



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0005769
(43) 공개일자 2024년01월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/38 (2006.01) *A61K 31/20* (2006.01)
A61K 31/327 (2006.01) *A61K 33/14* (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) *A61K 8/362* (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 8/38 (2013.01)
A61K 31/10 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7040390

(22) 출원일자(국제) 2022년04월30일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년11월23일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/054017

(87) 국제공개번호 WO 2022/229934
국제공개일자 2022년11월03일

(30) 우선권주장
63/182,196 2021년04월30일 미국(US)

(71) 출원인
눈 에스테틱스 엠.알 엘티디.
이스라엘 6215317 텔아비브 아하밧 시온 스트리트
18

(72) 발명자
민킨, 마샤
이스라엘 6215317 텔아비브 아하밧 시온 스트리트
18

(74) 대리인
로스만, 이란
특허법인성암

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 벤조일 페옥사이드 및 아젤라산을 포함하는 국소 제형, 및 이의 용도

(57) 요 약

벤조일 페옥사이드, 아젤라산, 스트론튬 염, 및 메틸설포닐메탄(MSM)을 포함하는 조성물이 하나 이상의 투여 형태로 제형화되어 제공되며, 여기서 적어도 하나의 투여 형태는 벤조일 페옥사이드 및 아젤라산 둘 모두를 포함한다. 이러한 조성물은 BPO 및 아젤라산의 국소 공동투여로부터 이익을 얻을 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용한 화장품 또는 의약품으로 제형화된다. 이러한 피부 관리 제품은 BPO 및/또는 아젤라산의 국소 적용과 연관된 신경성 염증, 따가움, 가려움, 작열감, 발적, 자극, 및/또는 다른 감각 및 느낌에 대한 피부 차폐 기능을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/20 (2013.01)

A61K 31/327 (2013.01)

A61K 33/14 (2013.01)

A61K 8/19 (2013.01)

A61K 8/362 (2013.01)

A61K 8/46 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

벤조일 퍼옥사이드, 아젤라산, 스트론튬 염, 메틸설포닐메탄(MSM) 및 피부과적으로 허용되는 담체를 포함하고, 하나 이상의 투여 형태로 제형화된 조성물로서, 적어도 하나의 투여 형태는 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산 둘 모두를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 스트론튬의 농도는 약 0.1% 내지 10% w/w의 범위이고, MSM의 농도는 0.1% 내지 20% w/w의 범위인, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 벤조일 퍼옥사이드의 농도는 0.1% 내지 30% w/w의 범위인, 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 벤조일 퍼옥사이드의 농도는 약 2.5% 내지 약 10% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 8% 내지 약 15% w/w, 약 5% w/w 또는 약 10% w/w의 범위 중 적어도 하나인, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 아젤라산의 농도는 0.1% 내지 40% w/w의 범위인, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 아젤라산의 농도는 약 0.5% 내지 약 25% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 10% 내지 약 25% w/w, 약 15% 내지 약 35% w/w, 약 15% w/w 또는 약 25% w/w의 범위 중 적어도 하나인, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 벤조일 퍼옥사이드 및/또는 아젤라산은 균질하게 분포된 미분화된 입자로 존재하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 스트론튬 염은 염화 스트론튬, 아세트산 스트론튬, 질산 스트론튬 및 염화 스트론튬 6수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가적인 활성 성분을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 적어도 하나의 추가적인 활성 성분은 알파 히드록시산(AHA), 베타 히드록시산(BHA), 레티노이드, 알파 케토산, 디카복실산, 알부틴, 레조르시놀, 히드로퀴논, 코직산, 미리스트산, 라우레스 황산 나트륨, 라우레스 설포숙신산 이나트륨, 황, 비타민 C, 비타민 C 유도체, 칸나비노이드, 아젤라산 유도체, 염 및/또는 전구약물, 디아릴 퍼옥사이드, 알킬 아릴 퍼옥사이드, 및/또는 시클로알킬 아릴 퍼옥사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 화장품 또는 약제.

청구항 12

제11항에 있어서, 항산화제, 보존제, 전해질, 착색제, 습윤제, 침투 인핸서, 보습제 예센셜 오일, 미용 활성제, 비타민, 필수 지방산, 향수, 또는 진정제 및 보호제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 포함하는, 화장품 또는 약제.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 침투 인핸서로서 프로필렌 글리콜을 포함하는, 화장품 또는 약제.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 연고, 크림, 스프레드, 로션, 오일, 용액, 에멀젼, 나노-에멀젼, 젤, 페이스트, 밀크, 에어로졸, 분말, 또는 폼 중 적어도 하나로 제형화되는, 화장품 또는 약제.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 4 내지 40°C에서 적어도 3개월의 기간 동안 물리적 및/또는 화학적으로 안정한, 화장품 또는 약제.

청구항 16

벤조일 페옥사이드(BPO) 및 아젤라산의 국소 공동투여로부터 이익을 얻을 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 개선, 및/또는 완화하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 조성물 및/또는 이를 포함하는 화장품 또는 약제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 피부 질환, 장애 또는 병태는 여드름, 주사 또는 지루증 중 적어도 하나인, 방법.

청구항 18

벤조일 페옥사이드(BPO) 및/또는 아젤라산의 국소 적용과 연관된 신경성 염증 및/또는 감각 및 느낌을 치료, 예방, 개선, 완화 및/또는 감소시키는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 조성물 및/또는 이를 포함하는 화장품 또는 약제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 벤조일 페옥사이드(BPO) 및/또는 아젤라산의 국소 적용과 연관된 감각 및 느낌은 국부 통증, 자극, 따가움, 작열감, 가려움, 부종, 홍반 및 불쾌한 감각인, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, BPO 및 아젤라산은 여드름, 주사 또는 지루증 중 적어도 하나의 치료에 국소적으로 공동투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

본 개시내용은 특정 피부과적 질환 및 병태의 치료를 위해 벤조일 페옥사이드, 아젤라산, 스트론튬 및 메틸설포닐메탄(MSM)을 조합한 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 다양한 피부 질환 및 병태는 하나 초파의 활성제를 국소 적용함으로써 최적으로 치료된다. 예를 들어, 심상성 여드름 및 주사는 여러 약물 또는 활성제에 의해 치료되는 다인성 피부과적 질환이다. 때때로 제한된 시간 간격 내에 순차적으로 제공되는 여러 약물의 개별 적용은 종종 환자에게 특정한 불편함, 부담 및/또는 방해를 나타낸다. 더욱이, 종종 2개 이상의 활성제의 조합은 각각의 활성제를 개별적으로 투여하는 경우 더 낮을 수 있는 바람직하지 않는 부작용을 향상시키거나 강화시킨다. 따라서, 환자가 이러한 부작용을 참고 견디지 못함이 조합

요법의 장점 및 이익보다 더 중요하다.

[0004] 벤조일 퍼옥사이드(Benzoyl peroxide, BPO)는 여드름 퇴치를 위한 잘 공지된 성분이다. 일반의약품(OTC) 젤, 클렌저, 및 스팟 치료제로 이용가능한 이 성분은 경증 내지 중등 발진에 대해 다른 농도로 제공된다. 높은 백분율의 벤조일 퍼옥사이드 제품은 최대 10%(w/w) BPO를 함유하며, 페이셜(facial) 제품은 일반적으로 최대 4% BPO를 함유한다. 벤조일 퍼옥사이드는 피부 아래의 박테리아를 사멸시킬뿐만 아니라 모공이 사멸된 피부 세포 및 과도한 피지(오일)를 배출하도록 도움으로써 여드름을 치료하고 예방하도록 작용한다. 대부분의 사람들에게 안전하다고 여겨지는 벤조일 퍼옥사이드는 적용 부위의 건조함, 발적, 과도한 필링, 가려움 및 일반적인 자극과 같은 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 민감한 피부를 가진 사람은 BPO를 사용할 수 없다.

