



등록특허 10-2276326



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월13일
(11) 등록번호 10-2276326
(24) 등록일자 2021년07월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/05 (2006.01) *A61K 38/06* (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01) *A61K 8/64* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 38/05 (2013.01)
A61K 38/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7025086
(22) 출원일자(국제) 2014년02월26일
심사청구일자 2019년02월21일
(85) 번역문제출일자 2015년09월11일
(65) 공개번호 10-2015-0126621
(43) 공개일자 2015년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/001119
(87) 국제공개번호 WO 2014/140890
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
61/779,601 2013년03월13일 미국(US)

(73) 특허권자
앙테이스 에스.아.
스위스 1228 빨랑-레-쥬아뜨 슈맹 데 올릭스 18

(72) 발명자
드레허, 프랭크
미국, 캘리포니아 94115, 샌 프란시스코, 2988 퍼
시픽 에버뉴 06번

(74) 대리인
워싱턴

(56) 선행기술조사문현
CN1810828 A*
US20010031732 A1*
US20040132667 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이예리

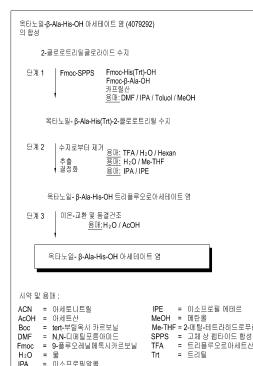
(54) 발명의 명칭 피부 회춘을 위한 펩타이드 및 이것을 사용하는 방법

(57) 요약

본 발명은 N-옥타노일 카르노신과 같은 트리펩타이드 카르노신의 지질아미노산 유도체를 함유하는 1개 이상의 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하기 위한 조성물을 제공한다. 선택된 트리펩타이드 및/또는 테트라펩타이드와 조합된 N-옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물 뿐만 아니라 이 조성물을 함유하는 약학적 및/또는 미용 조성물

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



도 또한 제공한다. 본 발명은 또한, 피부 또는 점막의 징후, 질환, 장애 또는 질병을 치료, 완화 및/또는 개선하기 위해 본 발명의 조성물을 사용하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 징후, 질환, 장애 또는 질병은 세포외 기질 성분의 변화와 관련되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/07 (2013.01)

A61K 8/64 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A61Q 19/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

N-옥타노일 카르노신, 트리펩타이드 GHK의 지질아미노산 유도체인 N-팔미토일-GHK 및 테트라-펩타이드 GEKG(SEQ ID NO:1)를 포함하고,

콜라겐 I의 형성보다 콜라겐 III의 형성을 더 높은 정도로 활성화시키는 것을 특징으로 하는,

피부 노화, 피부 상처, 피부 위축증, 접막 위축증, 외음부질 위축증, 아토피 피부염, 습진, 흉터, 켈로이드, 위축성 백색반, 외음부 경화성 태선, 표피 박리증, 엘로스-단로스 중후군 또는 마르판 중후군을 예방, 경감 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 국소 투여 또는 피하 투여에 적당한 1개 이상의 담체들 또는 부형제들을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 조성물은 콜라겐 I, 콜라겐 V, 콜라겐 VI, 콜라겐 VII, 콜라겐 XVI, 엘라스틴, 라미닌, 히알루론산, 피브릴린, 헤파란 설플레이트 프로테오글리칸 2 및 이들의 조합들로 구성된 그룹에서 선택되는 1개 이상의 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 조성물은 콜라겐 I, 콜라겐 VII, 엘라스틴, 히알루론산 및 이들의 조합들로 구성된 그룹에서 선택되는 피부 노화와 우선적으로 관련된 1개 이상의 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는 약학 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 조성물은 1개 이상의 부가적인 유효성분들을 추가로 포함하며, 유효성분들의 조합은 히알루론산의 형성을 활성화하는 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 1개 이상의 부가적인 유효성분들은 트리펩타이드, 테트라펩타이드 및 이들의 조합들로 구성된 그룹에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물이 N-옥타노일 카르노신, N-팔미토일-GHK 및 GEKG를 4:1:5의 중량비로 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물이 0.0001중량% 내지 10중량%의 N-옥타노일 카르노신을 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 1개 이상의 약학적으로 허용가능한 담체들을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

N-옥타노일 카르노신, 트리펩타이드 GHK의 지질아미노산 유도체인 N-팔미토일-GHK, 테트라-펩타이드 GEKG(SEQ ID NO:1) 및 1개 이상의 미용학적으로 허용가능한 담체들을 포함하고,

콜라겐 I의 형성보다 콜라겐 III의 형성을 더 높은 정도로 활성화시키는 것을 특징으로 하는 미용 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

1개 이상의 용기에, 제10항의 약학 조성물 및 사용설명서를 포함하는 것을 특징으로 하는,

피부 노화, 피부 상처, 피부 위축증, 점막 위축증, 외음부질 위축증, 아토피 피부염, 습진, 흉터, 켈로이드, 위축성 백색반, 외음부 경화성 태선, 표피 박리증, 엘로스-단로스 증후군 또는 마르판 증후군을 예방, 경감 또는 치료하기 위한 키트.

청구항 15

1개 이상의 용기에, 제12항의 미용 조성물 및 사용설명서를 포함하는 키트.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013년 3월 13일자로 출원된 미국특허출원 제61/779,601호에 대하여 우선권을 청구하며, 이것의 전문은 여기에 참고문헌으로 통합된다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 사람 피부의 피부 회춘, 건강한 피부의 유지, 손상된 피부의 복원, 상처 치료, 사람 조직의 위축증 치료, 및/또는 세포의 기질성분 변화와 관련된 피부 및 점막의 질환, 장애 및 질병의 치료의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 예를 들면, 사람의 콜라겐, 엘라스틴 및 히알루론산을 포함하는 세포의 기질성분을 활성화함으로써, 노화된 피부의 외관을 개선시키기 위한 조성물 및 상기 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 사람 피부는 전신에 이르는 복합적 기관이다. 신체의 다른 부위에는 다른 타입의 피부가 존재한다. 예를 들면, 얼굴 피부는 두피와 다르며, 심지어 손바닥 피부는 손등 피부와 다르다. 피부 타입이 개인의 신체에 따라 다양할 수 있지만, 피부는 일반적으로 2개의 주요 조직층으로 이루어져 있다. 최외층인 표피는 여러개의 층들로 조성된다. 코리움(corium) 또는 큐티스 베라(cutis vera)라고도 불리우는 진피는 위에 유두층으로, 및 아래에 망상층으로 조성된다.

[0005] 사람 표피는 원래 케라티노사이트로 조성되어 있지만, 멜라노사이트 및 랑게르ハン스 세포를 포함하는 다른 종류

의 세포들도 함유한다. 상기 각 세포 종류들은 그들의 특정 기능을 통해 피부에서 필수적인 역할을 담당한다.

[0006] 진피는 표피를 위한 고형 지지를 제공한다. 그것은 또한 그의 급여층(feeder layer)이다. 진피는 주로 섬유아세포로 구성되어 있지만, 백혈구, 비만세포 또는 조직 대식세포도 또한 존재한다. 진피는 혈관과 신경섬유를 추가로 함유한다. 비세포 부분(즉, 세포들 사이의 영역들)은 세포외 기질이라고 한다. 피부의 다른 세포외 기질성분들은 글리코사미노글리칸(예를 들면, 히알루론산, 콘드로이틴 살레이트, 더마坦 살레이트, 케라坦 살레이트, 헤파란 살레이트 등), 프로테오글리칸(예를 들면, 피브로모듈린, 데코린, 바이글리칸, 펄레칸, 헤파란 살레이트 프로테오글리칸 2, 아그린, 베시칸, 아그레칸, 루미칸, 콜라겐 타입 IX, 콜라겐 타입 XII, 콜라겐 타입 XIV, 테스티칸 1, 테스티칸 2 등) 및 다양한 글리코단백질(예를 들면, 피브릴린 1, 트롬보스폰딘-1 및 트롬보스폰딘-2, 테나신-C 및 테나신-X, 오스테오판틴, 피브로넥틴, 라미닌-5 및 라미닌-6, 비트로넥틴 등)을 포함한다. 상기 세포외 성분들은 진피 섬유아세포에 의해 합성되며, 이것은 진피 섬유아세포가 진피의 구조적 조립체에서 주요 구성요소가 되도록 한다.

[0007] 세포외 기질은 형태학적으로 다양한 건축학적 독립체의 매우 불균질한 아말감이다. 그것은 각 조직들에 구조적인 완전성을 조직 및 부여하고, 게다가 세포표면 수용체 및 가용성 성장요소들과 상호작용하여 세포행동을 조절한다. 따라서, 세포외 기질의 성분에서 기능장애 및 변화는 조직 완전성 및 세포 성능 모두를 방해할 수 있다. 사람 피부 및 점막의 세포외 기질의 성분에 있어서 기능장애 및 변화는 피부 노화, 피부 위축, 손상 피부, 상처 피부, 외음부 및 질의 위축(음문질 위축), 또는 세포외 기질성분의 변화와 관련된 피부 및 점막의 다른 질환, 장애, 및 질병들을 일으킬 수 있다.

[0008] 그러므로, 노화된 피부, 손상된 피부, 상처 피부, 위축성 피부, 외음부 및 질의 위축에서, 또는 세포외 기질성분들의 변화와 관련된, 사람의 피부 및 점막의 기타 다른 질환, 장애 및 질병에서 변경된 것들을 포함하는, 상당히 많은 수의 세포외 기질성분들의 수준을 유지 또는 심지어 증가시키는 개선된 활성을 갖는 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 요약

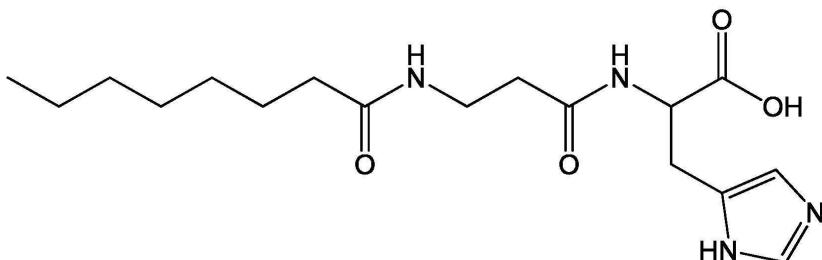
[0010] 본 발명은 화장품 및 의약품 용도를 위한, 대체가능한 웨타이드 화합물(즉, 카르노신 웨타이드 화합물 및 웨타이드 유도체 및 유사체) 또는 그의 적당한 웨타이드 조합물(즉, 웨타이드, 웨타이드 유도체 및 유사체의 조합)을 제공한다.

[0011] 특히, 본 명세서에는 1개 이상의 세포외 기질성분들(예를 들면, 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 콜라겐 VI, 콜라겐 VII, 콜라겐 XVI, 엘라스틴, 라미닌, 히알루론산, 피브릴린, 헤파란 살레이트 프로테오글리칸 2 및/또는 이들의 조합(들))의 형성을 활성화시키기 위한 조성물이 제공된다.

[0012] 예를 들면, 상기 조성물은 아미노-말단이 아실화된 다이웨타이드 카르노신의 지질아미노산 유도체를 함유한다. 이 지질아미노산 유도체는 옥타노일 카르노신(N-옥타노일 카르노신과 서로 바꿔 언급되기도 함)을 포함할 수 있지만, 여기에 한정되지는 않는다.

[0013] 옥타노일 카르노신의 화학식 구조는 하기에 설명된다:

화학식 I]

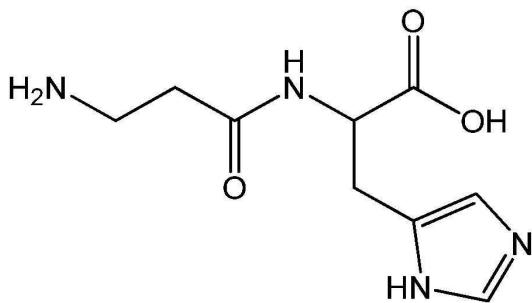


[0016] (화학식 I) 옥타노일 카르노신(N-옥타노일-베타-알라닐-히스티딘)

[0017] 옥타노일 카르노신은 카르노신과 구조 및 생물학적 특성들에 있어서 상이하다. 카르노신의 화학식 구조는 하기에 설명된다:

[0018]

[화학식 Ⅱ]



[0019]

[0020]

(화학식 II) 카르노신(베타-알라닐-히스티딘)

[0021]

옥타노일 카르노신은 카르노신의 지질아미노산 유도체이다. 옥타노일 카르노신은 자연발생하지 않는다. 더 정확히 말하면, 옥타노일 카르노신은 다이펩타이드 카르노신의 아미노-말단(-NH₂)이 아실화제에 의해 변형되어, 옥타노일기를 형성한, 화학적으로 변형된 카르노신이다. 이러한 아미노-말단의 변형은 매우 다른 물리화학적 성질들(예를 들면, 분자량, 확산성, 수용성, 친유성, 옥탄올-물 분배계수, H-결합 형성 등), 화학적 성질들(예를 들면, 화학반응물질에 대한 화학반응성, 화학적 안정성, 자발적 가수분해, 카르노시나제에 의한 변형 등), 대사 안정성(즉, 단백질분해 및/또는 효소 분해) 및 생물학적 성질들(예를 들면, 콜라겐 I 및 III를 포함(여기엔 한정되지 않음)하는 세포외 기질성분들의 활성화; 다른 효소 동력학, 세포표면 또는 핵 수용체에 대한 다른 친화도 및/또는 세포막 또는 다른 생리학적 배리어를 통한 증가된 확산성과 관련여부와 상관없음)을 제공한다.

[0022]

예를 들면, 카르노신보다 더 친유성이 되는 것(즉, 더 높은 옥탄올-물 분배계수)은 옥타노일 카르노신에 포유동물 피부를 통한 더 높은 투과성 및 따라서 카르노신보다 높은 효능을 제공한다. 예를 들면, 카르노신보다 분해에 대하여 더욱 내성인 것(즉, 높은 대사 안정성)은 옥타노일 카르노신에 카르노신보다 더 길고 더 지연된 효능을 제공한다. 예를 들면, 카르노신의 지질아미노산 유도체가 되는 것은 옥타노일 카르노신에 카르노신과 비교하여, 콜라겐 I 및 III를 포함(여기엔 한정되지 않음)하는 세포외 기질성분들의 형성을 다르게 및 보다 효과적으로 활성화하는 새로운 및 예상밖의 생물학적 성질들을 제공한다.

[0023]

본 발명의 조성물은 국소 투여 및/또는 피하 투여에 적당한 1개 이상의 담체, 부형제 및/또는 부가성분들을 추가로 포함할 수 있다.

[0024]

본 발명의 조성물은 피부 및/또는 점막의 일반적인 상태를 개선시킬 수 있으며, 피부를 회춘시킬 수 있고, 손상된 피부 또는 점막을 치료할 수 있으며, 외음부질 위축을 포함하는 위축성 조직을 개선시킬 수 있고, 및/또는 사람의 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 피부 및 점막의 기타 질환, 장애 및 질병을 치료할 수 있다.

[0025]

더욱 구체적으로는, 본 발명은 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 콜라겐 VI, 콜라겐 VII, 콜라겐 XVI, 엘라스틴, 라미닌, 히알루로난 신타아제 2, 피브릴린 1, 헤파린 셀酹이트 프로테오글리칸 및/또는 히알루론산(또는 이들의 조합들)의 형성을 활성화하기 위해 사용되는데 충분히 효과적인 웨პ타이드 조성물들, 또는 이들의 적당한 조합들을 제공한다. 상기 조성물은 사람의 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 피부 및 점막의 질환, 장애 및/또는 질병을 치료하기 위해 특히 사용될 수 있다.

[0026]

보다 더욱 구체적으로는, 본 발명의 조성물은 피부 노화와 우선적으로 관련된 1개 이상의 세포외 기질성분들(예를 들면, 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴, 히알루론산 및/또는 이들의 조합(들))의 형성을 활성화시킨다. 상기 조성물은 사람의 피부 노화를 치료하기 위해 특히 사용될 수 있다.

[0027]

중요하게는, 본 발명의 조성물은 콜라겐 I의 형성보다 더 높은 정도로 콜라겐 III의 형성을 활성화시킨다. 콜라겐 III 및/또는 콜라겐 I 형성의 정도를 측정하는 것은 당 분야에서 통상의 기술수준내에서 쉽게 할 수 있다. 이러한 조성물들은 콜라겐 III의 형성을 활성화하기 때문에, 이들은 상처피부 또는 손상된 피부를 치료하는데 특히 사용될 수 있다.

[0028]

본 발명의 특정 조성물들은 1개 이상의 부가 유효성분들을 추가로 함유할 수 있는데, 모든 유효성분들의 조합은 히알루론산의 형성을 활성화시킨다. 비-제한적인 실시예에 의하면, 1개 이상의 부가적인 유효성분들은 트리펩타이드, 테트라펩타이드 및/또는 이들의 조합들일 수 있다. 구체적으로는, 조성물은 옥타노일 카르노신을 트리펩타이드 GHK(N-팔미토일-GHK) 및 테트라-펩타이드 GEKG(SEQ ID NO:1)의 지질아미노산 유도체와 조합하여 포함할

수 있다. 이들 조성물들(또는 이들의 적당한 조합들)은 히알루론산의 형성을 활성화하기 때문에, 이들은 상처 피부 또는 손상된 피부, 위축성 피부 및 점막, 및 외음부질 위축증을 치료하는데 특히 사용될 수 있다.

[0029] 당 분야에서 인정받지 못하게, 및 예상밖으로, 다이펩타이드 카르노신의 지질아미노산 유도체인 N-옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물이 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 콜라겐 VI, 콜라겐 VII, 콜라겐 XVI, 엘라스틴, 라미닌, 히알루론산, 피브릴린 및/또는 헤파린 살페이트 프로테오글리칸 2와 같은 세포외 기질성분들의 형성을 활성화한다는 사실이 발견되었다. 실제로, 옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물은 피부 노화와 우선적으로 관련된 세포외 기질성분들, 즉 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 VII, 엘라스틴 및/또는 히알루론산의 형성을 활성화 한다.

[0030] 그리고, 당 분야에서 인정받지 못하게, 및 가장 예상밖으로, 옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물은 콜라겐 I 보다 약간 더 콜라겐 III의 형성을 활성화한다. 게다가, 선택된 부가적인 트리펩타이드 및 테트라펩타이드와 조합된 옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물은 상조적인 방법으로 히알루론산의 형성을 활성화한다.

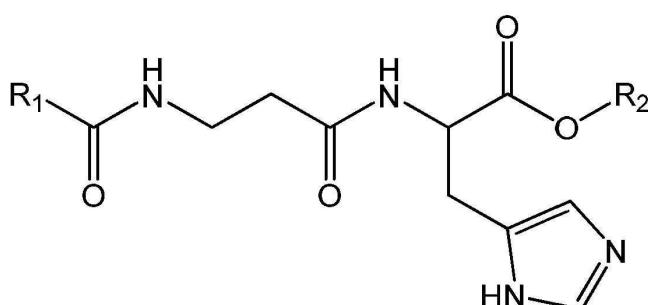
[0031] 본 명세서에 설명된 조성물은 피부노화된 피부, 손상된 피부, 화장품 및/또는 피부과적 시술, 위축성 피부, 상처 피부, 음문, 질, 위축성 음문, 위축성 질 및/또는, 1개 이상의 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 피부 및 점막상에 사람에게 국소투여하기에 적당할 수 있다. 게다가, 어떤 경우, 상기 조성물은 사람에게 피하투여하기에 적당할 수 있다.

[0032] 옥타노일 카르노신, 선택된 트리펩타이드, 및 선택된 테트라펩타이드의 조합을 함유하는 본 발명에 따른 조성물은 1개 또는 2개의 유효성분들 단독보다 더 높은 정도로 피부 또는 점막에서 세포외 기질성분의 형성을 활성화 시킨다. 예를 들면, 상기 성분들의 조합은 상승적 결과를 도출한다.

[0033] 본 발명은 적어도 옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물을 제공한다. 선택적으로, 조성물은 옥타노일 및, 국소 도포 및/또는 피하 도포에 적당한 적어도 하나의 부가물질(예를 들면 허용가능한 담체 및/또는 부형제)을 함유 할 수 있다.

[0034] 본 발명은 (옥타노일 카르노신과 다른) 카르노신의 N-아실 유도체, 옥타노일 카르노신의 에스터, 카르노신의 에스터, 및/또는 이들의 조합(들)을 적어도 함유하는 조성을 추가로 제공한다. 당업자들은 본 명세서에 설명된 특정 조성물들이 옥타노일 카르노신, 카르노신의 다른 N-아실 유도체, 옥타노일 카르노신의 에스터, 카르노신의 에스터, 및/또는 이들의 조합(들)을 포함할 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 화합물들은 "옥타노일 카르노신의 유도체" 또는 "옥타노일 카르노신 유도체"로 통합되어 언급된다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적당한 옥타노일 카르노신 유도체의 구조는 하기에 표기되어 있다:

[화학식 III]



[0036]

[0037] (화학식 III) 카르노신 유도체

[0038] (상기 화학식 III에서,

[0039] R1은 직쇄형 또는 분지쇄형, 포화 또는 불포화일 수 있는 탄소-함유 측쇄이며; 및 황 원자(S), 산소 원자(O), 질소 원자(N), 인 원자(P) 및/또는 할로겐 원자(F, Cl, Br, I)를 포함하는 헤테로원자들을 함유할 수 있으며; 및

[0040] R2는 프로톤 원자(H), 또는 직쇄형 또는 분지쇄형, 포화 또는 불포화일 수 있는 탄소-함유 측쇄이며; 및 황 원자(S), 산소 원자(O), 질소 원자(N), 인 원자(P) 및/또는 할로겐 원자(F, Cl, Br, I)를 포함하는 헤테로원자들을 함유할 수 있다).

- [0041] 바람직하게는, R1 기는 $(CH_2)_n-CH_3$ (여기에서, n은 0 내지 18의 정수임)의 직쇄형, 포화 탄소-함유 측쇄이다. 바람직하게는, R2 기는 H 또는, $-(CH_2)_m-CH_3$ (여기에서, m은 0 내지 19의 정수임)의 직쇄형 포화 탄소-함유 측쇄이다.
- [0042] 예를 들면, 옥타노일 카르노신에 대하여, R1=-(CH₂)₆-CH₃ 및 R2=H이다. 옥타노일 카르노신은 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 카르노신의 가장 바람직한 유도체이다.
- [0043] 적어도 옥타노일 카르노신; 트리-펩타이드 GHK, N-팔미토일-GHK(팔미토일-GHK와 서로 바꿔 언급되기도 함)의 지질아미노산 유도체와 조합하여; 및 테트라-펩타이드 GEKG(SEQ ID NO:1)를 함유하는 조성물도 또한 제공된다. 보다 구체적으로는, 팔미토일-GHK, GEKG(SEQ ID NO:1)와 조합하여, 옥타노일 카르노신, 및 국소 도포에 적당한 적어도 하나의 추가 물질(예를 들면, 담체 및/또는 부형제)을 함유하는 조성물도 또한 제공된다.
- [0044] 본 발명은 적어도 옥타노일 카르노신, 옥타노일 카르노신과 다른 카르노신의 N-아실 유도체, 옥타노일 카르노신의 에스터, 및/또는 카르노신의 에스터; 팔미토일-GHK와 조합하여, 팔미토일-GHK와 다른 GHK의 N-아실 유도체, 및/또는 팔미토일-GHK의 에스터 유도체; 및 GEKG, GEKG의 N-아실 유도체, GEKG의 에스터 유도체, 및/또는 N-아실 GEKG 에스터를 함유하는 조성물도 또한 제공된다.
- [0045] 당업자들은 본 명세서에 설명된 조성물이 팔미토일-GHK, 팔미토일 GHK와 다른 GHK의 N-아실 유도체, 팔미토일-GHK의 에스터 유도체, 및/또는 이들의 조합(들)을 포함할 수 있음을 알 것이다. 이들 화합물은 "팔미토일-GHK의 유도체" 또는 "팔미토일-GHK 유도체"와 통용하여 (및 서로 바꿔서) 언급된다.
- [0046] 이와 마찬가지로, 당업자들은 본 명세서에 설명된 조성물이 GEKG, GEKG의 N-아실 유도체, GEKG의 에스터 유도체, N-아실 GEKG의 에스터 유도체, 및/또는 이들의 조합(들)을 포함할 수 있음을 알 것이다. 이들 화합물은 "GEKG의 유도체" 또는 "GEKG 유도체"와 통용하여 (및 서로 바꿔서) 언급된다.
- [0047] 그리고, 당업자들은 본 명세서에 설명된 조성물이 본 발명에 따른 환형 다이펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 테트라펩타이드를 포함할 수도 있음을 알 것이다. 환형 웨بت이드는 디설파이드(디설파이드-결합 고리화), 란티오닌, 디카르바, 하이드라진 또는 락탐 브릿지를 통해, 웨بت이드의 측쇄 또는 웨بت이드 서열의 단부를 결합(두미 결합, N-백본과 N-백본 결합, 단부와 N-백본 결합, 단부와 측쇄 결합, 측쇄와 N-백본 결합, 측쇄와 측쇄 결합)함으로써 얻어질 수 있다.
- [0048] 본 명세서에 설명된 조성물은 천연 아미노산 잔기가 비천연 아미노산(D-배위), N-메틸 아미노-알파-아미노산, 비-프로테오게닉(proteogenic) 구속된 아미노산, 또는 베타-아미노산에 의해 치환된 본 발명에 따른 다이펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 테트라펩타이드를 포함할 수도 있다.
- [0049] 당업자들은 본 명세서에 설명된 조성물이, 두 아미노산들 사이의 아미드 결합이 NH-아미드 알킬화에 의해 치환되거나; Drug Discovery Today 2010, 15, 40-56 또는 당 분야에 공지된 다른 참고문헌들에 추가로 설명된, 본 발명에 따른 다이펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 테트라펩타이드를 포함할 수도 있음을 알 것이다.
- [0050] 따라서, 본 발명은 국소 도포 및/또는 피하 도포에 적당한 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있는 1개 이상의 부가 물질들과 조합하여 배합된, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 선택적으로, 본 명세서에 설명된 조성물은 생물학적 활성을 갖는 1개 이상의 부가 물질들을 포함할 수도 있다.
- [0051] 한 양태에서, 본 발명은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체)을 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체) 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체)와 4:1:5의 중량비로 함유하며, 국소 도포 및/또는 피하 투여에 적당한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있는 1개 이상의 부가 물질들과 조합하여 배합된 조성물을 제공한다. 선택적으로, 상기 조성물은 생물학적 활성을 갖는 1개 이상의 부가 물질들을 포함할 수도 있다.
- [0052] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 적어도 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 4:1:5의 중량비로 함유한다. 그러나, 당업자들은 유효성분들의 다른 비율들도 사용될 수도 있고, 적당한 중량비 측정은 통상적으로 측정될 수 있음을 알 것이다.
- [0053] 게다가, 본 명세서에 설명된 조성물은 조성물내 옥타노일 카르노신의 용해도에 따라, 약 0.0001중량% 내지 10중량%의 옥타노일 카르노신을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 또한, 조성물내 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 용해도에 따라, 약 4:1:5의 중량비로 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유할 수 있다.

