이드록시- 또는 메톡시-치환된 벤조페논; 요산 유도체; 빌로요산 유도체; 탄닌산 및 이의 유도체; 하이드로퀴논; 및 벤조페논 (옥시벤존, 술리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레소르시놀, 옥타벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 에토크릴렌, 및 4-이소프로필-디벤조일메탄).

[0152] 다른 구체예에서, 고려되는 조성물은 또한, 상기 리스트로부터 선택된 것과 같은 적어도 하나의 화학적 선스크린 성분을 포함할 수 있다. 또한, 전체 조성물의 파장 범위 프로파일을 넓히기 위하여 하나 초과의 화학적 일광 차단 성분을 포함하는 것이 적절할 것이다. 조합 제형으로부터 증가된 광안정성 및 증가된 UV 흡수 특징의 증거는 여기에 나타내었다. 또한, 조성물이 화학식 (I), 화학식 (II), 및/또는 화학식 (III)에서 발견되는 화학적 구조를 갖는 화합물들의 조합을 포함하는 것이 또한 인식된다.

[0153] X. 추가적인 성분들

[0154] 본 발명의 조성물은 곤충 퇴치 성분과 같은 성분들을 추가로 포함할 수 있다. 개인 관리 제품용으로 가장 널리 사용되는 곤충 퇴치 활성제에는 N,N-디에틸-m-톨루아미드가 있는데, 이는 종종 "DEET"로 불리워지고, 적어도 약 95% DEET를 함유한 농출물의 형태로 입수 가능하다. 다른 합성 화학적 방충제는 에틸 부틸아세틸아미노프로프리오네이트(또한 IR 3535로서 알려짐), 디메틸 프탈레이트, 에틸 헥산디올, 인달론, 디-n-프로필이소신코로네이트, 바이사이클로헵텐, 디카복시미드 및 테트라하이드로푸르알데하이드를 포함한다. 시트로넬라 오일 및 시트로넬라의 다른 소스들(레몬 그라스 오일을 포함함), 리모넨, 로즈마리 오일 및 유칼립투스 오일을 포함하는, 특정 식물-유래 물질은 또한, 곤충 퇴치 활성을 갖는다. 선스크린 에멀젼에 도입시키기 위한 방충제의 선택은 종종 방충제의 향에 의해 영향을 받을 것이다. 방충제의 양은 이러한 제제의 선택에 의존적일 것이며, DEET는 고농도로, 예를 들어, 최대 약 15% 이상에서 유용하며, 식물-유래 물질들 중 일부는 통상적으로 훨씬 적은 양, 예를 들어, 0.1% 이하로 사용된다.

[0155] 이제까지 기술된 조성물에 포함될 수 있는 또 다른 성분은 피부를 매끄럽게 하는 것을 목적으로 하는 천연 성분이다. 일광 노출 시에 조성물을 사용하는 동안 사용자의 피부를 매끄럽게하고 잠재적으로 보호하는데 도움을 주는 천연 성분을 갖는 것은 사용자의 피부 건강에 유익할 수 있다. 천연 성분은 알로에, 풍년화(witch hazel), 윌로우 수피(willow bark), 브로멜라인(bromelain), 강황(turmeric), 및 카모마일을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0156] XI. 자외선으로부터의 보호

[0157] 본 발명의 화합물은 290 nm 내지 400 nm 범위의 UV선을 흡수하는데 효과적이다. 대안적인 구체예에서, 화합물들 중 하나 이상은 300 nm 내지 390 nm, 310 nm 내지 400 nm, 320 nm 내지 400 nm, 310 nm 내지 380 nm, 310 nm 내지 370 nm, 또는 310 내지 365 nm의 범위의 UV선을 흡수한다. 이에 따라, 국소 조성물이 상술된 바와 같은 보호 화합물을 포함하도록 제형화될 때, 국소 조성물은 피검체가 예를 들어, 태양광 또는 UVA 및/또는 UVB 방사선의 다른 소스에 노출될 때 일광 화상 또는 일광 손상으로부터 피검체를 보호할 것이다.

[0158] 국소 조성물에 의해 제공되는 보호가 다수의 인자들, 예를 들어, 국소 조성물 중 UV-흡수제(들)의 농도, 국소 조성물이 피부에 적용되는 두께, 및 적용 및 사용 시간에 UV 방사선 세기(예를 들어, 현 UV 지수)에 따르는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, UV-흡수제(들)를 포함하는 국소 조성물은 UVA 및/또는 UVB 방사선에 의해 야기되는 피부의 일광 화상 또는 홍반/착색화를 감소시키거나 방지한다.