[0005] 아젤라산은 보리, 밀, 및 호밀과 같은 곡물에서 발견되는 자연적으로 발생하는 산이다. 이는 항미생물 및 항염증 특성이 있어, 여드름 및 주사와 같은 피부 병태의 치료에 효과적이다. 아젤라산은 15%(w/w) 이상의 아젤라산을 함유한 처방된 국소 제조물로서 젤, 폼, 및 크림 형태로 이용가능하다. 일부 일반의약품 제품은 더 적은 양을 함유한다. 아젤라산은 자극 또는 발진을 유발할 수 있는 박테리아가 있는 모공을 세척하고, 염증을 감소시켜 여드름이 덜 눈에 띄고, 덜 붉어지고, 덜 자극적이다도록 하고, 세포 재생을 촉진하여 피부가 더 빨리 치유되고, 흉터가 최소화되도록 작용한다.

[0006] 산은 적용 부위의 피부 자열감 또는 따끔거림, 건조함, 발적 및 필링과 같은 일부 부작용을 갖는다. 이는 천천히 작용하기 때문에 아젤라산은 다른 형태의 여드름 치료와 함께 처방되는 경우가 많다. 일부 연구는 아젤라산 크림이 여드름 치료에 벤조일 퍼옥사이드 및 트레티노인(레틴-A)만큼 효과적일 수 있다고 보고한다.

[0007] 피부 병리학 치료를 위한 조합된 요법으로 BPO 및 아젤라산 둘 모두의 사용에 대한 문서는 없다.

[0008] BPO 및 아젤라산과 같은 2개 이상의 활성제를 조합한 혁신적인 국소 제형 및 피부 관리 제품에 대한 요구가 여전히 충족되지 않고 있으며, 이의 조합은 특정 피부 병리학에 이로울 수 있지만 이들의 공동적용으로 인해 용이해질 수 있는 상당하고 광범위하게 측정된 피부 손상으로 인해 현재 시행에서는 공동적용되지 않는다.

발명의 내용

요약

[0010] 일반적으로 사용되는 2개의 항여드름 활성제인 벤조일 퍼옥사이드(BPO) 및 아젤라산은 각 단독으로 적용할 경우 다양한 유해 부작용을 유발하는 것으로도 공지되어 있으며, 임의의 조합으로 함께 적용될 경우 더 그렇다. 본 개시내용은 그럼에도 불구하고 BPO 및 아젤라산이 스트론튬 및/또는 메틸설포닐메탄(Methylsulfonylmethane, MSM)의 조합으로 제공되는 경우 단일 단위 용량 형태로 적용될 수 있다는 본 발명자들의 발견에 기반한다. 또한, 이러한 조합은 화장품 및/또는 항여드름 및/또는 항주사 제품과 같은 의약품에서 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산의 국소 적용과 일반적으로 연관된 신경성 염증의 발생, 발생률 및 중증도를 감소, 예방 및/또는 제거하는 데 매우 효과적인 것으로 증명되었다.

[0011] 일 측면에서, 본 개시내용은 벤조일 퍼옥사이드, 아젤라산, 스트론튬 염, MSM 및 피부과적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 하나 이상의 투여 형태로 제형화되어, 적어도 하나의 투여 형태가 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산 둘 모두를 포함하도록 한다.

[0012] 본원에 개시된 조성물에서, 벤조일 퍼옥사이드의 농도는 0.1% 내지 10% w/w일 수 있고, 아젤라산의 농도는 0.1% 내지 20% w/w일 수 있다.

[0013] 스트론튬 염은 염화 스트론튬, 아세트산 스트론튬, 질산 스트론튬 또는 염화 스트론튬 6수화물일 수 있다.

[0014] 고려된 조성물은 알파 히드록시산(AHA), 베타 히드록시산(BHA), 레티노이드, 알파 케토산, 디카복실산, 알부틴, 레조르시놀, 히드로퀴논, 코직산, 미리스트산, 라우레스 황산나트륨, 라우레스 설포숙신산 이나트륨, 황, 비타민 C, 비타민 C 유도체, 칸나비노이드, 아젤라산 유도체, 염 및/또는 전구약물, 디아릴 퍼옥사이드, 알킬 아릴 퍼옥사이드, 및/또는 시클로알킬 아릴 퍼옥사이드와 같으나 이에 제한되지 않는 추가적인 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0015] 본원에 개시된 임의의 조성물은 적절한 부형제, 담체, 침투 인핸서 등을 사용하여 화장품 또는 피부 관리 제품, 또는 국소 적용을 위한 약제(의약품)로 제형화되거나 제조될 수 있다. 본원에서 고려되는 피부 관리/의약 제형 또는 제품의 비제한적 예는 연고, 크림, 스프레드, 로션, 오일, 용액, 에멀젼, 나노-에멀젼, 젤, 페이스트, 밀크, 에어로졸, 분말, 또는 폼을 포함한다.

- [0016] 화장품 또는 의약품은 4 내지 40°C에서 적어도 3개월의 기간 동안 물리적 및/또는 화학적으로 안정하다.
- [0017] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 조성물 및/또는 화장품 또는 약제를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 고려되는 방법은 BPO 및 아젤라산의 국소 공동투여로부터 이익을 얻을 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 개선 및/또는 완화하는 데 유용하다. 치료될 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태는 여드름, 주사 또는 지루증을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 고려되는 방법은 신경성 염증을 치료, 예방, 개선, 완화 및/또는 감소시키는 데 유용하다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 고려되는 방법은 하기 중 하나 이상을 치료, 예방, 개선, 완화 및/또는 감소시키는 데 유용하다: 따가움, 가려움, 작열감, 발적, 자극, 및/또는 BPO 및 아젤라산의 국소 적용과 연관된 다른 감각 및 느낌.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 본 개시내용은 스트론튬 염 및/또는 MSM의 적용과 조합하여 일반적인 피부과 제품에 우세한 농도로 벤조일 페옥사이드 및 아젤라산을 각각 단독으로 또는 이를 임의의 조합으로 동시 국소 적용하는 것이 벤조일 페옥사이드 및/또는 아젤라산의 국소 적용으로 인한 자극, 가려움, 홍반, 작열감 등과 같은 심각한 부작용을 상당히 감소시켰다는 본 발명자들의 놀라운 발견에 관한 것이다. 국소적으로 적용된 벤조일 페옥사이드 및 아젤라산의 조합에 대한 스트론튬 및 MSM의 동시적용의 진정, 자극 감소 효과는 즉각적 및 효과적이었고 장기간 동안 따가움, 가려움, 작열감, 홍반 및 신경성 염증과 연관된 다른 감각 및 느낌을 예방하였다.
- [0022] 따라서, 피부에 대한 심각한 부작용으로 인해 지금까지 기피되었던 다양한 피부과적 질환 및 병태를 치료하기 위한 2개 이상의 활성제의 공동적용이, 이제 이러한 공동적용이 스트론튬 및/또는 MSM의 적용과 조합될 경우 가능해질 수 있다는 것이 본 발명자들에 의해 구상되었다.
- [0023] 현 시행에서는 조합되지 않거나 단일 제품, 예를 들어 크림 또는 연고로 제형화되지 않는 2개 이상의 활성제를 조합한 혁신적인 국소 제형이 여전히 필요하며, 이는 우수한 미용 및/또는 치료적 특성 및 최소의 바람직하지 않은 부작용을 특징으로 하는 안정한 조성물로서 이를 필요로 하는 대상체에게 전달될 수 있다. 이러한 요구는 조합할 경우 향상되고 개선된 치료적/미용 결과를 제공하지만 그럼에도 불구하고 축적된 참을 수 없는 부작용으로 인해 조합되지 않는 특성 활성제의 조합에 대한 아직 충족되지 않은 요구가 있다.
- [0024] 벤조일 페옥사이드(분자식: $C_{14}H_{10}O_4$; MW: 242.23 g/mol)는 구조식 $(C_6H_5-C(=O)O-)_2$ (종종 $(BzO)_2$ 또는 BPO로 약칭됨)을 갖는 유기 페옥사이드이며, 벤즈알데히드의 희미한 냄새가 나는 흰색 과립 결정성 고체로 이용가능하다. 이 페옥사이드는 항균, 자극성, 각질 용해, 면포 용해 및/또는 항염증 활성을 나타낸다. 투약물(medication)로서 벤조일 페옥사이드는 단독으로 또는 다른 치료제와의 조합으로 주로 여드름을 치료하는 데 사용된다. 벤조일 페옥사이드는 피부 밑의 박테리아를 사멸시킬뿐만 아니라 모공이 사멸된 피부 세포 및 과도한 피지(오일)를 배출하도록 도움으로써 여드름을 치료하고 예방하도록 작용한다. 이 항여드름 활성제는 화이트헤드 및 블랙헤드 대신 고름(농포, 구진, 낭종, 및 결절)을 합유하는 붉은 돌기를 특징으로 하는 심상성 여드름과 같은 염증성 여드름에 특히 잘 작용한다. 벤조일 페옥사이드는 이의 자극 효과로 인해 상피 세포의 재생률을 증가시켜, 피부를 필링하고 면포의 해결을 촉진한다. 또한 BPO가 누두 모낭의 과각화증을 개선하는 것으로 제시되었다.
- [0025] 예를 들어 심상성 여드름 및/또는 주사 치료를 위한 2.5-10% BPO를 함유하는 국소 투약물은 의료 지침이 BPO를 심상성 여드름 관리의 표준으로 인정하는 한국, 싱가포르 및 홍콩과 같은 아시아 국가뿐만 아니라 유럽 및 미국에서 널리 사용된다. 그러나 이러한 제품을 피부에 적용하면 치료 부위에 작열감, 따가움, 자극, 염증성 피부, 필링, 및/또는 발적과 같은 참을 수 없는 부작용을 초래하는 경우가 많다. 종종 이러한 부작용의 높은 수준으로 인해, 이러한 제품의 사용은 보통의 효능만 가지고, 환자는 종종 그들의 치료 레지멘을 완료할 수 없다.
- [0026] 따라서 효능 및 내약성이 개선된 BPO 제품을 개발하는 것이 어려운 과제였다. 솔-겔(Sol-gel) 기술은 주사 치료를 위한 BPO(E-BPO)의 마이크로캡슐화된 제형을 개발하는 데 사용되어 유리 활성제로 유발된 심각한 부작용을 어느 정도 완화할 수 있다. 다공성 실리카 셀 내에 캡슐화된 BPO를 포함하는 5% 제형의 E-BPO 크림 제품이 상업적으로 이용 가능하다. 캡슐은 피부 및 BPO 결정 또는 다른 성분 사이에 장벽을 형성하여, 활성 약물이 적시에 방출(서방출)되도록 하여, 환자에서의 더 적은 피부 자극 및 더욱 더 높은 투약물 내약성 및 순응성을