- [0054] 예를 들면, 본 발명에 따른 조성물은 사람의 피부, 노화된 피부, 손상된 피부, 화장품 및/또는 피부과 시술후 피부, 상처 피부, 위축성 피부, 위축성 점막, 위축성 음문, 위축성 질, 및/또는 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 피부 및 점막 상에 국소도포하기에 적당한 1개 이상의 허용가능한 담체 또는 부형제들과 함께, 약 0.004중량%의 옥타노일 카르노신; 약 0.001중량%의 팔미토일-GHK, 및 약 0.005중량%의 GEKG를 함유한다.
- [0055] 조합 조성물은 생분자의 생성을 활성화시킬 것인 반면, 옥타노일 카르노신, 트리펩타이드 팔미토일-GHK, 또는 테트라펩타이드 GEKG(또는 이들의 유도체들)를 단독으로 도포하면, 조합된 것보다는 훨씬 적은 정도로(예를 들면, 양) 생성을 활성화시키거나, 또는 전혀 활성화시키지 않았다. 선택적으로(또는 부가적으로), 조합 조성물은 개별적으로 첨가 또는 투여될 때 펩타이드로부터 얻은 것보다 더 많은 정도의 생분자 생성을 활성화시킨다. 실제로, 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 옥타노일 카르노신, 트리펩타이드, 및 테트라펩타이드(또는 이들의 유도체들)의 조합은 상승결과를 양산한다.
- [0056] 또한, 본 발명에는, 1개 이상의 약학적으로 및/또는 화장용으로 허용가능한 담체들과 함께 본 발명의 조성물을 함유하는 약학적 및/또는 화장용 조성물 및/또는 배합물이 제공된다. 상기 약학적 및/또는 화장용 조성물 및/또는 배합물에서, 조성물은 옥타노일 카르노신, 트리펩타이드 GHK(즉, N-팔미토일-GHK) 및 테트라펩타이드 GEKG(SEQ ID NO:1)의 지질아미노산 유도체의 조합을 함유할 수 있다. 비제한적인 실시예의 방법에 의해, 조성물 및/또는 배합물의 상기 성분들은 4:1:5의 중량비로 존재할 수 있다.
- [0057] 본 발명은 1개 이상의 용기에, 본 발명의 약학적 및/또는 화장용 조성물 및/또는 배합물을 함유하는 키트를 추가로 제공한다.
- [0058] 본 발명의 조성물은 노화된 피부의 외관을 피부회춘 또는 개선시키는데 특히 적당하다. 그리고, 상기 조성물은 건강한 피부를 유지하고, 손상된 피부를 복구하고, 미용 및 피부과 시술후 피부 복원을 개선하고, 흉터없는 상처치료를 포함한 상처치료를 개선하고, 외음부질 위축증을 포함한 사람 조직의 위축증을 치료하기 위해, 및 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병에 대하여 사용될 수도 있다.
- [0059] 피부 회춘을 위한 상기 조성물은 노화된 피부의 외관을 개선하고, 건강한 피부를 유지하고, 손상된 피부를 복원하고, 미용 및 피부과 시술후 피부복원을 개선하고, 흉터없는 상처치료를 포함한 상처치료를 개선하고, 외음부질 위축증을 포함한 사람 조직의 위축증을 치료하기 위해, 및 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병에 대하여 사용될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 특정 양태는 화장품, 개인위생용품, 또는 여성위생용품, 위생제품, 피부과 제품, 건강한 피부 유지, 피부 회춘, 또는 미용 및 피부과 시술후 피부를 포함(여기서 제한되지 않음)하는 손상된 피부의 복원, 상처 치료, 외음부질 위축증을 포함하는 사람 조직의 위축증, 및/또는 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병을 치료하기 위한 약제를 제조하는데 상기 조성물을 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0061] 이것은 상기 치료를 필요로 하는 사람의 피부 또는 점막에 본 발명의 조성물을 국소 도포함으로써 이루어진다. 일부 제한된 경우, 이것은 상기 치료를 필요로 하는 사람에게 본 발명의 조성물의 피하 투여함으로써 이루어질 수 있다.
- [0062] 본 발명의 특정 양태는 사람 피부의 상태 및 외관을 개선시키기 위해, 및 눈에 보이는 노화 징후들을 방지 및/또는 감소시키기 위해, 및/또는 미용 및 피부과 시술후 피부의 복원을 개선시키기 위해, 뿐만 아니라 상처 치료를 개선시키기 위해, 외음부질 위축증을 포함하는 사람 조직의 위축증을 감소시키기 위해, 및 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병을 개선시키기 위해 상기 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 목적에 가장 적합한 양 및 빈도로, 필요할 때 감염 피부 또는 감염 점막에 조성물을 국소 도포하는 단계를 일반적으로 포함한다. 피부 또는 점막 질환, 장애 또는 질병을 예방, 별명 지연, 또는 치료하는 방법도 또한 고려된다.
- [0063] 그리고, 본 발명은 약제를 제조하기 위한 의약품의 유효성분(즉, 유효 약학성분들)으로서, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 유도체) 또는 펩타이드 조합을 옥타노일 카르노신(또는 이들의 유도체)과 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0064] 펩타이드 옥타노일 카르노신(또는 이들의 유도체) 및 이들의 펩타이드 조합을 사용하는 것의 추가 잇점들은, 본 명세서에서 언급된 특정 증상을 위해 일반적으로 사용된 약물과 비교하여, 펩타이드가 덜 독성인 점, 및 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 질환, 장애 및 질병의 장기간 치료를 위해 펩타이드가 사용

될 수 있고, 부작용이 거의 없고, 국소 도포에 적당한 조성물로서 용이하게 투여될 수 있다는 점이다. 게다가, 웹타이드의 독성 또는 유해한 분해생성물이 형성되지 않는다.

[0065] 그리고, 다이펩타이드, 트리펩타이드 및 테트라펩타이드는 작으며(예를 들면, 2 내지 4개의 아미노산만 함유함), 따라서 면역원성이 될 수 있고, 알러지 반응을 유발하는 큰 웹타이드(즉, 5개 이상의 아미노산을 함유하는 웹타이드)와 대조적으로, 면역원성이 아니거나 덜 면역원성이 된다는 잇점을 가진다. 이것은 사람에게 사용하기에 특히 적당한 디-펩타이드 옥타노일 카르노신, 트리-펩타이드 팔미토일-GHK 및/또는 테트라-펩타이드 GEKG(또는 이들의 디-펩타이드, 트리-펩타이드, 및 테트라-펩타이드 유도체)를 형성한다.

[0066] 또한, 디-펩타이드, 트리-펩타이드 및 테트라-펩타이드는 5개 이상의 아미노산으로 구성된 웹타이드보다 낮은 분자량(g/mol)을 가지며, 큰 웹타이드보다 작은 분자 부피를 갖는 디-펩타이드, 트리-펩타이드, 및 테트라-펩타이드를 제공하며, 디-펩타이드, 트리-펩타이드, 및 테트라-펩타이드가 피부, 점막, 세포막, 및/또는 다른 생리적 장벽에 더욱 잘(즉, 더 빠르게, 다양으로) 흡수 및 침투할 수 있게 한다. 따라서, 디-펩타이드 옥타노일 카르노신, 트리-펩타이드 팔미토일-GHK 및/또는 테트라-펩타이드 GEKG(또는 이들의 디-펩타이드, 트리-펩타이드 및/또는 테트라-펩타이드 유도체)는 국소 도포에 특히 적당하다.

[0067] 특히, 본 발명에 따라, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 유도체) 또는 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 유도체)와의 바람직한 조합물을 반복해서 국소 도포하면, 본 명세서에 설명된 잇점들 및 품질들 뿐만 아니라, 일상적으로 측정될 수 있는 다른 잇점들 및 품질들을 제공할 수 있다. 비-제한적인 실시예에 의하면, 상기 잇점들은 사람 피부의 볼 수 있는 노화 징후들(예를 들면, 가는 선, 주름, 피하지방, 모공크기, 거칠기, 건조함, 탄력손실도, 볼륨손실도를 포함)을 개선시키고, (임신, 트라우마, 또는 다른 영향에 의해 야기되는)임신선과 같은 다른 피부결 결함을 개선시키고, 눈밑 지방("부은 눈"이라고도 함)을 감소시키고, (피부의 얇아짐, 불충분한 혈액순환 및 늘어진 조직에 의해 야기되는)(눈밑)다크 서클을 감소시킬 뿐만 아니라, 외음부질 위축증을 포함하는 위축성 피부 및 점막의 심각성을 감소시킬 수 있는 능력(일부 경우 및 특정 바람직한 조합에서)을 포함할 수 있다. 그리고, 상기 조성물 중 일부는 상처 치료 및 조직 재생에 유리한 점을 가지는 것으로 밝혀졌다.

[0068] 본 명세서에는, 세포외 기질성분의 변화와 관련된, 피부 또는 점막의 증상, 질환, 장애 또는 질병을 치료, 완화 또는 개선하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 조성물 및/또는 배합물을 치료를 필요로 하는 개체(예를 들면, 환자)에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 세포외 기질성분의 변화와 관련된 피부 또는 점막의 증상, 질환, 장애 또는 질병은 상처, 노화, 연령-관련 질환 및 질병, 사람 조직의 위축증, 외음부 조직의 장애 및 질병, 질 조직의 장애 및 질병, 및/또는 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0069] 일부 실시예에서, 상처를 치료, 완화 또는 개선시키면, 흉터없이 상처가 치료된다. 다른 실시예에서, 사람 조직의 위축증을 치료, 완화 또는 개선시키는 것은 외음부질 위축증의 치료를 포함한다. 다른 실시예에서, 세포외 기질성분의 변화와 관련된 피부 및 점막을 치료, 완화 또는 개선시키는 것은 외음부통, 경화성 태선, 외음부 편평태선, 미란성 편평태선, 외음부 습진, 외음부 만성 단순태선, 외음부 궤양, 베체트병, 외음부 표피내 종양 및/또는 이들의 조합을 포함한다.

[0070] 본 명세서에 설명된 방법들은 본 명세서에 설명된 조성물 및/또는 배합물을 환자에게 반복적으로 국소투여하는 단계를 포함할 수 있다. 비-제한적인 실시예에 의하면, 조성물 및/또는 배합물은 적어도 30일동안 하루에 적어도 1회 또는 2회 환자에게 투여될 수 있다.

[0071] 선택적으로, 본 명세서에 설명된 방법들은 본 명세서에 설명된 조성물 및/또는 배합물을 환자에게 반복적으로 피하투여하는 단계를 포함할 수 있다. 비-제한적인 실시예에 의하면, 조성물 및/또는 배합물은 적어도 30일동안 하루에 적어도 1회 또는 2회 환자에게 투여될 수 있다.

[0072] 당업자들은 본 발명의 조성물 및/또는 배합물을 투여하면, 가는 선, 주름, 모공크기, 거칠기, 건조함, 탄력손실도, 볼륨손실도, 위축성 피부, 위축성 외음부, 위축성 질, 임신선, 부은 눈, 피부의 얇아짐에 의해 야기되는(눈밑)다크 서클, 불충분한 혈액순환 및 늘어진 조직에 의해 야기되는(눈밑)다크 서클 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 하나 이상의 볼 수 있는 노화 징후들이 치료, 완화 또는 개선된다는 것을 알 것이다.

[0073] 당업자들은 본 발명의 조성물 및/또는 배합물을 투여하면, 상처 피부, 미용 및 피부과 시술후 손상된 피부, 노화와는 다른 원인(예를 들면, 정서적 스트레스, 경구 피임약의 사용, 아로마타제 억제제의 사용, 수술에 기인, 등)으로 인한 피부 및 점막의 위축증, 및 노화와 관련없는 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 및/또는 장애 및 질병이 치료, 완화 또는 개선된다는 것도 또한 알 것이다.

[0074] 또한, 본 발명의 유효량의 조성물 및/또는 배합물을 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피부 외관을 개선 또는 회춘시키는 방법이 제공된다. 비-제한적인 실시예에 의하면, 조성물 및 배합물은 화장품, 개인위생제품, 여성위생제품, 위생제품, 피부과 제품, 약학적 제제, 약제, 또는 이들의 조합의 형태로 환자에게 투여된다. 상기 조성물 및/또는 배합물은 환자의 피부 또는 점막에 국소로 및/또는 환자에 피하로 투여될 수 있다.

[0075] 본 발명은 또한, 본 명세서에 설명된 유효량의 조성물 및/또는 배합물을 필요한 환자에게 투여함으로써, 건강한 피부를 유지하거나, 피부 노화를 방지, 개선 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 예를 들면, 조성물 및/또는 배합물은 화장품, 개인위생제품, 여성위생제품, 위생제품, 피부과 제품, 약학 제제, 약제, 또는 이들의 조합의 형태로 환자에게 (즉, 피부 또는 점막에 국소로) 투여될 수 있다. 상기 방법에서, 조성물 및/또는 배합물을 투여하면, 가는 선, 주름, 확장된 모공, 거칠기, 건조함, 탄력 손실도, 볼륨 손실도, 위축성 피부, 위축성 외음부, 위축성 질, 임신선, 부은 눈, 피부의 흡수력에 의해 야기된 다크(눈밑) 서클, 불충분한 혈액순환 및 늘어진 조직에 의해 야기된 다크(눈밑) 서클로 구성된 그룹에서 선택되는 1개 이상의 노화 징후들의 발생이 방지, 완화 또는 지연된다.

[0076] 다르게 정의되지 않는한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하고 있는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 보통 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. 본 명세서에 설명된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 재료들이 본 발명을 실시 또는 실험하는데 사용될 수 있더라도, 적당한 방법 및 재료들이 이하에 설명된다. 본 명세서에 언급된 모든 공보들, 특허출원들, 특허들 및 다른 참고문헌들은 그의 전문이 참고로 통합된다. 대립의 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 대조군이 될 것이다. 그리고, 재료들, 방법들 및 실시예들은 설명을 위한 것일 뿐, 한정의 의미로 간주되어서는 안된다.

[0077] 본 발명의 다른 특징들 및 잇점들은 하기 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0078] 도 1은 고체-상 합성에 의해 그의 아세테이트 염 형태로 옥타노일 카르노신(옥타노일-베타-Ala-His-OH)을 합성 및 정제하는 한 방법을 도시한 모식도이다.

도 2는 고체-상 합성에 의해 그의 아세테이트 염 형태로 팔미토일-GHK(팔미토일-Gly-His-Lys-OH)을 합성 및 정제하는 한 방법을 도시한 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 본 발명은 하기 설명으로부터 더욱 잘 이해될 것이다.

[0080] 본 발명의 특정 특징들을 참조한 본 명세서에서, 본 명세서의 본 발명의 개시내용은 상기 특정 특징들의 모든 적당한 조합들을 포함하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 개시된 실시형태들은 예시일뿐, 본 발명을 한정하지 않는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단수 형태들은 문맥이 분명하게 명시하지 않는한, 복수 참조를 포함한다. 용어 "포함하는", 및 "함유하는" 및 그의 문법적 동등어는 구체적으로 확인되는 특징들에 대해, 다른 특징들이 선택적으로 존재하는 것을 의미하기 위해 본 명세서에 사용된다. 숫자가 뒤따르는 용어 "적어도"는 숫자로 시작하는 범위의 개시부를 의미하는 것으로 본 명세서에 사용된다.

[0081] 본 명세서는 본 명세서를 공공열람하기 위해 오픈한 문서들을 포함하는(여기에 한정되지 않음) 본 출원과 연관되어 사전 출원되거나, 본 명세서와 동시에 출원된 모든 문서들 및 여기에 언급된 모든 문서들을 참고로 통합한다. 본 명세서에 인용된 모든 공보들은 이후에 그의 전문을 참고로 통합된다.

[0082] 본 명세서가 본 발명을 특별히 가리키고, 분명하게 청구하는 특허청구범위로 마무리짓게 되는 반면, 본 발명은 하기 설명으로부터 보다 잘 이해될 것이다. 용어 "갖는" 및 "포함하는"은 문맥이 다르게 제시하지 않는한, 제약을 두지 않는 것으로 간주된다.

세포외 기질성분들

[0084] 콜라겐은 전신에 걸쳐 많은 부위에서 발생한다. 지금까지, 적어도 28개 종류의 콜라겐이 확인되었으며, 전신에 걸쳐 콜라겐이 나타내는 다양한 구조적 및 기능적 특성들을 제공하며 설명되었다. 5개의 가장 일반적인 종류들은 콜라겐 I, II, III, IV 및 V이다. 그러나, 신체내 콜라겐의 90% 이상이 타입 I의 콜라겐이다.

[0085] 사람 피부에서, 콜라겐 타입 I 및 III은 콜라겐의 우선적인 타입이다. 이들은 피브릴로 존재하며, 및 피부의 단단함 및 세기에 대하여 반응성이다. 타입 I 콜라겐은 성인 사람 피부의 우선적 콜라겐이며, 콜라겐의 총 벌크의

약 80%를 포함하기 때문에, 피부에 인장강도를 제공하는데 주요한 역할을 한다. 그러나, 총 진피 콜라겐의 10%를 포함하는, 타입 III 콜라겐은 피부 및 다른 조직에 부가적인 인장강도 특성을 제공하는데 중요한 역할을 한다(Journal of Dermatological Science, 24, Suppl. 1, 2000, S60-S69).

[0086] 구조적으로, 3개의 콜라겐 폴리펩타이드들은 나선형으로 서로 둘러싸서, 3중나선콜라겐 I 또는 III 분자를 형성 한다. 상기 분자들은 5가닥 로프형 구조로 패킹되며, 각 콜라겐 분자는 다음 분자에 관해 4등분-차이를 두어, 미소섬유(microfibril)을 형성한다. 미소섬유는 다른 미소섬유들과 그 후에 서로 둘러싸서 원섬유를 형성하며, 다른 원섬유들과 차례로 둘러싸서 더 큰 섬유를 형성한다.

[0087] 과거의 조직학적 및 초미세구조적 접근을 사용하여, 발생순서대로 노화된 피부에서 콜라겐 타입 I 및 III 모두의 합성이 감소되었음을 잘 설명되어 있다. 광노화와 관련하여, Schwarz et al.(Photochem Photobiol 1993, 58, 841-844)은 햇볕에 손상된 사람 피부에서 콜라겐 손실은 타입 I 및 타입 III 콜라겐 모두의 분해가 증가된 것에서 기인했음을 증명했다. 또한, 햇볕에 노출된 피부로부터 유도된 섬유아세포가 햇볕보호된 피부로부터의 세포들보다 적은 비율의 콜라겐 III을 합성한다는 사실도 입증되었다(J Photochem Photobiol B. 1995, 27: 33-38 참조).

[0088] 피부에 다른 콜라겐 타입들도 존재하며, 이들중 일부는 피부 노화에 의해 변화된다고 입증되었다. 예를 들면, 진피 이식편 상에 기저막을 정착시키기 위한 콜라겐 VII는 노화에 의해 감소한다(Eur J Dermatol 2008; 18: 297-302 참조). 노화된 피부의 또다른 주요 형태학적 특징들 중 하나는 망상조직 폐그(rete peg)의 손실 및 치밀판의 중복에 의해 진피 표피 접합 윤곽이 납작해짐에 따라 구조적으로 나타나는 변형된 진피 표피 접합이다. 진피 표피 접합이 진피와 표피 사이의 화합에 포함되기 때문에, 콜라겐 VII 감소의 결과로서 진피 표피 접합내 연령-관련 변형은 기계적 스트레스 및 조직 항상성에 대한 피부 내성의 기능적인 변화를 수반한다. 이는 주름형성에 기여할 수 있다.

[0089] 콜라겐 V는 다양한 분자형태들로 조립하며, 연구들은 이것이 기질 조직화 및 안정성에 중요하지만 분명한 역할을 갖는 다른 서브타입으로서 피부에 나타난다는 것을 보여주었다.(J Invest Dermatol 2012, 132: 1841-1849 참조). 피부 약함 및 비정상적인 상처치료를 특징으로 하는 세포외 기질성분 질병인, 대부분의 고전적인 엘라스-단로스 증후군의 경우의 결합 생성물이 콜라겐 V인 반면, 상기 콜라겐 V는 피부 노화에 의해 크게 변하는 것으로 보이지 않는다.

[0090] 콜라겐 VI, XIV 및 XVI와 같은 추가의 콜라겐 타입들은 콜라겐-풍부 진피에서도 발현된다. 상기 콜라겐들의 구조적인 특징들이 잘 특징화되어 있지만, 이들의 특징들은 여전히 일반적으로 찾기 힘들다.

[0091] 생체내 콜라겐의 생성은 콜라겐 생합성 경로가 활성화될 것을 필요로 하며, 세포핵에서의 전사는 mRNA로부터 해독을 통해 폴리펩타이드 합성, 폴리펩타이드의 세포질내 프로-콜라겐 3중 나선으로의 조직, 세포로부터 프로-콜라겐의 분비, 및 그후 제거반응, 원섬유 조립 및 세포외 가교를 촉진한다. 분비과정에 저장된 후, 필요할때 세포로부터 분비되는 많은 단백질들과 달리, 콜라겐은 연속적으로 분비된다.

[0092] 엘라스틴 및 히알루론산을 포함하는 세포외 기질의 콜라겐 및 다른 성분들의 내용물 및 구조에 있어서의 변형은 노화된 사람 피부의 특징이다.

[0093] 엘라스틴은 척추동물의 세포외 기질의 필수 성분이며, 피부를 포함하는 많은 조직 및 기관들에 탄성 및 인장강도를 포함하는 예외적 특성들을 제공한다. 성숙 엘라스틴은 턴오버를 거의 겪지 않는 불용성 및 극히 내구성이 단백질이지만, 프로테아제에 지속적으로 노출되면, 비가역적이고 심각한 손상을 입을 수 있으며, 따라서 탄성 섬유망의 기능적인 손실을 입을 수 있다. 일반적으로, 엘라스틴 함량은 햇볕에 노출되지 않은 피부(즉, 영덩이)에서 연령에 따라 감소하였다(즉, 엘라스틴 함량이 50세 내지 70세에 약 44%까지 감소하였다). 심각하게 햇볕에 노출된 피부(즉, 얼굴)에서 이와 유사한 감소를 볼 수 있었다(즉, 엘라스틴 함량이 50세 내지 70세에 약 31%까지 감소하였다). 흥미롭게는, 적당하게 햇볕에 노출된 부위들(즉, 팔뚝)의 엘라스틴 함량은 노화하는 동안 크게 변하지 않았다. 이 현상은 엘라스틴의 연령-유도 감소 및 햇볕-의존성 증가의 조합에 의해 설명될 수 있으며, 엘라스틴 섬유에서 라이소자임의 UV-유도성 퇴적에 의해 적어도 부분적으로 조절되는 것으로 나타난다.(JEADV 2006, 20, 980-987 참조).

[0094] 피브릴린(예를 들면, 피브릴린 1)은 각 분자들이 세로의 두미 배열로 조직되고, 마찬가지로 측면으로 연합하는 필라멘트 미세섬유로 자가-중합하는 세포외 기질의 아주 흔한 당단백질이다.(Fibrogenesis & Tissue Repair 2010, 3, 24 참조). 피브릴린 미세섬유는 탄성섬유 형성동안 트로포엘라스틴 디포지션 및/또는 가교를 위한 구조적 주형으로서 추가로 제공할 수 있다. 피브릴린의 특정 세그먼트들은 파이브로넥틴, 피볼린, 신데칸 및 인테

그린을 포함하는, 수많은 세포의 신호전달 및 세포표면 분자들과 시험관에서 상호작용한다. 피브릴린의 다중 분자 상호작용은 형태학적으로 분명한 조직들 및 기관들에 구조적 완전성을 부여하고(구조적 역할), 및 건축학적 기질에 TGF-베타 및 BMP 복합체를 타겟팅하여, 세포의 행동을 지시하는데 기여한다(지시적 역할). TGF-베타 및 BMP는 세포내외 및 세포표면에서 동작하는 서보기구 및 릴레이의 복합망의 조절하에 있는 세포의 기질 대사의 강력한 조절물질이다. 따라서, 피브릴린은 엘라스틴 및 탄성섬유 형성과 같은 다른 세포의 기질성분의 형성에 필수적인 세포의 기질의 중요한 성분들이다.

[0095] 히알루론산(히알루로난이라고도 함)은 음이온성, 비-설페이트 글리코사미노글리칸이다. 이것은 비-설페이트이며, 종종 백만에 도달하는 분자량(g mol⁻¹)으로 매우 클 수 있기 때문에 글리코사미노글리칸 중에서 특별하다. 우선적으로 아주 큰 분자로서, 히알루론산은 피부의 세포의 기질의 주요 성분이다. 이것은 구조, (히알루론산의 우수한 물 수용성질과 관련된) 부피, 및 (이온 용질 및 영양분의 수송을 용이하게 하는) 조직을 제공하지만, 세포 증식 및 친피에서의 이동에 크기 기여하기도 한다. 그리고, 히알루론산의 물-획득 성질들을 통해, 피부의 수화에 기여한다.

[0096] 글리코사미노글리칸(예를 들면, 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 헤파란 설페이트, 더마坦 설페이트, 캐라坦 설페이트 등) 및 특히 히알루론산은 상처 치료 및 조직 재생에 관여하는 피부의 세포의 기질의 주요 성분이다. 상처 치료는 많은 정확히 서로 밀접한 관계의 단계들을 포함하며, 시간이 증복되고, 및 조직 완전성을 복구시키는 동적 상호작용 과정이다. 치료 과정은 다른 세포종류들 및 세포의 기질성분의 상호작용으로부터 발생하는 조직 손상에 대한 복잡하고 공동작용된 신체반응을 반영한다. 히알루로난은 세포이동, 확산 및 증식을 활성화할 뿐만 아니라 세포의 기질 조직 및 대사를 조절함으로써 각 상처치료단계에서 중요한 역할을 한다. 글리코사미노글리칸 및 특히 히알루론산도 또한, 피부 노화에 연관되어 있다.

[0097] R. Stern, in 2010(Textbook of Aging Skin, Springer(이후에 참고문헌으로 통합됨))에 요약되어 있는 바와 같이, 진피 히알루론산이 피부내 대부분의 히알루론산과 반응할 수 있더라도, 표피세포들(예를 들면, 케라티노사이트)도 히알루론산을 합성할 수 있다. 노화된 피부내에서 발견된 대부분의 극적인 조직화학적 변화는 표피 히알루론산에서 두드러지게 감소한다. 노인의 피부에는 히알루론산이 진피내에 여전히 존재하는 반면, 표피의 히알루론산은 전부 사라졌다. 급작스럽게 노화되는 이유는 알려지지 않고 있다. 표피의 히알루론산의 합성은 기저 진피에 의해 영향을 받고, 그럼으로써 표피 히알루론산이 진피 히알루론산으로부터 별도의 조절하에 있음을 보여준다고 설명되고 있다.