[0159] 국소 조성물은, 조성물이 적어도 0.05 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 10 중량%, 20 중량%, 40 중량% 또는 50 중량%를 함유하도록 제형화될 때, UVA 및/또는 UVB 방사선에 의해 야기된 피부의 일광 화상 또는 홍반/착색화를 감소시키거나 방지하기 위해 제형화될 수 있다. 다른 구체예에서, 국소 조성물은 0.05 중량% 내지 50 중량%, 10 중량% 내지 40 중량%, 25 중량% 내지 50 중량% 또는 20 중량% 내지 40 중량%의 UVR-흡수 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0160] XII. 사용 방법

[0161] 피검체의 모발 또는 피부에 본 발명의 조성물의 국소 적용은 자외선(UVR)의 유해한 효과에 대한 향상된 보호를 제공할 것이다. 이에 따라, 본 발명은 태양 방사선, 보다 특히, UVR의 유해한 효과에 대한 피부 및/또는 모발을 보호하는 방법으로서, 여기에 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 선스크린 조성물을 국소적으로 적용하는 것을 포함하는 방법을 추가로 제공한다. UVR(즉, 280 nm 내지 400 nm의 광 방사선 파장)의 노출의 심미적으로 유익한 결과는 표피의 태닝(tanning)의 증진(promotion)이다. 일광 노출의 다른 잇점은 피부 내에서 비타민 D의 생산의 결과이다. UVR은 통상적으로, V-A(320 내지 400 nm의 광 파장) 영역 및 UV-B(280 내지 320 nm 범위의 파장) 영역으로 나누어진다. UV-B 조사에 대한 과노출은 일반적으로 피부 화상 및 홍반을 야기시키는 것으로 이해된다. 또한, UV-A 방사선에 대한 과노출은 피부의 탄력 손실 및 주름의 출현을 야기시킬 수 있고, 이에 조기 피부 노화를 증진시킬 수 있다. 이러한 조사는 홍반 반응의 촉발을 증진시키거나 특정 개체에서 이러한 반응을 증폭시키고, 심지어 광독성 또는 광알레르기 반응의 소스일 수 있다. 점차적으로, UV-A에 대한 과노출이 또한 흑색종을 야기시킬 수 있을 것으로 사료된다. 이에 따라, 개체의 피부 및/또는 모발에 대한 본 발명의 조성물의 적용은 개체의 피부 및/또는 모발의 향상된 UVR 광보호(UV-A 및/또는 UV-B)를 제공할 것이다.

[0162] 본 발명의 조성물은 적어도 2의 자외선 차단 지수(SPF) 등급을 제공하기 위해, 추가적인 바람직한 구체예에서, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 및 적어도 55의 자외선 차단 지수를 갖도록 의도된다.

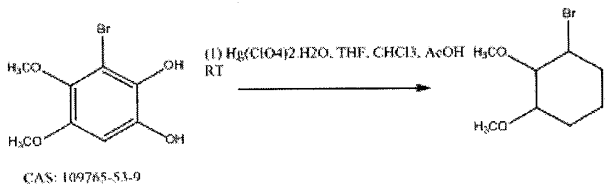
[0163] XI. 실시예

[0164] 하기 실시예는 사실상 예시적인 것으로서, 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

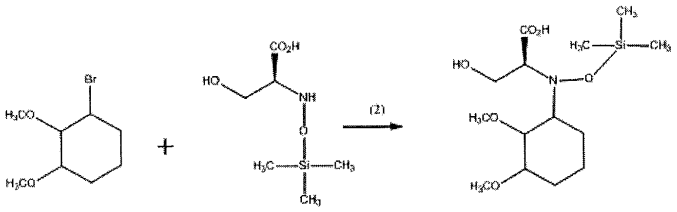
[0165] 실시예 1

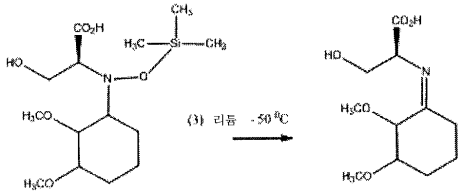
[0166] 사이클로헥산을 통한 사이클로헥센-1-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)에틸]아미노]-2-메톡시-3- N-[3-[(카복시메틸)아미노]-일리덴의 합성

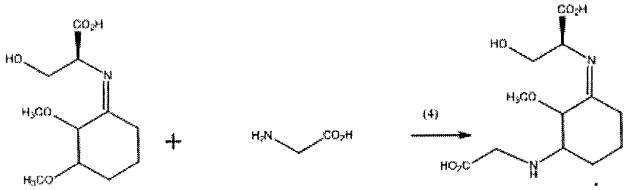
[0167] 화학식 (I)의 화합물은 하기에 그리고 문헌[White et al., *J. Org. Chem.* 1995, 60:3600-3611, 및 White et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111:8970-8972]에 기술된 경로에 따라 제조될 수 있다.