초래한다. 그러나 캡슐화된 BPO의 치료적 효과는 매우 느린다. 예를 들어, 주사 증상의 개선은 수개월에 걸쳐 (예를 들어, 40-52주에 걸침) 천천히 진행된다.

[0027] 디히드록시산($\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$)인 아젤라산은 자연적으로 발생하는 포화 디카복실산이며, 국소 적용하면(일반적으로 20% 크림으로서) 면포성 여드름 및 염증성(구진농포성, 결절성 및 결절낭성) 여드름, 주사뿐만 아니라 기미 및 악성 흑색점과 같은 과활성/비정상 멜라닌 세포 기능을 특징으로 하는 다양한 피부 과색소성 장애 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 또한, 아젤라산은 인간 악성 멜라닌 세포에 항증식 및 세포독성 효과를 가지고, 피부 악성 흑색종의 진행을 저지할 수 있다. 여드름에 대한 아젤라산의 항염증 효과 및 이의 항색소 효과는 티로시나제를 차단하는 능력에 기인한다. 대조 연구에서 국소 아젤라산은 국소 트레티노인, 벤조일 퍼옥사이드, 에리스로마이신 및 경구 테트라사이클린과 비슷한 항여드름 효능을 입증한 반면, 기미 환자의 경우 아젤라산은 적어도 국소 히드로퀴논만큼 효과적인 것으로 증명되었다. 15-25% (w/w) 농도의 아젤라산을 포함하는, 예를 들어 심상성 여드름 및/또는 주사 치료를 위한 제품이 공지되어 있다.

[0028] 아젤라산은 단독으로 사용하거나 나이아신아마이드, 히드록시산 또는 항산화제와 같은 다른 진정 및 미백 성분과 함께 사용할 수 있다. 종종 히알루론산과 함께 사용되어 보습을 공급하고/하거나 보습제 및 부드러운 클렌저 또는 여드름 또는 주사 치료를 위한 유황 세척제와 함께 사용된다. 아젤라산은 매우 안정한 분자이고 조합 요법이 아젤라산 단독 요법보다 더욱 더 효과적일 수 있기 때문에 일반적으로 아젤라산을 다른 성분과 조합하는 것이 매우 권장된다.

[0029] 잘 공지된 아젤라산 제품은, 예를 들어 페이셜 세럼 및 산성 부스터를 포함한다. 페이셜 세럼은 주로 색소 침착 치료에 적용되고, 아젤라산과 레티놀, 비타민 C 및/또는 모루스 알바 추출물과 같은 여러 다른 강력한 활성 성분의 조합을 포함하는 경우가 많다. 산성 부스터는 때때로 살리실산과 조합된 적어도 10%의 아젤라산을 전달하여 어두운 스팟 및 심지어 피부톤을 미백한다. 추가 제품은 종종 아젤라산(예를 들어, 2% w/w), 나이아신아마이드, 살리실산 및/또는 히알루론산을 조합한 여드름 치료 및/또는 피부 미백을 위한 젤과 같은 젤; 아젤라산, 녹차 추출물 및 알로에잎 즙을 함유하여 피부의 수분을 빼앗기지 않고 과도한 오일을 흡수해 피부 진정(calming) 및 발적을 진정(Sooth)시키는 젤 마스크를 포함한다.

[0030] 아젤라산은 일반적으로 내약성이 좋지 않고 민감한 피부를 가진 대상체는 경미한 자극 및 발적을 경험할 수 있다. 어떤 경우에는, 아젤라산 제품의 사용은 작열감, 따가움, 및/또는 중간 수준의 자극과 같은 더 강한 부작용과 연관이 있다.

[0031] BPO 및 아젤라산 둘 모두는 여드름, 주사, 지루증 등과 같은 피부 질환 및 병태를 치료하는 데 치료적 효과가 있는 것으로 잘 공지되어 있지만, 단일 국소 적용 제형에서 둘 모두의 활성제를 함께 조합하려는 실체적이고 성공적인 시도는 아직까지 문서화되지 않았다. 캐나다 특허 번호 2,362,343은 벤조일 퍼옥사이드를 함유하는 제1 조성물 및 아젤라산을 함유하는 제2 조성물의 2개의 국소 조성물로 심상성 여드름을 치료하는 방법을 개시한다. 이러한 조성물은 당시 공지된 최첨단 조성물에 비해 일부 개선된 효능을 입증하였지만, 이는 동시에 국소적으로 적용되지 않고 순차적으로 적용되었으며, 이는 아마도 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산 둘 모두에 의해 발생되는 전반적인 부작용의 심각한 결과를 피하기 위해서일 것이다.

[0032] 국소 제형에서 MSM과 스트론튬의 조합은 예를 들어 피부 치료 제품에 함유된 국소적으로 적용되는 피부 자극 물질과 연관된 자극 및 홍반의 발생, 발생률 및 중증도를 감소시키는 데 유용한 것으로 본 발명자들에 의해 이전에 나타났다(국제 출원 공보 번호 WO 2019/198067).

[0033] 스트론튬 염 및 MSM은 예를 들어 신경성 염증, 화학적 자극 물질, 환경적 자극 물질, 알레르기, 및 질환으로부터 생성된 급성 감각 자극(예를 들어, 따가움, 작열감, 통증 및/또는 가려움)을 신속하게 억제하는 것으로 공지되어 있다. 스트론튬의 항자극 활성은 따가움, 작열감, 통증, 및 가려움 감각을 생성하고 전달하는 유일한 감각 신경인 C형 통각수용체(TCN)의 활성화를 선택적으로 억제하는 능력과 관련이 있을 수 있다는 이론이 세워졌다.

