



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0129012

(43) 공개일자 2015년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/143 (2013.01)

A61K 31/05 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7029341

(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/029761

(87) 국제공개번호 WO 2014/145093

국제공개일자 2014년09월18일

(30) 우선권주장

61/798,727 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인

라보라토리 스킨 케어, 인크.

미국, 캘리포니아 96145, 피.오. 박스 7469 타호 시티

(72) 발명자

만수리, 자흐라

미국 캘리포니아 96145 타호 시티 피.오. 박스 7469

(74) 대리인

윤의섭, 김수진

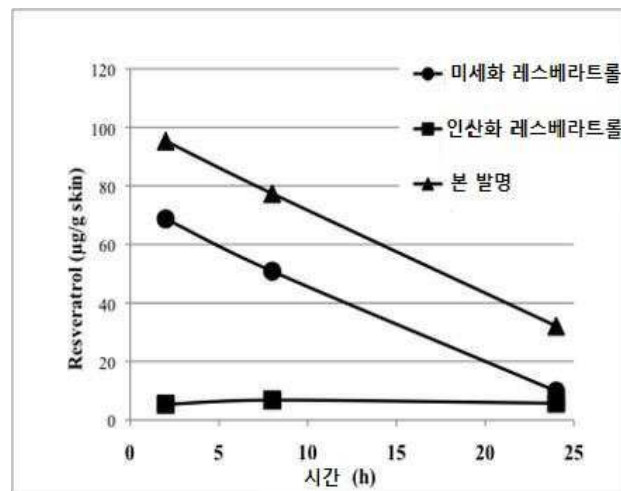
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 건조 미립자 레스베라트롤 활성제 조성물 및 이를 포함하는 국소용 제제

(57) 요약

국소용 제제에 사용하기에 적합한 건조 미립자 레스베라트롤 조성물, 및 그 제조 방법이 제공된다. 건조 입자 레스베라트롤 조성물에서, 레스베라트롤 활성제는 입자의 기공에 포착 및/또는 이온 결합 및/또는 비-공유 결합을 통해 입자 표면에 연결 및/또는 느슨하게 연결된다. 본 발명의 건조 입자 레스베라트롤 조성물을 포함하는 제형 및 그 사용 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

나노 다공성 칼슘 입자의 내부 및/또는 입자 표면에 존재 및/또는 입자와 느슨하게 연결된 레스베라트롤 활성제를 포함하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물에서 레스베라트롤 활성제의 중량%는 0.001 내지 100인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 나노 다공성 칼슘 입자는 나노 다공성 인산칼슘 입자인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 나노 다공성 인산칼슘 입자는 균일, 경질, 구형이고, 나노 다공성 인산칼슘 입자는 세라믹인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 균일, 경질, 구형, 나노 다공성 인산칼슘 입자는 세라믹인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 균일, 경질, 구형, 나노 다공성 인산칼슘 입자의 직경은 1 내지 10 μm 인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 균일, 경질, 구형, 나노 다공성 인산칼슘 입자의 직경은 2 μm 이하인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 나노 다공성 인산칼슘 입자는 2nm 내지 100nm 크기의 기공을 포함하는 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 레스베라트롤 활성제는 레스베라트롤인 것을 특징으로 하는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항의 건조 입자 레스베라트롤 조성물; 및
국소용 전달 운반체를 포함하는 국소용 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 국소용 운반체는 수성 국소용 운반체인 것을 특징으로 하는 국소용 제제.

청구항 12

(a) 제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항의 건조 입자 레스베라트롤 조성물; 및

(b) 국소용 전달 운반체

를 포함하는 국소용 제제를, 레스베라트롤 활성제를 전달할 대상의 국소에 적용하는 것을 포함하는, 대상에게 레스베라트롤 활성제를 전달하는 방법.

청구항 13

(a)

(i) 내부 공간을 이루는 기공을 포함하는 나노 다공성 칼슘 입자; 및

(ii) 레스베라트롤 활성제;

를 용매 존재하에 결합하여 혼합물을 만들고;

(b) 혼합물에서 용매를 제거하여 건조 미립자 레스베라트롤 조성물을 제조하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 방법은 제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항의 조성물을 제조하는 방법인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 입자와 레스베라트롤 활성제는 부압하에서 결합되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원의 참조

[0002]

미국특허법 35 USC § (1) (19) (e)에 의거하여, 2013년 3월 15일 제출한 미국 특허 가출원 번호 61/798,727호의 우선권을 주장하며, 그 출원의 개시 내용은 본원에 참고로 인용된다.

배경 기술

[0003]

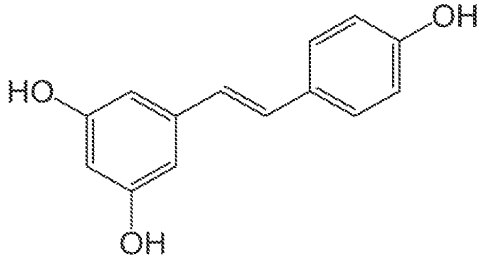
피부는 표피라고 알려진 표면층, 및 진피라고 알려진 결합 조직의 깊은 층을 포함한다. 표피는 가장 바깥쪽 세포가 박리되고 내부 진피 층에서 발생하는 세포에 의해 교체되면서 지속적으로 변화를 겪는다. 진피는 섬유아세포를 포함하는, 다양한 세포 유형으로 구성된다.

[0004]

진피가 얇아지고 피부 섬유 모세포의 수가 감소함에 따라 20세 이후 인간에서는 피부 두께가 감소하기 시작한다. 피부가 노화되거나, 또는 자외선 및 기타 환경에 노출되어, 내부 진피의 변화는 피부 손상과 관련된 기능 및 형태학적 변화로 이어질 수 있다. 풍부한 콜라겐과 프로테오글리칸을 포함하는 섬유아세포의 수와 기능의 감소가, 주름 및 피부 손상에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

[0005]

레스베라트롤은 3,5,4'-트리히드록시스틸벤으로도 불리워지며, 하기 일반 식의 폴리히드록시 치환된 화합물이다:



[0006]

[0007]

이것은 적 포도, 라스베리, 블루베리, 및 기타 식물의 열매나 추출물에 존재한다. 레스베라트롤은 노화 방지, 항암, 항바이러스 효과가 있다고 보고되어있다. 이러한 유익한 성질 때문에, 레스베라트롤은 피부 크림 등의 화장품 제형에 다양하게 삽입되어 왔다. 그러나 레스베라트롤의 한가지 문제점은 화장품 제제에서 일반적으로 불안정하다는 것이다. 따라서, 화장품에 사용하는 경우 단지 매우 소량으로 사용될 수 있다. 너무 많은 양으로 존재하는 경우, 레스베라트롤이 가수 분해되어 삽입된 화장품의 변색의 원인이 된다. 이 화합물은 빛, 열에 약해서 안정성 문제가 있고, 물과 친유성 성분에 거의 불용성이라 용해도 문제가 있으며, 낮은 용해도로 인해 생체 내 효과를 충분히 달성하지 못해 생체 이용률 문제가 있어 식품이나 보충제 및 화장품에 적용하는데 한계가 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008]

본 발명은 안정적으로 그리고 더 높은 수준으로 생체에 전달될 수 있는 건조 미립자 레스베라트롤 조성물, 및 그 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009]

국소용 제제에 사용하기에 적합한 건조 미립자 레스베라트롤 조성물, 및 그 제조 방법이 제공된다. 건조 입자 레스베라트롤 조성물에서, 레스베라트롤 활성제는 입자의 기공에 포착 및/또는 이온 결합 및/또는 비-공유 결합을 통해 입자 표면에 연결 및/또는 느슨하게 연결된다. 본 발명의 건조 입자 레스베라트롤 조성물을 포함하는 제형 및 그 사용 방법이 또한 제공된다.

발명의 효과

[0010]

본 발명의 건조 미립자 레스베라트롤 조성물은 시판 제품에 비해 본 발명은 안정적으로 그리고 더 높은 수준으로 생체에 전달된다.