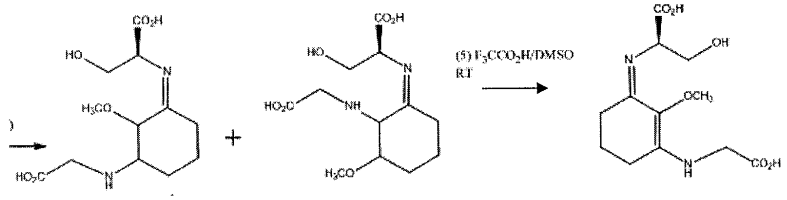


[0168]







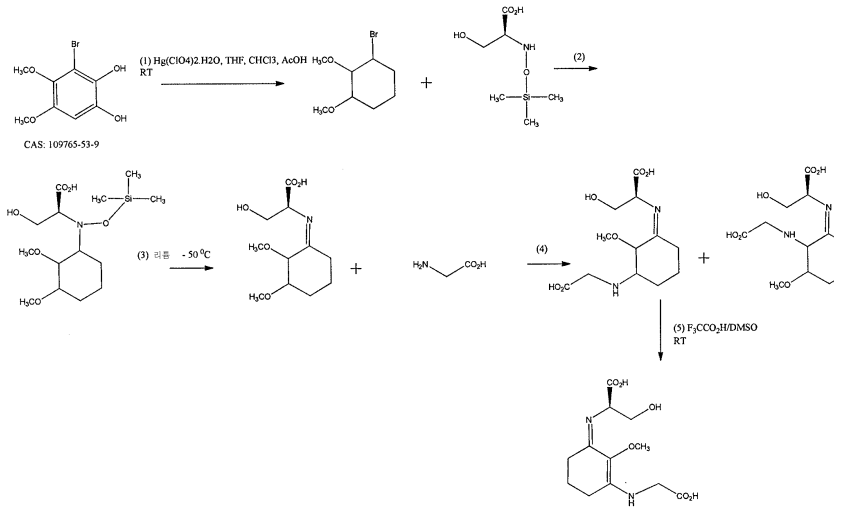


[0169]

[0170] 실시예 2

[0171] 사이클로헥산을 통한 사이클로헥센-1-[2-하이드록시-1-(하이드록시메틸)에틸]아미노]-2-메톡시-3-N-[3-[(카복시메틸)아미노]-일리덴의 합성

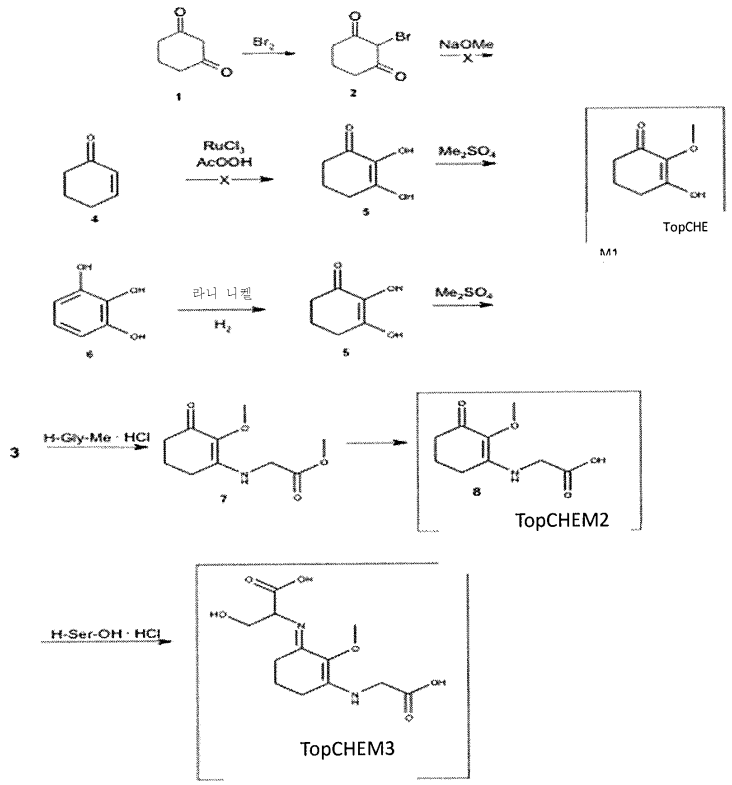
[0172] 화학식 (I)의 화합물은 또한 문헌[Padwa and Koehler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 10:789-790]에 기술된 경로에 따라 제조될 수 있다.