[0034] 각각 단독으로 적용할 때 다양한 유해 부작용을 유발하고, 임의의 조합으로 함께 적용될 경우 더욱 그러한 것으로 공지된 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산은 그럼에도 불구하고 예를 들어 스트론튬 염, 및/또는 MSM의 형태로 스트론튬과의 조합으로 제공되는 경우 다양한 국소 제품의 맥락에서 단일 단위 용량 형태로 적용될 수 있다는 것이 본원에서 입증되었다. 이러한 조합이 화장품 및/또는 항여드름 및/또는 항주사 제품과 같은 의약품에서 벤조일 퍼옥사이드 및 아젤라산의 국소 적용과 일반적으로 연관된 신경성 염증의 발생, 발생률 및 중증도를 감소, 예방 및/또는 제거하는 데 유용하다는 것이 본원에서 추가로 입증되었다.

[0035] 놀랍게도 스트론튬 염 및 MSM의 존재에서 BPO 및 아젤라산의 2개의 물질의 조합에 의해 시너지 효과가 수득되었

다. 즉, 각 BPO 및 아젤라산을 단독으로 적용했을 때 발생되는 효과의 단순한 합으로 예측된 효능보다 더 높은 효능: 더 강한 효과 및 더 유의한 결과가 관찰되었다. 소량의 BPO 및/또는 아젤라산을 사용하는 것이 바람직할 수 있으므로, 시너지 효과로 인해 소량의 이들 활성제의 효과적인 조합의 사용이 가능해질 수 있으며, 그렇지 않으면 효과적이지 않을 수 있다.

[0036] 신경성 염증은 염증성 매개체로 인한 감각 뉴런의 기능 변화를 수반한다. 신경성 염증은 감각 신경 말단으로부터 물질 P, 칼시토닌 유전자 관련 웨티드(CGRP), 뉴로카인 A(NKA), 및 엔도텔린-3(ET-3)과 같은 신경 웨티드의 향상된 국부 방출을 유도한다. 이러한 염증성 매개체의 방출은 유해한 환경적 자극제의 주요 검출자인 이온 채널의 활성화에 의해 촉발되는 것으로 여겨진다.

[0037] 신경성 염증은 예를 들어 하기 중 하나 이상에 의해 유발될 수 있다: 피부 질환, 장애 및 병태, 알레르기 반응, 국소 피부 자극 물질에 대한 반응, 약물 적용, 화학 물질, 온도 변화, 습진, 환경적 노출, 박테리아, 진균, 바이러스, 또는 기생충 감염, pH 변화, 미용 및 클렌징 제품, 레이저 및 다른 광 기반 치료, 무선 주파수(RF) 및 초음파 치료, 물림, 또는 독성 식물. 신경성 염증은 국부 통증, 자극, 따가움, 작열감, 가려움, 부종, 홍반, 불쾌한 감각 및 다른 부작용을 유발할 수 있다.

[0038] 본 발명자들에 의해 수행된 시험은 스트론튬 염 및 MSM의 조합이 BPO 및 아젤라산의 조합과 함께 국소적으로 공동적용되었을 경우, 본원에 정의된 신경학적 염증성 반응 및 이와 관련된 증상의 발생, 및 BPO 또는 아젤라산을 함유하는 피부 자극 제품과 연관된 다른 감각 및 느낌을 즉각적이고 효과적으로 예방하였다는 것을 입증하였다.

조성물 및 제형

[0040] 일 측면에서, 본 개시내용은 벤조일 페옥사이드, 아젤라산, 스트론튬, 메틸슬포닐메탄(MSM) 및 피부과적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물은 하나 이상의 투여 형태로 제형화되고, 적어도 하나의 투여 형태는 벤조일 페옥사이드 및 아젤라산 둘 모두를 포함한다.

[0041] 본 개시내용의 맥락에서 사용되고, 때때로 용어 "단위 용량"과 상호교환적으로 사용되는 용어 "투여 형태"는 특정 용량으로 배분된 활성 성분 및, 선택적으로 불활성인 성분(부형제)의 특정 혼합물을 포함하여 사용되고(적용되고, 투여되고)/되거나 시판되도록 의도된 형태의 제약학적 및/또는 미용 조성물을 지칭한다. 맥락에 따라, 일부 실시양태에서 용어 투여 형태는 때때로 제약학적/미용 조성물의 구성 요소 활성 물질(들) 및 수반된 임의의 블렌드의 제형화뿐만 아니라 궁극적으로 소모성 제품과 같이 구성되는 방식 또는 형태를 지칭 할 수 있다. 이러한 더 넓은 해석에서, 투여 방법/경로에 따라 투여 형태는 다양한 종류의 액체, 고체, 및 반고체 투여 형태를 포함하는 여러 유형이 될 수 있다. 일반적인 투여 형태는 알약, 정제, 캡슐, 음료 또는 시럽 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 액체 투여 형태는 투여 또는 소비를 위해 의도된 약물, 투약물 및/또는 화장품으로 사용되는 화학적 화합물 또는 화합물의 혼합물 용량의 액체 형태이다. 특히, 투여 경로(ROA)는 해당 물질의 투여 형태에 따라 달라진다. 다른 조건이 다른 투여 경로를 보장할 수 있으므로, 단일 특정 약물 및/또는 미용 조성물에 대해 다양한 투여 형태가 존재할 수 있다.

[0042] 개시된 조성물은 BPO, 아젤라산, 스트론튬 및 MSM을 포함하는 단일 투여 형태로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 개시된 조성물은 2개 이상의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 BPO 및 아젤라산을 포함하는 제1 투여 형태, 및 예를 들어 염 형태의 스트론튬, 및 MSM을 포함하는 제2 투여 형태의 2개의 투여 형태를 포함할 수 있다. 개시된 조성물은 예를 들어 3개의 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 제1 투여 형태는 BPO 및 아젤라산을 포함하고, 제2 투여 형태는, 예를 들어 염 형태의 스트론튬을 포함하고, 제3 투여 형태는 MSM을 포함한다.

[0043] 고려된 조성물은 아젤라산뿐만 아니라 아젤라산의 나트륨 또는 칼륨 염, 아젤로글리신 및/또는 저급 알킬 에스테르, 즉 C1 내지 C6, 알킬 에스테르, 예를 들어 메틸 아젤레이트와 같으나 이에 제한되지 않는 다양한 제약학적으로 허용되는 아젤라산의 유도체, 염 및 전구약물을 포함할 수 있다. 이들 유도체, 염 및/또는 전구약물 중 임의의 하나 이상이 아젤라산에 첨가하여 또는 이 대신에 사용될 수 있다. 마찬가지로, 다양한 제약학적으로 허용되는 BPO의 유도체, 염 및 전구약물이 고려된 조성물, 예를 들어 함수 벤조일 페옥사이드에 사용될 수 있다. 또한, 일부 실시양태에서, 디아릴 페옥사이드, 알킬 아릴 페옥사이드, 및/또는 시클로헥실 카바놀릴 벤조일 페옥사이드와 같은 BPO 대신에 또는 이에 첨가하여 다양한 형태의 다른 페옥사이드가 사용될 수 있다.

[0044] 아젤라산 및/또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 유도체 또는 전구약물(예를 들어, 아젤로글리신, 아젤라산의 나트륨염 또는 아젤라산의 저급 알킬 에스테르)은 총 조성물의 약 0.1 내지 약 40중량%(w/w), 예를 들어 약

0.1% 내지 약 2% w/w, 약 1% 내지 약 5% w/w, 약 4% 내지 약 8% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 15% 내지 약 30% w/w, 약 22% 내지 약 28% w/w, 약 25% 내지 약 30% w/w, 약 10% 내지 약 30% w/w, 약 25% 내지 약 35% w/w, 약 25% 내지 약 40% w/w, 또는 약 30% 내지 약 40% w/w, 및 이 사이의 임의의 하위 범위 및 개별 값을 제공하기에 충분한 양으로 적용될 수 있다.