도면의 간단한 설명

[0011]

도 1은 향상된 피부 전달을 나타내는 연구의 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012]

국소용 제제에 사용하기에 적합한 건조 미립자 레스베라트롤 조성물, 및 그 제조 방법이 제공된다. 건조 입자 레스베라트롤 조성물에서, 레스베라트롤 활성제는 입자의 기공에 포착되거나 이온 결합 및/또는 비-공유 결합을 통해 입자 표면에 연결되거나 느슨하게 연결된다. 본 발명의 건조 입자 레스베라트롤 조성물을 포함하는 제형 및 그 사용 방법이 또한 제공된다.

[0013]

본 발명을 더 설명하기 전에, 본 발명은 기재된 특정 실시 예에 한정되는 것은 아니며 다양하게 변형될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한되기 때문에, 제한적인 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0014]

값의 범위가 제공되는 경우에, 상기 범위의 상한선과 하한선 사이에 문맥에서 달리 지시되지 않으면 하한선 단위의 소수점까지 각 중간 값 (intervening value), 그리고 상기 언급된 범위 내에 임의의 다른 언급된 또는 중간 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한선과 하한선은 더 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 그리고 언급된 범위 내에 임의의 특정적으로 배제된 한계를 조건으로 하여 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 이들 한계 중에서 한쪽 또는 양쪽을 포함하는 경우에, 이들 포함된 한계 중에서

한쪽 또는 양쪽을 배제하는 범위 역시 본 발명에 포함된다.

- [0015] 본 명세서에서, 일정한 범위는 용어 "약"에 의해 선행되는 수치 값으로 표시된다. 본 명세서에서, 용어 "약"은 정확한 숫자, 그리고 상기 용어가 선행하는 숫자에 가깝거나 근사하는 숫자에 대한 충실한 뒷받침을 제공하기 위하여 이용된다. 숫자가 특정된 숫자에 가깝거나 근사하는 지를 결정할 때, 가까운 또는 근사하는 특정되지 않은 숫자는 이러한 숫자가 표시되는 문맥 내에서, 특정된 숫자의 실질적인 등가물을 제공하는 숫자이다.
- [0016] 본 명세서에 기술된 방법은 논리적으로 가능한 상술된 사건의 임의의 순서, 그리고 사건의 상술된 순서로 실행될 수 있다.
- [0017] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 나타낸다. 본 명세서에서 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법과 물질 역시 본 발명의 실시 또는 시험에 이용될 수 있지만, 바람직한 방법과 물질이 하기에 기술된다.
- [0018] 본 명세서에서 인용된 모든 간행물은 이들 간행물과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기술하기 위하여 본 발명에 참조로서 편입된다.
- [0019] 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서, 단수 형태, "일", "한" 및 "그"는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상(plural referent)을 포함한다. 더 나아가 특허청구범위는 임의의 선택적 요소(optional element)를 배제하도록 작성될 수 있다. 따라서 이러한 개시는 특허청구범위 요소의 언급과 관련하여 "단독으로", "단지" 등과 같은 한정적인 용어의 이용, 또는 "부정적인" 한계의 이용을 위한 선행 기초(antecedent basis)로서 기능하도록 의도된다.
- [0020] 본 명세서에서 인용된 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 본 명세서에서 어느 것도 본 발명이 선행 발명에 의하여 이런 간행물에 앞서는 자격이 없음을 인정하는 것은 아니다. 게다가, 제공된 공개 일자는 독립적인 확인이 필요할 수도 있는 실제 공개 일자와 상이할 수 있다.
- [0021] **건조 미립자 활성제의 제조방법 및 이를 이용하여 제조된 건조 미립자 활성제**
- [0022] 위에 요약된 바와 같이, 본 발명은 나노 다공성 칼슘 입자(예를 들면, 인산칼슘 입자)와 하나 이상의 레스베라트롤 활성제를 건조 입자 레스베라트롤 조성물을 제조하기에 충분한 방법으로 결합시키는 것을 포함하는, 미립자 레스베라트롤 조성물의 제조 방법을 포함한다. 위에서 살펴 본 바와 같이, 건조 입자 레스베라트롤 조성물에서, 활성제는 입자와 연결되는데, 예를 들어 입자의 기공에 포착 및/또는 입자의 표면에 이온 결합 및/또는 비-공유 결합 및/또는 입자와 느슨하게 연결된다. 본 발명의 방법의 실시에서, 나노 다공성 칼슘 입자 및 하나 이상의 레스베라트롤 활성제는 적합한 용매 시스템의 존재하에 활성제가 입자의 내부 공간에 진입 및/또는 입자의 표면에 이온 결합 및/또는 비-공유 결합 및/또는 입자와 느슨하게 연결되는 조건에서 결합된다. 상기 방법의 단계를 설명하기 전에, 방법의 특정 실시 양태에서 사용될 입자, 활성제 및 용매 시스템보다 상세히 검토한다.
- [0023] **나노 다공성 칼슘 입자**
- [0024] 본 발명의 방법에 사용되는 입자는 나노 다공성 인산염 입자이다. "나노다공성"은 입자가 30% 또는 그 이상, 예를 들면, 40% 또는 그 이상, 또는 50% 또는 그 이상의 다공성(porosity)을 갖는다는 것을 의미하고, 여기서 다공성은 ASTM D 4284-88 "Standard Test Method for Determining Pore Volume Distribution of Catalysts by Mercury Intrusion Porosimetry"에서 기술된 바와 같은 수은 기공도 분석기 다공성 결정 프로토콜을 이용한 측정에서, 30% 내지 85%, 예를 들면, 40% 내지 70%, 또는 45% 내지 55%의 범위일 수 있다. 다공성은 또한, "공극 부피 (mℓ/g)"에 의해 기술되고, 그리고 이런 경우에, 0.1mℓ/g 내지 2.0mℓ/g의 범위일 수 있다. 일부 경우에, 입자는 그들의 내부 표면적이 ASTM D3663-03 Standard Test Method for Surface Area of Catalysts and Catalyst Carriers에서 기술된 바와 같은 BET 가스 흡착 표면적 결정 프로토콜을 이용한 측정에서, 10m²/g 내지 150m²/g, 예를 들면, 20m²/g 내지 100m²/g, 또는 30m²/g 내지 80m²/g의 범위가 되도록 다공성을 갖는다. 공극 직경은 일정한 경우에, 2 내지 100nm, 예를 들면, 5 내지 80nm, 또는 10 내지 60nm의 범위에서 변할 수 있다. 또한, 입자는 0.2g/cm³ 내지 0.5 g/cm³, 예를 들면, 0.25g/cm³ 내지 0.45g/cm³, 또는 0.3g/cm³ 내지 0.4g/cm³ 범위의 탭 밀도 (tap density)를 가질 수 있다. 탭 밀도 (tap density)는 표준 ASTMWK13023 - New Determination of Tap Density of Metallic Powders by a Constant Volume Measuring Method를 이용하여 측정될 수 있다.
- [0025] 몇몇 예에서, 입자는 형상이 균일하고 구형인 경질 입자이다. "경질"은 입자가 딱딱하고, 따라서 입자가 유연하

지 않다는 것을 의미한다. "균일"은 입자의 형상이 실질적으로 변하지 않고, 따라서 입자가 실질적으로 동일한 둥근 형상을 갖는다는 것을 의미한다. 용어 "구형"은 전통적인 의미에서, 표면이 모든 지점에서 중심으로부터 실질적으로 등거리인 둥근 조직체를 의미하는데 이용된다. 중점 직경이 $20\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $10\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $5\mu\text{m}$ 또는 그 이하인 인산칼슘 입자가 바람직하고, 여기서 일부 경우에, 중점 직경은 $4\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $3\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $2\mu\text{m}$ 또는 그 이하이다. 소정의 인산칼슘 미립자 조성물에서, 모든 입자의 중앙점 직경은 $20\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $10\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $5\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 일부 경우에, 중앙점 직경은 $4\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $3\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $2\mu\text{m}$ 또는 그 이하이다. 소정의 인산칼슘 미립자 조성물에서, 전체 입자의 평균 직경은 $20\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $10\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $5\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 일부 경우에, 평균 직경은 $4\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 예를 들면, $3\mu\text{m}$ 또는 그 이하, 또는 $2\mu\text{m}$ 또는 그 이하이다. 상기 범위와 관련하여 경우에 따라 입자는 $0.1\mu\text{m}$ 또는 그 이상, 예를 들어 $0.5\mu\text{m}$ 이상, 예를 들어 $1.0\mu\text{m}$ 이상의 직경을 갖는다.