[0098] 상기 시험관내 및 생체내 관찰과 대조적으로, 연구들은 전체 레벨의 히알루론산이 노화에 의해 사람 피부내에 거의 변함없이 남아있음을 기록하고 있다. 그러나, 주요 연령-관련 변화는 히알루론산 추출률의 수반되는 손실에 의해 조직구조를 갖는 히알루론산의 아비디티(avidity)가 증가하는 것이다. 상기 삽입된 히알루론산은 물을 실을 수 있는 능력을 감소시키고, 이것은 볼륨을 감소시켜, 피부 수분을 손실시킨다. 연령의 함수로서 피부내 히알루론산 폴리머의 크기가 점진적으로 손실되는 것도 또한 보고되어 있다. 연령의 함수로서 히알루론산과 조직의 결합이 증가하는 것은, 콜라겐의 점진적인 가교 및 연령에 의한 콜라겐 추출률의 꾸준한 손실과 아주 유사하다. 상기 각 현상들은 노화된 피부의 특징인, 분명한 탈수, 위축증, 및 볼륨과 탄력성 손실에 기여한다.

[0099] 피부 노화외에, 콜라겐 I 및 III은 또한 흉터 형성에 관여하는 주요 세포의 기질성분이다. 흉터는 신체의 조직 또는 기관에 트라우마, 상처 또는 수술후에 발생한다. 상기 흉터들은 파이브로네틴 및 다른 세포의 기질성분들 뿐만 아니라 콜라겐 타입 I 및 III으로 우선적으로 구성된 세포의 기질로 없어진 정상 조직을 대체하는 복구 기작의 결과이다. 흉터는 불완전한 조직 재생을 나타낸다. 초기 포유동물 배아(예를 들면, 사람의 경우 임신 약 24주 이하) 위의 피부 상처는 흉터징후 없이 정상 피부 아키텍쳐의 완전한 복원으로 완벽하게 치료되는 반면, 출생 후 상처는 흉터를 남기며 치료된다(Dang C et al., Clin Plast Surg 2003: 30, 13-23 참조).

[0100] 태아와 출생후 상처에서 콜라겐 함량과 가교 패턴 사이에 표현형 차이들이 존재한다(Clin Plast Surg 2003, 30, 13-23 and Curr Opin Pediatr 2012, 24, 371-378 참조). 태아 상처에서, 다치지 않은 피부와 구별하기 어려운 미세 그물망에 타입 III 콜라겐이 신속하게 부착된다. 출생 후에는, 상처내 타입 III 콜라겐에 대한 타입 I 콜라겐의 비율이 증가한다. 확인된 많은 다른 종류의 콜라겐들 중, 태아 피부는 훨씬 더 높은 비율의 타입 III 콜라겐을 함유하는 것으로 알려져 있는 반면, 성인 피부는 대부분 타입 I 콜라겐으로 구성되어 있다. 출생후 상처내에 타입 I 콜라겐이 우세함으로써 조직을 보다 강하고 견고하게 재생시킨다. 후기 임신 태아 상처에서 흉터 형성이 빠를 수록, 더 큰 섬유간 공간을 갖는 콜라겐 섬유들이 더 커짐이 입증되었다.

[0101] 그리고, 태아 피부는 일반적으로 성인 피부보다 많은 히알루론산을 함유한다. 또한, 무흉터 태아 상처에서 세포의 기질의 히알루론산 함량은 성인 상처에서보다 급속하게 증가된다. 태아 피부가 성인 피부보다 많은 히알루론

산을 함유하기 때문에, 여러 연구원들은 무흉터 치료에서 히알루론산의 역할을 제안하였다. 그러나, 지난 10년간 이에 대한 지식이 많이 증가하고 있지만, 무흉터 치료의 정확한 메카니즘이 알려지지 않았다.

[0102] 피부에서 세포의 기질성분 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴 및 히알루론산의 중요성 및 그의 양을 유지하거나 심지어 증가시키는 것의 중요성은 피부 회춘 및 건강한 피부 유지에 자명하다. 그리고, 콜라겐 I, 콜라겐 III 및 히알루론산은 흉터없이 상처 치료하고 손상된 피부를 복원하는데 중요한 것으로 특히 인식되어 왔다.

[0103] **세포외 기질성분들의 변화와 관련된 질환들**

[0104] "피부 노화", "피부 노화의 징후", "국소 도포" 등과 같은 모든 용어들은 피부 노화용으로 표기된 약제(예를 들면, 트레티노인 함유 크림) 뿐만 아니라 화장품 및 개인위생용품을 개발, 테스트 및 마케팅하는 분야에서 일반적으로 몇 널리 사용되는 의미로 사용된다.

[0105] 피부 노화는 그의 원인에 따라 본질적인 노화 및 외적인 노화로 분류된다. 본질적인 노화는 사람이 나이가 들에 따라 환경변화와 상관없이 피부구조 및 피부의 생리적 기능이 퇴화하는 과정이다. 외적인 노화는 일광 및 대기 오염과 같은 외부 환경에 지속적으로 노출됨으로써 유발된다. 특히, 일광에 의해 유발된 피부노화는 광노화라고 불리운다. 햇빛으로부터의 자외선(UV)광은 노화된 피부에서 생리적 및 형태적 변화의 주요 원인이다.

[0106] 본질적인 피부노화가 진행함에 따라, 피부는 건조해지며, 미세한 선과 주름들이 생겨서 나이가 들면서 더욱 잘 보여지고, 깊어진다. 그리고, 표피 및 진피의 구조적 및 기능적인 변화때문에, 피부는 탄력을 잃고, 축 늘어져 보인다. 진피는 더 두꺼워지고, 나이가 들면서 잘 보이는 피부주름(예를 들면, 비순 주름)이 생긴다. 1년에 성인의 콜라겐 손실 총량은 약 1%인 것으로 추정된다. 게다가, 남은 콜라겐 섬유는 점차 두꺼워지는 반면, 콜라겐 섬유의 가교가 증가하여, 그의 용해도, 탄성 등이 감소한다. 더욱이, 엘라스틴 섬유는 더 두꺼워지고, 그의 가교도 증가한다. 게다가, 진피내 섬유아세포의 번식활동은 시간에 따라 감소하고, 새로운 콜라겐, 엘라스틴, 히알루론산 및 세포외 기질의 다른 성분들을 형성(즉, 합성)하는 섬유아세포를 성숙시키는 능력도 감소한다.

[0107] 햇볕에 지속적으로 노출되는 것은 피부의 외적인 노화의 주요 원인이다. 햇빛의 UV 성분, 특히 UVA 및 UVB는 일반적으로 광노화라고 불리우는 본 과정에서 주된 원인물질인 것으로 믿어지고 있다. "광노화"를 일으키는데 필요한 UV 노출의 정도는 현재 알려져 있지 않지만, 사람 피부에 흥반(적색화, 보통 일광화상이라고 함)을 유발하는데 충분한 양은 주어진 UV 광원으로부터 "최소 흥반량"(MED)이라고 정량화된다. 그렇기는 해도, 흥반 및 태닝(tanning)을 유발하는 수준에서 일광 UV에 반복적으로 노출하는 것은 통상적으로 광노화와 관련되어 있다.

[0108] 광노화 피부의 생리와 비교하여, 본질적으로-나이든(즉, 연대순으로-나이든) 피부의 생리 사이에는 차이가 있다. 연대순으로-나이든 피부는 광노화된 피부의 가죽같고, 얼룩덜룩하고, 및 종종 깊은 주름과 비교하여, 부드럽고 흠없는 외관을 유지한다. 광노화는 거침, 주름, 얼룩덜룩한 색소, 피부가 약간 누르스름, 이완, 모세혈관확장, 검버섯, 자반, 및 명, 위축증, 탈색부분, 거의 전암성, 및 결국엔 악성 종양의 상대적 용이함(즉, 종양 결과로서 비정상적인 종양덩어리, 이는 세포의 비정상적인 증식임)을 특징으로 한다. 광노화는 보통 햇볕에 일반적으로 노출되는 피부, 예를 들면 얼굴, 귀, 두피의 벗겨진 부분, 목, 어깨, 팔뚝 및 손에서 일어난다.

[0109] 광노화된 및 연대순으로 노화된 사람 피부의 전형적인 외관은 쉽게 구별할 수 있지만, 최근의 증거는 연대순으로 노화된 및 UV-조사된 피부는 세포외 기질 분해, 감소된 콜라겐 형성 및 피부의 세포외 기질의 변형 또는 손상, 예를 들면 표피 진피 접합아래 있는 비정질 엘라스틴-함유 물질의 축적을 유발하는 기질-메탈로프로테이나제 발현(예를 들면, 콜라게나제, 젤라티나제)을 촉진하는 변형신호유도 경로를 포함하는 중요한 분자특징들을 공유한다. 분자 메카니즘의 본 용어색인은 UV 조사에 의해 사람 피부의 연대순 노화과정의 많은 중요한 양태를 가속시킨다는 사실을 제시한다.

[0110] 게다가, 폐경기후 여성에게서, 콜라겐 양 및 피부 두께는 점차 감소하여, 건조하거나 팽팽한 피부 느낌을 유발하며, 피부에서 가는 선 및 주름이 두드러지게 증가한다. 실제로, 주름과 탄력 저하에 더해, 피부의 노화도 또한 피부 태닝(위축증 및 지연된 상처치료와 관련되어 있다. 상기 원하지않는 노화 효과들은 폐경후의 여성들에게서 쇠퇴하는 에스트로겐 수준에 의해 악화된다(Am J Clin Dermatol 2011, 12, 297-311 참조). 에스트로겐(예를 들면, 17-베타-에스트라디올)은 캐라틴형성세포 증식을 활성화시켜서, 표피를 더 두껍게 하고, 콜라겐 및 다른 세포외 기질성분들을 형성시킨다. 그러므로, 에스트로겐 생성물들은 폐경에 의한 에스트로겐 감소로 인한 피부 노화의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 국소 에스트로겐 생성물 및 전신 에스트로겐 대체요법이 폐경기후 피부의 일부 양태를 개선시키는 것으로 보였지만, 장기간 에스트로겐 치료는 유방암 비율 증가 및 심장독성 질병과 같은 매우 유해한 전신효과와 관련되어 있었다. 따라서, 폐경기후 피부를 치료하기 위한 안전하고 유효한

비-호르몬성 대체요법들이 필요한 실정이다.

[0111] 그리고, 외음부-질 위축증(또한, 외음부질 위축증이라고 함)은 폐경기 여성의 다른 혼한 결과이다(Adv Nurse Pract 2010, 18, 31-32, 34, 55 참조). 외음부-질 위축증은 종종 건조, 윤활부족, 거칠, 화끈거림, 과민증, 염증, 위축성 질염, 및 통증과 같이 경험할 수 있는 것들로 불편함을 나타낸다. 이것은 결국에는 성기능장애로 이어질 수 있다. 오늘날, 호르몬 요법은 외음부질 위축증을 위해, 미국 식품의약국에 의해 인증된 유일한 치료법이다. 의료진과 여성들 모두 호르몬(즉, 에스트로겐, 에스트로겐 플러스 프로게스틴) 치료의 내성 및 안전성 프로필과 관련되어 있기 때문에, 외음부-질 위축증을 치료하기 위한 대체 비-호르몬 폐경 치료법이 필요하다.

[0112] 외음부질 위축증은 폐경후에 가장 빈번하게 일어나지만, 수유중에, 유방암 치료결과로서, 또는 여성의 에스트로겐 생성이 감소했을때 발병할 수도 있다. 그리고, 최근의 입증자료에는 (테스토스테론과 같은 특정 성호르몬의 생성 감소를 일으킬 수 있는) 경구피임약을 복용한 여성들도 또한 외음부질 외축증을 경험할 수도 있다. (Sex Med 2012, 9, 2213-2223; Sex Med 2010, 7, 1585-1587 참조). 외음부질 위축증은 외음부통 및 외음부전정염으로 설명되는 증후군으로 이어질 수 있다.

[0113] 외음부통은 외음부 부분에 영향을 미쳐서 인식가능한 원인 또는 가시적인 병적측면없이 종종 일어나는 통증 증후군이다. 외음부 또는 질 감염 또는 피부 질병에 의해 설명되지 않는 외음부 통증을 말한다. 통증이 외음부통의 가장 두드러진 증상이며, 음순 및 질 입구를 포함하는, 외음부에서 일어나는 화끈거림, 따끈거림, 염증 또는 심한 통증을 특징으로 특징화될 수 있다. 통증은 계속되거나, 간헐적이거나, 외음부 접촉시에만 일어날 수 있지만, 외음부통은 보통 수개월 또는 수년동안 지속되는 것으로 정의된다. 외음부통 증상은 외음부 부위 한 곳 또는 전체에서 일어날 수 있다. 이것은 성관계 도중 또는 이후에, 탐폰을 삽입했을때, 또는 계속 앓아있거나, 자전거를 타거나, 또는 말을 탈때와 같이 외음부에 지속적으로 압력이 가해질때, 발생할 수 있다. 일부 외음부통 경우는 특별한 원인이 밝혀질 수 없는 특발성이다. 외음부통 또는 간단한 외음부 외음부전정염은 전정부에 국한된 외음부통이다. 이것은 매우 국한된 "화끈거린" 또는 "살을 애는" 타입의 통증과 관련된 경향이 있다. 외음부통의 통증은 음핵으로 확장될 수 있으며, 음핵통(clitorodynia)으로 언급된다. 외음부전정염은 폐경기후 여성에게 영향을 미치는 가장 혼한 서브타입의 외음부통이며, 이 증상은 부인과 치료를 받는 여성의 약 10% 내지 15%에 감염되었다고 한다.

[0114] 게다가, 외음부통을 갖는 여성의 조직은 건강한 여성과 비교했을때, 표피내 신경파분포를 증가시킬 수 있는 표피하 혜파라나제 활성이 크게 증가한 것으로 나타났다. (Int J Gynecol Pathol 2008, 27, 136-141 참조). 비만 세포에서 탈과립된 혜파라나제는 전정 기질 및 표피 기저막을 분해할 수 있어서 기질 증식과 신경섬유의 표피내 확장을 허용한다. 혜파라나제는 세포외 기질내에서 혜파란 세포판이트를 분해하도록 작용하는 효소이다. 혜파란 세포판이트 글리코사미노글리칸(피부의 세포외 기질성분의 다른 예)은 프로테오글리칸, 주로 페레칸, 글리피칸 및 신데칸을 형성하는 특정 코어 단백질과 관련되어 존재하는, 세포표면 및 기저막의 풍부한 성분이다. 이들은 세포증식 및 분화, 세포-기질 접착 및 조립의 조절과 같은 많은 역할을 한다. 혜파란 세포판이트 함량은 피부 노화 동안 변경(감소)되는 것으로 나타났다. 이것은 주로, UV-B 조사로 인한, 분해효소, 혜파라나제(예를 들면, Hpse-1)의 형성 및 활성이 증가된 결과이다. (J Photochem Photobiol B, 2012, 106, 107-112 참조). 혜파라나제 활성화 및 결과적인 혜파란 세포판이트의 감소는 주름 형성과 관련되어 있다. (Experimental Derm 2010, 19, 965-972 참조).

[0115] 그러므로, 외음부통은 세포외 기질성분들의 변화와 관련될 수도 있는 (두 캐라틴화된 및 캐라틴화되지않은 표피 조직으로 조성된) 외음부의 질환, 장애 및 질병이다.

[0116] 생식기 음순, 회음부 및 항문주위 부분에 영향을 미치는 만성 염증질병인, 외음부 경화성 태선은 외음부의 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 다른 질병이다. 경화성 태선의 조직병리학은 세포외 기질 조성 및, 특히 프로테오글리칸의 비정상을 시사한다. (J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26, 207-212 참조).

[0117] 외음부 경화성 태선은 생년기 및 폐경기후 여성에서 상당한 불편 및 정신적인 고통을 준다. 세포외 기질성분의 변화와 관련된 다른 외음부 질병들로는 외음부 편평태선, 미란성 편평태선, 외음부 습진, 외음부 만성 단순태선, 외음부 케양, 베체트병 및 외음부 표피내종양이 포함된다.

[0118] 마지막으로, 정서적 스트레스(Brain Behav Immun 2009, 23, 1089-1095 참조), 담배 연기(J Investig Dermatol Symp Proc 2009, 14, 53-55 참조), 대기 오염, 및 특정 약제(예를 들면, 코르티코스테로이드)(Clin Exp Dermatol 1991, 16, 416-419 참조)는 피부상에서 부작용을 가지며, 콜라겐 및 다른 세포외 기질성분을 변화시킨다(예를 들면, 형성 감소 및/또는 분해 증가).

[0119] 세포외 성분들의 형성을 활성화하는 화합물

[0120] 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는 웨타이드를 포함하는 많은 화합물들이 과학서적, 등록특허, 특허출원 또는, 상기 화합물의 공급사의 기술적 브로셔와 같은 다른 통신들에 보고되어 왔다. F. Gorohhui and H.I. Maibach in the Textbook of Aging (2010, Springer (참고로 통합됨))의 챕터에는 상기 화합물들의 예; 특히 웨타이드들이 개시되어 있다.

[0121] 웨타이드들은 여러 이유들로 세포외 기질성분들의 형성을 활성화시키는데 우선적으로 사용된다. 이들은 독성이 아니거나, 비-웨타이드성 화합물보다 덜 독성이며, 웨타이드들의 독성 또는 유독성 분해생성물들이 형성되지 않는다. 따라서, 웨타이드는 보통 부작용이 거의 없으며, 세포외 기질성분의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 질환, 장애 및 질병을 장기간 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다이웨타이드, 트리웨타이드 및 테트라웨타이드는 면역원성이 될 수 있고, 알레르기 반응을 유발할 수 있는 더 큰 웨타이드들과 대조적으로, 면역원성이 되지 않거나 또는 덜 면역원성이 된다는 잇점을 가지기 때문에, 이들은 이러한 목적에 특히 잘 적합하다. 게다가, 다이웨타이드, 트리웨타이드 및 테트라웨타이드는 큰 웨타이드들보다 적은 분자량을 가지며, 피부, 점막, 세포막 및/또는 다른 생리 장벽에 덜 잘(즉, 더 빠르게, 더 많은 양이) 흡수 및 침투할 수 있게 한다.

[0122] 더욱이, 동물, 식물 또는 채소 추출물과 같은 천연 추출물과 대조적으로, 정의된(예를 들면, 잠재적 불순물들이 알려져 있으며, 그들의 함량은 웨타이드 생성물의 표준사양내에 있음) 및 재현가능한(예를 들면, 생성물 배치로부터 생성물 배치까지) 특징들을 갖는 웨타이드들이 고순도(예를 들면, 95% 이상)로 얻어질 수 있다. 천연 추출물은 재현가능한 방법으로 얻어질 수 없으며, 배치에서 배치까지 다양한 알려지지 않은 불순물들을 종종 함유하며, 이들은 민감한 사람들에게서 피부 염증 또는 과민증을 유발하기 때문에 국소 도포에 적당하지 않는 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 천연 추출물은 종종 안정하지 않고, 상기 추출물을 함유하는 조성물의 색상 및/또는 냄새 변화를 유발한다. 이것은 세포외 기질성분의 형성을 활성화시키는 것으로 알려진, 천연 추출물을 갖고, 국소도포에 사용할 수 없는 조성물을 제조한다.

[0123] 웨타이드의 작용기작은 항상 알려져 있지는 않다. 세포외 기질성분의 형성 활성화는 예를 들면 피부의 세포외 기질 상에서의 웨타이드 작용, 특히 분자 합성의 촉진, 분해 방지, 및/또는 수용체 상에서의 작용에 의해 얻어질 수 있다.

[0124] 예를 들면, 특허출원 WO 2007/146269에는 아미노산 서열 모티프 GxxG (SEQ ID NO:2) 또는 PxxP (SEQ ID NO:3)로 특징화되는 테트라웨타이드가 설명되어 있으며, G(글리신) 및 P(프롤린) 잔기들이 유지되고, x는 가변 아미노산이다. 이러한 서열들은 시험관내 배양동안 포유동물 세포에 의해 배지로 방출된 가용성 콜라겐의 분석을 위해 고안된 염료-결합 방법에 의해 평가되는 바와 같이, 진피 섬유아세포로부터 콜라겐의 생성을 유도한다. 개시된 웨타이드들의 일부가 단독으로 또는 조합해서 가용성 콜라겐의 합성을 유도한 반면, 개시된 웨타이드들 중 어느것도 특정 타입의 콜라겐(즉, 콜라겐 I 및/또는 III와 같음)의 합성을 유도하거나, 또는 다른 세포외 기질성분들의 합성을 유도하지 않았다.

[0125] 또한, 특허출원 WO 2009/068351에는 모티프 GxxG (SEQ ID NO:2), PxxP (SEQ ID NO:3), 또는 PxxK (SEQ ID NO:4)를 갖는 테트라웨타이드들이 개시되어 있다. 본 출원에 개시된 바람직한 웨타이드들은 GEPG (SEQ ID NO:5), GPPG (SEQ ID NO:6), GEKG (SEQ ID NO:1), PGPP (SEQ ID NO:7), 및/또는 PKEK (SEQ ID NO:8); 또는 이들의 N-아실 유도체의 그룹에서 선택된 테트라웨타이드들이다. 개시된 웨타이드들의 일부가 단독으로 또는 조합해서 콜라겐 I(알파 1, 또는 알파 2), 피브로넥틴 1, 또는 히알루론산 신타아제 1의 합성을 유도하는 반면, 개시된 웨타이드들 중 어느것도 콜라겐 III, 히알루론산 또는 다른 세포외 기질성분의 합성을 유도하지 않는다.

[0126] 이후 임상연구(Exp Dermatol 2011, 20, 602-604 참조)에서, 테트라웨타이드 GEKG (SEQ ID NO:1)는 60일동안 50ppm GEKG를 함유하는 수중유적형 부형제에 의한 처리후 히알루론산 형성을 활성화하는 것으로 추가로 나타났다.

[0127] 다른 예로는 콜라겐의 단백질분해동안 방출된 콜라겐의 단편인, 트리웨타이드 Gly-His-Lys(GHK)가 있으며, 또는 세포외 기질 결합단백질 SPARC로부터 유도될 수 있다. 그의 구리 복합체(GHK-Cu)가 조직 리모델링에 대하여 연구되었으며, 콜라겐 I 및 III, 엘라스틴 및 일부 글리코사미노글리칸을 포함하는 세포외 기질의 다른 성분들을 활성화시키는 것으로 나타났다. (J Biomater Sci Polymer Edn 2008, 19, 969-988 참조). 쥐 실험 상처에서 GHK를 GHK-Cu와 비교하는 생체내 연구는 GHK가 아무 효과가 없고, GHK-Cu만 콜라겐 축적을 통계적으로 크게 증가시켰다. (J Clin Invest 1993, 92, 2368-2376 참조). 본 연구에 나타난 바와 같이, 전체 콜라겐과 비교하여, 아주 적고 미미한 양의 타입 III 콜라겐만 GHK-Cu에 의해 형성되었다. 더 많은 투여량의 GHK-Cu가 피부 염증을 일

으키는 반면(J Biomater Sci Polymer Edn 2008, 19, 969-988 참조), GHK 및 그의 유도체들은 콜라겐 III 형성을 크게 활성화시키지 않거나, 또는 콜라겐 I보다 더욱 적은 정도로 콜라겐 III를 활성화시킨다.

[0128] 최근에는, 구리 이온(Cu²⁺)이 콜라겐 I 및 III을 모두 활성화시키지만, 콜라겐 III이 콜라겐 I보다 더 적은 정도로 활성화된다. (Connective Tissue Res 2012, 53, 373-378 참조). 그러므로, GHK-Cu에 의해 관찰된 콜라겐 형성의 활성화는 구리 이온으로부터 유래될 수 있었으며, GHK 펩타이드로부터는 유래되지 않았다. 구리는 매우 독성이며, 따라서, 국소 또는 피부 사용에 적당하지 않다. Cu-GHK에 더해, GHK의 N-팔미토일 유도체(N-팔미토일-GHK)도 또한 콜라겐 합성을 활성화시킨다. (Int J Cosmetic Sci 2000, 22, 207-218 참조).

[0129] 특히 FR2802413에는 N-팔미토일-GHK가 사람 피부 이식편을 사용하여 3H-프롤린-통합 실험에서 판단했을 때 75.3% 까지 콜라겐 합성을 증가시킨다는 것이 개시되어 있다. 이러한 연구에서, 콜라겐 증가는 콜라겐 I, IV 및 VII의 형성에 기인한 것이다.

[0130] 상기 연구들의 일부에서 GHK 펩타이드 및 이들의 유도체가 콜라겐 I 및 III의 합성을 유도한다고 설명했지만, 개시된 펩타이드들 중 어느 것도 콜라겐 I 이상으로 콜라겐 III의 합성을 유도하지 않았다. 실제로, GHK-Cu가 일부 콜라겐 III 합성을 활성화시키는 것으로 보이는 반면, 당 분야에 기술을 가진 자들은 구리와 관련된 그의 불내성 및 독성으로 인해 장기적인 국소도포에 적당하지 않을 수 있음을 알 것이다.

[0131] 다른 예로서, 특허출원 WO2005/048968에는 트리펩타이드 GHK와 테트라펩타이드 Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 9)의 선택된 조합들, 또는 이들의 유사체 및 유도체들이 상승적 방법에서 콜라겐 I, IV, 피브로넥틴 및 히알루론산의 시험관내 합성을 증가시킴을 설명하고 있다. 그러나, 설명된 펩타이드들, 유사체 및 유도체들, 또는 이들의 조합들 중 어느 것도 콜라겐 III의 합성 또는 콜라겐 V 및 VII의 합성을 유도하지 않는다.

[0132] 특허출원 WO 2007/143006에는 구조식 아실-AA-Term에 따르는 중합성 생-계면활성제가 개시되어 있으며, 상기 아실은 8-내지 22-원자 탄소쇄이며, AA는 4 내지 9개의 아미노산 잔기들의 연속서열이며, 아미노산 잔기들 중 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개는 하전되어 있으며, Term은 산 C-말단 또는 아미드 C-말단이다. 개시된 중합성 생-계면활성제 중 일부(단독 또는 조합해서)가 콜라겐 I, 피브로넥틴 및 엘라스틴의 합성을 유도하는 반면, 개시된 화합물들 중 어느 것도 콜라겐 III, 히알루론산 또는 다른 세포외 기질성분들의 합성을 유도하지 않는다.