[0045] 일부 실시양태에서, 고려된 조성물은 아젤라산을 약 0.5% 내지 약 25% w/w, 약 5% 내지 약 30% w/w, 약 10% 내지 약 25% w/w, 약 15% 내지 약 35% w/w, 약 15% w/w 또는 약 25% w/w의 양으로 포함한다.

[0046] 벤조일 페옥사이드, 및/또는 임의의 제약학적으로 허용되는 유도체, 염, 또는 치환 페옥사이드는 총 조성물의 약 0.1 내지 약 30중량%(w/w), 예를 들어 약 0.1% 내지 약 2% w/w, 약 1% 내지 약 5% w/w, 약 4% 내지 약 8% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 8% 내지 약 12% w/w, 약 10% 내지 약 15% w/w, 약 12% 내지 약 20% w/w, 약 15% 내지 약 22% w/w, 또는 약 20% 내지 약 30% w/w, 및 이 사이의 임의의 하위 범위 및 개별 값을 제공하기에 충분한 총량으로 존재할 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, 고려된 조성물은 BPO를 약 2.5% 내지 약 10% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 8% 내지 약 15% w/w, 약 5% w/w 또는 약 10% w/w의 양으로 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 고려된 조성물은 나노 에멀젼 투여 형태의 미분화된 PBO 입자(<10 μ m의 직경) 및 미분화된 아젤라산 입자를 포함할 수 있다.

[0049] 미분화는 고체 물질 입자의 평균 직경을 수 마이크로미터로 감소시키는 공정이다. 활성 제약학적 성분(API)의 입자 크기가 일반적으로 50 마이크론 미만일 경우 미분화되었다고 하며, 이는 기존 약물 입자보다 약 4 내지 10 배 더 작다. 미분화는 약물의 생체 이용률, 수성 용해도 및/또는 신체 막을 통한 투과성을 개선하기 위해 적용된다.

[0050] 일부 실시양태에서, 벤조일 페옥사이드 및/또는 아젤라산은 고려된 조성물에 균질하게 분포된 미분화된 입자로서 존재한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "나노-에멀젼" 및 "마이크로-에멀젼"은 각각 나노-크기 범위 및 마이크로-크기가 된 범위 입자 또는 액적을 갖는 에멀젼을 지칭한다.

[0052] 나노 에멀젼은 2개의 비혼화성 액체, 예를 들어 수중유(o/w) 또는 유중수(w/o)의 열역학적으로 안정한 투명 또는 반투명 콜로이드성 분산 형태이며, 계면활성제 및 보조계면활성제 분자의 계면 필름에 의해 안정화되고 액적 크기는 10-100nm이다. 나노 에멀젼의 장점은 약물 로딩 증가, 및 생체 이용률 향상, 양호한 안정성, 빠른 소화율, 분해 보호, 및 방출 제어를 포함한다. 오일 상은 트리글리세리드 및 에센셜 오일과 같은 다른 유형의 지질 및 오일을 사용하여 제형화되어 다른 물리화학적 및 생물학적 특성을 갖는 나노 에멀젼을 생성할 수 있다. 수성 부분은 다른 수용성 성분을 첨가하여 조작될 수 있다.

[0053] 크림, 액체, 스프레이, 및 폼은 나노-유화된 BPO 및/또는 아젤라산을 성형할 수 있는 투여 형태의 일부 예이다. 나노-에멀젼은 고암 균질화, 초음파 처리, 미세 유동화, 및 적정 방법과 같은 다양한 기술로 제형화될 수 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, BPO는 예를 들어 실리카 마이크로캡슐로 캡슐화된다.

[0055] 고려된 조성물 중 MSM의 농도는 약 0.1% 내지 약 40% w/w 범위일 수 있다. 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 3% w/w, 약 0.5% 내지 약 2% w/w, 약 3% 내지 약 5% w/w, 약 0.1% 내지 약 5% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 5% 내지 약 7% w/w, 약 7% 내지 약 10% w/w, 약 6% 내지 약 8% w/w, 약 6% 내지 약 9% w/w, 약 10% 내지 약 20% w/w, 약 10% 내지 약 15% w/w, 약 15% 내지 약 20% w/w, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 30% w/w, 또는 약 30% 내지 약 40% w/w, 및 이 사이의 임의의 하위 범위 및 개별 값을 것이다.

[0056] 일부 실시양태에서, MSM의 농도는 약 0.1% 내지 약 20% w/w, 예를 들어 약 5% 내지 약 10% w/w 범위이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 스트론튬은 스트론튬 염으로서 고려된 조성물에 제공되며, 여기서 반대 음이온은 무기 또는 유기 반대 음이온일 수 있다. 일부 실시양태에서, 스트론튬은 플루오르화물(F⁻), 염화물(Cl⁻), 브롬화물(Br⁻), 요오드화물(I⁻) 또는 질산염과 같은 반대 음이온을 갖는 염 형태이다.

[0058] 일부 실시양태에서, 스트론튬은 염화 스트론튬의 형태이다. 일부 실시양태에서, 스트론튬은 염화 스트론튬 6수화물의 형태이다.