[0026] 입자는 일부 경우에, 화학적으로 순수하다. "화학적으로 순수한"은 입자가 실질적으로 한 가지 유형의 화합물, 예를 들어 인산칼슘 광물과 같은 칼슘 화합물로 만들어진다는 것을 의미한다. 다공성 입자는 칼슘을 포함하는 양이온과 적당한 음이온(예를 들면, 탄산염, 인산염)을 포함하는 분자로 만들어진 칼슘 함유 입자와 같은 칼슘 함유 입자이다. 몇 예에서, 입자는 탄산칼슘 입자이고, 미국 특허 등록 제 5,292,495 호 및 제 7,754,176 호에 게시된 탄산칼슘 입자를 예로 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 몇 예에서, 인산칼슘 입자는 인산칼슘으로 만들어지고 분자식 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 로 기술된다.

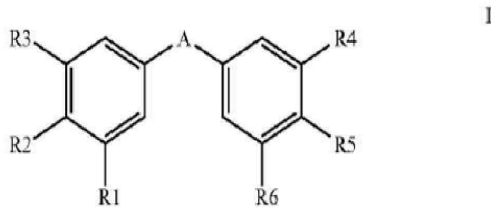
[0027] 몇몇 예에서, 입자는 세라믹 입자이다. 세라믹은 입자가 이들 입자를 높은 온도 조건에 종속시키는 단계를 포함하는 방법을 이용하여 생산된다는 것을 의미하고, 여기서 이들 조건은 하기에 예시된다. 높은 온도는 200 내지 1000°C , 예를 들면, 300 내지 900°C , 또는 300 내지 800°C 의 범위일 수 있다. 일부 구체 예에서, 입자는 유럽 특허 EP1840661에서 기술된 바와 같이, 400°C 내지 900°C 의 온도에서 소결된 입자로, SHIMADZU MCT-W500 마이크로-압축 검사 기계 입자 강도 결정 프로토콜을 이용한 측정에서, 20 내지 200MPa , 예를 들면, 50 내지 150MPa , 또는 75 내지 90MPa 범위의 압축 파열 강도(compression rupture strength)를 갖는다. 몇몇 예에서, 입자는 생분해성이고, 이는 이들 입자가 생리 조건하에 시간의 흐름에서 일정한 방식으로 분해, 예를 들면, 용해된다는 것을 의미한다. 이들 구체예의 입자가 생리 조건하에 생분해성이기 때문에, 이들 입자는 적어도 5.8 또는 그 이하, 예를 들면, 5.5 또는 그 이하, 또는 5.3 또는 그 이하,의 pH 조건하에서 검출가능한 속도로 용해되기 시작한다. 따라서 입자는 pH 5 또는 예컨대 5 이하, 예를 들면, 4.9 이하의 pH 조건하에서 검출 가능한 속도로 분해하기 시작한다.

[0028] 방법의 실시 예에 사용되는 균일하고, 경질의, 구형, 나노다공성 인산칼슘 입자는 임의의 편의한 프로토콜을 이용하여 제조될 수 있다. 한 가지 프로토콜에서, 입자는 나노 인산칼슘(가령, 히드록시아파타이트) 결정(이는 2nm 내지 100nm 크기 범위를 가질 수 있다)을 포함하는 슬러리를 분무 건조시켜 균일하고 둥근 나노다공성 인산칼슘 입자를 생산함으로써 제조된다. 생성되는 입자는 이후, 기계적으로 및 화학적으로 안정하고 단단한 구형을 제공하기에 충분한 시간 소결된다. 이러한 단계에서, 소결 온도는, 1 시간 내지 10 시간, 예를 들면, 2 시간 내지 8 시간, 또는 3 시간 내지 6 시간 동안, 200°C 내지 1000°C , 예를 들면, 300°C 내지 900°C , 또는 300°C 내지 800°C 의 범위일 수 있다.

[0029] 어떤 경우에는, 나노 다공성 칼슘 입자는 전처리 될 수 있다. 전처리 된 입자는 다수의 다른 프로토콜을 통해 제조될 수 있다. 몇몇 예에서, 이러한 입자는 pH 조절제, 예를 들면, 산으로 중화될 수 있다. pH는 최적 범위로 조절될 수 있고, 필요한 경우 활성제에 특정될 수 있다. pH 조절제의 예로는 염산, 글리콜 산, 인산, 락트산 및 시트르산 등의 약산 또는 강산을 포함한다. 몇몇 예에서, 입자는 예컨대, 인산나트륨과 같은 인산염으로 전처리되거나, 예를 들어 염화칼슘과 같은 칼슘염으로 전처리 될 수 있다. 일부 예에서, 완충 시스템의 혼합물, 예를 들어 시트르산 나트륨 및 시트르산 또는 염화칼슘과 락트산이 사용된다. 필요한 경우, 이 프로토콜동안 생성된 모든 염은 예를 들어, 여과나 디켄팅을 통해, 제거할 수 있다. 인산칼슘 나노 다공성 입자에 대한 전처리 프로토콜에 관한 추가 정보는 미국 가출원 번호 61/327,633에 게시되어 있다.

[0030] **레스베라트롤 활성제**

[0031] 용어 "레스베라트롤 활성제"는 레스베라트롤 활성이 있는 제제를 의미한다. 레스베라트롤 활성제라는 것은, 레스베라트롤($3,4',5'$ -트리히드록시stilben; $3,4',5'$ -stilbenetriol; $3,5,4'$ -트리히드록시stilben) 또는 그의 유도체, 대사산물, 또는 유사체를 의미한다: 본원에 사용된 용어 "레스베라트롤, 이의 유도체, 대사 산물 또는 유사체"는 화학식 I에 포함되는 화합물을 포함한다:



[0032]

[0033]

A는 탄소-탄소 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 후자는, 트랜스 또는 시스일 수 있고, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 에테르화된 히드록시 또는 에스테르화 히드록시 그룹이다. A가 이중 결합인 화합물 I이 바람직하다. 기호 A로 표시된 탄소-탄소 이중 결합은 시스 또는 트랜스일 수 있지만, 화학식 (I)은 시스/트랜스 혼합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. A가 트랜스 탄소-탄소 결합인 화학식 I의 화합물이 몇 경우에 사용된다.

[0034]

에테르화 또는 에스테르화 히드록시 그룹은 1-26 탄소원자를 갖는 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹, 또는 1-26 탄소원자를 갖는 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 지방족, 방향성 지방족(araliphatic) 또는 방향족 카르복실산으로부터 유도될 수 있다. 에테르화 히드록시 그룹은 또한 글리코시드 그룹일 수 있고, 에스테르화 히드록시 그룹은 또한 글루쿠로니드 또는 설페이트 그룹일 수 있다. 화학식 I의 화합물의 예로는 I는 A가 -CH=CH-인 레스베라트롤 (R1, R3 및 R5=수소, R2, R4 및 R6=히드록시); 피세아타놀(R3 및 R5=수소, R1, R2, R4 및 R6=히드록시), 및 라파노티게닌(R5=수소, R1, R3, R4 및 R6=히드록시, R2=메톡시)가 있다. A가 -CH2-CH2-인 화학식 I의 화합물의 예는 디히드로레스베라트롤(R1, R3 및 R5=수소, R2, R4 및 R6=히드록시), 디히드로피세아타놀(R3 및 R5=수소, R1, R2, R4 및 R6=히드록시) 및 트리스틴(R3 및 R5=수소, R2, R4 및 R6=히드록시, R1=메톡시)가 있다. 이들 화합물은 잘 알려져 있고 상업적으로 입수하거나 당해 분야에 널리 공지된 방법에 따라 얻을 수 있다.