[0133] 게다가, 특허출원 WO2010/082175은 콜라겐 I, III, IV, 피브로넥틴, 히알루론산 및 라미닌의 형성을 크게 증가시키는 특정 펩타이드들을 개시하고 있다. 정상인 진피 섬유아세포에서, 펩타이드 팔미토일-KMO2K-OH는 콜라겐 I 형성을 111%(ELISA에 의해 측정함) 증가시키고, 및 콜라겐 III 형성을 104%(면역형광법에 의해 측정함) 증가시켰다. 개시된 펩타이드들 중 일부는 콜라겐 I 및 콜라겐 III 둘다의 합성을 유도한다. 그러나, 개시된 펩타이드들 중 어느 것도 콜라겐 I 이상으로 콜라겐 III의 합성을 유도하지 않거나, 콜라겐 V 및 VII, 및 다른 세포외 기질성분의 합성을 유도하지 않았다. 실제로, WO2010/082175에 개시되어 있는 바와 같이, 상승적인 방법에서 조합에 의해 콜라겐 I보다 콜라겐 III의 합성을 유도하기 위해 특정 식물 추출물인 포틀라카 필로사(Portulaca pilosa)를 팔미토일-KMO2K-OH에 첨가하는 것이 필요하다.

[0134] WO2010/136965에는 진피 섬유아세포내 엘라스틴/트로프엘라스틴, 피브릴린 1 및 데코린의 형성을 크게 증가시키는 구조식 R1-Tyr-Arg-R2의 다이펩타이드들이 개시되어 있다. 그러나, 개시된 펩타이드들, 유사체 및 유도체, 또는 이들의 조합들 중 어느 것도 콜라겐, 또는 다른 세포외 기질성분들의 합성을 유도하지 않는다.

[0135] 당 분야에 알려진 다른 예들은 구조식 KxK를 갖는 트리-펩타이드들이며, TGF-베타 성장인자 활성제로 제시되었으며, 피부 세포외 기질내 콜라겐의 합성을 가능하게 한다. 예를 들면, FR2810323에 제시된 트라이펩타이드는 엘라이딜-KFK이다. 그러나, 특허 EP1625150에서, 발명자들은 콜라겐 합성을 활성화시키기에 부적당하게 활성인 엘라이딜-KFK를 설명하고 있으며, 리신 측쇄, 예를 들면 아민화 알킬쇄의 길이를 변화시키거나, 특정 측쇄를 도입하거나, 또는 하이드록실기에 의해 가능하게 치환된 탄하수소쇄를 갖는 중앙 아미노산 X를 사용하는 것을 제시하고 있다. 예들 중에서, 팔미토일-KVK, 팔미토일-KAK 또는 팔미토일-KSK가 주어진다.

[0136] 사람 진피 섬유아세포에서 콜라겐 I 및 III 둘다의 형성을 크게 증가시키는, 상표명 Kollaren® (INCI 명칭: 트리펩타이드-1), Collaxyl® IS (INCI 명칭: hexapeptide-9), SYN®-TC (팔미토일-Lys-Val-Lys-OH와 팔미토일-Lys-Val-Thr-OH 및 테트라데실아미노카르보닐-Dab-Val-Dab와의 조합)를 갖는 펩타이드들은 당 분야에 공지되어 있다. 그러나, 상기 개시된 펩타이드들, 유사체들 및 유도체들, 또는 이들의 조합 중 어느 것도 콜라겐 III의 합성을 콜라겐 I의 합성보다 높은 정도로 유도하지 않는다. 게다가, 상기 다른 펩타이드들은 일부 추가의 세포외 기질성분들만 자극하는 것에 제한되어 있으며, 이들 대부분은 피부 노화와 관련이 없다. 그리고, 상기 펩타이드

들은 피부 노화에 의해 크게 변화하는 것으로 알려진 세포외 기질성분들, 즉 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴 및 히알루론산의 형성을 활성화하지 않거나, 비교적 약하게 활성화하고, 및/또는 부분적으로만 활성화 한다. 게다가, 콜라겐 III 형성은 종래의 웨بت아이드들에 의해 활성화되지 않거나, 또는 콜라겐 I 형성보다 적은 정도로 웨بت아이드들에 의해 활성화된다. 따라서, 본 발명의 조성물과 대조적으로, 상기 웨بت아이드들은 콜라겐 III 형성보다 콜라겐 I 형성을 크게 활성화한다.

[0137] 콜라겐 III은 세포외 기질의 중요한 성분이다. 콜라겐 III의 형성 및 구조 모두 노화, 상처 또는 피부 손상 뿐만 아니라 세포외 기질성분의 변화와 관련된 피부 및 점막의 많은 질환, 장애 및 질병들에 의해 변화된다. 그러므로, 피부 및 점막내 콜라겐 III 형성을 효과적으로 활성화시키는 조성물; 콜라겐 I 형성을 크게 활성화하지 않으면서 콜라겐 III을 효과적으로 활성화하는 조성물; 및/또는 콜라겐 I 형성을 활성화하는 것보다 콜라겐 III을 더욱 효과적으로 활성화하는 조성물이 필요하다. 상기 조성물들은 손상된 피부의 최적 회복 뿐만 아니라 피부의 상처후 흉터없이 복구하는데 특히 유용하다.

[0138] 특히, 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴 및/또는 히알루론산(예를 들면, 피부 노화에 의해 크게 변화되지 않는 것으로 생각되는 세포외 기질성분들 모두)을 활성화하는 조성물이 필요하다. 탄성 섬유 또는 기타 세포외 기질성분들의 형성에 도움을 주는, 피브릴린과 같은 세포외 기질성분을 활성화하는 조성물도 또한 필요하다.

[0139] 바람직하게, 본 발명의 조성물은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체)을 함유한다. 본 발명의 조성물은 피부 노화, 피부 노화와 관련된 다른 장애 및 질병을 개선시키기 위한 임상 효능을 입증하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 포함한다.

[0140] 본 발명의 조성물은 피부의 상처치료를 위해 및/또는 미용 및 피부과 시술후 피부의 복구를 개선시키기 위해 충분한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다. 본 발명의 조성물은 상처입은 피부를 흉터없이 상처치료하기 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0141] 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 노화하는 외음부 및 질 조직의 치료를 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0142] 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 외음부질 위축증과 관련될 수 있는 외음부 및 질 조직의 증상, 장애 및 질병을 치료하기 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0143] 또 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 외음부통을 치료하기 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0144] 또 다른 예에서, 본 발명의 조성물은 경화성 태선을 치료하기 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0145] 본 발명은 사람 조직의 위축증 치료를 포함하는(여기에는 국한되지 않음), 세포외 기질성분들의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병을 치료하기 위한 임상 효능을 증명하기에 충분한 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 혼입한다.

[0146] 예를 들면, 본 발명의 조성물은 조성물내 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 용해도에 따라; 0.0001중량% 내지 10중량% 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 농도로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유한다.

[0147] 본 조성물은 또한, 선택된 트리-웨بت아이드들(예를 들면, 팔미토일-GHK)(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및/또는 선택된 테트라-웨بت아이드들(예를 들면, GEKG)(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유할 수도 있다. 바람직하게는, 본 조성물은 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 4:1:5의 중량비로 함유한다. 그러나, 상기 성분들 사이의 다른 적당한 중량비율의 측정은 당 분야에 통상의 일정한 수준 내에서 이루어진다.

[0148] 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)과 조합할 때, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 대 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 대 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 최적 중량비는 4 중량부의 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) : 1중량부의 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이

상의 유도체들) : 5중량부의 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)이며, 이것은 히알루론산 형성을 위한 시험 판내 연구에서 발견한 것이다(하기 실시예 5 참조). 따라서, 바람직한 조성물들 중 하나는 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)를 4:1:5의 중량비로 함유하는 반면, 옥타노일 카르노신은 국소 도포에 바람직한 담체 또는 부형제에서 0.001% 내지 1%의 비율로 조성물내에 존재한다.

[0149] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 4:1:5의 중량비 조합은 당분야에 알려져 있지 않다. 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 4:1:5의 중량비 조합은 상승 및 예상 밖의 방법에서 특정 중량비로 히알루론산의 합성을 활성화한다.

[0150] 국소 도포에 적당한 1개 이상의 부가 물질들(예를 들면, 적당한 담체들 및/또는 부형제들)을 포함하는 1개 이상의 부가 재료들도 또한 본 조성물에 바람직하게 사용될 수 있다. 1개 이상의 부가 재료들도 또한, 생물학적 활성을 갖는 부가 물질들(예를 들면, 생물학적으로 활성인 제제)을 포함할 수도 있다.

[0151] 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 또는 본 발명에 따른 1개 이상의 부가 선택된 트리펩타이드들 및/또는 테트라펩타이드들(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)과 조합한, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물을 사용하여, 사람 피부의 상태 및 외관을 개선시키고, 및 피부 노화의 징후를 감소시키는 방법도 또한 제공된다.

[0152] 본 발명은 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 또는 본 발명에 따른 선택된 트리펩타이드들 및/또는 테트라펩타이드들(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)과 조합한, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물을 사용하여, 건강한 피부를 유지하고, 및/또는 피부 노화를 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

[0153] 추가로, 본 발명은 또한, 세포외 기질성분들의 형성을 활성화하는, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 또는 본 발명에 따른 선택된 트리펩타이드들 및/또는 테트라펩타이드들과 조합한, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물을 사용하여, 미용 및 피부과 시술후 피부의 복구를 개선시키고, 상처 치료를 개선시키고, 외음부질 위축증을 포함하는 특정 사람조직의 위축증을 감소시키고, 및 세포외 기질성분의 변화와 관련된 사람의 피부 및 점막의 다른 질환, 장애 및 질병을 개선시키는 방법도 또한 제공한다.

[0154] 본 명세서에 설명된 방법에서, 피부 또는 피부 세포들(예를 들면, 표피 케라티노사이트, 진피 섬유아세포)은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 또는 선택된 트리펩타이드들 및/또는 테트라펩타이드들과 조합한, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물과 (즉, 국소, 피하, 또는 당분야에 알려진 적당한 방법에 의해) 접촉된다. 추가로, 본 방법은 또한 점막(즉, 점성의 막) 또는 점막 세포들(즉, 표피세포들)을 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 또는 본 발명에 따른 선택된 트리펩타이드들 및/또는 테트라펩타이드들과 조합한 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물과 접촉(즉, 국소, 피하 또는 당분야에 알려진 다른 적당한 방법에 의해)하는 것을 포함할 수도 있다.

[0155] 본 조성물은 에어로졸, 에멀젼, 액체, 로션, 크림, 페이스트, 연고, 폼, 패치, 미세침 장치 또는 기타 미용, 피부과 및 약학적 허용가능한 배합물 또는 장치일 수 있다. 일반적으로, 미용, 피부과, 및/또는 약학적으로 사용하기에 적당한 배합물은 사람 피부 또는 점막 상에 사용하기에 적당한 허용가능한 담체, 부형제, 및/또는 물질을 포함한다. 본 조성물은 레티노이드, 성장인자 및/또는 다른 웨პ타이드들을 포함하는 1개 이상의 생물학적 유효제제를 함유할 수도 있으며, 여기에 국한되지는 않는다.

[0156] 본 발명의 조성물은 다른 화장품, 피부 케어용품, 여성용품, 위생용품, 피부용품, 약학용품, 및/또는 의료기기와 조합하여 사용될 수도 있다.

[0157] 본 발명은 또한, 정상적인 노화, 질병, 부상, 트라우마, 또는 수술 또는 다른 의료시술에 의해 손상된 피부의 흉터를 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법들은 사람 상처에 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 조성물은 상기 웨პ타이드들 중 어느 하나를 단독으로 또는 조합하여 함유한다. 조성물은 또한, 조직그래프트, 조직 배양제품, 산소 또는 드레싱과 같은 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0158] 본 발명의 조성물은 사람에게 사용될 수 있다. 선택적으로, 본 조성물은 특정 종류의 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 보다 바람직하게는 젖소, 말, 고양이, 개, 돼지, 염소 또는 양에 사용될 수도 있다.

[0159] 카르노신

- [0160] 본 명세서에 사용된, 용어 "카르노신"은 디-펩타이드 베타-알라닐-히스티딘(상기 화학식 II 참조) 및 안세린(베타-알라닐-1-메틸-히스티딘) 및 호모카르노신(감마-아미노-부티릴-히스티딘)과 같은 모든 관련 화합물을 망라하여 포함한다. 본 명세서에 사용된, 용어 "카르노신"은 D, L-카르노신, D-카르노신, L-카르노신 뿐만 아니라 이들의 염들도 포함한다.
- [0161] 카르노신의 특성들, 기능 및 잠재적인 치료용도는 광범위하게 조사되어 왔다(P.J. Quinn et al. (Molec Aspects Med 1992, 13, 379-444 참조)(여기에 참고문헌으로 통합됨). 카르노신의 항-노화 특성들이 이미 알려져 있지만, 옥타노일 카르노신의 특성은 종래에는 알려져 있지 않으며, 놀랍고 예상치 못한 것이다. A.R. Hipkiss (Int J Biochem Cell Biol 1998, 30, 863-868; Cell Mol Life Sci 2000, 57, 747-753; Experimental Gerontology 2009, 44, 237-242 (여기에 참고로 통합됨))에 의해 조사된 바와 같이, 자연발생 다이펩타이드 베타-알라닐-L-히스티딘(L-카르노신)은 다량의 수명이 긴 조직들에서 발견된다. 이것은 그의 항-산화제 및 자유-라디칼 청소(scavenging) 역할들에 더해, 보호기능을 가지며, 배양된 사람 섬유아세포 수명을 연장하며, 형질전환된 세포들을 죽이고, 알테하이드 및 아밀로이드 펩타이드 단편에 대한 세포들을 보호하고, 및 항-당화 제제로서 작용한다. 보다 최근에는, 카르노신은 배양된 사람 섬유아세포들에서 짧아지는 텔로메어에 대하여 보호되고, 노화(senescence)-촉진된 마우스 및 드로소필라 파리들의 수명을 연장하는 것으로 나타났다. 본 연구들은 스트레스 단백질 발견 및 니트르 산화물 합성의 카르노신-유도된 상향조절을 보여줬으며, 이를 모두 변형된 단백질의 프로테아좀 제거를 활성화할 수 있다. 카르노신은 설치류에서 항-경련 효과를 발휘하기 때문에, 다이펩타이드는 단백질 이소아스파티기의 복구에 참여할 수 있다.
- [0162] 카르노신은 각막 및 폐 상처 뿐만 아니라 피부 상처, 위장 및 십이지장 케양의 치료를 촉진하는 것으로 나타났다. (Nutrition 1998, 14, 266-269; Molec Aspects Med 1992, 13, 379-444 참조). 예를 들면, 블레오마이신-유도된 및 조사-유도된 폐 상처의 치료를 촉진시키는 것으로 나타났다. (Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007, 292, L1095-L1104; Med Hypotheses 2006, 66, 957-959 참조). 카르노신의 상기 효과들은 자유 라디칼을 퀸칭하는 것에 대한 그의 친화도에 기여한다. 진피 상처에서, 카르노신은 과립화를 촉진하고, 상처 부위의 인장 강도 및 하이드록시프롤린 함량을 증가시킨다. (Surgery 91:56-60 (1982); Surgery 100:815-21 (1986) 참조). 관찰된 효과는 카르노신의 성분들 중 하나인 히스티딘으로부터 히스타민 합성 및 카르노신의 다른 성분인 베타-알라닌에 의한 콜라겐 합성의 활성화 덕분이다.
- [0163] 수술 상처의 상처 치료에서 카르노신의 역할에 대한 다른 연구들은 카르노신이 글리코사미노글리칸의 생합성을 개선시키는 것으로 나타났다. (Surgery 91:56-60 (1982); Cell Mol Biol Inc Cyto Enzymol 23:267-73 (1978); Cell Mol Biol 29:1-9 (1983) 참조). Nagai et al. (Surgery 100: 815-821 (1986))에는 과립화를 촉진하고, 상처 조직의 치료를 더 빠르게 하는, 히스타민 형성과 조합하여 베타-알라닌 유도된 콜라겐 합성으로서, 카르노신의 작용기작이 설명되어 있다.
- [0164] 당뇨병 동물 모델에서 당뇨병 상처 치료의 최근 연구에서(Amino Acids 2012, 43:127-134 참조), 카르노신을 매일 주사 및 국소 도포하면, 특정 성장인자들 뿐만 아니라 세포의 기질성분 콜라겐 I 및 평활근 액틴의 발현이 크게 개선된다는 것을 발견하였다. 카르노신 치료는 개선된 상처 치료를 가능하게 하는 카르노신에 의해 IGFI 발현을 직접 또는 간접 조절하는 것을 제시하는, 상처 부위에서 IGFI 발현을 크게 증가시켰다. 이와 유사하게, 여러 상처치료단계에서 피하 상처에서의 역할에 대하여 잘 연구된, TGF-베타는 처리된 카르노신으로부터 상처 조작에서 매우 과잉-발현된다.
- [0165] 상기 효과들과 달리, 카르노신의 상처 치료 잠재성은 자유 라디칼의 생성을 변경시킬 수 있는 능력 및 당뇨병 상처의 상처치료과정의 염증 단계를 연장시키는 산화적 스트레스-유도성이다. 카르노신은 또한, 산-염기 밸런스를 더 높은 pH 값으로 시프트하기 때문에, 상처 미세-환경을 변형시킬 수 있고, 산 프로테아제의 활성을 차단하여, 과혈당성 조건하에 상처 치료를 개선할 수 있다.
- [0166] 또다른 최근의 연구(Endocrinol Lett 2010, 31 Suppl 2: 96-100 참조), 카르노신은 시험관내에서 자유 라디칼(하이드록시 및 폐옥시-타입 라디칼)에 의해 유도된 히알루로난의 분해를 억제하는 것으로 나타났다. 중요하게는, 본 연구에서 증명된 바와 같이, 및 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)과 선택된 트리-펩타이드 및/또는 테트라-펩타이드들과의 조합을 사용한 본 발명의 발견들과 대조적으로, 카르노신은 히알루로난의 형성을 유도하지 않지만, 카르노신의 항산화 특성들을 통해 그의 분해를 억제한다. 따라서, 종래 연구(예를 들면, Surgery 91:56-60 (1982); Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol 23:267-73 (1978); Cell Mol Biol 29:1-9 (1983) 참조)에서 관찰된 글리코사미노글리칸의 증가는 감소된 분해 결과이며, 글리코사미노글리칸의 개선된 형성의 결과는 아니다.

- [0167] 카르노신은 또한, TGF- β 생성을 방해하고, 신호화(signaling)함으로써 사람 혈관사이세포내 고-글루코스-매개 기질 축적을 방해하는 것으로 나타났다. (Nephrol Dial Transplant 2011, 26, 3852-3858 참조). 고-글루코스 조건하에, 콜라겐 VI 및 피브로넥틴의 침전이 증가되며, 이것은 카르노신에 의해 메신저 RNA 레벨 및 단백질 상에서 상당히 억제되었다. TGF- β 생성은 고-글루코스 조건하에 증가하였지만, L-카르노신을 첨가함으로써 완전히 정상화되었다.
- [0168] 게다가, 햄스터내 스키스토소마 만소니 기생체에 의해 유도된 간 이상을 연구하는 연구에서, 카르노신을 피하투여하면 감염된 햄스터의 혈청 프로-콜라겐 III 웨타이드 레벨이 낮아졌다. (Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2002, 131, 535-542 참조).
- [0169] 당뇨병성 신장증에서, 카르노신은 족세포내 피브로넥틴 및 콜라겐 타입 VI의 형성 증가를 억제하였으며, 글루코스에 의해 유도된 혈관사이 세포들에서 TGF- β 의 생성 증가를 억제하였다. (Diabetes 2005, 54, 2320-2327 참조). 따라서, 카르노신은 신장 세포에서 높은 글루코스 레벨의 부작용에 대하여 보호한다.
- [0170] 그러므로, 상기 모든 효과들(카르노신의 상처 치료 특성들 포함)은 카르노신의 항-산화제 특성들, 항-당화 효과(특히, 과혈당 조건하에), 뿐만 아니라 카르노신의 성분으로서 히스티딘으로부터 히스타민 합성, 및/또는 카르노신의 또다른 성분인 베타-알라닌에 의한 콜라겐 I 합성 활성화에 기여될 수 있다.
- [0171] 요약하면, 카르노신은 콜라겐 I보다 콜라겐 III의 형성을 보다 높은 정도로 유도하고, 또는 피부 노화에 의해 크게 변형되는 것으로 설명된 모든 세포의 기질성분들, 즉 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴 및 히알루론산의 형성을 활성화하는 것으로 설명되지 않는다.
- [0172] 옥타노일 카르노신 및 카르노신의 다른 N-아실화 유도체
- [0173] 본 발명에 따른, 용어 "N-옥타노일 카르노신"(본 명세서에 "옥타노일 카르노신"과 서로 통용됨)은 디-웨타이드의 아미노-말단이 아실화되어 옥타노일기를 형성하는, 카르노신의 모든 유도체들을 포함 및 망라한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "옥타노일 카르노신"은 옥타노일 D,L-카르노신, 옥타노일 D-카르노신, 옥타노일 L-카르노신; 뿐만 아니라 이들의 염을 포함한다. 용어 옥타노일 카르노신 및 N-옥타노일 카르노신은 본 명세서에서 통용되어 사용되는 동의어이다. 옥타노일 카르노신은 적당한 조건하에 카르노신과 옥타노산(카프릴산)과의 반응에 의해 생성될 수 있다. (하기 실시예 1 참조).
- [0174] 옥타노일 카르노신은 카르노신의 N-아실화 유도체의 예이다. 카르노신의 N-아실화 유도체는 웨타이드 합성 분야에 알려져 있는 적당한 조건하에, 카르노신의 자유 아미노기(N-말단 아미노기)를 아실화제와 반응시킨 후 얻어질 수 있다. 아실화제는 당 분야에 알려진 일반적인 기술들, 예를 들면 "아미드 결합 형성 및 웨타이드 결합"에서 설명된 기술들을 사용하여 활성화될 수 있다. (Tetrahedron 61(46), 10827-10852, 2005). 활성화된 아실화제들의 예로는, 산 클로라이드, 산 브로마이드, 산 플루오라이드, 대칭 무수물, 혼합 무수물, 일반적인 카르보디이미드, 예를 들면 디이소프로필카르보디이미드 (DIPCDI), N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노-프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC)를 사용하여 활성화된 카르복시산이 포함되며, 여기에 국한되지 않는다. 다른 비-제한적인 예로는 상기 카르보디이미드 및 첨가제를 사용한 카르복시산이 포함되며, 첨가제는 N-하이드록시숙신이미드 (HOSu), N-하이드록시벤조트리아졸 (HOt), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸, 6-클로로-N-하이드록시벤조트리아졸 (HOAt), 3-하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진 (DhbtOH), 또는 p-니트로페놀 (PNP)를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 다른 예들은 우로늄염 또는 포스포늄염에 의해 활성화된 카르복시산들, 예를 들면 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트 (HBTU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로보레이트 (HCTU), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (TCTU), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2-(3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진-3-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트 (HDBTU), 2-숙신이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트 (HSTU), N,N,N',N'-테트라메틸-0-(숙신이미딜)우로늄 테트라플루오로보레이트 (TSTU), 2-(엔도-5-노르보르넨-2,3-디카르복시미도)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트 (HNTU), 1-벤조트리아졸리옥시트리스-(디메틸아미노)포스포늄 혼사플루오로포스페이트 (BOP) 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 혼사플루오로포스페이트 (PYBOP)를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.
- [0175] 다른 활성화된 아실화제들은 N-하이드록시숙신이미드의 에스터 (NHS 에스터), p-니트로페놀 (PNP 에스터), N-하이드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복실이미드 (HONB-에스터), N-펜타플루오로페놀 에스터 (Pfp-에스터), 2,4-디

니트로페닐 에스터, 4-니트로페닐 에스터, 3-하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진 (HODhbt), 카르보닐디이미다졸 (CDI) 또는 N-에틸-5-페닐이속사졸롭-3'-설포네이트 (NEPIS), 바람직하게는 N-하이드록시숙신이미드 에스터, p-니트로페놀 또는 HOEt 에스터 또는, Organic Synthesis on solid Phase (Florencio Zaragoza Dorwald, Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim, 2000), Novabiochem Catalog (Merck Biosciences 2006/2007) 및 Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis (Edited by W. C. Chan and P. D. White, Oxford University Press, 2000, ISBN 0-19-963724-5)에 설명된 것과 같은 반응조건들을 사용한 이들의 유도체를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0176] 당 분야에 알려진 바와 같이, 카르노신의 N-아실화 유도체들을 수득 또는 제조하는 같은(또는 유사한) 방법들도 또한, 트리-펩타이드 GHK, GHK 에스터, 테트라-펩타이드 GEKG, 및 GEKG 에스터를 포함하는, 다른 펩타이드들의 N-아실화 유도체들을 얻기 위해 사용될 수 있다.

N-아세틸-카르노신

[0178] 카르노신의 N-아실화 유도체, N-아세틸카르노신은 안과학에서의 용도에 대하여 종래에 설명되었다. (Recent Pat Drug Deliv Formul 2009, 3, 229-65 참조). 예를 들면, 특허출원 WO 2004/028536 A1; WO 94/19325; WO 95/12581; WO 2004/064866 A1은 사람의 연령-관련 심각한 또는 장애를 초래할 눈 질병의 관리를 위한 약물전달 시스템에서 각막 흡수 프로모터와 조합된 점막부착성 셀룰로스-계 화합물을 함유하는 L-카르노신의 1% N-아세틸 카르노신 프로드럭인, N-아세틸카르노신 윤활제 점안액을 설명하고 있다(연령 관련 백내장, 안구 염증, 연령-관련 시력 감퇴, 황반이영양증, 당뇨병의 시각적 발현, 고장성 망막증, 원발성 개방우각 녹내장, 유리체 병변).

[0179] 아세틸화는 카르노신을 그의 성분 아미노산, 베타-알라닌 및 히스티딘으로 분해하는 효소인 카르노시나제에 의한 분해에 대하여 N-아세틸카르노신이 보다 내성이 되도록 한다. 이것은 산화방지제 및 항-당화제로서 카르노신에 의한 치료에 대하여 생리학적 반응을 지속 및 강화시킨다. (Life Sci 2006, 78, 2343-57 참조). 카르노신에 의한, 미용, 치료 및 의료 치료에 대한 항산화 보호효과를 지속하고 강화하기 위해, N-아세틸카르노신은 피부 케어 제품들에 사용하기 위해 제안되어 왔다. (Life Sci 2006, 78, 2343-2357 참조).

[0180] N-아세틸카르노신에 있어서도, 옥타노일 카르노신은 카르노시나제에 의한 가수분해에 대하여 매우 내성이며, 비변형 카르노신과 비교하여, 장시간동안 카르노신에 대한 항산화 보호 및 항-당화 효과 특성을 제공한다.

[0181] N-아세틸카르노신은 콜라겐 III를 콜라겐 I보다 높은 정도로 형성을 유도하고, 또는 피부 노화에 의해 크게 변형되는 것으로 알려진 세포외 기질성분들, 즉 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 엘라스틴 및 히알루론산의 형성을 활성화시키는 것으로 알려지지 않는다.