- [0059] 일부 실시양태에서, 스트론튬은 질산 스트론튬 염의 형태이다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 스트론튬은 유기 염의 형태이며, 여기서 스트론튬은 반대 음이온이 예를 들어 카복실산, 알콕실레이트, 아미노산(특히, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 오르니틴, 아스파르트산, 글루탐산, 프롤린, 및 시스테인), 켈티드, 포화 또는 불포화 유기산, 포화 또는 불포화 지방산으로부터 유래되는 유기 음이온이다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 유기 반대 음이온은 예를 들어, 아세테이트, 락테이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 말레이트, 벤조에이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 아스코르베이트, 포름산염, 숙신산염, 폴린산염, 아스파르트산염, 프탈산염, 올레산염, 팔미산염, 스테아르산염, 라우릴 황산염, 라놀레이트, 미리스테이트, 베헤네이트, 카세인산염, 시클라메이트, 판토테네이트, EDTA 또는 다른 폴리아미노폴리카복실레이트, 사카린, 티오글리콜산염, 라우레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 리시놀리에이트 또는 소르베이트 음이온이다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 스트론튬은 스트론튬 아세테이트 염의 형태이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 개시된 조성물 중 스트론튬 원소의 농도는 약 0.1% 내지 약 15% w/w의 범위이다. 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 2% w/w, 약 0.5% 내지 약 1.5%, 약 2% 내지 약 4% w/w, 약 2% 내지 약 8% w/w, 약 4% 내지 약 6% w/w, 약 5% 내지 약 7% w/w, 약 6% 내지 약 8% w/w, 약 7% 내지 약 10% w/w, 약 8% 내지 약 10% w/w, 약 9% 내지 약 12% w/w, 또는 약 10% 내지 약 15% w/w, 및 이 사이의 임의의 하위 범위 및 개별 값이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 스트론튬의 농도는 약 0.1% 내지 약 10% w/w, 예를 들어 약 2% 내지 약 8% w/w의 범위이다.
- [0065] BPO 및/또는 아젤라산의 농도가 높을수록, 스트론튬 및/또는 MSM의 농도도 높아지는 것이 권장된다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 고려된 조성물을 적어도 하기의 성분을 포함할 수 있다: (i) 약 0.1% 내지 약 40% w/w, 약 0.1% 내지 약 5.0% w/w, 5.0% 내지 약 15.0% w/w, 또는 약 10% 내지 약 30% w/w의 양의 아젤라산; (ii) 2.5% 내지 약 10% w/w, 약 5% 내지 약 10% w/w, 약 8% 내지 약 15% w/w의 양의 벤조일 퍼옥사이드; (iii) 약 0.1% 내지 약 10% w/w, 또는 약 2% 내지 약 8% w/w의 총량의 하나 이상의 스트론튬 염; 및 (iv) 약 0.1% 내지 약 20% w/w, 또는 약 5% 내지 약 10% w/w의 양의 MSM.
- [0067] 본원에 개시된 임의의 조성물은 알파 히드록시산(AHA), 베타 히드록시산(BHA), 레티노이드, 알파 케토산, 디카복실산, 알부틴, 레조르시놀, 히드로퀴논, 코직산, 미리스테산, 라우레스 황산나트륨, 라우레스 설포숙신산 이나트륨, 황, 비타민C, 비타민C 유도체, 또는 칸나비노이드와 같지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 추가적인 활성 성분(또는 활성제)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 추가적인 활성제는, 예를 들어 글리콜산, 젖산, 만델산, 타르타르산, 말산 또는 시트르산과 같은 알파 히드록시산(AHA); 살리실산 또는 시트르산과 같은 베타 히드록시산(BHA); 레티놀, 레티노산 또는 임의의 다른 비타민 A 유도체와 같은 레티노이드; 피루브산과 같은 알파 케토산; 알파- 또는 베타- 알부틴과 같은 알부틴; 비타민 C 및/또는 아스코빌 테트라이소팔미테이트 또는 아스코빌 글루코사이드와 같은 이의 유도체; 황; 레조르시놀, 레조르시놀 모노아세테이트; 히드로퀴논; 코직산; 라우레스 황산 나트륨, 라우레스 설포숙신산 이나트륨; 또는 증류된 메드익스트랙트(medextract) 카모마일이다.
- [0069] 임의의 하나 이상의 추가적인 활성제의 양은 제형의 유형, 지속 기간 및/또는 의도된 용도에 따라 0.1% w/w 내지 70% w/w, 예를 들어 약 2% 내지 약 10% w/w, 약 5% w/w 내지 약 15% w/w, 약 12% 내지 약 30% w/w, 약 25% 내지 약 40% w/w, 또는 약 30% 내지 약 50% w/w의 범위일 수 있다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 추가적인 활성 성분은 살리실산이다. 일부 실시양태에서, 추가적인 활성 성분은 글리콜산이다. 일부 실시양태에서, 추가적인 활성 성분은 레티놀 및/또는 이의 유도체이다.
- [0071] 개시된 조성물은 피부과적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 본원에 사용된 "피부과적으로 허용되는 담체"는 각질 조직에 국소 적용하기에 적합하고, 제형 내 활성 성분과 상용성이어서, 안전성 또는 독성 문제를 유발하지 않을 담체를 의미한다. 당업계에 잘 공지된 피부과적으로 허용되는 담체 중 임의의 것은 약 0.1 내지 99.1% w/w의 양으로 본원에 기술된 실시양태에 따라 사용될 수 있다.
- [0072] 개시된 조성물은 예를 들어 여드름 치료를 위한 화장품 또는 약제, 즉 의약품으로 제형화될 수 있다. 고려된 제형은 벤조일 퍼옥사이드, 아젤라산, 스트론튬 염, 및 MSM을 포함하는 하나 이상의 투여 형태를 함유할 수 있다. 본질적으로, 적어도 하나의 투여 형태는 BPO 및 아젤라산 및/또는 이의 유도체, 염 또는 치환물을 포함한다. 제형이 여드름 치료를 위해 의도된 경우, 이는 본원에서 "항여드름 제형"으로 칭해지고, 이는 MSM 및 스트론튬, BPO 및 아젤라산의 조합 및, 선택적으로 적어도 하나의 추가적인 항여드름 활성제 및/또는 하나 이상의 항염증

활성제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 항여드름 제형은 아젤라산, BPO, MSM, 스트론튬 염 및 젖산, 황, 아젤로글리신, 레조르시놀, 및/또는 레조르시놀 모노아세테이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이러한 제형은, 예를 들어 구진 및 연관된 발적을 갖는 돌기의 피부를 치료하고 변색을 감소시키도록 돋는 데 유용할 수 있다. 여드름을 치료하기 위한 예시적인 제형은 본원의 실시예 1에 기술되어 있다.

[0073] 4 내지 40°C 범위의 온도에서, 시간 경과에 걸친, 예를 들어 적어도 3개월 동안의 온전함, 질감 안정성, 균질성 및/또는 일정한 점도를 특징으로 하는 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 나타낸다.

[0074] 본원에 개시된 임의의 조성물 및 제형은 관련 활성제 및 MSM과 스트론튬의 조합에 첨가하여, 당업자에게 잘 공지된 추가의 부형제, 담체 및 첨가제를 포함한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 침투 인핸서, 유화제, 습윤제, 용매, 계면활성제, 보존제, 보습제, 향료, 염료/착색제, 점도 조절제, 연화제, 결합제, 흡수제, 완충제, 퀼레이트제, 컨디셔닝제를 0.01% 내지 70% w/w 범위의 다양한 농도로 포함한다.

[0075] 국소 적용을 위해 의도된 개시된 조성물은 일반적으로 침투 인핸서를 포함한다. 화학적 투과 또는 침투 인핸서(CPE)는 피부의 가장 바깥쪽 및 속도 제한 층 각질층(SC)의 구성 요소와 상호 작용하여 이의 투과성을 증가시키는 분자이다. 화학적 침투 향상 전략은 국소 약물 전달을 개선하기 위해 본원에 개시된 화장품 및 의약품에 사용된다. 화학적 침투 인핸서의 비제한적 예는 에탄올, 디메틸 셀룰사이드, 디메틸 이소소르비드, 지방산 에스테르(예컨대 이소프로필 미리스테이트(IPM), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(PGMC), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(PGML)), 알킬 및 벤조산 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 옥틸 살리실레이트(OS)), 에테르 알코올(예를 들어, Transcutol[®]), 아미드(예를 들어, 아존(라우로카프람)), 지방산(예를 들어, 올레산(OA)), 프로필렌 글리콜(PG)과 같은 글리세린 및 글리콜을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 고려된 화장품 또는 약제는 침투 인핸서로서 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0077] 본원에 개시된 화장품 및 피부 관리 제품에서, 프로필렌 글리콜은 습윤제 및 컨디셔너 둘 모두로서 추가로 사용될 수 있다. 프로필렌 글리콜은 낮은 농도 수준에서 습윤제로서 작용한다: 수분을 확보하여 피부 바깥층으로 전달한다. 따라서, 프로필렌글리콜을 갖는 개시된 화장품은 또한 피부 수분에 좋고 평활도를 제공한다.

[0078] 개시된 조성물은 연고, 크림, 로션, 오일, 용액(일부 실시양태에서는 수용액), 에멀젼, 나노-에멀젼, 젤, 페이스트, 밀크, 에어로졸, 분말, 또는 품의 형태로 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형은 젤 또는 수용액과 같은 수성 기반이다. 일부 실시양태에서, 제형은 수중유 에멀젼, 나노-에멀젼, 마이크로-에멀젼, 수중유 크림, 품, 로션 또는 스프레이이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 고려된 조성물은 예를 들어 마스크, 필링제, 비누(액체 또는 고체), 샴푸, 면도 크림 또는 젤, 애프터 쉐이브, 자외선 차단제, 메이크업 및/또는 메이크업 리무버의 형태의 화장품 또는 피부 관리 제품 및/또는 약제로 제형화된다.

[0080] 의약품 및/또는 화장품/피부 관리 제품으로 제형화된 개시된 조성물은 화학적 자극 또는 낮은 pH로부터 생성되는 일반적인 자극 및 부작용(발적 등) 없이 낮은 pH에서 고농도의 활성 의약 및/또는 미용 성분을 사용할 수 있도록 한다. 이는 본원에 기술된 조성물이 차폐 효과를 제공하는 MSM 및 스트론튬 염을 포함하기 때문이다. MSM 및 스트론튬 둘 모두는 피부를 보호하므로, 이들은 또한 본원에서 "피부 차폐물"이라고 칭해진다.

[0081] MSM 및 스트론튬의 조합은 BPO 및 아젤라산 조합의 적용 전 또는 적용 후에 사용될 수 있다. MSM 및 스트론튬이 BPO 및 아젤라산이 없는 투여 형태로 제형화될 경우, BPO 및 아젤라산을 포함하는 투여 형태의 적용 전 또는 적용 후에, 자극 감소 또는 무효화, 홍반 및/또는 신경성 염증의 원하는 효과를 즉시 갖기 위해 바람직하게는 이의 근접한 위치에서 적용될 수 있다.