[0035]

본 발명의 목적을 위해 사용되는, 레스베라트롤, 유도체, 대사 산물 또는 유사체는 합성 또는 천연일 수 있다. 합성의 레스베라트롤, 특히 (트랜스)-레스베라트롤은 일 실시 예에서, 본 발명의 목적을 위해 사용된다. 본 발명의 또 다른 실시 예에서, 천연 기원의 레스베라트롤은 천연 레스베라트롤 소스로부터 분리되거나, 또는 예컨대 포도씨 추출물 또는 왕호장근 추출물과 같이 천연 공급원으로부터 레스베라트롤 함유 추출물로서 사용된다. 또한, 레스베라트롤은 본 발명에서 단일 활성 성분으로서 사용되거나 또는 종종 영양 보충 제형에서와 같이 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여, 사용될 수 있다. 이와 같은 다른 성분은 하기 성분을 포함하지만, 여기에 한정되는 것은 아니고: 미네랄 염; 비타민(예: 비타민 C 및 E); 예를 들어 β 카로틴, 리코펜, 루테인 또는 제아잔틴 등의 카로티노이드; 에피갈로카테킨(EGCG) 등의 녹차 카테킨; 히드록시티로솔과 올레우로페인 같은 올리브 페놀; 코엔자임 Q10; 모든 종류의 케니스타인 및 PUFAs; 특히 그들의 에스테르의 형태; 천연, 추출물 또는 농축물의 형태 또는 합성으로 생성하고 순수한 형태이다.

[0036]

레스베라트롤 유도체는 미국 특허출원 번호 20090035243, 20090035242, 20090035240 및 20090035236에 게시된 것을 더 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 이들의 게시는 본원에 참고로 인용된다.

[0037]

용매 시스템

[0038]

용매 시스템은 단일 용매 또는 2종 이상의 다른 용매로 구성될 수 있고, 용매 시스템을 구성하는 특정 용매 또는 용매들은 입자와 복합될 활성제의 특성에 기초하여 선택될 수 있다. 일부 예에서, 용매 시스템은 수성이고, 100% 물일 수도 있으며, 필요에 따라 유기 또는 무기의, 극성 및 비-극성 용매를 포함하는 하나 이상의 추가 용매와 함께 사용될 수도 있다. 다른 예에서, 용매 시스템은 비-극성일 수 있다.

[0039]

건조 입자 활성제의 제작

[0040]

본 발명의 실시 예에 따른 건조 입자 활성제의 제조에서, 상기 요약된 바와 같이, 활성제(들), 나노 다공성 인산칼슘 입자 및 용매 시스템을 결합하여 인산칼슘 입자/ 활성제 혼합물을 생성한다. 다양한 구성 성분들은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 결합 될 수 있다. 일부 예에서, 활성제(들)를 먼저 용매 시스템에 용해하고 얻어진 활성제 용액을 인산칼슘 입자와 결합한다. 또 다른 예에서, 인산칼슘 입자를 용매 시스템과 먼저 결합한 다음, 활성화제를 첨가하여 인산칼슘 입자/활성제 혼합물을 생성한다.

- [0041] 활성제(들)과 용매 시스템은 원하는 혼합 용액을 제조하기에 충분한 임의의 프로토콜을 사용하여 결합 될 수 있다. 일부 경우에서, 활성제(들)과 용매 시스템은 저어서 결합시킨. 짓기는 임의의 편리한 프로토콜, 예를 들면, 교반 막대, 교반 블레이드, 프로펠러 등을 사용하여 제공될 수 있다. 활성제가 용매 시스템과 결합하고 용해되는 온도는 다양할 수 있고, 실온 이하, 실온 또는 실온 이상일 수 있다. 활성제 및 용매의 조합이 수행되는 특정 온도는 용매 시스템의 특성, 예를 들면, 융점, 비점 등, 만이 아니라 선택된 활성제의 특성에 기초할 수 있다 (예를 들면 온도는 활성제를 비활성화하지 않도록 선택된다). 어떤 경우에는 온도 범위는 단지 0℃ 내지 200℃ 범위이다. 일부 예에서, 온도는 4 내지 25℃, 예를 들어, 5 내지 10℃ 범위이다. 일부 예에서, 온도는 실온 이상, 예를 들어 35 내지 60℃, 예를 들어 40 내지 45℃, 50 내지 55℃, 또는 그 이상이다. 일부 예에서, 온도는 65 내지 150℃, 예를 들어 70 내지 85℃, 90 내지 105℃, 120 내지 135℃ 또는 그 이상이다. 일부 예에서, 온도는 5 내지 80℃, 예를 들면 5 내지 75℃, 예를 들어 10 내지 65℃, 예를 들어 20 내지 60℃이다.
- [0042] 용매 시스템에 용해되는 활성제의 양은 용매 시스템에 활성제의 용해도 및/또는 사용되는 인산칼슘 입자의 양에 기초하여 선택될 수 있다. 어떤 경우에는, 인산칼슘 입자에 대한 활성제의 상대적인 양은, 0.1 중량% 이상, 예를 들어 10중량% 이상, 예컨대 20중량% 이상, 예컨대 30중량% 이상, 예컨대 40중량% 이상, 예컨대 60중량% 이상, 예컨대 70중량% 이상, 예컨대 80중량% 이상, 예컨대 90중량% 이상이고, 100중량% 이상을 포함하고, 1000 중량% 이상을 포함한다. 일부 예에서, 인산칼슘 입자에 대한 활성제(들)의 중량비의 범위는 0.01:10, 0.1:1, 1:1 및 1: 0.1부터이다. 일부 예에서, 인산칼슘 입자에 대한 칼슘 입자 활성제(들)의 중량비는 0.5:1.0 내지 5:1이고, 특히 몇 경우에는 그 비율은 1:1이다.
- [0043] 예를 들면 전술한 바와 같이, 활성제 용액의 제조에 있어서 적합한 양의 인산칼슘 입자(위에서 언급한 바와 같이, 예를 들면, 전처리 되거나 전처리 되지 않을 수 있다)는 용액과 조합된다. 일부 예에서, 활성제 용액과 조합되는 인산칼슘 입자는 건조된 것이다. 일부 예에서는, 방법은 용매 시스템으로 나노 다공성 인산칼슘 입자를 초기에 습윤시키는 단계를 포함하며, 용매 시스템은, 예를 들어 상기한 바와 같이 활성제 용액을 제조하는 데 사용된 용매 시스템과 동일하거나 상이하다.
- [0044] 용매 시스템에 입자와 활성제(들)를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위해 예를 들면 전술한 바와 같이, 입자 (전술한 바와 같이, 건조 또는 습윤된)는, 용매 시스템에서 활성제의 용액과 조합될 수 있다. 여기서 조성물은 활성제 혼합물로 지칭될 수 있다. 용매 시스템에 활성제 및 입자를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위해, 활성제 용액 및 입자(전술한 바와 같이, 건조 또는 습윤된)를, 임의의 편리한 프로토콜, 예를 들어 교반(상술한 바와 같이), 을 사용하여 혼합할 수 있다. 상기 혼합 단계는 원하는 혼합물을 제조하기에 충분한 시간 지속하고, 일부 경우 1분 내지 600분, 예를 들어 5분 내지 300분 범위이다. 어떤 경우에는, 나노 다공성 인산칼슘 입자 및 활성제(들) 용액을 부압(負壓) 하에서 조합한다. 부압 하에서 결합하는 경우, 필요 압력은 다양할 수 있으며, 일부 예에서, 0.001토르에서 1토르, 예를 들어 0.1토르 내지 0.01토르, 및 0.5토르 내지 0.05토르를 포함한다.
- [0045] 혼합물의 제조에 이어, 활성제 혼합물로부터 용매 시스템을 건조 제거하여 원하는 건조 미립자를 생성한다. 건조는 편리한 프로토콜을 사용하여 달성할 수 있으며, 특정 프로토콜, 예를 들어 용매를 증발시키기에 충분한 상승 된 온도에서 유지하는 건조 방법을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 건조방법은, 열전도에 의한 건조, 예컨대, 분무 건조, 통기 건조, 유동층 건조 및 과열 증기 건조 또는 열 대류에 의한 건조, 예를 들어 진공 건조, 동결 건조, 회전 드럼 건조 및 회전식 진공 건조 또는 열 방사에 의한 건조, 예를 들어 적외선 열 건조, 마이크로파 건조, 또는 다른 전자기파와 열 방사에 의한 건조 또는 초 임계 건조 등의 다른 건조가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 필요한 경우 각종 프로토콜을 조합해서 사용할 수 있다. 용매의 분리 후, 얻어진 건조물을 필요한 경우 더 가공, 예를 들어, 연마 (예를 들면, 볼 밀, 해머 밀, 제트 충격 밀, 습식 충격 밀 등을 통해), 체질(진동 시키면서 또는 진동없이, 공기 흐름 또는 제트 흐름 분류) 등, 을 거쳐 건조 미립자 활성제를 생성한다.
- [0046] 상술한 바와 같이, 본 발명의 활성 조성물은 주어진 칼슘 입자와 연관된 단일의 활성제를 갖거나, 동일한 칼슘 입자와 연관된 2종 이상의 활성제(예를 들면, 세 개 이상의 활성제, 네 개 이상, 5개 이상의 상이한 활성제)를 갖는다.
- [0047] 상기 제조 프로토콜 결과 본 발명의 건조 미립자 레스베라트를 활성제가 얻어진다. 얻어진 건조 분말 활성제는 입자의 내부 및/또는 입자, 및/또는 입자들의 표면에, 공유 결합 또는 이온결합, 및/또는 입자와 단단하게 연결 및/또는 느슨하게 연결된다. 인산칼슘 입자와 결합 또는 연결된 활성제 성분(하나 이상의 별개의 활성제로 구성된다)의 양은 특정 활성제(들)에 따라 달라질 수 있다. 생성된 활성 입자들의 입경 분포는, 몇몇 예에서,