[0173]

[0174] 실시예 3

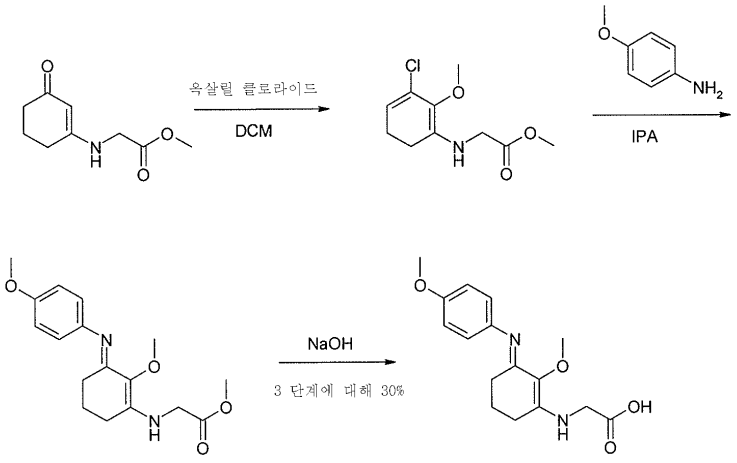
[0175] 3-하이드록시-2-메톡시-사이클로-2-에논(TopCHEM1), 2-메톡시-사이클로헥스-2-에논-3-아미노 아세트산-TopCHEM-2), 2- 메톡시-3-(이미노 글리신)사이클로헥스-1-엔-아미노 아세트산(TopCHEM3)의 합성



[0176]