[0082] 본 개시내용은 발적, 가려움, 작열감, 따가움 등과 같은 일반적인 부작용이 없는 피부 치료를 위한 더 효과적인 제품을 제공한다. 부작용이 없거나 부작용이 경미할 경우, 대상체가 처방된 대로 이러한 제품을 사용할 가능성이 높기 때문에 제품의 효능성이 증가한다. 또한, 예를 들어 항여드름, 항주사 및/또는 항서브보레알(anti-subboreal) 치료를 적용하는 대상체는, 대상체가 고통을 받거나 불편하지 않을 경우 제품을 더 오랫동안 유지하여, 제품에 구현된 완전한 효능성의 이익을 얻을 가능성이 높다. 또한, 개시된 제품은, 예를 들어 자극 및 발적의 부작용이 제거되거나 감소되고, 스트론튬 및 MSM의 첨가에 의해 활성 성분의 효능성이 손상되거나 저하되지 않으므로 대상체 또는 시행자가 활성 성분의 양을 증가시킬 수 있도록 한다.

[0083] 개시된 화장품 및/또는 치료적 제품의 일반적인 적용 모델은 손가락, 브러시, 스틱, 면봉, 티슈 또는 천과 같은 물리적 어플리케이터, 또는 천 마스크와 같은 제형을 이미 함유하고 있는 제조된 어플리케이터를 적용하거나 부

착하는 것을 포함한다.

치료 방법

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 벤조일 퍼옥사이드(BPO) 및 아젤라산의 국소 공동투여로부터 이익을 얻을 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방, 개선, 경감 및/또는 완화시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 고려된 조성물 및/또는 고려된 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

일부 실시양태에서, BPO 및 아젤라산의 국소 공동투여로부터 이익을 얻을 수 있는 피부 질환, 장애 또는 병태는, 예를 들어 여드름, 주사, 지루증, 및/또는 모낭충증이지만 이에 제한되지는 않는다.

또 추가적인 측면에서, 본 개시내용은 신경성 염증, 따가움, 가려움, 착열감, 발적, 자극, 및/또는 벤조일 퍼옥사이드(BPO) 및 아젤라산의 국소 투여 또는 적용과 연관된 다른 감각 및 느낌 중 하나 이상을 치료, 예방, 개선, 경감, 완화 및/또는 감소시키는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 본원에 정의된 바와 같은 고려된 조성물 및/또는 고려된 제형을 투여하는 단계를 포함한다.

일부 실시양태에서, BPO 및 아젤라산은 동시에 적용/투여된다(공동적용 또는 공동투여됨).

일부 실시양태에서, BPO 및/또는 아젤라산은 신경성 염증을 치료, 예방, 및/또는 감소시키기 위해 스트론튬 염 및 MSM과 공동적용된다.

일부 실시양태에서, BPO 및 아젤라산(MSM 및 스트론튬 염과 함께)의 국소 투여 또는 공동투여는 예를 들어 여드름, 주사, 지루증 및/또는 모낭충증의 치료를 위한 것이지만 이에 제한되지는 않는다.

여드름은 얼굴, 가슴, 및 등에 있는 뾰루지를 특징으로 하는 흔한 피부 질환이다. 이는 피부의 모공이 오일, 사멸된 피부 세포, 및 박테리아로 막히는 경우에 발생한다.

일반적인 여드름에 대한 의학 용어인 심상성 여드름은 가장 흔한 피부 질환이다. 여드름은 어느 연령층에서나 발생할 수 있지만, 일반적으로 사춘기에 시작되고 청소년기 동안 악화된다. 거의 85%의 사람들이 12-25세 사이즈음에 여드름이 발생한다. 최대 20%의 여성에서 경미한 여드름이 발생한다.

피지선(피지모낭이라고도 함)은 피부 표면 바로 아래에 있다. 이는 피부의 천연 보습제인 피지라고 하는 오일을 생성한다. 이 모낭은 모공을 통해 피부로 열린다. 사춘기에는 안드로겐(남성 호르몬) 수준이 증가하여 분비선에서 지나치게 많이 생성된 피지를 유발한다. 과도한 피지가 사멸된 끈적끈적한 피부 세포와 조합할 경우, 모공을 막는 단단한 각전(plug) 또는 면포가 형성된다. 경미한 비염증성 여드름은 화이트헤드 및 블랙헤드인 2개 유형의 면포로 이루어진다.

일반적으로 피부에 서식하는 박테리아인 *프로피오니박테리움 아크네스* (*Propionibacterium acnes*)가 막힌 모낭에 침입한 후 중등 및 중증 염증성 유형의 여드름이 생성된다. 뾰루지는 손상된 모낭이 약해지고 터지면서 피지, 박테리아, 및 피부 및 백혈구가 주변 조직으로 방출되는 경우에 형성된다. 피부 표면 근처에 염증이 생긴 뾰루지를 구진이라고 하고; 더 깊어질 경우 이를 농포라고 한다. 가장 중증 유형의 여드름은 낭종(폐쇄낭) 및 결절(단단한 종창)으로 이루어진다. 흉터는 손상된 세포를 대체하기 위해 새로운 피부 세포가 생길 경우에 발생한다.

최첨단 국소 투약물은 다양한 강도의 크림, 젤, 로션, 또는 패드 제조물로 이용 가능하다. 이는 에리스로마이신, 클린다마이신, 및 메클로사이클린(Meclan)과 같은 항생제; 비타민 A산(레티노이스산, 트레티노인 및 레틴-A라고도 공지된 비타민 A 유도체), 살리실산, 아다팔렌(Differin), 레조르시놀, 및 황과 같은 면포용해제(단단한 각전을 풀어 모공을 열어주는 제제)를 포함한다. 벤조일 퍼옥사이드, 아젤라산(Azelex), 또는 벤조일 퍼옥사이드 플러스 에리스로마이신(Benzamycin)과 같은 면포 용해제 및 항생제 둘 모두의 작용을 하는 약물도 사용된다. 이러한 약물은 수개월(적어도 2개월) 내지 수년 동안 사용되어 질환 제어를 달성할 수 있다.

산화 특성을 기반으로, BPO는 *프로피오니박테리움 아크네스* (*Propionibacterium acnes*) 박테리아뿐만 아니라 장기간의 항균제 사용 동안 발생하는 *P. 아크네스*(*P. acnes*) 및 *포도상구균*(*Staphylococcus epidermidis*)의 항생제 내성 변이체에 대해 충분한 살균 활성을 나타낸다.

주사는 일반적으로 30대 및 40대의 사람들에게서 나타나는 피부 질환이다. 이는 얼굴의 발적(홍반), 피부의 홍조, 및 단단한 뾰루지(구진) 또는 고름이 찬 뾰루지(농포), 및 모세혈관 확장증이라는 눈에 띄는 작은 거미 모양의 정맥이 주로 코, 뺨, 이마, 및 턱을 포함하는 얼굴 영역뿐만 아니라 때때로 등, 목, 두피, 팔 및 다리에 존재하는 것으로 특징지어진다. 질환의 더 이후의 단계에서는, 얼굴이 부을 수 있고, 코는 주사비라고 불리는

구근 모양의 외양으로 나타날 수 있다.

[0098] 여드름과 마찬가지로 피부에 뾰루지 및 구진이 생길 수 있다. 그러나 여드름과 달리, 주사를 가진 사람에게는 블랙헤드가 없다. 주사의 초기 단계에서, 환자는 일반적으로 반복적인 홍조 증상을 경험한다. 이후에, 얼굴 영역이 지속적으로 붉어지고, 모세혈관 확장증이 코 및 뺨에 염증이 생긴 구진 및 농포로 나타난다. 시간에 걸쳐, 피부는 거칠어진 오렌지 껍질 질감을 나타낼 수 있다.