대다수(예를 들면 60% 이상, 75% 이상, 90% 이상, 95% 이상과 같은)의 입자가 0.01 내지 100 μ m, 예를 들어 0.01 내지 20 μ m, 예를 들어 0.1 내지 10 μ m, 0.1 내지 2 μ m 범위를 포함하는 직경 분포를 갖는다.

[0048]

어떤 경우에는, 칼슘 입자에 대한 활성제의 상대적인 양이 중량을 기준으로 1중량% 이하에서부터 500중량% 이상의 범위이고, 몇 경우에는 50중량% 이상, 예를 들어 60중량% 이상, 예를 들어 70중량% 이상, 예를 들어 80중량% 이상, 예를 들어 90중량% 이상, 예를 들어 100중량% 이상, 예를 들어 150중량% 이상, 예를 들어 500중량% 이상이고, 1000중량% 이상을 포함한다. 일부 예에서, 칼슘 입자에 대한 활성제(들)의 중량비는 0.5:1.0 내지 5:1, 예를 들어 어떤 경우 비율은 1:1이다.

[0049]

채용될 생성 활성제의 특성에 따라, 프로토콜은 얻어진 활성 분말을 코팅하는 단계를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 코팅 재료(하나 이상의 코팅 재료를 포함 할 수 있음)는 다양한 제형, 예를 들어 피부에 국소적 적용을 위한 제제에서 인산칼슘 입자와 활성제의 연관성을 유지하는 것들이다. 적합한 코팅제는 생리학적으로 허용되고, 실온에서 고체이며, 피부에 적용하기에 적합한 제제를 포함한다. 코팅 성분은 단일 재료 또는 둘 이상의 재료의 조합일 수 있고, 상기 조합은 하나 이상의 바람직한 특성을 제공한다. 코팅 재료로 사용되는 물질은 왁스, 버터 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 코팅 재료 및 그 사용방법은 US2010-0086606으로 공개된 미국 특허출원 12/ 565,687에 게시되어 있고, 그 게시는 본원에 참고로 인용된다.

[0050]

단일 재료 또는 2 이상의 재료의 조합으로 코팅 성분 또는 안정화제 성분을 사용할 수 있고, 예를 들어 원하는 용융 온도 등, 하나 이상의 바람직한 특성을 제공할 수 있다. 안정제로 사용할 수 있는 물질은, 비제한적으로, 아크로코미아 아쿨레아타 종자 버터, 아몬드 버터, 알로에 버터, 살구 커널 버터, 아르간 버터, 아탈레아 마리와 종자 버터, 아보카도 버터, 바바수 야자 버터, 바쿠리 버터, 바구라 소프트 버터, 바오밥 소프트 버터, 바씨아 부티라세아 종자 버터, 바씨아 라티폴리아(Bassia Latifoli) 버터, 까막까치밥나무 종자 버터, 브라질 너트 버터, 카멜리나 버터, 동백 버터, 칸델릴라 버터, 카나우바 버터, 카르포르토체 브라질리엔시스(Carpotroche Brasiliensis) 종자 버터, 카모마일 버터, 코코아 버터, 코코넛 버터, 커피 버터, 목화 소프트 버터, 크랜베리 버터, 쿠파아쿠 버터, 포도씨 버터, 헤이즐 너트 버터, 대마씨 버터, 호스테일 버터, 일리페 버터, 야생 망고나무 난알 버터, 호호바 버터, 카리트 버터, 코콕 버터, 쿠쿠이 버터, 라벤더 버터, 레몬 버터, 라임 버터, 마카다미아 버터, 망고 버터, 마룰라 버터, 모노이 버터, 모라(Mowrah) 버터, 무카자 버터, 무루무루 버터, 올레아 버터, 올리브 버터, 오렌지 버터, 팜유, 패션 버터, 풀와라(Phulwara) 버터, 피스타치오 버터, 석류 버터, 호박 버터, 딸기 버터, 쌀 버터, 살(Sal) 버터, 사푸카인하 버터, 참깨 버터, 쉬어 버터, 콩 버터, 타마누 버터, 해바라기 종자 버터, 스윗 아몬드 버터, 탄제린 버터, 투쿠마 종자 버터, 우쿠바 버터, 밀 맥아 버터, 셀락, 밀랍, 글리코왁스, 피마자 왁스, 카르나우바 왁스, 아몬드 왁스, 왁스, 에스파르토 왁스, 글리코왁스, 호호바 왁스, 일본 왁스, 갈탄 왁스, 선형 폴리에틸렌 왁스, 미세결정 석유 왁스, 몬탄 왁스, 오우리코우리 왁스, 오조 케라이트 왁스, 파라핀 왁스, 쌀겨 왁스, 셀락 왁스, 실리콘 왁스, 합성 세레신 왁스, 세틸 알콜, 사탕 수수 왁스, 바셀린, 하드 우지, 라놀린 알코올, 라놀린, 스테아릴 알코올, 스테아론, 글리세릴 모노 스테아 레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 세틸 팔미테이트, 에틸 셀룰로오스, 아크릴 수지, DL-폴리 락트산, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 비닐 피롤리 돈, 폴리에틸렌, 폴리메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 2-히드록시메타크릴레이트, 메타크릴레이트 하이드로겔, 1,3-부틸렌 글리콜, 에틸렌 단독 중합체, 에틸렌-프로필렌 공중 합체, 에틸렌-헥센 공중합체, 에틸렌글리콜 메타크릴레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG-18, PEG-20, PEG-32, PEG-75, PEG-90, PEG-100, PEG-180이다.

[0051]

국소용 제제

[0052]

본 발명은 인간 개체의 국소 부위에 적용하기 위해 구성된 국소용 제제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 포유동물 개체, 예를 들면, 인간 개체의 각화된 피부 표면 또는 점막 표면에 작용하기 위한 것이다. 점막 표면은 점막을 포함하는 개체의 위치, 예를 들면, 입의 내부, 코의 내부 등을 의미한다. 각화된 피부 표면은 개체의 피부 위치, 다시 말하면, 동물 몸체의 외부 피복(external covering) 또는 외피(integument)의 위치를 의미한다. 본 발명의 피부 전달 제제가 국소 위치에 전달용으로 조제되기 때문에, 이들 제제는 목적으로 하는 국소 위치와 생리학적으로 양립하도록 조제된다. 따라서 목적으로 하는 표적의 각화된 피부 표면 또는 점막 표면과 접촉될 때, 몇 구현 예의 이들 전달 조성물은 국소 적용에 그들의 이용을 부적합하게 만드는 실질적인 생리학적 반응(가령, 염증 또는 자극)을 유발하지 않는다. 본 발명의 국소용 제제는 다음을 포함한다: (a) (안정되거나 또는 안정되지 않을 수 있다)활성제; 및 (b) 국소용 전달 운반체.