[0177] 실시예 4

[0178] 2-메톡시-3-{(4-메톡시페닐)이미노}사이클로헥스-1-엔 아미노 아세트산(TopCHEM4)의 합성

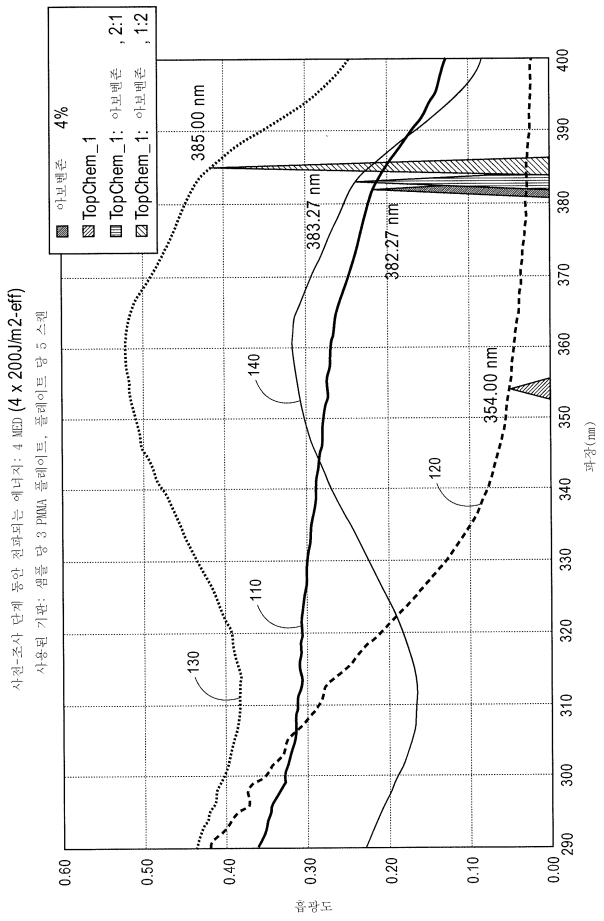


역상 크로마토그래피에 의해 정제된
옅은 갈색 분말

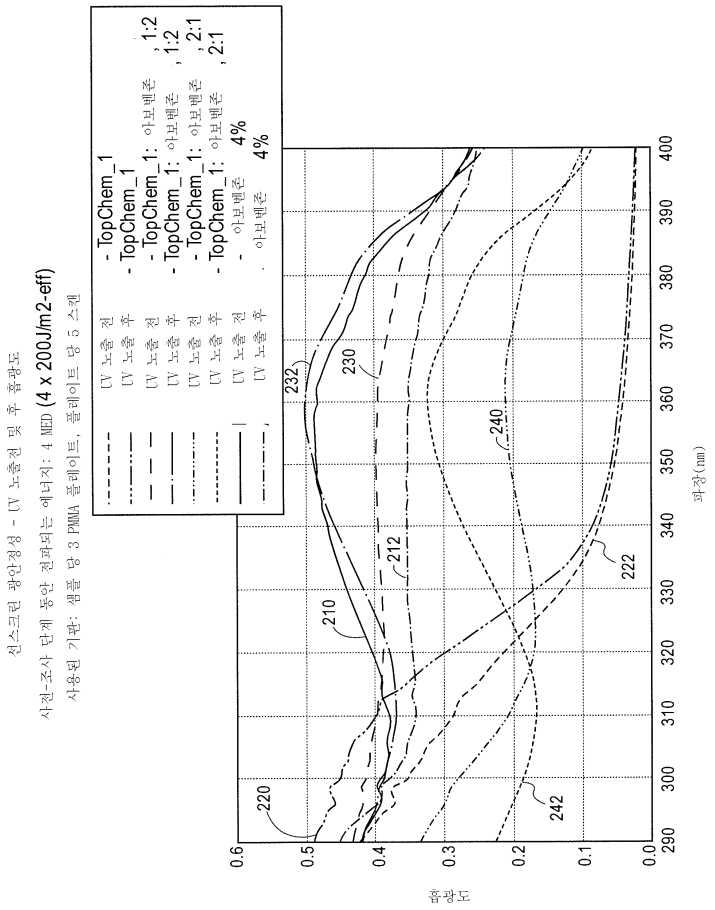
[0179]