[0099] 주사 치료를 위해 경구 항생제를 첨가하여 얼굴에 직접 적용하는 국소제를 사용해 보거나, 경구 항생제를 대신 해볼 수도 있다. 국소 항생제는 주사의 구진 및 농포를 제어하는 데 유용하지만, 발적, 홍조, 및 모세혈관 확장증은 제어하지 않는다. 여드름 치료에 사용되는 국소 비타민 유도체도 주사 치료에 역할을 할 수 있다. 축적된 증거는 이소트레티노인 및 아젤라산의 국소 적용이 발적 및 뾰루지를 감소시킬 수 있다는 것을 제시한다. 이 투약물을 사용하는 일부 환자는 피부 자극을 경험한다. 장애의 후기 단계에서는, 피부 외양을 개선하기 위해 수술적 절차가 필요할 수 있다. 모세혈관 확장증을 제거하기 위해, 피부과 전문의는 전기소작 장치를 사용하여 혈관을 파괴할 수 있다.

[0100] 지루증은 피지의 과도한 분비 또는 피지의 질 변경을 특징으로 하는 피지선의 질환이며, 피부에 오일리한 코팅, 크러스트, 또는 기름진 막(scale) 또는 치즈같은 각전을 초래한다. 이는 일반적으로 가려움 및/또는 작열감과 연관이 있다.

[0101] 본원에 개시된 임의의 방법은 피부의 치료적 및/또는 미용 치료에 효과적이며, 피부 진정을 뒷받침하고, 치료 동안에 피부 진정 및 피부의 전반적인 진정을 제공하고/하거나, 피부에 피부 외양 개선과 같은 미용 효과를 제공한다.

[0102] 본원에 개시된 실시양태에 따라, BPO 및 아젤라산 둘 모두와 함께 스트론튬 및 MSM의 조합된 적용은 스트론튬 및/또는 MSM 공동적용의 부재에 비해 BPO 및/또는 아젤라산 국소 투여와 연관된 항자극 효과의 지속 기간을 유의하게 연장시킨다. 항자극 효과는 즉시 실시간으로 나타나며, 고려된 조성을 및/또는 제형을 적용하는 시간 및 효과가 나타나기 시작하는 시간 사이에 기다릴 필요가 없다.

[0103] 본원의 상기에 기술되고 하기 청구범위 부분에 청구된 바와 같은 본 발명의 다양한 실시양태 및 측면은 하기 실시예에서 실험적 뒷받침을 발견한다.

실시예

[0105] 이제 상기 기술과 함께 비제한적인 방식으로 본 개시내용의 일부 실시양태를 예시하는 하기의 실시예를 참조한다. 일반적으로, 본원에 사용된 명명법, 및 본 개시내용에 사용된 실험실 절차는 문자, 화학적, 생화학적 및/또는 미생물학적 기술을 포함한다. 이러한 기술은 문헌에 자세히 설명되어 있다. 이 문서 전반에 걸쳐 다른 일반 참조 자료가 제공된다. 본원의 절차는 해당 기술에 잘 공지되어 있는 것으로 여겨지고 독자의 편의를 위해 제공된다.

실시예 1

여드름 치료를 위한 제형

[0108] BPO, 아젤라산, 스트론튬 염, 및 MSM을 포함하는 여드름 치료를 위한 제형을 표 1에 나열된 성분을 사용하여 제조하였다:

표 1. 항여드름 제형의 주요 성분

성분	최종 생성물의 농도 [중량%]	주요 기능
아젤라산	0.1-25	항여드름
아젤로글리신 (아젤라산의 유도체)	0.1-20	항여드름
벤조일 퍼옥사이드(BPO)	0.1-10	항여드름
MSM	0.1-10	피부 차폐
염화 스트론튬	0.1-10	피부 차폐
글리세린	3-10	습윤, 침투 인핸서
Tween 20, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80	0.1-2	계면활성제, 유화제
AQUAXYL™ (자일리틸글루코사이드 + 안하드록실리톨 + 자일리톨)	2-3	보습, 피부의 자연적인 히알루론산 생성 자극
프로필렌 글리콜	1-10	습윤, 침투 인핸서
프로판디올	1-10	점도 제어
물	최대 100	용매

[0109]

[0110] 벤조일 퍼옥사이드를 미국 FDA(Food and Drug Administration)의 벤조일 퍼옥사이드 젤 논문에 따른 수성 기반의 미분화된 벤조일 퍼옥사이드 분산액(40%)인 상업적으로 이용가능한 Curoxyl™ BP 42 USP와 같은 안정한 나노-현탁액(나노-에멀젼)의 형태로 제공하였다. BPO를 35°C의 온도에서 제형화 공정의 마지막 단계에 첨가하였다.

[0111]

아젤라산을 미분화된 입자로 제공하였으며, 이 중 적어도 절반을 가열하면서 프로필렌 글리콜 및 프로판디올에 용해하였고, 절반을 제형화 공정의 마지막 단계에서 첨가하였다. 이러한 방식으로, 알갱이가 있는 크림을 생성하는 복합 형성을 할 수 없게 되었다.

[0112]

항여드름 제형으로 제형화된 고려된 조성물은 하기의 부형제 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다: 격리제, 알파-알부틴, 폴리렌, 비타민 C, Q10, 비타민 E와 같은 항산화제; 보존제; 전해질; 착색제; 습윤제; 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드와 같은 침투 인핸서; 히알루론산과 같은 보습제; 시트러스 메디카 리모늄 껍질 오일 및 리모넨과 같은 향기(향수)을 제공하는 에센셜 오일; 비타민(비타민 C, 비타민 A(레티놀), 및/또는 살리실산과 같은 미용 활성제, 미리스트산, 스테아르산, 올레산 및/또는 팔미트산과 같은 지방산; 스팽고지질; 실리카; 진정제 및/또는 보호제.

[0113]

개시된 항여드름 제형을 원하는 항여드름 효과에 해당하는 필수 성분을 포함하도록 신중하게 설계하였으며, 크림 또는 스프레드로 제형화되는 안정하고 매우 효과적인 제품을 제공할 농도 및 상대적 양을 특징으로 한다.

[0114]

BPO 및 아젤라산의 각질 용해 및 항균 특성으로 인해, 본원에 기술된 제형은 주사성 여드름, 심상성 여드름, 응집성 여드름, 낭성 여드름, 면포성 여드름, 중증 결절낭성 여드름, 구진농포성 여드름, 일광 여드름과 같은 2차 성 여드름, 약물에 의해 유발된 여드름과 같지만 이에 제한되지는 않는 다양한 형태의 여드름을 치료하는 데 특히 유용하다.

[0115]

개시된 제형은 여드름의 과다 지루증 또는 단순 지루증, 및/또는 지루성 피부염과 같은 피지 기능 장애를 치료하는 데 또한 효과적이다.

[0116]

실시예 2

[0117]

PBO 및 아젤라산으로의 주사, 여드름 및 지루증 치료에서 MSM 및 스트론튬 공동적용의 효과

[0118]

주사, 여드름 또는 지루증으로 고통받는 20명의 대상체에게 BPO, 아젤라산, 스트론튬 염, 및 MSM(12명의 환자)

을 포함하는 실시예 1에 개시된 제형 중 하나를 제공하였으며, MSM 및 스트론튬은 없는 유사한 제형(4명의 환자)을 대조군, 또는 위약군(4명의 환자)으로 사용하였다.

- [0119] 시험군의 모든 환자는 유해 부작용 없이 이들의 즉각적인 피부 병태 개선을 나타낸 반면, 대조군의 약 90%는 심각하고 중증의 발적 및 자극이 나타났으며, 이는 제형의 추가 사용을 할 수 없게 하였다.
- [0120] 이러한 결과는 국소 투여에서 BPO 및 아젤라산의 조합이 실제로 MSM 및 스트론튬 염의 공동투여 시에만 상기 언급된 피부 질환의 치료가 가능해진다는 것을 분명히 입증한다.
- [0121] 더욱이, MSM 및 스트론튬 염과 BPO 또는 아젤라산의 공동적용은 MSM 및 스트론튬 없이 BPO 또는 아젤라산을 각각 단독으로 적용하는 것에 비해 더 빠른 치료적 결과를 제공하고 부작용을 감소시켰다.