카르노신의 에스터

[0183] 카르노신의 에스터는 펩타이드 합성의 분야에서 알려진 적당한 조건하에, 카르노신의 자유 카르복실기(자유 산 C-말단)를 에스터화제와 반응시킨 후 얻어질 수 있는 카르노신의 에스터 유도체를 포함한다. 한 비-제한적인 방법에서, 산성화 알콜용액이 카르노신의 에스터화를 위해 사용된다. 상기 방법은 예를 들면, 카르노신 에스터, 예를 들면 카르노신 메틸 에스터를 생성시키기 위해 메탄올 HCl과 같은 산성화 알콜을 사용하는 것을 포함한다. 추가로, (예를 들면, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올과 같은) 다른 알콜들 또는 (예를 들면, 아미노에탄올과 같은) 치환 알콜이 카르노신의 자유 산 C-말단의 에스터화를 위한 제제를 생성시키기 위해 사용될 수 있다.

[0184] 카르노신의 에스터화에 적당한 알콜은 알킬 알콜(예를 들면, C1 내지 C20 1차 알콜, C3 내지 C20 2차 알콜), 아릴 알콜(예를 들면: 벤질 알콜), 또는 당 알콜과 같은 폴리-알콜(예를 들면, 모노사카라이드, 디사카라이드, 폴리사카라이드) 또는 글리콜 및 폴리글리콜(예를 들면, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, PEG, PPG)과 같이, 1개 이상의 하이드록실기를 갖는 유기 화학물을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 아스코르브산도 또한 카르노신에 의한 에스터화에 유용한 적당한 제제이다(1개 이상의 자유 하이드록실기를 갖고 있기 때문).

[0185] 당 분야에 알려진 카르노신의 에스터를 얻기 위한 방법들도 또한, 펩타이드 GEKG, N-아실-GEKG 및/또는 N-팔미토일-GHK를 포함하는 다른 펩타이드의 에스터(자유 산 C-말단과는 다른 펩타이드들의 자유 카르복실기의 에스터화를 포함)를 얻기 위해 사용될 수 있다.

[0186] 예를 들면, 카르노신, 옥타노일 카르노신, N-팔미토일-GHK, GEKG 및/또는 N-아실-GEKG의 페길레이션 (PEGylation)이 상기 펩타이드들의 반감기를 연장하고, 안정성을 증가시키며, 높은 수용해도를 제공하는 한가지 바람직한 에스터화 방법이다.

[0187]

펩타이드

[0188]

본 발명에 따른 용어 "펩타이드"는 그의 구조 내에 2개 이상의 아미노산들의 연속된 서열을 포함하는 화합물이다. 본 명세서에 사용된 용어 "디-펩타이드" 또는 "다이펩타이드"는 그의 구조내에 2개의 아미노산들의 연속된 서열을 포함하는 화합물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 "트리-펩타이드" 또는 "트리펩타이드"는 그의 구조내에 3개의 아미노산들의 연속된 서열을 포함하는 화합물을 의미한다. 본 명세서에 사용된, "테트라-펩타이드" 또는 "테트라펩타이드"는 그의 구조내에 4개의 아미노산들의 연속된 서열을 포함하는 화합물이다. 상기 아미노산들은 왼쪽(N-말단 끝)에서 오른쪽(C-말단 끝)까지 전통적인 한 문자 관습을 사용하여 표시된다. 이 명명법에서, G는 글리신이며, H는 히스티딘이며, K는 리신이며, 및 E는 글루탐산이다.

[0189]

본 명세서에 사용된 용어 "아미노산"은 호모시스테인, 오르니틴, 노르류신 및 p-발린과 같은 공지된 비-천연, 합성 및 변형 아미노산, 및 선택적으로 활성인 경우 D-배위 또는 L-배위의 자연발생 아미노산들을 모두 포함하고 망라하여 의미한다. 비-천연 아미노산의 목록은 The Peptides, Vol. 5 (1983), Academic Press, Chapter VI, by D. C. Roberts and F. Vellaccio(여기에 참고문헌으로 통합됨)에서 찾아볼 수 있다. 본 발명의 펩타이드내 아미노산들은 그들의 천연 L-배위, 비천연 D-배위 또는 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0190]

본 명세서에 사용된, 용어 "펩타이드"는 상기 펩타이드의 염, 탈보호 형태, 아실화 형태의 펩타이드, 탈아실화 형태의 펩타이드, 에난시오머, 다이어스테레오머, 라세메이트, 프로드럭 및 수화물을 의미한다. 펩타이드의 다이어스테레오머는 1개 이상의 아미노산의 입체화학적 또는 키랄 중심이 변할때 얻어진다. 에난시오머는 모든 키랄 중심에서 반대의 입체화학을 가진다.

[0191]

용어 "프로드럭"은 생리조건하에 상기 펩타이드를 생성 또는 방출할 수 있는 전구물질 화합물을 의미한다. 상기 프로드럭은 예를 들면, 본 발명의 펩타이드를 형성하기 위해 선택적으로 제거된 큰 펩타이드이다. 또 다른 프로드럭은 카르복시산 및/또는 아미노기에서 특히 보호기를 갖는 보호된 아미노산이다. 아미노기를 위해 적당한 보호기는 벤질옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐(BOC), 포르밀 및 아세틸 또는 아실기이다. 카르복시산 기를 위해 적당한 보호기는 벤질 에스터 또는 t-부틸 에스터와 같은 에스터이다.

[0192]

펩타이드는 한 아미노산의 카르복실기 또는 C-말단을 다른 아미노산의 아미노기 또는 N-말단에 결합함으로써 합성된다. 의도하지 않은 반응의 가능성때문에, 보호기가 보통 필요하다. 화학적 펩타이드 합성은 펩타이드의 C-말단 끝에서 시작하여, N-말단에서 끝난다. 펩타이드는 고체-상 펩타이드 합성, 액체-상 펩타이드 합성 또는 단편 축합에 의해 합성될 수 있다. 본래, 겉보기에 간단한, 펩타이드 결합의 형성은 카르복시산 및 아미드의 합성을 위한 유기 화학에 사용가능한 모든 과정들을 사용하여 수행될 수 있다. 그러나, 천연 및 비천연 아미노산들의 다양한 작용기의 존재, 및 특히 키랄 완전성의 완전 보유를 위한 요건으로 인해, 온화한 조건하에 아미노산 및 펩타이드의 결합은 도전적이 될 수 있다. 과잉의 결합 제제들이 특정 용도를 위한 적합성을 개발했다(예를 들면, 고체-상 펩타이드 합성 또는 단편 축합). 모든 결합 방법들은 같은 반응원리를 공통으로 가지고 있으며: 제1 아미노산의 카르복실기를 활성화한 후, 제2 아미노산은 그의 아미노기의 친핵 공격에 의해 펩타이드 결합을 형성할 수 있다. 조절되지않는 펩타이드 결합 형성을 방지하기 위해, 제1 아미노산의 아미노기 및 모든 기능성 측쇄기들은 역으로 블로킹될 필요가 있다. 반복적 탈-블로킹, 활성화 및 결합은 그의 원하는 최종 서열로 펩타이드를 생성한다.

[0193]

고체-상에서 펩타이드(예를 들면, 수지)를 합성하기 위한 일반적인 방법은 수지에 제1 아미노산, C-말단 잔기를 부착함으로써 시작한다. 아미노산의 중합을 방지하기 위해, 알파 아미노기 및 반응성 측쇄가 임시 보호기에 의해 보호된다. 아미노산이 일단 수지에 부착되면, 수지가 여과되고, 세척되어, 부산물 및 과잉의 시약을 제거한다. 다음으로, N-알파 보호기는 탈보호 방법으로 제거되며, 수지는 다시 세척되어, 부산물 및 과잉의 시약을 제거한다. 그후, 다음 아미노산은 부착된 아미노산에 결합된다. 이것은 또다른 세척과정이 뒤따르며, 다음 결합 사이클을 위한 수지-펩타이드 준비를 남겨놓는다. 상기 사이클은 펩타이드 서열이 완전해질때까지 반복된다. 그후, 통상적으로, 모든 보호기들이 제거되고, 펩타이드 수지가 세척되고, 및 펩타이드가 수지에서 제거된다.

[0194]

본 발명은 또한, 상기 개시된 펩타이드들의 제조방법에 관한 것이다. 펩타이드는 Merrifield, R. B., Solid Phase Peptide Synthesis I., J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-2154 (1963); Carpino, L. A. et al., [(9-Fluorenylmethyl)Oxy] Carbonyl (Fmoc) Amino Acid Chlorides: Synthesis, Characterization, And Application To The Rapid Synthesis Of Short Peptides, J. ORG. CHEM. 37:51:3732-3734; Merrifield, R. B. et al., Instrument For Automated Synthesis Of Peptides, ANAL. CHEM. 38:1905-1914 (1966); or Kent, S. B. H. et al., High Yield Chemical Synthesis Of Biologically Active Peptides On An Automated Peptide Synthesizer Of Novel Design, IN: PEPTIDES 1984 (Ragnarsson U., ed.) Almqvist and Wiksell Int.,

Stockholm (Sweden), pp. 185-188(이들 모두는 여기에 참고로 전문통합됨)에 개시된 방법과 같이 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 바람직하게는, 웹타이드는 고체-상 합성에 의해 제조된다. 그러나, 웹타이드는 표준 용액 상 방법론을 사용하여 제조될 수도 있다.

[0195] 바람직하게는, 웹타이드는 그의 트리플루오로아세테이트(TCA) 및/또는 아세테이트 염 형태로 있다. 그러나, 웹타이드는 아디페이트, 아스코르베이트, 알기네이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 브로마이드, 카르보네이트, 시트레이트, 클로라이드, 디부틸 포스페이트, 디하이드로겐 시트레이트, 디옥틸 포스페이트, 디헥사데실 포스페이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 하이드로겐 카르보네이트, 하이드로겐 타르트레이트, 하이드로-클로라이드, 하이드로겐 시트레이트, 아이오다이드, 락테이트, 리폰산, 멜레이트 말레이트 (malate maleate), 말로네이트, 팔모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 포스페이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 셀페이트, 타르트레이트, 탄네이트, 올레이트, 옥틸 포스페이트; 포스페이트 또는 카르복실레이트 패밀리의 다른 염들; 및/또는 이들의 조합을 포함하는 특정의 다른 염 형태로 있을 수 있다. 특정 조건하에서, 예를 들면, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 망간염을 포함하는 무기 염들로부터 다른 염들이 유도될 수 있다. 유기 염들로부터 유도된 염들은 1차, 2차 및 3차 아민들의 염을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0196] 본 명세서에 사용된 용어 "웹타이드"는 단백질을 포함한다.

피부 노화

[0198] "피부 노화의 징후"는 모든 걸보기로 눈에 띄고, 촉각으로 인지할 수 있는 징후 뿐만 아니라 피부 노화로 인한 다른 거시 또는 미세 효과를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 상기 징후들은 (실제 연령 피부로서 나타나는) 내부 요인들 및 (광-연령 피부를 포함(여기에는 국한되지 않음)하는 환경적 피부 손상을 나타내는) 외부 요인들에 의해 유도 또는 유발될 수 있다. 이러한 징후들은 주름 및 거칠고 깊은 주름과 같은 구조상 단절 생성, 미세한 선 또는 피부 선, 틈, 닦살(bumps), 확장된 모공(예를 들면, 땀샘관, 피지선 또는 모낭과 같은 부속기 구조와 관련있음), 또는 울퉁불퉁함 또는 거칠, 피부 탄력 손실 (기능적 피부 엘라스틴의 손실 및/또는 불활성화), 처짐 (눈 부위 및 턱아래 처진 살에서 부어있는 것을 포함), 피부 단단함의 손실, 피부 탱탱함의 손실, 변형시에 피부 반동 손실, 탈색 (눈 써를 아래 포함), 얼룩덜룩함, 누르스한 안색, 과색소침착된 피부 부위, 예를 들면 점 및 주근깨, 각질, 비정상적 분화, 과케라틴화, 탄력섬유증, 콜라겐 브레이크다운 및, 피부 각질층, 진피, 표피, 피부 혈관계 (예를 들면, 모세혈관확장증 또는 거미 혈관), 및 기초 조직, 특히 피부에 가장 가까운 조직에서 다른 조직학적 변화를 포함하는 과정들로부터 일어날 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다.

[0199] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 피부 상태를 예방적으로 조절하는 것은 피부 노화의 징후를 포함하는, 피부내 눈에 띄고, 촉각으로 인지할 수 있는 단절상태(예를 들면, 눈에 띄거나, 또는 느껴서 알 수 있는 피부의 조직 불규칙함들)를 자연, 최소화 및/또는 예방하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는, 치료적으로 조절하는 피부 상태는 피부 노화의 징후를 포함하는, 피부내 단절상태들을 경감, 예를 들면, 감소, 최소화 및/또는 없애는 것을 포함한다. 본 발명의 조성물 중 일부는 피부 상태를 예방적으로 및/또는 치료적으로 조절하기 위해 사용될 수 있다.

[0200] 본 발명의 조성물 중 일부는 피부 외관 및/또는 감촉을 개선시키기 위해 사용가능하다. 예를 들면, 본 발명의 일부 바람직한 조성물은 피부 외관을 바로 시각적으로 개선시킨 후, 피부에 상기 조성물을 도포함으로써, 피부 상태의 외관을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 과립 재료들을 추가로 함유하는 본 발명의 조성물은 즉각적인 시각적 개선을 제공하기 위해 가장 유용할 것이다.

임상 효능의 입증

[0202] 피부 노화의 징후를 예방, 경감 및/또는 치료, 피부 상태의 보호 및/또는 개선, 및 피부 결함의 예방 및/또는 치료는 미용 또는 피부 회춘 치료에서 전문가에 의해 알려진 많은 기술들을 사용하여 예상, 측정 및 정량화될 수 있는 기능적인 특징들이다. 미세한 선, 주름, 피지후, 및 피부 거칠을 감소시키는 것은 주변투영을 사용하여 (FOITS=신속 광학 시험판내 토포메트리 시스템(Fast Optical In vivo Topometry System); DermatopTM 또는 PrimosTM system) 비접촉 사람에서 직접, "드롭 색도우(drop shadow)"라고 불리우는 기술에 의해 분석된 피부 영역의 실리콘 복제에 의해, 또는 FOITS 시스템에 의해, 또는 캔菲尔드(Canfield) VISIATM 장치에 의해, 정량화될 수 있다. 얼굴의 용적 및 형태 변화는 주변 투영 FOITS 시스템을 사용하여 접촉없이 완화수득시스템(relief obtaining system)을 사용하여 정량화될 수 있다. 피부 장벽의 변형은 TewameterTM, VapometerTM, DermalabTM, 및/또는 Aquaf luxTM 장치를 사용하여 경피 물 손실(TEWL)을 측정함으로써 정량화될 수 있다. 피부의 단단함 및/

또는 탄력 및/또는 톤 및 피로는 CutometerTM, ReviscometerTM, AeroflexmeterTM, DynaskinTM, BallistometerTM, TwistometerTM 및/또는 DermalabTM 장치를 사용하여 정량화될 수 있다. 칙칙한 안색, 피부톤의 균일도 손실, 착색 변화(색소침착 감소 및 과잉), 국소 홍조화, 안색의 투명도 및 선명도 손실, 색소 반점, 주사비, 다크 서클은 MexameterTM, ChromameterTM, ColormeterTM, Canfield VISIATM, Canfield VISIA-CRTM, SIAscopeTM, GonioluxTM 또는 공초점 레이저 혈관경 장치, 및/또는 광에 대한 구체적 색분석(편광교차광 및 평행광으로 사진촬영하는 기술에 의해 가능함)을 사용하여 직접 측정할 수 있다. 얼굴 모공의 수 및 크기는 상기 실리콘 복제 기술에 의해, 또는 구체적 광 분석법(비디오현미경 및 거시적 사진촬영 시스템을 사용하여 가능함)에 의해 정량화될 수 있다. 피부, 표피, 진피 또는 하피의 위축증 및 肌凹陷(예를 들면, 체중감량제를 연구하는 경우)은 TEWL(예를 들면, 표피를 연구하는 경우)을 측정함으로써, 또는 초음파 음향측심장치에 의해, 및/또는 공초점 혈관경 장치에 의해 측정가능하다. 피부 섬유의 밀도는 초음파에 의해, 및 그후 이미지 분석에 의해 정량화될 수 있다. 엘룰라이트는 주변 투영(FOITS)을 사용하여 접촉없이 털리프 수득 시스템에 의해 직접, 또는 초음파 음향측심장치에 의해 진피-하피 접합부의 길이를 측정함으로써 간접적으로 정량화된다. 임신선은 주변 투영(FOITS)을 사용하여 접촉없이 털리프 수득 시스템을 사용하여, 또는 실리콘 복제 기술에 의해 직접 정량화된다. 피부 부드러움은 피부촉감도 측정기기(frictiometer device)에 의한 마찰 연구기술에 의해 직접 측정 가능하거나, 또는 실리콘 복제 기술에 의해 간접 측정가능하다. 콜라겐, 세포외 기질성분, 및/또는 연결조직 섬유의 변화는 조직학, 공초점 레이저 혈관경, UV 분광법, SIA검사법 및/또는 다광자 분광법에 의해 정량화될 수 있다. 눈으로 볼 수 있는 모든 변화들(미세한 선, 주름(wrinkle), 주름(fold), 감축, 처짐, 탄력 색 손실, 톤, 색소침착, 홍조를 포함)은 직접 또는 사진상으로, 훈련된 판단인에 의해 또는 아니며, 육안 채점시스템에 의해 또는 없이, 정량화될 수 있다(예를 들면, 4-점 심각도 규모).

미용 조성물 및 약제

[0203] 용어 "미용 조성물" 및 "미용 제품"은 미용 목적 또는 위생 목적을 위해 사용될 수 있는 제제, 또는 1개 이상의 미용 및/또는 약학 물질, 제품 및/또는 성분들의 전달의 기본이 될 수 있는 제제와 관련되어, 본 명세서에서 서로 바꿔 사용된다.

[0204] 용어 "약학적 조성물" 및 "약제"는 의료 목적을 위해 사용될 수 있는 제제, 또는 1개 이상의 미용 및/또는 약학 물질, 제품 및/또는 성분들의 전달의 기본이 될 수 있는 제제와 관련되어, 본 명세서에서 서로 바꿔 사용된다.

[0205] 본 명세서에 설명된 배합물, 조성물, 약제 및/또는 제품들 중 어느 하나는 상기 2개 이상의 목적들을 위해 한번에 사용될 수 있다.

[0206] 바람직하게는, 본 명세서에 설명된 조성물은 "국소 도포"에 적당하다(즉, 피부 표면위, 점막 표면위). 본 명세서에서 사용된, 국소 도포는 피부; 눈; 점막; 구강; 외음부 투여; 피부, 흉터, 켈로이드, 두피, 눈, 입, 코, 외음부, 질, 직장 위에 투여; 및/또는 상처, 궤양, 및 과립화 조직으로 투여하는 것을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0207] 본 조성물은 모발, 및 손톱 또는 발톱 위에 투여하기에 적당할 수 있다. 선택적으로, 조성물은 피하 투여에 적당할 수도 있다.

미용 제품

[0208] 본 명세서에 사용된 "미용 제품"은 제한없이, 개인위생용품, 피부 제품, 피부 크림, 피부 젤, 피부 연고, 피부 로션, 항-노화 제품, 피부 회춘 제품, 피부 컨디셔너, 보습제, 여성용품, 위생제품, 피부 패치, 피부 마스크, 티슈 와이프, 립스틱, 마스카라, 루즈, 파운데이션, 블러쉬, 아이라이너, 립 라이너, 립 글로스, 립 밤, 페이스 또는 바디 파우더, 선스크린, 선블러, 네일 광택제, 무스, 스프레이, 스타일링 젤, 네일 컨디셔너, 배쓰 및 샤워 젤, 샴푸, 컨디셔너, 크림 린스, 헤어 스프레이, 헤어 염색 제품 및 컬러링 제품, 비누, 바디 스크럽, 엑스 폴리안츠, 아스트린제트, 제모제 및 퍼머넨트 솔류션, 항비듬제, 항-땀 및 발한방지 조성물, 세이빙, 프리세이빙 및 애프터세이빙 제품, 리브-온(leave-on) 컨디셔너, 데오도란트, 콜드 크림, 데오도란트, 클렌저, 린스, 외음부 용품, 질 용품, 등을; 크림, 로션, 젤, 연고, 매크로에멀젼, 마이크로에멀젼, 나노-에멀젼, 세럼, 밤, 콜로이드, 용액, 액체, 혼탁액, 분산액, 컴팩트, 고체, 파우더, 펜슬, 분무식 배합물, 브러시식 배합물, 패치, 이온토포레틱 패치, 마이크로프로젝션 패치, 마이크로니들 패치, 피부전달개선 시스템, 붕대, 티슈 천, 와이프, 마스크, 에어로졸, 페이스트, 피부 바, 미용 기기, 및/또는 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 쉽게 알려져 있는 다른 형태들의 형태로 포함한다.

약제

- [0212] 본 명세서에 사용된 "약제"는 약학 성분들의 국소 및 경피 도포를 포함하는, 피부과용 목적을 위한 약학 제조물, 담체들을 제한없이 포함한다. 이들은 크림, 로션, 젤, 연고, 매크로-에멀젼, 마이크로-에멀젼, 나노-에멀젼, 세럼, 밤, 콜로이드, 용액, 액체, 혼탁액, 분산액, 컴팩트, 고체, 펜슬, 분무식 배합물, 브러시식 배합물, 패치, 이온토포레틱 패치, 마이크로프로젝션 패치, 마이크로니들 패치, 피부전달개선 시스템, 붕대, 티슈 천, 와이프, 마스크, 에어로졸, 페이스트, 비누 바, 의료 기기, 및/또는 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 쉽게 알려진 특정의 다른 형태들의 형태로 존재할 수 있다.
- [0213] 국소 도포를 위한 적당성
- [0214] 본 명세서에 사용된 용어 "국소 도포에 허용가능한 물질(들)"은 본 발명에 따른 "국소 도포에 허용가능한 물질(들)"을 포함하는 조성물이 사람 피부 및/또는 사람 점막과 접촉하여 사용하기에 적당하다는 것을 의미하며; 상기 피부 또는 점막은 건강하고, 것 나고, 젊고, 늙고, 나이들고, 정상과는 외관상 다르게 보이고, 손상되고, 빛에 의해-손상되고, 햇볕에 타고, 주름지고, 병적이고, 질병에 걸리고, 상처입고, 위축성이고, 따끔거리고, 면역 손상되고, 미용제품(들)에 의해 처리되고, 약학 제품(들)에 의해 처리되고, 미용 시술(들)에 의해 처리되고, 피부과 시술(들)에 의해 처리되고, 약학 기기 또는 의료 기기(들)에 의해 처리되고, 외과적으로 처리되며, 미용, 스킨케어, 여성용 또는 유사한 용도를 위한 반복적인 국소도포후 피부 또는 점막(즉, 부식성, 따끔거림, 알러지)에 대하여 상당한 (소비자-허용되지않는) 국소 불내성 등; 또는 조성물을 의료 용도로 반복적으로 국소 도포한 후 피부 또는 점막 피부 따끈거림(즉, 부식성, 따끔거림, 알러지)에 대하여 최대한 낮은 및 허용가능한 (소비자-허용되지않는) 국소 불내성 등이 없다.
- [0215] 사람에게서 국소 내성(예를 들면, 피부에 대한 따끈거림 및 알러지; 접촉성 피부염 및 알러지라고 불리움)은 사람 등위에서 급성(1일) 및 반복적(4 내지 21일) 패치 시험에 의해, 및/또는 조성물이 지시된대로 사용(예를 들면, 얼굴, 외음부, 질, 점막 표면, 및/또는 다른 체표면 영역 상에 국소 사용; 또는 상처 치료에 사용)되는 사용 테스트동안 측정될 수 있다. 약제의 경우, 안전성 연구들은 일반적으로 동물 연구들도 포함한다.
- [0216] 게다가, 국소 도포에 허용가능한 물질(들)은 본 발명에 따른 "국소 도포에 허용가능한 물질(들)"을 포함하는 조성물이 제품의 권장 저장조건에 따라 제품의 품질수명동안 최종 포장(예를 들면, 병, 튜브, 펌프, 병(jar), 진공 용기, 스프레이, 패치, 등)내 큰 물리화학적 불안정성(예를 들면, 색상, 냄새, 점도, pH 및/또는 외관에 있어서 큰 변화)없이 존재한다는 것을 의미한다. 큰 물리화학적 불안정성은 조성물이 제조되고, 최종 포장재에 채워질때 색상, 냄새, 점도, pH 또는 외관이 10% 이상 변화(증가, 감소)되는 것을 의미한다.
- [0217] 본 발명의 조성물은 양호한 심미적 특징을 제공하며, 미용적으로 우아할 수도 있다.
- [0218] 국소 도포 또는 투여를 위해 허용가능한 물질들은 당 분야에 공지된 적당한 부형제들 및/또는 담체들을 포함할 수 있다.
- [0219] 추가 물질들
- [0220] 본 명세서에 설명된 조성물은 바람직하게는, 선택적으로 국소 도포 및/또는 피하 적용에 적당한 1개 이상의 추가 물질과 조합하여, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 포함한다. 추가 물질(들)은 비활성(예를 들면, 담체 및/또는 부형제)일 수 있거나, 생물학적 활성을 가질 수 있다(즉, 생물학적으로 활성인 제제 및/또는 활성인 약학 성분). 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 본 발명에 따른 옥타노일 카르노신, N-팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 외에 펩타이드들을 포함(여기에는 국한되지 않음)하는 추가의 생물학적 활성 제제들을 포함할 수도 있다.
- [0221] 용어 "물질", "성분", "제제" 등은 본 명세서에서 서로 바꿔서 사용된다.
- [0222] 본 발명의 조성물은 조성물의 목적에 어느 정도 이익을 제공할, 1개 이상의, 다양한 종래의 또는 그렇지 않은 물질들을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로는, 선택된 추가의 성분들을 갖는 본 발명에 따른 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 조합은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 단독으로 사용할 때와 비교하여, 개선된 효능을 낼 수 있다. 상기 개선된 효능은 부가적(각 제제를 단독의 효능 합)일 수 있거나, 상승적(각 제제를 단독의 효능의 합 이상)일 수 있다. 물론, 추가 성분들을 포함시킬지 결정하는 것과 특정 성분을 선택하는 것은 조성물 및 제품 배합물의 구체적 용도에 따라 다르며, 당 분야에서 일상적인 기술레벨내에서 잘 알려져 있다.
- [0223] 특정 실시예에서, 본 발명의 조성물은 광범위한 추가 성분들을 함유할 수 있다. 2012 International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 14th Edition, as well as the Cosmetic Bench Reference - Directory

of Cosmetic Ingredients (Cosmetics & Toiletries에 의해 발간됨)에는 본 발명에 사용하기 위해 유용한, 피부 케어, 개인 케어, 여성 케어 및 피부과 및 약학 산업에서 통상적으로 사용되는 광범위한 비-제한적인 화장품 및 약학 성분이 설명되어 있다. United States Pharmacopeia (USP)에서 발간된 서적들, the National Formulary (NF)에서 발간된 서적들 및 당 분야에 알려진 미용 및 약학 성분들에 대한 다른 참고문헌들에서 추가의 예들을 찾아볼 수 있다. 상기 각 참고문헌은 여기에 참고로 전문통합된다. 이 정보는 새로운 성분들을 첨가하여 정기적으로 업데이트된다.