[0053]

상술 한 바와 같이, 국소용 조성물은 국소 전달 운반체에 존재하는 소정 양의 건조 미립자 활성제를 포함한다.

전달 조성물에 존재하고 전달 운반체와 결합하는 건조 미립자 활성제의 양은 다양하게 변할 수 있다. 일부 실시 예에서, 전달 운반체에 존재하는 건조 미립자 활성제의 양은 0.01mg/g 내지 500mg/g, 예컨대 0.01mg/g 내지 250mg/g, 예컨대 0.1mg/g 내지 200mg/g, 예컨대 1mg/g 내지 100mg/g, 이고 10 내지 50mg/g을 포함한다. 몇 예에서, 조성물에 존재하는 건조 미립자 활성제는 중량%로 약 0.001% 이상, 예를 들어 0.01%, 0.05%, 또는 1% 이상, 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 50% 이상의 범위이다. 특정 실시 양태에서, 건조 미립자 활성제가 전달 운반체에 직접 첨가된다(즉, 건조 미립자 활성제는 전달 운반체와 혼합/조합되기 전에 습윤되지 않는다). 즉, 건조 미립자 활성제 및 전달 운반체는 조합되어 국소용 조성물을 형성한다.

[0054]

전달 운반체(즉, 국소용 전달 성분)를 건조 미립자 활성제가 아닌 국소용 조성물의 해당 부분을 의미한다. 전달 운반체는 하나 이상의 경구, 국소, 이식, 안구, 귀, 직장, 질, 등의, 경로를 통해 적용하기에 적합한 조성물을 포함하며, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 구체 예에서, 운반체는 대상의 국소 영역 또는 표면, 예를 들어 각화 피부면에 적용되도록 제형화 된다. 조성물은, 예를 들어 수성 용매에서 성분의 안정한 용액 또는 현탁액으로서 제형화 될 수 있다. 필요한 경우, 성분은 담체 재료와 조합되어 용액, 현탁액, 겔, 로션, 크림, 연고, 에어로졸 스프레이, 롤-온, 발포 제품, 무스, 파우더, 스틱 등을 형성한다. 특정 실시 양태에서는, 수성 운반체, 즉 일정량의 물을 포함하는 수성 운반체이다. 수성 운반체의 예로는 하이드로 겔, 스프레이, 세럼 등이 있다.

[0055]

국소용 조성물은 기타 생리 학적으로 허용되는 부형제 또는 다른 보조 첨가제를 함유할 수 있으며, 특히 관능 특성과 관련된 것, 예를 들어 또한 방향제, 염료, 완충제, 청량제(예, 멘톨), 코팅제 등이 있다. 부형제 및 보조 첨가제는 통상적 인 양, 예를 들면, 중량을 기준으로 약 0.001 % 내지 5 %, 예컨대 0.001 -2% 범위로 존재할 수 있으며, 일부 경우에 전체 10중량%를 초과하지 않는다.

[0056]

로션(뿐만 아니라 다른 국소용 제제)은 하나 이상의 다음 구성 요소를 포함 할 수 있다: 물, 점도 조절제, 습윤제, 식물성 오일 및 수소화된 식물성 오일, 피부 연화제, 컨디셔닝 제, 유화제, 지방산의 글리세린 에스테르, 실리콘, 당의 C1-C30 모노 에스테르 및 폴리에스테르, 컨디셔닝 제, 보존제 등. 국소용 제제에 따라 추가 구성 요소를 포함할 수 있다: 연마제, 흡착제, 향균제 및 항진균제, 아스트린젠트, 항 여드름 제, 주름 방지제, 산화방지제, 향미생물제, 바인더, 생물학적 활성제, 완충제, 벌집 활성제, 킬레이트제, 화학 첨가물, 외부 진통제, 필름 형성제, 불투명화제, pH 조절제, 환원제, 착색제, 향수, 화장품 진정제, 태닝 활성 및 가속제, 피부 개선/미백제, 자외선 차단제, 계면 활성제, 피부 컨디셔닝제, 비타민 등.

[0057]

상기한 바와 같이, 반-고형 전달 조성물, 예를 들면, 겔, 크림 및 연고로 만들 수 있다. 이런 조성물은 (활성제에 추가하여) 물, 물 용해성 중합체, 보존제, 알코올, 다가 알코올, 유화제, 습윤제, 왁스, 용매, 농후제, 가소제, pH 조절제, 물-유지제 등의 혼합물일 수 있다. 게다가, 이런 조성물은 또한, 다른 생리학적으로 허용되는 부형제 또는 기타 미량 첨가제, 예를 들면, 방향제, 염료, 유화제, 완충액, 코팅제 등을 포함할 수 있다.

[0058]

또한, 고형 제제, 예를 들면, 국소 패치 제제로 만들 수 있다. 국소 패치 제제는 상당히 다양하게 만들 수 있다. 국소 패치 제제는 활성제 층, 지지 및 방출 라이너를 포함할 수 있다. 활성제 층은 생리학적으로 허용되는 부형제 또는 기타 미량 첨가제, 예를 들면, 방향제, 염료, 완충액, 코팅제 등 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다. 지지층은 인간 신체의 움직임에 적합한 유연성 물질로 만들어질 수 있고, 여기에는 예로써, 플라스틱 필름, 다양한 비-직물, 직물, 스판덱스 등이 포함된다. 다양한 비활성 피복이 이용될 수 있고, 여기에는 하기에 기술된, 고약에 이용될 수 있는 다양한 물질이 포함된다. 대안으로, 비-직물 또는 직물 피복, 특히 탄력성 피복이 이용될 수 있는데, 이는 열과 증기 운반을 가능하게 한다. 이들 피복은 통증 부위의 냉각을 가능하게 하고, 이는 겔을 기계적 제거로부터 보호하면서 더욱 큰 편안함을 제공한다. 방출 라이너는 임의의 편의한 물질로 만들어질 수 있고, 여기서 대표적인 방출 필름에는 폴리에스테르, 예를 들면, PET 또는 PP 등이 포함된다.

[0059]

전달 운반체에 존재하는 경우, 초기 건조 미립자 조성물에 칼슘 입자와 연관된 높은 중량%의 활성제가 남아 있게 된다. 일부 예에서, 칼슘 입자와 관련된 남아 있는 활성제(따라서, 전달 운반체에서 자유롭게 않다)는 중량%로, 40% 이상, 예를 들어 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상을 포함한다. 칼슘 입자와 관련된 남아 있는 활성제는 피부의 산성 환경에서의 전달을 위해 피부에 입자와 함께 이송될 수 있다.

[0060]

유용성

[0061]

본 발명의 국소용 제제는 활성제를 대상의 국소 위치에 전달하는 방법에 이용되고, 여기서 국소 위치는 피부 표면 위치 또는 점막 위치일 수 있다. 활성제를 대상의 국소 위치에 전달하는 데 있어서, 본 발명의 제제는 활성제를 적어도 대상의 피부 표면 아래인 피하 위치로 전달할 수 있다. 따라서 본 발명의 구체 예는 활성제/칼슘 입자 복합체를 대상의 심부 각질층으로 전달하는 방법을 포함하고, 여기서 이들 방법은 대상의 심부 각질층 및/

또는 진피 내로 복합체의 전달을 유발할 수 있다. "심부 각질층"은 피부 표면 아래에서 적어도 1개의 세포층, 예컨대 2개 또는 그 이상의 세포층, 예를 들면, 피부 표면 아래에서 5개 또는 그 이상의 세포층, 또는 피부 표면 아래에서 10개 또는 그 이상의 세포층인 영역을 의미한다. 일부 경우에, 활성제/칼슘 입자 복합체는 피부의 표면 아래에서 $2\mu\text{m}$ 또는 그 이상, 예를 들면, $5\mu\text{m}$ 또는 그 이상, 또는 $15\mu\text{m}$ 또는 그 이상인 각질층 영역에 전달된다.