도면

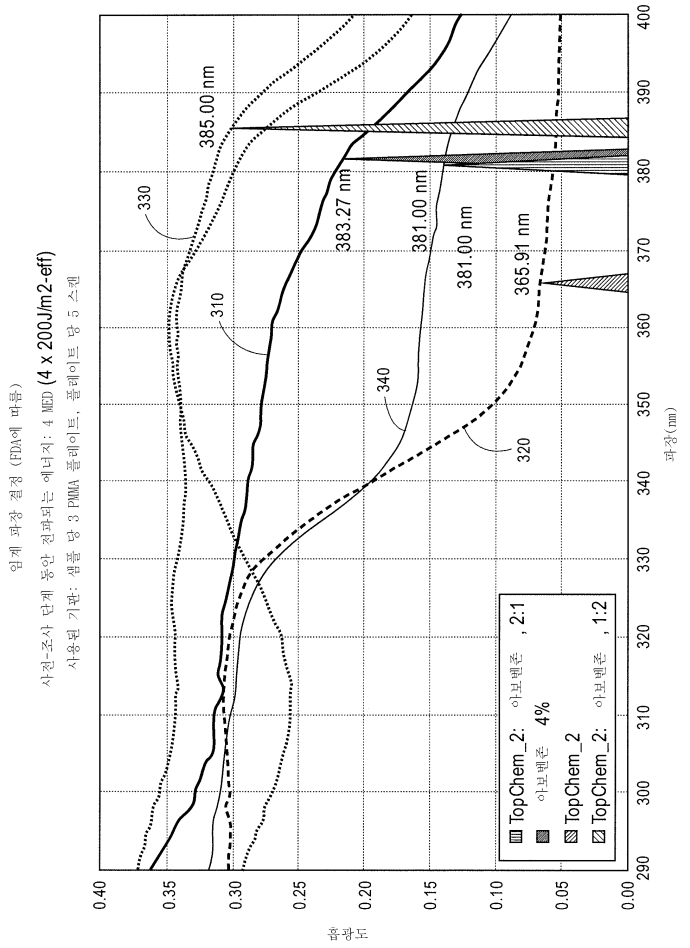
도면1



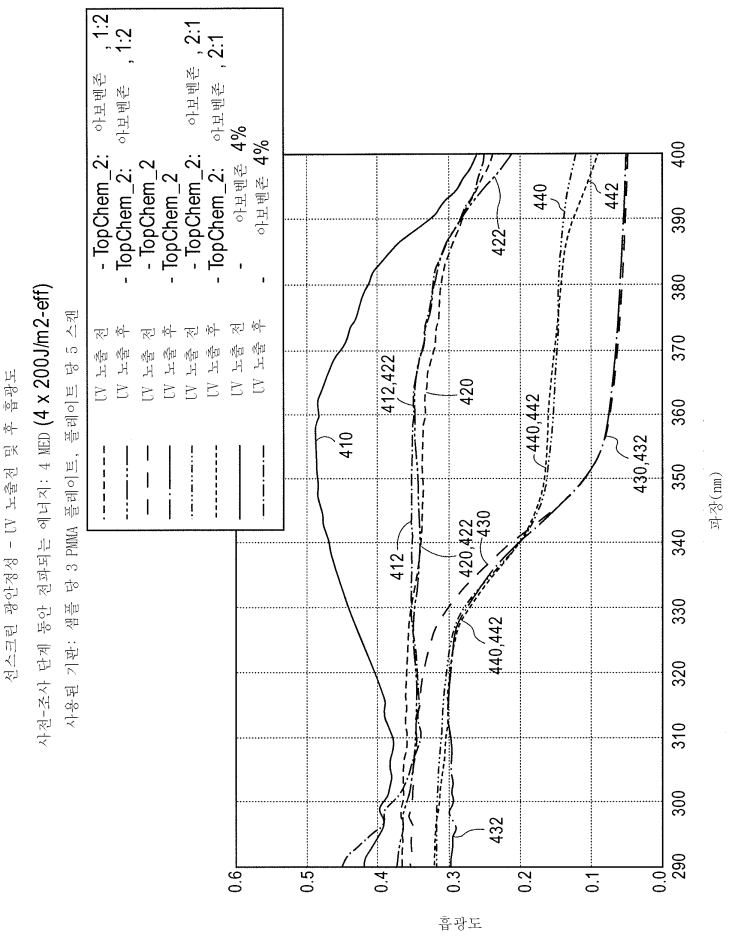
도면2


선스크린 광안정성 - UV 노출전 및 후 흡광도
사전-조사 단계 동안 전파되는 에너지: 4 MED (4 x 200J/m2-eff)
사용된 기판: 샘플 당 3 PMMA 플레이트, 플레이트 당 5 스캔
UV 노출 전 - TopChem_1
UV 노출 후 - TopChem_1
UV 노출 전 - TopChem_1: 아보벤존 , 1:2
UV 노출 후 - TopChem_1: 아보벤존 , 1:2
UV 노출 전 - TopChem_1: 아보벤존 , 2:1
UV 노출 후 - TopChem_1: 아보벤존 , 2:1
UV 노출 전 - 아보벤존 4%
UV 노출 후 - 아보벤존 4%
220
210
212
232
230
240
222
242
흡광도
파장(nm)

도면3


임계 파장 결정 (FDA에 따름)
사전-조사 단계 동안 전파되는 에너지: 4 MED (4 x 200J/m2-eff)
사용된 기판: 샘플 당 3 PMMA 플레이트, 플레이트 당 5 스캔
385.00 nm
383.27 nm
381.00 nm
381.00 nm
365.91 nm
330
310
340
320
TopChem_2: 아보벤존 , 2:1
아보벤존 4%
TopChem_2
TopChem_2: 아보벤존 , 1:2
흡광도
파장(nm)
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400

도면4


선스크린 광안정성 - UV 노출전 및 후 흡광도
사전-조사 단계 동안 전파되는 에너지: 4 MED (4 x 200J/m2-eff)
사용된 기판: 샘플 당 3 PMMA 플레이트, 플레이트 당 5 스캔
UV 노출 전 - TopChem_2: 아보벤존 , 1:2
UV 노출 후 - TopChem_2: 아보벤존 , 1:2
UV 노출 전 - TopChem_2
UV 노출 후 - TopChem_2
UV 노출 전 - TopChem_2: 아보벤존 , 2:1
UV 노출 후 - TopChem_2: 아보벤존 , 2:1
UV 노출 전 - 아보벤존 4%
UV 노출 후 - 아보벤존 4%
410
412,422
420
422
440
442
412
420,422
430
440,442
440,442
430,432
432
흡광도
파장(nm)
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400