[0224]

상기 성분들의 예시적인 기능적 종류들로는, 연마제, 흡수성 파우더, 흡수 베이스, 산미료, 활성제, 접착 촉진제, 세포분화를 조절하는 제제, 세포증식을 조절하는 제제, 진피 또는 표피 거대분자의 합성을 활성화하는 제제, 진피 또는 표피 거대분자의 분해를 방지하는 제제, 미세순환에 작용하는 제제, 피부 장벽에 작용하는 제제, 세포의 에너지 대사에 작용하는 제제, 직접성을 증가시키는 제제, 항균 금속이온봉쇄제, 진통제, 마취제, 제산제, 여드름-방지용 제제, 노화-방지용 제제, 주름-방지용 제제, 위축증-방지용 제제, 항-안드로겐 제제, 항균제, 흉터-방지제, 비듬제거제, 분해방지제, 안티-셀룰라이트 제제, 임신선-방지제, 비듬방지제, 소포제, 항진균제, 항히스타민제, 항염증제, 항-자극제, 항균제(anti-microbial agent), 반-진드기 제제, 항생제, 항바이러스제, 항산화제, 항-당화제, 항종양제, 항암제, 항-피부암제, 항-습진제, 항-건선제, 방오제, 땀발생 억제제, 항-소양성 제제, 항소양제(anti-pruritic agent), 방부제, 대전방지제, 아스트린제트, α -아드레날린 수용체 길항제, 장벽 제제(barrier agent), 결합제, 생-접착제, 식물성 제제, 식물성 추출물, 생물학적 첨가제, 완충제, 벌킹제(bulking agent), 칼슘 봉쇄제(calculus sequestering agent), 진정제(calming agent), 담체 제제(carrier agent), 화학 첨가제, 세포 가수분해물, 세포 배양 배지, 병에 걸린 세포 배양 배지, 킬레이트제, 혈액순환 자극제, 세정제, 콜라겐 자극제, 공-유화제(co-emulsifier agent), 착색제, 컨디셔닝제, 조절방출제, 냉각제, 공-용매, 커플링제, 치료제(curative agent), 변성제, 데오도란트제, 제모제, 박리제, 엉김방지제(detangler agent), 세제, 살균제, 분산제, 염료 안정화제, 피부과용 제제(dermatologically acceptable carrier), 엘라스틴 활성화제, 세포의 기질 활성화제, 연화제, 유화제, 예멀젼 안정화제, 효소, 효소 억제제, 효소-유도제, 코엔자임, 공동인자, 에센셜 오일, 엑스폴리안츠, 지용성 제제, 파이버, 막 형성제, 고정제, 풍미제, 거품 촉진제(foam booster), 거품 안정화제, 발포제, 향수, 자유 라디칼 스캐빈저, 살진균제(fungicide), 젤화제, 광택제, 모발 블리칭제, 발모제, 모발 착색제, 모발 컨디셔닝제, 헤어-세트 폴리머(hair-set polymer), 호르몬, 호르몬-유사제, 습윤제, 소수성 제, 하이드로트로픽제, 중간제제, 히알루론산 활성화제, 각질용해제, 거품제, 지질분해제, 유후제, 메이크업제, 습기 차단제, 모이스처라이저, 점막-접착제, 근육이완제, 천연보습인자, 중화제, 약취 차폐제, 오일, 오일 흡수제, 연고 베이스, 유백제(opacifier), 오르가노실리콘, 산화제, 산소캐리어, 펄런트제(pearlant agent), 향수, 향수 용매, 향수 안정화제, 과산화물 안정화제, 약학적 약물, 감광제, 색소, 색소침착제(pigmenting agent), 진주광택 조제, 식물성 추출물, 식물성 유도체, 식물 조작 추출물, 식물 뿌리 추출물, 식물 씨 추출물, 식물성 오일, 가소제, 연마제, 폴리머, 폴리머막 형성제, 파우더, 방부제, 추진제, 웨타이드제, 단백질제, 환원제, 리팻팅 제제(re-fattening agent), 재생제, 수지, 주사비 억제제, 흉터 방지제, 두피 제제(scalp agent), 스크립제, 사보스태틱제(sabostatic agent), 금속이온봉쇄제(sequestrant), 성 호르몬, 성 자극제, 실리콘제, 실리콘 치환제, 피부 배리어제, 피부 배리어 복구제, 피부 진정제, 피부 정화제, 피부 클렌저, 피부 컨디셔닝제, 피부 박리제(skin exfoliating agent), 피부 필링제, 피부 치료제, 피부 지질, 피부 미백제, 피부 블리칭제, 피부 보호제, 피부 정화제, 피부 연화제, 피부 진정제(skin calming agent), 피부 수딩제, 피부 센세이트, 피부 치료제, 피부 침투 개선제, 피부 침투지연제, 점막 침투개선제, 가용화제, 용매, 혼탁제, 자외선차단지수 부스터, 수딩제, 확산제(spotting agent), 안정화제(stabilizer), 흥분제, 체중감량제, 선리스 태닝제(sunless tanning agent), 선스크린, 선스크린 UVA, 선스크린 UVB, 브로드-밴드 선스크린, 과지방제, 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 실리콘 계면활성제, 혼탁제, 감미제, 태닝 촉진제, 농조화제, 턱소트로프, 타이트닝제, 토너, 토닉 제제(tonic agent), 국소 전달 시스템, 혈관수축제, 외음부 수딩제, 질 수딩제, 식물성 오일, 휘발성 제제, 점도 안정화제, 비타민, 백신, 방수제, 수용성 제제, 방수성 제제, 악스, 습윤제, 화이트닝제, 상처치료제 및/또는 등이 있으며, 여기에 국한되지 않는다.

[0225]

바람직하게는, 추가 성분들은 사람 케라틴 조직(모발, 네일, 피부, 입술, 외음부(불두명, 대음순, 소음순)) 및/또는 비-케라틴 조직(질, 질구, 내외음부(음문 전정, 음핵), 입, 항문 등)과 지나친 전신 독성 국소 불내성 및 화학적 불안정성 없이, 접촉하는데 사용되기에 적당해야 한다.

[0226]

대부분의 예에서, 추가 물질들은 미용, 피부과학적으로 및/또는 약학적으로 허용가능한 담체를 단독으로, 또는 또 다른 추가(예를 들면, 비활성 및/또는 생물학적 활성) 성분들과 조합하여 포함할 것이다. 추가 성분들의 총량은 조성물의 약 90% 내지 약 99.9999%, 바람직하게는 약 95% 내지 약 99.999%, 및 보다 바람직하게는 약 99% 내

지 약 99.999%일 것이다. 요컨대, 이것은 조성물의 벨런스이다. 담체(특히 물, 또는 복합체 공-용매와 같이)가 사용된다면, 이들은 조성물의 전체 벨런스를 이룰 수 있다.

[0227] 상기 기능적인 분류 중 일부에 대한 추가 성분들의 비제한적인 예들은 본 명세서에 제공된다. 추가 성분들의 추가 예들은 United States Pharmacopeia (USP) 및 the National Formulary (NF)에 의해 제공된 책자인, The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, the Cosmetic Bench Reference - Directory of Cosmetic Ingredients, 및 당 분야에 알려진(및 통상적으로 사용되는) 미용 및 약학적 성분들에 대한 다른 참고 문헌들에서 찾아볼 수 있다.

[0228] 본 발명에 따라 사용하기에 적당하기 위해, 추가 성분들 및 담체/부형제들은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 및/또는 GEKG(SEQ ID NO: 1)(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)와 추가로 화학적으로 호환가능해야 한다. 본 명세서에서, "화학적으로 적합한"은 추가 성분들이 큰 화학적 분해(예를 들면, 가수분해, 산화)를 일으키지 않는 것을 의미한다. 예를 들면, 큰 화학적 분해는 제품의 권장 저장조건하에서 제품의 품질수명기간(예를 들면, 만료기간으로 제공됨)동안 10% 이상 분해되는 것을 포함한다.

[0229] 웨타이드

[0230] 본 발명의 조성물은 추가 웨타이드(들)을 함유할 수 있다. 적당한 웨타이드들은 디-웨타이드, 트리-웨타이드, 테트라-웨타이드, 펜타-웨타이드, 헥사-웨타이드 및 다른 올리고-웨타이드 내지 폴리-웨타이드 및 이들의 유도체들을 포함할 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다.

[0231] 예를 들면, 본 발명의 조성물내에 포함될 때, 추가의 웨타이드들은 조성물의 약 0.000001중량% 내지 약 10중량%, 보다 바람직하게는 약 0.000001중량% 내지 약 1중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.00001중량% 내지 약 0.1중량% 범위의 양으로 바람직하게 사용된다. 본 조성물에 사용되는 웨타이드들의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 폭넓게 효능이 다양하기 때문에, 사용된 특정 웨타이드에 따라 다를 것이다.

[0232] 본 명세서에서 사용된 적당한 다이웨타이드들은 카르노신(베타-Ala-His), Tyr-Arg, Val-Trp (WO 0164178 참조), Asn-Phe, Asp-Phe를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 본 명세서에 사용하기에 적당한 트리웨타이드는 Arg-Lys-Arg, His-Gly-Gly, Gly-His-Lys, Gly-Gly-His, Gly-His-Gly, Lys-Phe-Lys를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 본 명세서에 사용하기에 적당한 테트라웨타이드는 웨타이드 E, Arg-Ser-Arg-Lys (SEQ ID NO:10), Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO:9)를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 적당한 펜타웨타이드는 Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO:11)을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 적당한 헥사웨타이드는 Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly (SEQ ID NO:12) 및 FR 2854897 및 US 2004/0120918에 개시된 것과 같은 것을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0233] 본 명세서에 사용하기 위한 다른 적당한 웨타이드들은 웨타이드의 친유성 유도체, 바람직하게는 옥타노일, 테카노일, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일 유도체, 및 상기 금속 복합체(예를 들면, 트리웨타이드 His-Gly-Gly의 구리 복합체)를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 바람직한 다이웨타이드 유도체들은 N-팔미토일-베타-Ala-His, N-아세틸-베타-Ala-His, N-아세틸-Tyr-Arg-헥사테실에스터를 포함한다(WO 9807744, U.S. Pat. No. 6,372,717). 바람직한 트리웨타이드 유도체들은 His-Gly-Gly의 구리 유도체, N-엘라이도일-Lys-Phe-Lys 및 보존적 치환의 그의 유사체, N-아세틸-Arg-Lys-Arg-NH₂, N-Biot-Gly-His-Lys (W00058347) 및 이것의 유도체들을 포함한다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 테트라웨타이드 유도체들은 N-팔미토일-Gly-Gln-Pro-Arg을 포함하며, 여기에 국한되지 않으며, 본 발명에서 사용하기에 적당한 웜타웨타이드 유도체들은 N-팔미토일-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (WO 0015188 및 U.S. Pat. No. 6,620,419), N-팔미토일-Tyr-Gly-Gly-Phe-X(여기에서, X Met 또는 Leu) (SEQ ID NO:13), 또는 이들의 혼합물들을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 헥사웨타이드 유도체들은 N-팔미토일-Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly 및 이들의 유도체들을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0234] 웨타이드는 상업용으로 사용가능한 미용 및 약학적 웨타이드들, 웨타이드 혼합물 또는 이들의 유도체들로부터 얻어질 수 있으며; Atrium, Unipex, Lucas Meyer Cosmetics, Biotechnologies, Sederma, Croda, Grant Industries, Pentapharm, DSM, Evonik, Lipotec, Symrise, BASF, ISP, Helix BioMedix, Oriflame, Seppic, Solabia, Procyte, EMD Chemicals, Corium Peptides, 등을 포함하며, 여기에 국한되지 않으며; 또는 관습적인 합성에 의해 직접 얻어질 수 있다. 상업용으로 사용가능한 미용 및 약학적 웨타이드들을 사용할 때, 바람직한 조성물은 일반적으로 웨타이드 공급사에 의해 권장된 농도 범위로 추가의 웨타이드(들)을 함유한다.

- [0235] 적당한 펩타이드들의 다른 예들은 F. Gorohui and H.I. Maibach in the Textbook of Aging (2010, Springer)의 챕터, in Clinics in Dermatology 2009, 27, 485-495, 또는 미용 또는 의료 용도를 위한 펩타이드에 대한 수많은 다른 과학논문들, 통신들, 특허출원, 인정된 특허들(여기에 참고문헌으로 통합됨)에서 찾아볼 수 있다.
- [0236] 아스코르베이트 및 다른 비타민들
- [0237] 본 발명의 조성물은 1개 이상의 비타민들, 예를 들면 아스코르베이트(예를 들면, 비타민 C, 비타민 C 유도체들, 아스코르브산, 아스코르빌 글루코시드, 아스코르빌 팔미테이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 소듐 아스코르빌 포스페이트, 테트라헥사데실 아스코르베이트, 아스코르빌 3-아미노프로필 포스페이트), 비타민 B, 비타민 B 유도체, 비타민 B1 내지 비타민 B12 및 이들의 유도체, 비타민 K, 비타민 K 유도체, 비타민 H, 비타민 D, 비타민 D3, 비타민 D 유도체, 비타민 E, 비타민 E 유도체, 및 이들의 프로-비타민, 예를 들면 판테놀 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 비타민 화합물은 실질적으로 순수한 물질로서, 또는 천연(예를 들면, 식물) 공급원으로부터 적당한 물리적 및/또는 화학적 분리에 의해 얻어지는 추출물로서 포함될 수 있다. 한 예에서, 비타민 화합물이 본 발명의 조성물내에 존재할 때, 조성물은 비타민 화합물의, 약 0.0001중량% 내지 약 25중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001중량% 내지 약 10중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 5중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 1중량%의 조성물을 함유한다. 조성물에 사용되는 아스코르베이트 및 다른 비타민들의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 사용된 특정 아스코르베이트 및 비타민에 따라 다를 것이다.
- [0238] 선스크린 활성제
- [0239] 본 발명의 조성물은 선스크린 활성제를 선택적으로 함유할 수 있다. 본 명세서에서 사용된, "선스크린 활성제"는 선스크린제 및 물리적 선블러를 모두 포함한다. 적당한 선스크린 활성제는 유기 또는 무기일 수 있다. 종래의 매우 다양한 유기 또는 무기 선스크린 활성제는 본 발명에 사용하기에 적당하다. 한 예에서, 조성물은 선스크린 활성제의, 약 0.1중량% 내지 약 25중량%, 보다 구체적으로 약 0.5중량% 내지 약 10중량%의 조성물을 함유한다. 정확한 양은 선택된 선스크린 및 원하는 자외선차단지수(SPF)에 따라 다양할 것이다. 특히 바람직한 유기 UV-스크리닝 제는 하기 화합물들로부터 선택된다: 에틸헥실 살리실레이트, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 옥토크릴렌, 페닐벤즈이미다졸 설폰산, 테레프탈일리덴 디캄퍼 설포닉, 벤조페논-3, 벤조페논-4, 벤조페논-5,4-메틸벤질리덴 캄퍼, 벤즈이미다질레이트, 아니소트리아진, 에틸헥실 트리아존, 디에틸헥실 뷰타미도 트리아존, 메틸렌 비스-벤조트리아졸일 테트라메틸부틸페놀, 드로메트리졸 트리실록산, 및 이들의 혼합물들.
- [0240] 본 발명에 따라 조성물에 사용될 수 있는 무기 선스크린제는 특정 나노색소들(1차 입자들의 평균크기: 일반적으로 5 nm 내지 100 nm, 바람직하게는 10 nm 내지 50 nm; 또는 이들의 총합)의 코팅된 또는 코팅되지 않은 금속 산화물, 예를 들면 나노색소의 티타늄 산화물(루탈 및/또는 아나타제 형태의 비결정질 또는 결정질), 철, 아연, 지르코늄 또는 세륨 산화물 및 이들의 혼합물이다. 게다가, 코팅제는 알루미나 및/또는 알루미늄 스테아레이트, 및 실리콘이다.
- [0241] 주름방지 활성제 및 항-위축증 활성제
- [0242] 본 발명의 조성물은 1개 이상의 주름방지 활성제 또는 항-위축증 활성제를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적당한 주름방지/항-위축증 활성제의 예로는 아미노산, 아미노산의 N-아세틸 유도체 (예를 들면, N-아세틸-시스테인), 히드록시산 (예를 들면, α -히드록시산, 예를 들면 락트산 및 글리콜산 또는 β -히드록시산, 예를 들면 살리실산 및 살리실산 유도체, 예를 들면 옥타노일 유도체, 락토바이오닉산), 케토산 (예를 들면, 피루브산), 피린산, 아스코르브산 (비타민 C), 레티노이드 (예를 들면, 레티노산, 트레티노인, 이소트레티노인, 아다팔렌, 레티놀, 레티닐알데하이드, 레티닐팔미테이트 및 다른 레티노이드 유도체), 키네틴 (N6-푸르푸릴아데닌), 제아틴 및 이들의 유도체들 (예를 들면, 푸르푸릴아미노-테트라하이드로피라닐아데닌), 니아신아미드 (니코틴아미드); 성장인자 및 사이토킨 (예를 들면, TGF-베타 1, 2 및 3, EGF, FGF-2, PDGF, IL-1, IL-6, IL-8, IGF-1, IGF-2, 등), 세포 가수분해물 (예를 들면, 진피 섬유아세포 세포 가수분해물, 줄기세포 가수분해물, 처리된 피부세포 단백질(PSP[®]), 등), 적합한 세포배양배지 (예를 들면, 진피 섬유아세포로부터의 적합한 세포배양배지, 줄기세포로부터의 적합한 세포배양배지 (예를 들면, 표피줄기세포, 지방질 줄기세포, 간엽 줄기세포 등); 상표명 Nouricel-MD[®], TNS[®], 또는 CCM[®] 복합체로 시판되는 미용 성분들; 등); 세포 추출물, 줄기세포 추출물, 줄기세포 성분들; 표피 또는 다른 사람 성인 줄기세포를 활성화하는 성분들; 피부 컨디셔닝제, 스틸벤, 신나메이트, 시르투인 1을 활성화시키는 성분 (예를 들면, 레스베라트롤); 미토콘드리아의 기능을 개선시키는 성분; 디메틸아미노에탄올, 합성 항-노화 펩타이드, 천연 공급원으로부터의 펩타이드 (예를 들면, 콩 펩타이

드), 및 당 산의 염 (예를 들면, Mn 글루코네이트, Zn 글루코네이트), 리포산; 리소포스파티드산, 비타민 B3 화합물, 및 다른 비타민 B 화합물 (예를 들면, 티아민 (비타민 B1), 판토텐산 (비타민 B5), 리보플라빈 (비타민 B2), 및 이들의 유도체 및 염 (예를 들면, HCl 염 또는 칼슘염)이 포함된다.

[0243] 항-주름/항-위축증 화합물이 본 발명의 조성물내에 존재할 때, 본 조성물은 조성물의 약 0.0001중량% 내지 약 25중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001중량% 내지 약 10중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 5중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 1중량%의, 항-주름/항-위축증 화합물을 포함한다. 본 조성물에 사용되는 항-주름/항-위축증 제제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 사용된 특정 항-주름/항-위축증 제제에 따라 다를 것이다.

[0244] 습윤제, 모이스처라이저 및 컨디셔닝제

[0245] 본 발명의 조성물은 예를 들면 습윤제, 모이스처라이저 및 피부 컨디셔너로부터 선택되는 안전하고 유효량의 컨디셔닝제를 함유할 수 있다. 다양한 상기 물질들이 사용될 수 있으며, 조성물의 약 0.01중량% 내지 약 80중량%, 보다 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 25중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 10중량%의 수준으로 존재할 수 있다. 본 조성물에 사용되는 습윤제, 모이스처라이저 및 컨디셔닝제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 사용된 습윤제, 모이스처라이저 및 컨디셔닝제에 따라 다를 것이다.

[0246] 습윤제는 피부내 수분 수준을 유지하는 것을 도와주는 성분들이다. 습윤제는 다가 알콜, 수용성 알콕시화 비이온성 폴리머, 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹에서 선택될 수 있다. 본 발명에서 사용가능한 다가 알콜은 상기 폴리하이드록시 알콜 및 글리세린, 헥실렌 글리콜, 에톡시화 글루코스, 1,2-헥산 디올, 디프로필렌 글리콜, 트레할로스, 디글리세린, 말티톨, 말토스, 글루코스, 프룩토스, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 소듐 히알루로네이트, 소듐 아데노신 포스페이트, 소듐 락테이트, 파롤리돈 카르보네이트, 글루코사민, 사이클로텍스트린 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명에 사용가능한 수용성 알콕시화 비이온성 폴리머는 약 1000 이하의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면 CTFA 명칭 PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000, 및 이들의 혼합물을 갖는 것을 포함한다. 추가의 습윤제는 아세틸 아르기닌, 조류 추출물, 알로에 추출물, 2,3-뷰탄디올, 키토산 라우로일 글리시네이트, 디글리세레스-7 말레이트, 디글리세린, 디글리콜 구아니딘 숙시네이트, 에리스리톨, 프룩토스, 글루코스, 글리세린, 꿀, 가수분해 단백질, 하이드록시프로필트리모늄 히알루로네이트, 이노시톨, 락테이트, 말티톨, 말토스, 만니톨, 만노스, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜, 미리스타미도부틸 구아니딘 아세테이트, 폴리글리세릴 소르비톨, 포타슘 파롤리돈 카르복시산(PCA), 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 소듐 파롤리돈 카르복시산(PCA), 소르비톨, 수크로스, 텍스트란 설페이트 (즉, 특정 분자량의), 천연 보습인자, 및/ 또는 우레아를 포함한다.

[0247] 피부 컨디셔너는 구아니딘, 우레아, 글리콜산, 글리콜레이트 염 (예를 들면, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄), 살리실산, 락트산, 락테이트 염 (예를 들면, 암모늄 및 4차 알킬 암모늄), 다양한 형태의 알로에 베라 (예를 들면, 알로에 베라 젤), 폴리하이드록시 알콜, 예를 들면 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 헥산트리올, 뷔탄트리올, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 등, 폴리에틸렌 글리콜, 프로폭시화 글리세롤, 당 (예를 들면, 멜리바이오스), 전분, 당 및 전분 유도체 (예를 들면, 알콕시화 글루코스, 프룩토스, 글루코사민), 당 및 관련 물질의 C1-C30 모노에스터 및 폴리에스터, 히알루론산, 락트아미드 모노에탄올아민, 아세트아미드 모노에탄올아민, 판테놀, 텍스판테놀, 알란토인 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다. 피부 컨디셔너는 또한, 지방산, 지방산 에스터, 지질, 세라미드, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터, 밀랍, 페트롤라툼, 및 미네랄 오일을 포함할 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다.

[0248] 유연제

[0249] 1개 이상의 유연제도 또한 본 명세서에 설명된 국소 조성물내에 포함될 수 있다. 유연제는 보통, 피부가 부드럽고, 매끄럽고, 유연한 외관을 유지할 수 있도록 도와주는 성분을 의미한다. 유연제는 통상적으로, 표면상에 남아있거나, 각질층내에 남아있거나, 모이스처라이저, 또는 윤활제로서 작용하며, 플레이킹(flaking)을 감소시킨다. 유연제의 일부 예들은 아세틸 아르기닌, 아세틸화 라놀린, 조류 추출물, 아프리코트 커넬 오일 폴리에틸렌 글리콜-6 에스터, 아보카도 오일 폴리에틸렌 글리콜-11 에스터, 비스-폴리에틸렌 글리콜-4 디메티콘, 뷔톡시에틸 스테아레이트, 글리콜 에스터, 알킬 락테이트, 카프릴일 글리콜, 세틸 에스터, 세틸 라우레이트, 코코넛 오일 폴리에틸렌 글리콜-10 에스터, 알킬 타르트레이트, 디에틸 세바케이트, 디하이드로콜레스테릴 뷔티레이트, 디메티코놀, 디미리스틸 타르트레이트, 디스테아레스-5 라우로일 글루타메이트, 에틸 아보카테이트, 에틸헥실 미리스테이트, 글리세릴 이소스테아레이트, 글리세릴 올레이트, 헥실데실 스테아레이트, 헥실 이소스테아레이트, 수소화 팜 글리세라이드, 수소화 콩 글리세라이드, 수소화 수지 글리세라이드, 이소스테아릴

네오웬타노에이트, 이소스테아릴 팔미테이트, 이소트리테실 이소노나노에이트, 라우레스-2 아세테이트, 라우릴 폴리글리세릴-6 세테아릴 글리콜 에테르, 메틸 글루세스-20 벤조에이트, 미네랄 오일, 팜 오일, 코코넛 오일, 미레스-3 팔미테이트, 옥틸데칸올, 옥틸도데칸올, 오돈텔라 아우리타 오일, 2-올레아미도-1,3 옥타데칸디올, 팜 글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 아보카도 글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 캐스터 오일, 폴리에틸렌 글리콜-22/도데실 글리콜 코폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 세어 버터 글리세라이드, 파이톨, 라피노스, 스테아릴 시트레이트, 해바라기씨 오일 글리세라이드, 페트롤라툼, 카프릴일 메티콘 및/또는 토코페릴 글루코시드를 포함하는 실리콘 오일을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0250] 항-산화제 및 라디칼 스캐빈저

본 발명의 조성물은 항-산화제/라디칼 스캐빈저를 포함할 수 있다. 한 예에서, 조성물은 약 0.001중량% 내지 약 25중량%, 보다 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 10중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 항-산화제/라디칼 스캐빈저를 함유한다. 조성물에 사용되는 항-산화제/라디칼 스캐빈저의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 매우 다양한 효능을 가지기 때문에, 특정 항-산화제/라디칼 스캐빈저에 따라 다를 것이다.