[0062] 표적 피부 위치에 도달 시에, 균일하고, 단단하고, 둥근, 나노다공성 입자가 산성 조건, 예를 들면, pH 5.5 또는 그 이하, 예를 들면, pH 5 또는 그 이하, 예를 들면, 4.5 또는 그 이하, 또는 4.3 또는 그 이하의 조건, 예를 들면, 각질층의 생리학적 산성 조건하에 용해되면서, 활성제/칼슘 입자 복합체는 그들의 활성제 "페이로드(payload)"를 방출하고 분해되기 시작한다(가령, 피부의 pH 구배에 의해 유발된 용해에 의해). 심부 각질층 내에서 입자의 용해에 요구되는 시간은 몇 분에서부터 며칠까지 다양할 수 있고, 예를 들어, 1분 내지 24시간, 예를 들면, 10분 내지 12시간, 또는 30분 내지 3시간의 범위이고, 이러한 기간에 걸쳐 활성제는 건조 미립자 활성제로부터 방출된다. 활성제/칼슘 입자 복합체로부터 방출되는 활성제의 비율은 다양할 수 있으며, 어떤 경우에는 0.01% 이상, 예컨대 0.1% 이상, 1% 이상, 예컨대 10% 이상, 50% 이상, 75% 이상이며, 100%를 포함한다.

[0063] 이런 이유로, 본 발명의 방법은 적어도 대상의 각질층 내로 활성제의 전달을 유발한다. 추가의 표적 위치에는 추가의 표피 영역, 예를 들어 투명층(stratum lucidum), 과립층(stratum granulosum), 유극층(stratum spinosum), 기저층(stratum basale) 및 진피가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일정한 구체 예에서, 활성제는 진피 영역에 전달된다. 일정한 구체 예에서, 활성제는 진피 아래 영역, 예를 들면, 피하 조직 내로 전달된다.

[0064] 본 발명의 방법을 실시하는 데 있어서, 국소용 제제는 대상의 국소 영역에 적용되고, 그리고 앞서 기술된 바와 같이, 대상에 활성제의 원하는 전달을 유발할 만큼 충분한 시간 국소 영역에서 유지된다. 국소 영역은 일정한 구체 예에서, 각화된 피부 영역이다. 모낭(hair follicle), 한선(sweat gland) 및 피지선(sebaceous gland)을 비롯한 각화된 피부 영역은 다양한 위치, 예를 들어 손발, 팔, 다리, 몸통, 예를 들면, 흉곽, 등, 위; 머리, 예를 들면, 목, 얼굴 등이다. 일정한 구체 예에서, 영역은 머리 영역, 예를 들면, 얼굴 영역, 예를 들면, 이마, 후두 영역, 입 근처 등일 것이다. 조성물이 적용되는 국소 영역은 일정한 구체 예에서, 1mm^2 내지 $20,000\text{cm}^2$ 또는 그 이상, 예를 들면, 1 내지 50cm^2 , 또는 3 내지 10cm^2 범위의 면적에서 변할 수 있다.

[0065] 적용 후, 국소용 제제는 목적하는 치료 결과, 예를 들어 증상(들)의 경감, 건조 감소, 가 발생하기에 충분한 기간, 예를 들면, 적용 위치에 유지된다. 이 기간은 특정 실시 양태에서, 순간부터 며칠까지로 다양하고, 예를 들어 1분 내지 24시간 이상, 30분 내지 12시간이고, 1시간 내지 12시간 이상을 포함한다.

[0066] 발명의 방법을 실행하는데, 대상에는 단일 투여 또는 일정 기간에 걸쳐 둘 이상의 투여 단위로 투여할 수 있다. 예를 들어 1개월의 소정 기간에 걸쳐, 1 이상의 투여 단위, 예를 들어 등 2 이상의 투여 단위, 3 이상의 투여 단위, 4 이상의 투여 단위, 2 이상의 투여 단위로 대상에 투여될 수 있고, 투여는 주 단위, 일 단위, 하루에 몇 번도 투여될 수 있고, 그 사이에 휴지기를 가질 수 있는데, 유지기는 예를 들어, 4시간, 6시간, 12시간, 1일, 3일, 7일 등이다.

[0067] 본 발명의 방법과 조성물은 다수의 상이한 동물에서 이용될 수 있는데, 여기서 이들 동물은 전형적으로, "포유동물"이고, 여기서 상기 용어는 육식 동물(가령, 개와 고양이), 설치류(가령, 생쥐, 기니 피그, 그리고 쥐), 토끼목(가령, 토끼) 및 영장류(가령, 인간, 침팬지, 그리고 원숭이)목을 비롯한 포유동물 강 내에 있는 생물체를 기술하기 위하여 폭넓게 이용된다. 일정한 구체 예에서, 대상 또는 환자는 인간이다.

[0068] 본 발명의 국소용 제제는 레스베라트롤 활성제 전달이 필요한 용도에 사용된다. 특정 실시 양태에서, 국소용 제제는 피부 상태의 치료에 사용된다. "치료"란, 적어도 대상을 괴롭히는 상태와 연관된 증상의 경감이 얻어지는 경우를 의미하며, 경감이라는 말은 넓은 의미에서 치료되는 증상과 연관되는 파라미터, 예를 들면 증후군, 의감소가 적어도 이루어지는 것이다. 따라서, 치료는, 예를 들어 증상, 또는 적어도 그와 관련된 증후군, 이 완전히 억제, 예를 들어 발생 방지, 또는 정지, 예를 들어 종료되어 대상이 더 이상 증상, 또는 적어도 그와 관련된 증후군으로 고통받지 않는 상태를 포함한다. 특정 실시 양태에서, 대상은 질병으로 고통받는 환자에게 그 국소용 제제가 처방되는 그 질병으로 진단받은 환자일 수 있다.

[0069] 본 발명의 방법의 실시는, 피부에 개선 결과를 향상시킬 수 있고, 주름, 거칠기, 건조, 이완, 창백함, 또는 색소성 반점의 양의 눈에 띄는 감소가 있다. 피부 상태의 개선을 측정하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있고(참조, 예를 들어, Olsen et al., J. Amer. Acad. Dermatol 26:215-24, 1992), 또는 환자나 제3자, 예를 들

면, 치료하는 의사에 의한 주관적 평가를 포함할 수 있다. 객관적인 방법은 Grove et al, J. Amer. Acad. Dermatol 21:631-37(1989)에 기재된 것과 같은 피부 토포 그래피 측정을 포함할 수 있다. 피부 토포그래피 측정에서, 실리콘 고무 모의품(replica)을 피부의 작은 영역, 예를 들면, 1cm 직경의 원형 영역으로 만든다. 실리콘 모의품은 피부의 잔주름과 주름을 캡처한다. 이들 시편을 컴퓨터화된 디지털 화상 처리를 이용하여 분석하여 피부 토포그래피의 객관적인 측정을 제공한다. 디지털 화상 처리 후 생성된 피부 토포그래피 측정은 Olsen et al, J. Amer. Acad. Dermatol 37:217-26, 1997에 기재된 방법으로 값 R_a 및 R_z 를 이용하여 할 수 있다. 여기에서 R_a 는 피부 표면의 평균 중심선 아래와 위의 편차 영역을 나타내는 것이고, R_z 는 피부 표면 프로파일의 다섯 개의 동일 세그먼트 내의 최대 및 최소 높이 사이의 차이를 나타낸다. 미처리 피부에 비해 발명에 따라 처리된 피부의 R_a 및 R_z 값에서 R에서의 통계적으로 유의한 감소(예를 들어, $P < 0.05$)는 피부의 개선을 나타낸다.