항-산화제/라디칼 스캐빈저는 아스코르브산 (비타민 C) 및 그의 염, 지방산의 아스코르빌 에스터, 및 다른 아스코르브산 유도체들 (예를 들면, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 소듐 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 소르베이트, 아스코르빌 팔미테이트, 테트라헥실데실 아스코르베이트 등)을 포함할 수 있으며 여기에 국한되지 않고, 토코페롤 (비타민 E), 토코페롤 소르베이트, 토코페롤 아세테이트, 토코페롤의 다른 에스터, 베타-카로틴, 부틸화 하이드록시 벤조산 및 이들의 염, 페룰산, 하이드로겐 퍼옥사이드를 포함하는 퍼옥사이드, 퍼보레이트, 티오글리콜레이트, 퍼설페이트염, 6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복시산 (상표명 TroloxTM으로 상업용으로 사용가능함), 갈릭산 및 이의 알킬 에스터, 특히 프로필 갈레이트, 요산 및 이의 염, 및 알킬 에스터, 아민 (예를 들면, N,N-디에틸하이드록시아민, 아미노-구아니딘), 노르디하이드로구아이아레트산, 바이오플라보노이드, 설프하이드릴 화합물 (예를 들면, 글루타티온), 디하이드록시 푸마르산 및 이의 염, 리신 피돌레이트, 아르기닌 필로레이트, 아미노산, 실리마린, 리신, 1-메티오닌, 프롤린, 슈퍼옥사이드 디큐타제, 소르브산 및 이의 염, 리포산, 올리브 추출물, 티 추출물, 레스베라트롤, 폴리페놀, 예를 들면 파인 박으로부터의 프로안토시아닌, 카로티노이드, 쿠르쿠민 화합물, 예를 들면 테트라하이드로쿠르쿠민, 코엔자임 Q10, OCTA (L-2-옥소-4-티아졸리딘 카르복시산), 셀레늄, 크레아틴, 글루타티온, N-아세틸 시스테인, N-아세틸 시스테인 에스터, 디메틸메톡시 크로마놀, 리포산, 멜라닌; 헤이젤 추출물, 및 포도 껍질/씨 추출물과 함께, 커피 베리 추출물, 녹차 추출물, 로즈마리 추출물을 포함(여기에 국한되지 않음)하는 폴리페놀 함유 식물 추출물이 사용될 수 있다. 바람직한 항-산화제/라디칼 스캐빈저는 녹차 추출물과 같은 폴리페놀함유 식물 추출물 뿐만 아니라 아스코르브산의 에스터, 토코페롤, 페룰산, 폴리페놀, 크레아틴, 및 이들의 유도체로부터 선택될 수 있다.

[0253] 항균 웹타이드 금속이온봉쇄제

항균 웹타이드 금속이온봉쇄 화합물은 설페이트 또는 폴리설페이트 모노사카라이드, 및 이들의 염 및 복합체들; 설페이트 또는 폴리설페이트 디사카라이드, 및 이들의 염 및 복합체들; 설페이트 또는 폴리설페이트 폴리사카라이드, 및 이들의 염 및 복합체들; 콘드로이틴 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체들; 펜토산 폴리설페이트, 및 이들의 염 및 복합체들; 수크로스 설페이트(예를 들면, 알루미늄 수크로스 설페이트와 다른 수크로스 옥타설페이트와 같은 특정 수크로스 설페이트), 및 이들의 염 및 복합체들; 퓨코이단, 및 이들의 염 및 복합체들; 설페이트 갈락坦, 및 이들의 염 및 복합체들; 카라기난 (예를 들면, 콘드리스 크리스퍼스), 및 이들의 염 및 복합체들; 전분 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체들; 셀룰로스 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체들; 설페이트 글리코사미노글리칸, 및 이들의 염 및 복합체들; 헤파린; 헤파란 설페이트; 설페이트 글루칸; 또는 이들의 조합들을 포함할 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다. 항균 웹타이드 금속이온봉쇄 화합물은 식물 추출물, 조류 추출물, 알로에 베라 (알로에 (barbadensis)) 추출물, 선인장 추출물, 또는 상어 또는 어류 연골 추출물을 포함할 수 있다. 항균 웹타이드 금속이온봉쇄 화합물은 또한, 설페이트 또는 폴리설페이트 폴리머 (예를 들면, 폴리(비닐 설페이트), 폴리(아네톨 설포네이트))일 수도 있다. 본 명세서의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 적당한 폴리머 설플론은 소수성 변형된 폴리머 설플론, 예를 들면 Aristoflex[®] HMP 또는 Aristoflex[®] AVC (Clariant)이다. 선택적으로, 항균 웹타이드 금속이온봉쇄 화합물은 포스페이트 또는 폴리포스페이트(예를 들면, 모노사카라이드 포스페이트, 디사카라이드 포스페이트, 폴리사카라이드 포스페이트, 글리세로포스페이트 염 또는 전분 포스페이트)이다. 전분 포스페이트의 적당한 예들은 하이드록시프로필 전분 포스페이트(즉, 구조 XL (내셔널 스타치(National Starch), LCC))를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 항균 웹타이드 금속이온봉쇄 화합물은 포스파티딜콜린 또는 레시틴

과 같은 인지질일 수도 있다. 또한, 항균 펩타이드 금속이온봉쇄 화합물은 카르복실레이트, 폴리하이드록시산, 히알루론산, 알기네이트 및/또는 폴리락트산일 수 있다. 가장 바람직하게는, 항균 펩타이드 금속이온봉쇄 화합물은 100 내지 10,000g/mol이다. 약 5000 내지 10,000g/mol의 소듐 텍스트란 설페이트는 가장 바람직한 항균 펩타이드 금속이온봉쇄 화합물 중 하나이다.

[0255] 주사비 억제제, 및 α -아드레날린 작용성 수용체 길항제

[0256] 주사비 억제제는 메트로니다졸, 셀파아세타미드, 소듐 셀파아세타미드, 황, 텁손, 독시사이클린, 미노사이클린, 클린다마이신, 클린다마이신 포스페이트, 에리스로마이신, 테트라사이클린, 아젤라산, 칼슘 도베실레이트, 말레산 및 이들의 양립성 조합들); α -아드레날린 작용성 수용체 길항제 (예를 들면, 클로니딘, 암페타민, 독스트로암페타민, 아프라클로니딘, 디피베프린, α -메틸도파, 옥시메타졸린, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 메톡사민, 메타라미놀, 메데토미딘, 텍스메데토미딘, 에틸노르에피네프린, 구안파신, 구아나벤즈, 페닐에프린, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 에페드린, 에피닌, 에피네프린, 에틸노르에피네프린, 레바르테레놀, 로페시딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 노르에페드린, 페닐프로판올아민, 폐몰린, 프로필헥사드린, 슈도에페드린, 메탐페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니데이트, 메펜터민, 미도린, 미바제롤, 목소니딘, 데스글리미도린, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드, 시라졸린, 아미데프린, 브리모니딘, 브리모니딘 타르트레이트, 나파졸린, 이소프로테레놀, 자일라진, 자일로메타졸린, 및/또는 티자니딘); 코르티코스테로이드, 에페드린, 슈도에페드린, 카페인, 및/또는 에신을 포함(여기에 국한되지 않음)하는 혈관수축제 특성들을 갖는 화학적 및 식물성 추출물; 에페드라, 페드라 시니카(phedra sinica), 하마멜리스 비지니아나(hamamelis virginiana), 히드라티스 카나덴시스(hydrastis canadensis), 라이코푸스 버지니쿠스(lycopus virginicus), 아스피도스페마 퀘브라코(aspidosperma quebracho), 사이티수스 스코파리우스(cytisus scoparius), 라파누스 사티부스 린(raphanus sativus linn) (무잎 추출물), 마로니에 추출물 등 뿐만 아니라 이들의 적합한 조합들; 및/또는 코막힘 완화제 및/또는 부비강충혈완화제를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0257] 피부 라이트닝제 및 피부 블리칭제

[0258] 본 발명의 조성물은 피부 라이트닝제를 함유할 수 있다. 적당한 피부 라이트닝제는 아스코르브산 및 이들의 유도체들; 코지산 및 이들의 유도체들; 레조르시놀 및 이들의 유도체들(4-에틸 레조르시놀, 4-부틸 레조르시놀, 4-헥실 레조르시놀, 4-옥틸 레조르시놀, 4-데실 레조르시놀, 6-메틸 레조르시놀, 6-에틸 레조르시놀, 6-부틸 레조르시놀, 6-헥실 레조르시놀, 6-옥틸 레조르시놀, 6-데실 레조르시놀, 4-페닐에틸 레조르시놀을 포함, 여기에 국한되지 않음), 레티노산 및 이들의 유도체들 (예를 들면, 레티놀, 레티닐 팔미테이트), L-류신 및 이들의 유도체들 (예를 들면, L-류신의 N-아실 유도체들, L-류신의 에스터들 등), 글리신 및 이들의 유도체들, 디소듐 글리세로포스페이트 및 이들의 유도체들, 운데세노일 페닐알라닌, 아르뷰틴 및 이들의 유도체들 (예를 들면, 데하이드록시아르뷰틴), 니아신아미드 및 이들의 유도체들, 하이드로퀴논; 메퀴놀, 글라브리딘, 알레오신, 쿠르쿠민, 제니스테인, 에틸 리놀레이트, 트라넥사민산(tranexamic acid), 아젤라산, 레스베라트롤 및 이들의 유도체들 (예를 들면, 옥시레스베라트롤), N-아세틸 글루코사민, 4-이소프로필세트콜, 4-에톡시벤즈알데하이드, 2-에톡시벤즈알데하이드, 4-프로폭시벤즈알데하이드, α -하이드록시산 (예를 들면, 글리콜산, 락트산 등), 살리실산, 폴리페놀; 및/또는 감초, 포도씨, 뽕나무, 콩, 녹차 및/또는 월귤나무로부터의 추출물들과 같은, 다양한 식물 추출물; 및/또는 이들의 성분 또는 조합을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.

[0259] 사용할 때, 상기 조성물은 조성물의 중량기준부 약 0.01중량% 내지 약 15중량%, 보다 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 10중량%, 또한 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 5중량%의 피부 라이트닝제를 함유한다. 본 조성물에 사용되는 피부 라이트닝제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 다양한 효능을 나타내기 때문에, 특정 피부 라이트닝제에 따라 다를 것이다.

[0260] 피부 보호제

[0261] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 적당한 피부 보호제는 유해한 또는 자극성 외부 화합물들로부터 손상되거나 노출된 피부 또는 점막을 보호하는 화합물을 포함한다. 대표적인 예로는 조류 추출물, 알란토인, 차나무 잎 추출물, 세레브로사이드, 디메티콘, 글루코로노락톤, 글리세린, 카올린, 라놀린, 맥아 추출물, 미네랄 오일, 페트롤라툼, 화이트 페트롤라툼, 포타슘 글루코네이트, 콜로이드 오트밀, 칼라민, 코코아 버터, 전분, 산화아연, 탄산아연, 아연 아세테이트 및/또는 탈크가 포함된다.

[0262] 박리활성제, 각질용해제 및 필링제

[0263] 박리/각질용해 활성제가 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 한 예에서, 조성물은 조성물의 중량기준부 약

0.01중량% 내지 약 30중량%, 바람직하게는, 약 0.1중량% 내지 약 10중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 5중량%의 박리/각질용해 활성제를 함유한다. 본 조성물에 사용되는 박리/각질용해제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 매우 다양한 효능을 나타내기 때문에, 사용된 특정 박리/각질용해제에 따라 다를 것이다.

[0264] 유용한 각질용해 및/또는 박리제의 예는 요소, 살리실산 및 이들의 알킬 유도체들, 포화 및 불포화 모노카르복시산, 포화 및 불포화 비카르복시산, 트리카르복시산, 모노카르복시산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 비카르복시산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 트리카르복시산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 폴리카르복시산의, 폴리하이드록시 모노카르복시산의, 폴리하이드록시비카르복시산의, 폴리하이드록시 트리카르복시산의 케토산, 알파 케토산, 베타 케토산을 포함한다. 레조르시놀 및 그의 저분자량 유도체는 유용한 각질용해제 및/또는 박리제의 다른 예이다.

[0265] 바람직한 각질용해제는 글리콜산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 락트산, 피루브산, 글루콘산, 글루쿠론산, 말산, 만델산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 아세트산, 폐놀, 레조르시놀, 레티노산, 아다팔렌, 트리클로로아세트산, 5-플루오로 우라실, 아젤라산으로 구성된 그룹에서 선택된다. 각질용해제는 또한, 상기 화합물들의 염, 에스터, 가능한 시스- 또는 트란스-형태, 라세미 혼합물 및/또는 관련 우회전성 또는 좌회전성 형태이다. 상기 물질들은 단독으로 또는 서로 연합하여 사용될 수 있다.

항-염증제

[0267] 항-염증제가 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 한 예에서, 항-염증제는 조성물의 중량 기준부 약 0.01중량% 내지 약 10중량%, 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 5중량%의 수준으로 첨가된다. 조성물에 사용되는 항-염증제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 특정 항-염증제에 따라 다를 것이다.

[0268] 스테로이드성 항-염증제는 코르티코스테로이드, 예를 들면 하이드로코르티손, 하이드록실트리암시놀론, 알파-메틸 딱사메타손, 딱사메타손-포스페이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 발러레이트, 데소니드, 데스옥시메타손, 데스옥시코르티코스테론 아세테이트, 딱사메타손, 디클로리손, 디플로라손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발러레이트, 플루아드레놀론, 플루클로론 아세토니드, 플루드로코르티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루코르틴 부틸에스터, 플루코르톨론, 플루프레드니텐 (플루프레드닐리텐) 아세테이트, 플루리드레놀론, 할시노니드, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 뷰티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티손, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루로손 디아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코르티손, 디플루로손 디아세테이트, 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나펠, 암시나피드, 베타메타손 및 이의 에스터의 벨런스, 클로로프레드니손, 클로르프레드니손 아세테이트, 클로코르텔론, 클레스시놀론, 디클로리손, 디플루프레드네이트, 플루클로로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코르티손 발러레이트, 하이드로코르티손 사이클로펜틸프로피오네이트, 하이드로코르타메이트, 메프레드니손, 과라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 및 이들의 혼합물을 포함하며, 사용될 수 있다. 사용하기에 바람직한 스테로이드성 항-염증제 중 하나는 하이드로코르티손이다.

[0269] 게다가, 비-스테로이드성 항-염증제들이 본 발명에 사용될 수 있다. 본 그룹에 속하는 다양한 화합물들은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 잘 알려져 있다. 본 발명의 조성물에 사용할 수 있는 구체적인 비-스테로이드성 항-염증제들은 디클로페나, 인도메타신, 옥시캄 예를 들면, 피록시캄, 살리실레이트, 예를 들면 아스피린; 아세트산 유도체, 예를 들면 펠비낙, 폐나메이트, 예를 들면 에토페나메이트, 플루페남산, 메페남산, 베클로페남산, 틀페남산; 프로피온산 유도체, 예를 들면 이부프로펜, 나프록센, 피라졸 및 이들의 혼합물을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 상기 비-스테로이드성 항-염증제들의 혼합물을 뿐만 아니라 상기 제제들의 피부과적으로 사용가능한 염 및 에스터도 또한 사용될 수 있다. 비-스테로이드성 항-염증제들의 화학구조, 합성, 부작용 등을 상세히 설명하기 위해, Anti-inflamatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), and Anti-inflamatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)을 포함하는 표준 문헌들을 참고할 수 있다.

[0270] 최종적으로, 소위 "천연" 항-염증제는 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 상기 제제들은 천연 공급원(예를 들면, 식물, 균류, 미생물의 부산물)으로부터 적당한 물리적 및/또는 화학적 분리에 의한 추출물로서 적당하게 얻어질 수 있거나, 합성제조될 수 있다. 예를 들면, 칸데릴라 약스, 비사보롤(예를 들면, 알파 비사보롤), 알로에 베라, 식물성 스테롤(예를 들면, 파이토스테롤), 콜라 추출물, 카모마일, 레드 클로버 추출물, 채찍 산호 추출물, 김초 추출물 및 찻잎 추출물이 사용될 수 있다.

- [0271] 본 명세서에 사용가능한 항-염증제들은 글리시레트산, 글리시리즈산 및 이들의 유도체들(예를 들면, 염 및 적당한 에스터)을 포함하는, 감초의 화합물을 및 알란토인을 포함한다. 추가의 항-염증제들은 디오스게놀(diosgenol), 사포닌, 사포게닌, 리난, 트리터펜 사포노시드 및 게닌을 포함한다.
- [0272] 항-염증제들의 추가 예들은 항-염증 인터류킨(예를 들면, IL-1ra, IL-10); 항-염증 지방산(예를 들면, 리놀레산, 리놀렌산) 및 이것의 유도체들(예를 들면, 에스터), 이소프레닐시스테인 유사체들(즉, N-아세틸-S-파네실-L-시스테인), 항-염증 성질들을 갖는 방향족 알데하이드(예를 들면, 4-메톡시 벤즈알데하이드, 4-에톡시 벤즈알데하이드, 4-뷰톡시 벤즈알데하이드, 4-펜톡시 벤즈알데하이드), 뿐만 아니라 이들의 적합한 조합들을 포함할 수 있다.
- [0273] 항-여드름 활성제
- [0274] 본 발명의 조성물은 1개 이상의 항-여드름 활성제를 함유할 수 있다. 사용가능한 항-여드름 활성제의 예는 레조르시놀, 황, 에리스로마이신, 살리실산, 벤조일 퍼옥시드, 레티노산, 트레티노인, 알파=하이드록시산(예를 들면, 글리콜산, 락트산), 디하이드로아세트산 및 아연을 포함한다. 항-여드름 화합물이 본 발명의 조성물내에 존재할 경우, 조성물은 조성물의 중량기준부 약 0.0001중량% 내지 약 50중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001중량% 내지 약 20중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 10중량%, 및 보다 더 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 항-여드름 화합물을 함유한다. 조성물에 사용되는 항-여드름 활성제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 사용된 특정 항균(antimicrobial), 항균(anti-bacterial), 및 항-여드름 활성제에 따라 다를 것이다.
- [0275] 항균(antimicrobial), 항균(anti-bacterial) 및 항-진균 활성제
- [0276] 본 발명의 조성물은 1개 이상의 항-진균 또는 항균 활성제를 함유할 수 있다. 안전하고 유효한 양의 항균 또는 항진균 활성제는 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 조성물의 중량기준부 약 0.001중량% 내지 약 10중량%, 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 5중량%, 및 보다 바람직하게는 약 0.05중량% 내지 약 2중량%의 항균 또는 항진균 활성제를 함유한다. 조성물에 사용되는 항균(antimicrobial), 항균(anti-bacterial), 및 항-진균 활성제의 정확한 함량(%)은 상기 제제들이 효능이 매우 다양하므로, 사용된 특정 항균(antimicrobial), 항균(anti-bacterial), 및 항-진균 활성제에 따라 다를 것이다.
- [0277] 적당한 항균 활성제는 콜 투 타르(coal to tar), 황, 알루미늄 클로라이드, 젠티안 바이올렛, 옥토피록스(피록톤 올라민), 3,4,4'-트리클로로카르바닐리드(트리클로산), 트리클로카르반, 시클로피록스 올라민, 운데실렌산 및 그것의 금속염, 포타슘 퍼망가네이트, 셀레늄 살파이드, 소듐 티오설레이트, 프로필렌 글리콜, 광귤 오일, 요소 제조물, 그리세오플빈, 8-하이드록시퀴놀린 실로퀴놀, 티오벤다졸, 티오카르바메이트, 할로프로진, 폴리엔, 하이드록시피리돈, 모르폴린, 벤질아민, 알릴아민(예를 들면 터비나핀), 티트리 오일, 클로브 일오일, 코리안더, 팔마로사, 베베린, 타임 레드, 시나몬 오일, 신남산 알데하이드, 시트로넬산, 히노키톨, 이히티올 페일, 이오도프로피닐 부틸카르바메이트, 아젤라산, 이소티아잘리논, 예를 들면 옥틸 이소티아졸리논 및 아졸, 파라벤(예를 들면, 메틸파라벤, 에틸파라벤 등), 글리콜(예를 들면, 헥실렌글리콜, 에틸헥실글리세린), 및 이들의 조합들을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.
- [0278] 예를 들면, 항-진균 특성들을 갖는 적당한 제제들은 케토코나졸, 나프티파인 하이드로클로라이드, 옥시코나졸 니트레이트, 술코나졸 니트레이트, 요소, 터비나핀 하이드로클로라이드, 셀레늄 살파이드이다. 항-진드기 특성을 갖는 적당한 제제들은 크로타미톤, 이버멕틴 및 퍼메트린이다.
- [0279] 1개 이상의 항-진균 또는 항-균 활성제는 피리티온의 다가 금속염들로부터 선택된 항-비듬 활성제와 조합된다.
- [0280] 마취제
- [0281] 본 발명의 조성물은 안전하고 유효한 양의 국소 마취제를 함유할 수도 있다. 국소 마취약의 예로는 벤조카인, 리도카인, 부피바카인, 클로르프로카인, 디부카인, 에티도카인, 메피바카인, 테트라카인, 다이클로닌, 헥실카인, 프로카인, 코카인, 케타민, 프라목신, 폐놀; 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염; 벤질 알콜, 캠페, 멘톨, 레조르시놀; 및 이들의 적당한 조합들이 포함된다.
- [0282] 식물성 추출물 및 채소 추출물
- [0283] 본 발명의 조성물은 안전한 양의 식물 추출물 및 채소 추출물을 함유할 수도 있다. 식물 또는 채소 추출물의 예로는 아이비(특히, 잉글리쉬 아이비(헤데라 헬릭스(Hedera Helix))), 차이니스 소로왁스(버플레우룸 키넨시스(Bupleurum chinensis)), 보리, 부플레룸 팔카툼(Bupleurum Falcatum), 아르니카(아르니카 몬타나(Arnica

Montana) L), 로즈마리 (로즈마리누스 오피시날리스(*Rosmarinus officinalis*) N), 마리골드 (칼렌듈라 오피시날리스(*Calendula officinalis*)), 세이지 (살비아 오피시날리스(*Salvia officinalis*) L), 콩, 인삼 (파낙스 진생(*Panax ginseng*)), 강코 빌로바, 고추나물(St.-John's-Wort) (하이버리쿰 퍼포라툼(*Hypericum perforatum*)), 베처스 브룸(butcher's-broom) (루스쿠스 아쿨레아투스(*Ruscus aculeatus*) L), 유러피안 메도우스위트(European meadowsweet) (필리펜들라 울마리아(*Filipendula ulmaria*) L), 큰꽃 자바 티(big-flowered Java tea) (오르토시폰 스타민쿠스 벤스(*Orthosiphon Stamincus* Benth)), 조류(algae) (푸쿠스 베시콜로서스(*Fucus Vesiculosus*)), 자작나무 (베틀라 알바(*Betula alba*)), 녹차, 백차, 발효차, 콜라 너트 (콜라 니피다(*Cola Nipida*)), 마로니에, 대나무, 스페이드 리프(spadeleaf) (센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*)), 헤더, 푸쿠스(*fucus*), 베드나무, 위치 하젤(witch hazel), 야생 참마, 마우스-이어(mouse-ear), 에스시네(escine), 캉주(cangzhu), 감국(*chrysanthellum indicum*), 살구나무속 식물, 아트라틸로디스 플라티코돈(*Atractylodis Platichodon*), 신노메눔(*Sinnomenum*), 파르비티디스(*Pharbitidis*), 플레밍기아(*Flemingia*), 콜레우스, 예를 들면 *C. 포스콜리*(*Forskohlii*), *C. 블루메이*(*blumei*), *C. 에스퀴롤리*(*esquirolii*), *C. 스쿠텔라로이데스*(*scutellaroides*), *C. 크산탄투스*(*xanthantus*) 및 *C. 바르바투스*(*Barbatus*), 콜레우스 바르바투스(*Coleus barbatus*)의 뿌리, 발로테(Ballote), 기노아(*Guioa*), 다발리아(*Davallia*), 터미날리아(*Terminalia*), 바링토니아(*Barringtonia*), 트레마(*Trema*), 안티로비아(*antirobia*), 세크로피아(*cecropia*), 아르가니아(*argania*), 디오스코레아(*dioscoreae*) 예를 들면 디오스코레아 오포시타(*Dioscorea opposita*) 또는 멕시칸(Mexican), 암미 비스나가(*Ammi visnaga*), 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*) 및 시에게스벡키아(*Siegesbeckia*), 특히 시에게스벡키아 오리엔탈리스(*Siegesbeckia orientalis*), 철쭉과, 특히 월귤나무 추출물 (바시니움 앙구스티풀리움(*Vaccinium angustifolium*)) 또는 아르크토스타필로스 우바 우르시(*Arctostaphylos uva ursi*), 알로에 베라, 식물 스테롤 (예를 들면, 파이토스테롤), 만지스타(*Manjistha*) (루비아(*Rubia*) 속, 특히 루비아 코르디폴리아(*Rubia Cordifolia*)의 식물에서 추출됨), 및 구갈(Guggal) (콤미포라(*Commiphora*) 속, 특히 콤미포라 무쿨(*Commiphora Mukul*)의 식물에서 추출됨), 콜라(*kola*) 추출물, 카모마일, 레드 클로버 추출물, 파이퍼 메티스티쿰(*Piper methysticum*), 바코파 모니에리 추출물(*Bacopa monieri extract*), 채찍산호(sea whip), 글리시리자글라브라(*Glycyrrhiza glabra*), 뽕나무, 멜라류카(*melaleuca*) (티 트리), 벼섯 추출물, 라레아 디바리카타(*Larrea divaricata*), 랍도시아 루베센스(*Rabdiosa rubescens*), 유글레나 그라실리스(*euglena gracilis*), 피브라우레아 레시카 히루디네아(*Fibraurea recisa Hirudinea*), 카파랄 소르굼(*Chaparral Sorghum*), 해바라기 추출물, 에난티아 클로란타(*Enantia chlorantha*), 스퍼마코세아(*Spermacoceae*) 속의 미트라카르페(*Mitracarpe*), 부쿠 바로스마(*Buchu barosma*), 러소니아 이너미스(*Lawsonia inermis*) L., 아디안티움 카필루스-베네리스(*Adiantum Capillus-Veneris*) L., 켈리도늄 마주스(*Chelidonium majus*), 루파 실린드리칼(*Luffa cylindrical*), 재페니스 만다린(Japanese Mandarin) (시트러스 레티큘라타 블란코 바. 운시우(*Citrus reticulata Blanco var. unshiu*)), 브로콜리 추출물, 카멜리아 시넨시스(*Camellia sinensis*), 임페라타 실린드리칼(*Imperata cylindrical*), 글라우시움 플라툼(*Glaucium Flavum*), 쿠프레스수스 셈퍼비렌스(*Cupressus Semperfirrens*), 폴리고나툼 멀티플로룸(*Polygonatum multiflorum*), 로베일리 햄슬레야(*loveably hemsleya*), 삼부쿠스 니그라(*Sambucus Nigra*), 파세올루스 루나투스(*Phaseolus lunatus*), 센타우리움(*Centaurium*), 마크로시스티스 파이리페라(*Macrocystis Pyrifera*), 투르네라 디푸사(*Turnera Diffusa*), 아네마레나 아스포렐로이데스(*Anemarrhena asphodeloides*), 포르톨라카 필로사(*Portulaca pilosa*), 후물루스 루풀루스(*Humulus lupulus*), 커피 아라비카(Coffee Arabica), 커피 베리, 블랙 베리, 일렉스 파라구아리엔시스(*Ilex Paraguariensis*) 등이 포함된다.