[0070]

본 발명의 조성물 및 방법의 사용은 중요한 장점을 제공한다. 일부 예에서, 건조 미립자 레스베라트롤 활성제 조성물을 포함하는 국소용 제제(예를 들어, 크림과 로션)은 저장 안정성이 있고, 조성물 및/또는 활성제 특성, 예를 들면, 색, 점도, 활성제의 활성 등은 실온 및 높은 온도, 예를 들면 40℃ 이상, 50℃ 이상에서 장기간, 예를 들어, 1주 이상, 2주 이상, 1개월 이상, 6개월 이상, 1년 이상에 걸쳐 실질적으로 변경되지 않는다. 일부 경우, 건조 미립자 레스베라트롤 활성제 조성물을 포함하는 국소용 제형 (예를 들면, 크림과 로션)은 대조군에 비해 2배 이상, 예컨대 5배 이상, 10배 이상 증가된 생체 이용률을 나타낸다. 일부 예에서, 건조 미립자 레스베라트롤 활성제 조성물을 포함하는 국소용 제제(예를 들어, 크림과 로션)는 활성제의 서방을 나타내고, 활성제의 서방은 치료에 필요한 양의 6시간 이상, 예를 들어 12시간 이상, 18시간 이상, 예컨대, 24시간 이상, 예를 들어 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 7일 이상 서방되는 것을 의미한다. 일부 예에서, 건조 미립자 레스베라트롤 활성제 조성물을 포함하는 국소용 제제(예를 들어, 크림과 로션)는 레스베라트롤 및 갈색의 피부 건강 활성에 대한 상승 작용의 결과를 나타내고, 치료 결과의 크기가 이들 두 제제의 각각의 첨가제 활성에서 예상되는 것 보다 크다.

[0071]

하기 실시 예는 예시적으로 제공되며 한정되는 것은 아니다.

[0072]

실험

[0073]

I. 레스베라트롤-Hydroxysomes® 인산칼슘 입자 조성물의 제조

[0074]

50 ML의 회전 증발 플라스크에서, 레스베라트롤 분말 1g을 에탄올 20mL에 용해하고, Hydroxysomes® 인산 칼슘 입자(Laboratory Skin Care, South San Francisco) 분말 1g을 추가하였다. 플라스크 내의 혼합물을 진공 회전 증발기에 셋팅하고, 60℃, 진공에서 2시간 동안 에탄올을 제거하였다. 생성물의 저장 수명 안정성에 대해 시험하였다. 제품은, HPLC 프로토콜을 사용하여 측정하였을 때, 실온에서 24개월, 40℃에서 3개월, 50℃에서 1개월간 안정한 것으로 관찰되었다.

[0075]

또한, 본 발명의 레스베라트롤의 건조 미립자 조성물의 몇몇 가지 제형은 수성 국소용 제제로 시험하였다. 이러한 제형에서, 레스베라트롤 15% 미만, 예를 들어 10% 미만이 Hydroxysomes® 인산 칼슘 입자로부터 방출되었다. HPLC 분석을 사용하여, 실온에서 24개월, 40℃에서 3개월, 50℃에서 1개월간 안정한 것으로 관찰되었다. pH, 색, 외관이나 점도의 변화는 확인되지 않았다.

[0076]

II. 국소 전달

[0077]

상기와 같은 레스베라트롤 건조 미립자 조성물을 크림 국소용 전달 운반체와 결합하여 인간의 피부에 도포하였다. 두 개의 주요 시판 레스베라트롤 크림(대조군 1과 대조군 2)에 비해 레스베라트롤이 각질층에 안정적으로 그리고 더 높은 수준으로 전달되었다. 조사 연구는 각 제품의 동일한 양이 인간 대상의 팔뚝에 2, 8 및 24시간 적용될 때 본 발명의 레스베라트롤 건조 미립자 조성물로부터 방출된 레스베라트롤의 양이 대조군보다 훨씬 높은 농도임을 나타내었다.

[0078]

구체적으로, 두 시판 레스베라트롤 피부용 제품(미세화 레스베라트롤 및 인산화 레스베라트롤)을 인간 대상에서 상기와 같은 레스베라트롤 건조 미립자 조성물과 비교하였다. 동일한 양의 세 제제를 2, 8 및 24 시간 동안 인간 대상의 팔뚝에 적용하였다. 각 시점 후, 피부 표면을 세정하고, 각 적용 부위에서 5 테이프 스트립을 얻었다. 각 시점에서, 본 발명은 피부에서 더 높은 농도로 발견되었다. 결과를 도 1에 나타내었다.

[0079]

III. 코팅된 조성물

[0080]

미국의 new phase technologies에서 구입한 permealene 폴리에틸렌 왁스 1g을, 헥산 20mL에 용해시켰다. 현

탁액이 균일해질 때까지 상기에서 제조된 레스베라트롤-Hydroxysomes 분말 1g을 아세톤 용액 중의 유드라짓에 첨가하여 현탁액이 균일해질 때까지 혼합하였다. 현탁액을 B-290 분무 건조기, 스위스 Flawil의 BUCHI LABORTECHNIK AG를 사용하여 온도 60℃에서, 분무 건조하였다.

[0081] 코팅 재료는 이들 지방, 오일, 왁스, 수지, 유화제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 경우에, 셀 재료는 동물의 유지류 및 지방, 완전히 수소화된 식물성 또는 동물성 오일, 부분적으로 수소화된 식물성 또는 동물성 오일, 불포화된, 수소화된 또는 완전히 수소화된 지방산, 불포화된, 부분적으로 수소화된 또는 완전히 수소화된 지방산 모노 글리세리드 및 디 글리세리드, 불포화된, 부분적으로 수소화된 또는 완전히 수소화된 에스테르화 지방산의 모노 글리세리드 및 디 글리세리드, 불포화된, 부분적으로 수소화된 또는 완전히 수소화 된 유리 지방산, 기타 유화제, 동물성 왁스, 식물성 왁스, 미네랄 왁스, 합성 왁스, 천연 및 합성 수지 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0082] 동물 오일과 지방은 예를 들어, 우지, 양지, 양고기 지방, 돈지 또는 돼지 고기 지방, 정액 오일 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 수소화된 또는 부분 수소화된 식물성 오일은 예를 들어, 카놀라유, 면실유, 땅콩 유, 옥수수 유, 올리브유, 대두유, 해바라기 유, 잇꽃 유, 코코넛 유, 야자유, 아마인유, 동백유, 피마 자유 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 유리 지방산으로는 예를 들어, 스테아르산, 팔 미트산, 올레산 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 기타 유화제로는 예를 들어, 폴리글리세롤 에스테르, 지방산의 소르비탄 에스테르 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 동물 왁스로는 예를 들어, 밀랍, 라놀린, 셀 왁스 또는 중국 곤충 왁스 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 식물성 왁스로는 예를 들어, 카르나우바, 칸데틸라, 베이베리 또는 사탕 수수 왁스 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 미네랄 왁스로는 예를 들어, 파라핀, 미세결정 석유, 오조세라이트, 세리신, 또는 몬탄 등이 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0083] 비록 전술한 발명이 명료한 이해의 목적으로 예시와 실례에 의해 기술되긴 했지만, 본 발명의 교시에 비추어 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상 또는 범위를 벗어나지 않는 일정한 변형이 만들어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0084] 따라서 전술한 내용은 본 발명의 원리를 단지 예시할 뿐이다. 당업자는 비록 본 명세서에서 명백하게 기술되거나 도시되지는 않았지만, 본 발명의 원리를 구현하고 이의 기술적 사상과 범위 내에 포함되는 다양한 구현 예를 만들 수 있을 것으로 인지될 것이다. 게다가, 본 명세서에서 열거된 모든 실례 및 조건들은 기본적으로, 독자가 본 발명의 원리 및 당 분야의 증진에서 본 발명자들에 의해 기여된 개념을 이해하는데 조력하는 것으로 의도되고, 그리고 이들 특정된 실례 및 조건에 한정되지 않는 것이다. 게다가, 본 발명의 원리, 측면 및 구현 예, 그리고 이들의 특정 실시 예를 열거하는 본 명세서에서 모든 진술은 이들의 구조적 등가물 및 기능적 등가물 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 부가적으로, 이런 등가물은 현재 공지된 등가물 및 장래에 개발될 등가물, 다시 말하면, 구조에 상관없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소를 포함하는 것으로 의도된다. 이런 이유로, 본 발명의 범위는 본 명세서에서 도시되고 기술된 전형적인 구체 예에 한정되지 않는 것으로 의도된다. 오히려, 본 발명의 범위와 기술적 사상은 첨부된 특허청구범위에 의해 구현된다.

도면

도면1