[0284] 오일 및 지질

0284] 오일 상은 미용 또는 피부과용 오일 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 상기 오일의 예는 지방족 탄화수소, 예를 들면 액체 파라핀, 스쿠알렌, 스쿠알란, 바세린 및 세레신; 실리콘 오일, 예를 들면 디메티콘 및 사이클로메티콘; 식물성 오일, 예를 들면 아보카도 오일, 살구 오일, 아몬드 오일, 보리지 오일, 보리지 씨 오일, 카멜리아 오일, 카놀라 오일, 캐스터 오일, 코코넛 오일, 코코아 버터, 콘 오일, 면실유, 올리브 오일, 달맞이꽃 오일, 아마인 오일, 팜 오일, 팜 커넬 오일, 피넛 오일, 평지씨 오일, 홍화 오일, 세삼 오일, 스윗 아몬드 오일, 로즈 힙 오일, 카렌듈라 오일, 카모마일 오일, 유칼립투스 오일, 노간주나무 오일, 홍화 오일, 백단 오일, 티트리 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 밀 배아 오일; 동물성 오일, 예를 들면 상어 간 오일, 대구 간 오일, 고래 오일, 소 기름 및 유지방; 왁스, 예를 들면 밀랍, 카나우바 팜 왁스, 경랍 및 라놀린; 지방산, 예를 들면 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 베렌산; 오메가-3 지방산, 예를 들면 알파-리놀렌산, 에이코사펜타에노산, 및 도코사헥사노산; 오메가-6 지방산, 예를 들면 리놀레산 및 감마-리놀렌산; 지방족 알콜, 예를 들면, 라우릴, 스테아릴, 세틸, 및 올레일 알콜; 및 지방족 에스터, 예를 들면 이소프로필, 이소세틸 또는

옥타데실 미리스테이트, 부틸 스테아레이트, 헥실 라우레이트, 아디프산의 디이소프로필 에스터, 또는 디이소프로필 세바케이트; 및/또는 이들의 혼합물을 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 일반적으로, 오일은 정제되고, 및/또는 수소화된다. 지질은 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 인지질 및 세라미드를 포함한다.

[0286] 혼탁제

본 발명의 조성물은 바람직하게는, 조성물내 분산된 형태로 수-불용성 물질을 혼탁시키기 위해, 또는 조성물의 점성도를 변화시키기 위해 유효한 농도로, 혼탁제를 추가로 함유할 수 있다. 상기 농도는 바람직하게 약 0.1% 내지 약 10%, 보다 바람직하게는 약 0.25% 내지 약 5.0%일 수 있다. 본 발명에서 사용된 혼탁제들은 음이온성 폴리머 및 비이온성 폴리머를 포함한다. 본 발명에서는 CTFA 명칭 카르보머를 갖는 가교된 아크릴산 폴리머와 같은 비닐 폴리머, 셀룰로스 유도체 및 변형된 셀룰로스 폴리머, 예를 들면 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 니트로 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 파우더, 폴리비닐파롤리돈, 폴리비닐 알콜, 구아 검, 하이드록시프로필 구아 검, 아라비아 검, 갈락탄, 캐럽 검, 페틴, 아가, 전분 (쌀, 옥수수, 감자, 밀), 조류 콜로이드 (조류 추출물), 미생물학적 폴리머, 예를 들면 텍스트란, 숙시노글루칸, 풀러란, 전분-계 폴리머, 예를 들면 카르복시메틸 스타치, 메틸하이드록시프로필 스타치, 알긴산-계 폴리머, 예를 들면 소듐 알기네이트, 알긴산 프로필렌 글리콜 에스터, 아크릴레이트 폴리머, 예를 들면 소듐 폴리아크릴레이트, 폴리에틸아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌이민 및 무기 수용성 물질, 예를 들면, 벤토나이트, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 라포나이트, 헥토나이트, 및 무수 규산이 사용가능하다. 혼탁제로서 본 발명에 농조화제로서 언급된 활성제도 사용될 수 있다.

[0288] 다른 임의 혼탁제들은 아실 유도체로서 분류될 수 있는 결정질 혼탁제들, 장쇄 아민 옥시드, 장쇄 아실 유도체들 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 바람직한 혼탁제는 지방산의 에틸렌 글리콜 에스터, 지방산의 알칸을 아미드, 장쇄 지방산의 장쇄 에스터(예를 들면, 스테아릴 스테아레이트, 세틸 팔미테이트 등; 장쇄 알칸을 아미드의 장쇄 에스터 (예를 들면, 스테아르아미드 디에탄올아미드 디스테아레이트, 스테아르아미드 모노에탄올아미드 스테아레이트); 및 글리세릴 에스터 (예를 들면, 글리세릴 디스테아레이트, 트리하이드록시스테아린, 트리베헤닌)를 포함한다. 다른 적당한 혼탁제는 적어도 약 16개의 탄소원자들을 갖는 지방산 알킬 부분을 갖는 1차 아민, 예를 들면 팔미트아민 또는 스테아르아민, 및 적어도 약 12개의 탄소원자들을 갖는 2개의 지방산 알킬 부분들을 갖는 2차 아민, 예를 들면 디팔미토일아민 또는 디(수소화 수지(tallow) 아민을 포함한다. 또다른 적당한 혼탁제는 디(수소화 수지)프탈산 아미드, 및 가교된 말레산 무수물-메틸 비닐 에테르 코폴리머를 포함한다.

[0289] 유화제

[0290] 유화제는 당 분야에 알려져 있고, 하기에 설명되는 매우 다양한 비이온성, 양이온성, 음이온성, 쌍성이온성 및 양쪽이온성의 계면활성제를 포함한다. 본 발명에 사용된 친수성 계면활성제(양이온성, 음이온성, 쌍성이온성, 양쪽이온성)는 단일 계면활성제, 또는 적당한 계면활성제의 조합을 함유할 수 있다. 선택된 정확한 계면활성제(또는 계면활성제들)은 존재하는 조성물 및 다른 성분들의 pH에 따라 다를 것이다.

[0291] 사용가능한 비이온성 계면활성제는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물 (즉, 지방산의 알킬렌 옥사이드 에스터), 2mole의 지방산과 알킬렌 옥사이드의 축합 생성물 (즉, 지방산의 알킬렌 옥사이드 디에스터), 알킬렌 옥사이드와 지방산 알콜의 축합 생성물 (즉, 지방산 알콜의 알킬렌 옥사이드 에테르), 지방산 및 지방산 알콜과 알킬렌 옥사이드의 축합 생성물 [즉, 상기 폴리알킬렌 옥사이드 부분은 지방산에 의해 한쪽 끝에서 에스터화되고, 다른쪽 끝에서 지방산 알콜에 의해 에테르화(즉, 에테르 결합을 통해 연결됨)된다]을 포함한다. 상기 알킬렌 옥사이드 유도된 비이온성 계면활성제의 비제한적인 예는 세테스-6, 세테스-10, 세테스-12, 세테아레스-6, 세테아레스-10, 세테아레스-12, 스테아레스-6, 스테아레스-10, 스테아레스-12, 스테아레스-21, PEG-6 스테아레이트, PEG-10 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-12 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-80 글리세릴 탈로우에이트, PEG-10 글리세릴 스테아레이트, PEG-30 글리세릴 코코에이트, PEG-80 글리세릴 코코에이트, PEG-200 글리세릴 탈로우에이트, PEG-8 디라우레이트, PEG-10 디스테아레이트, 및 그의 혼합물을 포함한다. 또다른 사용가능한 비이온성 계면활성제는 폴리하이드록시 지방산 아미드 계면활성제를 포함한다. 상기 구조에 대응하는 특히 바람직한 계면활성제는 코코넛 알킬 N-메틸 글루코시드 아미드이다. 비이온성 계면활성제 중 바람직한 것은 스테아레스-21, 세테아레스-20, 세테아레스-12, 수크로스 코콧테, 스테아레스-100, PEG-100 스테아레이트, 및 이들의 혼합물들로 구성된 그룹에서 선택된 것이다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 다른 비이온성 계면활성제는 당 에스터 및 폴리에스터, 알록시화 당 에스터 및 폴리에스터, C1-C30 지방산 알콜의 C1-C30 지방산 에스터, C1-C30 지방산 알콜의 C1-C30 지방산 에스터의 알록시화 유도체, C1-C30 지방산 알콜의 알록시화 에테르, C1-C30 지방산의 폴리글리세릴 에스터, 폴리올의 C1-C30 에스터, 폴리올의 C1-C30 에테르, 알킬

포스페이트, 폴리옥시알킬렌 지방산 에테르 포스페이트, 지방산 아미드, 아실 락틸레이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 유화제들의 비제한적인 예들은: 폴리에틸렌 글리콜 20 소르비탄 모노라우레이트 (폴리소르베이트 20), 폴리에틸렌 글리콜 5 소야 스테롤, 스테아레스-20, 세테아레스-20, PPG-2 메틸 글루코스 에테르 디스테아레이트, 세테스-10, 폴리소르베이트 80, 세틸 포스페이트, 포타슘 세틸 포스페이트, 디에탄올아민 세틸 포스페이트, 폴리소르베이트 60, 글리세릴 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레이트 (폴리소르베이트 85), 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 4 라우릴 에테르 소듐 스테아레이트, 폴리글리세릴-4 이소스테아레이트, 헥실 라우레이트, PPG-2 메틸 글루코스 에테르 디스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, 및 이들의 혼합물들을 포함한다. 본 발명에서 사용가능한 비이온성 계면활성제의 다른 그룹은 소르비탄 또는 소르비톨 지방산 에스터 및 수크로스 지방산 에스터의 혼합물에 기초한 지방산 에스터 혼합물이며, 각 경우 지방산은 바람직하게는 C8-C24, 보다 바람직하게는 C10-C20이다. 바람직한 지방산 에스터 유화제는 소르비탄 또는 소르비톨 C16-C20 지방산 에스터와 수크로스 C10-C16 지방산 에스터, 특히 소르비탄 스테아레이트 및 수크로스 코코에이트의 혼합물이다. 이것은 상표명 Arlatone 2121 하에 ICI로부터 상업용으로 사용가능하다.

[0292] 또한, 양이온성 계면활성제, 특히 디알킬 4차 암모늄 화합물이 본 발명에 사용가능하다. 상기 양이온성 유화제의 비제한적인 예로는 스테아르아미도프로필 PG-디모늄 클로라이드 포스페이트, 베렌아미도프로필 PG 디모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 에틸디모늄 에토설페이트, 스테아르아미도프로필 디메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 디메틸 세테아릴 암모늄 토실레이트, 스테아르아미도프로필 디메틸 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 디메틸 암모늄 락테이트 및 이들의 혼합물들이 포함된다. 베렌아미도프로필 PG 디모늄 클로라이드가 특히 바람직하다. 4차 암모늄 염 양이온성 계면활성제의 비제한적인 예로는 세틸 암모늄 클로라이드, 세틸 암모늄 브로마이드, 라우릴 암모늄 클로라이드, 라우릴 암모늄 브로마이드, 스테아릴 암모늄 클로라이드, 스테아릴 암모늄 브로마이드, 세틸 디메틸 암모늄 클로라이드, 세틸 디메틸 암모늄 브로마이드, 라우릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 라우릴 디메틸 암모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 스테아릴 디메틸 암모늄 브로마이드, 세틸 트리메틸 암모늄 클로라이드, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드, 라우릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 라우릴 트리메틸 암모늄 브로마이드, 스테아릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 스테아릴 트리메틸 암모늄 브로마이드, 라우릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 스테아릴 디메틸 세틸 디탈로우 디메틸 암모늄 클로라이드, 디세틸 암모늄 클로라이드, 디세틸 암모늄 브로마이드, 디라우릴 암모늄 클로라이드, 디라우릴 암모늄 브로마이드, 디스테아릴 암모늄 클로라이드, 디스테아릴 암모늄 브로마이드, 디라우릴 메틸 암모늄 브로마이드, 디스테아릴 메틸 암모늄 클로라이드, 디스테아릴 메틸 암모늄 브로마이드, 및 이들의 혼합물들로부터 선택된 것들이 포함된다. 추가의 4차 암모늄염은 C12 내지 C30 알킬 탄소쇄가 탈로우지방산 또는 코코넛 지방산으로부터 유도된 것들을 포함한다. 용어 "탈로우"는 탈로우 지방산(보통 수소화 탈로우 지방산)으로부터 유도된 알킬기이며, 이것은 보통 C16 내지 C18 범위의 알킬쇄들의 혼합물들을 가진다. 용어 "코코넛"은 보통 C12 내지 C14 범위의 알킬쇄들의 혼합물을 갖는, 코코넛 지방산으로부터 유도된 알킬기를 의미한다. 상기 탈로우 및 코코넛 공급원들로부터 유도된 4차 암모늄 염들의 예는 디탈로우 디메틸 암모늄 클로라이드, 디탈로우 디메틸 암모늄 메틸 설페이트, 디(수소화 탈로우)디메틸 암모늄 클로라이드, 디(수소화 탈로우)디메틸 암모늄 아세테이트, 디탈로우 디프로필 암모늄 포스페이트, 디탈로우 디메틸 암모늄 니트레이트, 디(코코넛알킬)디메틸 암모늄 클로라이드, 디(코코넛알킬)디메틸 암모늄 브로마이드, 탈로우 암모늄 클로라이드, 코코넛 암모늄 클로라이드, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 에스터 결합을 갖는 알킬기를 갖는 4차 암모늄 화합물의 예는 디탈로우일 옥시에틸 디메틸 암모늄 클로라이드이다. 보다 바람직한 양이온성 계면활성제는 베렌아미도프로필 PG 디모늄 클로라이드, 디라우릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 디스테아릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 디미리스틸 디메틸 암모늄 클로라이드, 디팔미틸 디메틸 암모늄 클로라이드, 디스테아릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 PG-디모늄 클로라이드 포스페이트, 스테아르아미도프로필 에틸디암모늄 에토설페이트, 스테아르아미도프로필 디메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 디메틸 세테아릴 암모늄 토실레이트, 스테아르아미도프로필 디메틸 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 디메틸 암모늄 락테이트, 및 이들의 혼합물들로부터 선택된 것들이다. 보다 더 바람직한 양이온성 계면활성제는 베렌아미도프로필 PG 디모늄 클로라이드, 디라우릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 디스테아릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 디미리스틸 디메틸 암모늄 클로라이드, 디팔미틸 디메틸 암모늄 클로라이드, 및 이들의 혼합물들로부터 선택된 것들이다. 양이온성 계면활성제와 구조화제(structuring agent)의 바람직한 조합은 베렌아미도프로필 PG 디모늄 클로라이드 및/또는 베헤닐 알콜이며, 상기 비율은 특히, 상기 조합이 이온성 및/또는 매우 극성의 용매를 함유할 때 물리적 및 화학적 안정성을 유지하기 위해 또는 개선시키기 위해 바람직하게 최적화된다.

[0293] 또한, 본 발명에서 매우 다양한 음이온성 계면활성제들이 사용될 수 있다. 음이온성 계면활성제의 비제한적인

예는 알코일 이세티오네이트 및 알킬 및 알킬 에테르 설페이트를 포함한다. 이세티아논산에 의해 에스터화되고, 중화된 지방산의 반응생성물, 즉 알코일 이세티오네이트는 보통 구조식 $RCOOCH_2CH_2SO_3M$ (여기에서, R은 약 10 내지 약 30개의 탄소원자들의 알킬 또는 알케닐이며, 및 M은 암모늄, 소듐, 포타슘 및 트리에탄올아민과 같은 수용성 양이온임)을 갖는다. 예를 들면, 지방산은 코코넛 또는 팜 커넬 오일로부터 유도된다. 상기 이세티오네이트의 비제한적인 예는 암모늄 코코일 이세티오네이트, 소듐 코코일 이세티오네이트, 소듐 라우로일 이세티오네이트, 소듐 스테아로일 이세티오네이트 및 이들의 혼합물들로부터 선택된 상기 알코일 이세티오네이트들을 포함한다. 또한, 지방산의 염들, 메틸 타우라이드의 아미드들도 적당하다. 알킬 및 알킬 에테르 설페이트는 보통 각각 구조식 $ROSO_3M$ 및 $RO(C_2H_4O)_xSO_3M$ (여기에서, R은 약 10 내지 약 30개의 탄소원자들의 알킬 또는 알케닐이며, x는 약 1 내지 약 10이며, 및 M은 수용성 양이온, 예를 들면 암모늄, 알칸올아민, 예를 들면 트리에탄올아민, 1가 금속들, 예를 들면 소듐 및 포타슘, 및 다가 금속 양이온들, 예를 들면 마그네슘 및 칼슘임)을 가진다. 바람직하게는, R은 약 8 내지 약 18개의 탄소원자들, 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 16개의 탄소원자들, 보다 더 바람직하게는 약 12 내지 약 14개의 탄소원자들을 알킬 및 알킬 에테르 설페이트 모두에 가진다. 알킬 에테르 설페이트는 보통, 약 8 내지 약 24개의 탄소원자들을 갖는 1가 알콜 및 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물로서 제조된다. 알콜은 합성일 수 있으며, 또는 지방, 예를 들면 코코넛 오일, 팜 커넬 오일, 탈로우로부터 유도될 수 있다. 코코넛 오일 또는 팜 커넬 오일로부터 유도된 라우릴 알콜 및 직쇄형 알콜이 바람직하다. 상기 알콜은 약 0 내지 약 10moles, 바람직하게는 약 2 내지 약 5moles, 보다 바람직하게는 약 3mole비율의 에틸렌 옥사이드 사이에서 반응되며, 및 예를 들면 알콜의 몰(mole)당 평균 3mole의 에틸렌 옥사이드를 갖는 분자 종류의 결과 혼합물이 형화 및 중화된다. 음이온성 계면활성제의 다른 적당한 종류는 일반 구조식 R_1-SO_3-M (여기에서, R1은 약 8 내지 약 24개, 바람직하게는 약 10 내지 약 16개의 탄소원자들을 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 포함하는 그룹에서 선택되며; 및 M은 상기 설명된 양이온임)의 유기, 황산 반응생성물의 수용성 염이다. 또 다른 음이온성 합성 계면활성제는 숙시나메이트, 약 12 내지 약 24개의 탄소원자들을 갖는 올레핀 설포네이트, 및 베타-알킬옥시 알칸 설포네이트로 명명되는 종류를 포함한다. 본 조성물에 사용하기에 적당한 다른 음이온성 계면활성제는 숙신네이트이며, 그것의 예로는 디소듐 N-옥타데실설포숙신네이트; 디소듐 라우릴 설포숙시네이트; 디암모늄 라우릴 설포숙시네이트; 테트라소듐 N-(1,2-디카르복시에틸)-N-옥타데실설포숙신네이트; 소듐 설포숙신산의 디아밀 에스터; 소듐 설포숙신산의 디헥실 에스터; 및 소듐 설포숙신산의 디옥틸 에스터가 포함된다. 다른 적당한 음이온성 계면활성제는 약 10 내지 약 24개의 탄소원자들을 갖는 올레핀 설포네이트를 포함한다. 트루 알켄 설포네이트 및 한 부분의 하이드록시-알칸설포네이트에 더해, 올레핀 설포네이트는 설플라스틱화 과정동안 반응조건들, 반응물질 비율, 개시 올레핀의 성질 및 올레핀 저장물질 및 부반응들에서 불순물들에 따라 알켄 디설포네이트와 같은 다른 물질들을 소량 함유할 수 있다. 조성물에 사용하기에 적당한 음이온성 계면활성제의 다른 종류는 베타-알킬옥시 알칸 설포네이트 종류이다. 본 명세서에 사용가능한 다른 음이온성 물질은 약 8 내지 약 24개의 탄소원자들, 바람직하게는 약 10 내지 약 20개의 탄소원자들을 갖는 지방산의 비누들(즉, 알칼리 금속염, 예를 들면 소듐 또는 포타슘 염)이다. 비누를 제조하는데 사용되는 지방산은 예를 들면, 식물 또는 동물-유도된 글리세리드와 같은 천연 공급원들(예를 들면, 팜 오일, 코코넛 오일, 대두 오일, 캐스터 오일, 탈로우, 라드 등)으로부터 얻어질 수 있다. 지방산은 또한 합성 제조될 수도 있다.

[0294]

양쪽이온성 및 쌍성이온성 계면활성제도 또한 본 발명에 사용가능하다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 양쪽이온성 및 쌍성이온성 계면활성제의 예는 지방족 라디칼이 직쇄 또는 분지쇄인 지방족 2차 및 3차 아민의 유도체로서 광범위하게 설명된 것들이며, 지방족 치환체들 중 하나는 약 8 내지 약 22개의 탄소원자들(바람직하게는 C8-C18)을 함유하며, 하나는 음이온성 수용성 기, 예를 들면 카르복시, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트를 함유한다. 그 예로는, 구조식 $RN(CH_2)_mCO_2M_2$ 및 $RNH(CH_2)_mCO_2M$ (여기에서, m은 1 내지 4이며, R은 C8-C22 알킬 또는 알케닐이며, 및 M은 H, 알칼리 금속, 알칼리토금속 암모늄, 또는 알칸올암모늄임)의 알킬 이미노 아세테이트, 및 이미노디알카노에이트 및 아미노알카노에이트가 있다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 양쪽이온성 계면활성제는 코코암포아세테이트, 코코암포디아세테이트, 라우로암포아세테이트, 라우로암포디아세테이트, 및 이들의 혼합물들을 포함한다. 또한, 이미다졸리늄 및 암모늄 유도체들도 포함된다. 적당한 양쪽이온성 계면활성제들의 구체적인 예로는 소듐 3-도데실-아미노프로파이드, 소듐 3-도데실아미노프로판설포네이트, N-알킬타우린, 예를 들면 도데실아민을 소듐 이세티오네이트와 반응시켜 제조된 것; N-고급 알킬 아스파트산; 및 상표명 "Miranol"로 시판되는 제품들이 포함된다. 사용가능한 양쪽성 물질의 다른 예들은 포스페이트, 예를 들면 코아미도프로필 PG-디모늄 클로라이드 포스페이트(Mona Corp.사제 Monaquat PTC로 상업용으로 사용가능함)가 포함된다. 본 조성물에 사용하기에 적당한 양쪽이온성 계면활성제는 당 분야에 잘 알려져 있으며, 지방족 4차 암모늄, 포스포늄 및 설포늄 화합물들의 유도체로서 광범위하게 설명된 상기 계면활성제들을 포함하며, 상기 지방족 라디칼은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며, 지방족 치환체들 중 하나는 약 8 내지 약 18개

의 탄소원자들을 함유하며, 및 하나는 음이온성 기, 예를 들면 카르복시, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트를 함유한다. 베타인의 예들은 고급 알킬 베타인, 예를 들면 코코 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 알파카르복시에틸 베타인, 세틸 디메틸 카르복시메틸 베타인, 세틸 디메틸 베타인 (Lonza Corp.사제 Lonzaine 16SP로 사용가능함), 라우릴 비스-(2-하이드록시에틸) 카르복시메틸 베타인, 스테아릴 비스-(2-하이드록시프로필) 카르복시메틸 베타인, 올레일 디메틸 감마-카르복시프로필 베타인, 라우릴 비스-(2-하이드록시프로필)알파-카르복시에틸 베타인, 코코 디메틸 설포프로필 베타인, 스테아릴 디메틸 설포프로필 베타인, 라우릴 디메틸 설포에틸 베타인, 라우릴 비스-(2-하이드록시에틸) 설포프로필 베타인, 및 아미도베타인 및 아미노설포베타인 (여기에서, RCONH(CH₂)₃ 라디칼은 베타인의 질소원자에 부착됨), 올레일 베타인 (Henkel사제 양쪽이온성 Velvetex OLB-50으로 사용가능함), 및 코코아미도프로필 베타인 (Henkel 사제 Velvetex BK-35 및 BA-3으로 사용가능함)을 포함한다. 다른 사용가능한 양쪽이온성 및 쌍성이온성 계면활성제는 하이드록시설테인 (Rhone-Poulenc사제 Mirataine CBS로 사용가능함), 및 구조식 RCON(CH₃)CH₂CH₂CO₂M (여기에서, R은 약 10 내지 약 20개의 탄소원자들의 알킬 또는 알케닐이며, 및 M은 소듐 라우로일 사르코시네이트의 바람직한 예인, 암모늄, 소듐, 포타슘 및 트리알칸올아민(예를 들면, 트리에탄올아민)과 같은 수용성 양이온임)에 대응하는 알카노일 사르코시네이트를 포함한다.

[0295] 농조화제

본 발명의 조성물에 포함시키기에 적당한 농조화제는 배합물의 점성도를 증가시키기 위해 도포하기 위한 부형제 또는 담체로서 보통 사용되는 제제들을 포함한다. 농조화제는 또한, 배합물 및 생성물의 안정성을 개선시키기 위해 사용될 수도 있다.

보다 구체적으로는, 상기 예들은 아크릴아미드 코폴리머, 아가로스, 아밀로펙틴, 벤토나이드, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 카르보머, 카르복시메틸 키틴, 셀룰로스 검, 텍스트린, 젤라틴, 수소화 탈로우, 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 마그네슘 알기네이트, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 펙틴, 다양한 폴리에틸렌 글리콜의, 폴리아크릴산, 폴리-메타크릴산, 폴리비닐 알콜, 다양한 폴리프로필렌 글리콜, 소듐 아크릴레이트 코폴리머, 소듐 카라기난, 크산탄 검, 및/또는 효모 베타-글루칸을 포함하며, 이들에 국한되지는 않는다.

보다 일반적으로, 카르복시산 폴리머가 농조화제로서 사용가능하다. 카르복시산 폴리머는 아크릴산으로부터 유도된 1개 이상의 모노머들을 함유하는 가교된 화합물, 치환된 아크릴산, 및 상기 아크릴산 및 치환된 아크릴산의 염 및 에스터를 함유하며, 상기 가교제는 2개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 포함하며, 다가 알콜로부터 유도된다. 본 발명에 사용할 수 있는 상업용으로 사용가능한 카르복시산 폴리머의 예로는 수크로스 또는 펜타에리스리톨의 알릴 에테르에 의해 가교된 아크릴산의 호모폴리머인 카르보머가 포함된다. 카르보머는 B.F. Goodrich 사제 Carbopol® 900 시리즈 (예를 들면, Carbopol® 954)로 사용가능하다. 게다가, 다른 적당한 카르복시산 폴리머제는 C10-30 알킬 아크릴레이트와, 아크릴산의 1개 이상의 모노머들, 메타크릴산, 또는 그들의 단체(즉, C1-4 알콜) 에스터 중 하나와의 코폴리머를 포함하며, 상기 가교제는 수크로스 또는 펜타에리스리톨의 알릴 에테르이다. 상기 코폴리머는 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교폴리머로 알려져 있으며, B.F. Goodrich 사제 Carbopol® 1342, Carbopol® 1382, Pemulen TR-1, 및 Pemulen TR-2로 상업용으로 사용가능하다. 본 발명에 사용가능한 바람직한 카르복시산 폴리머 농조화제의 예는 카르보머, 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들을 포함한다.

게다가, 다양한 폴리사카라이드들이 본 발명에서 농조화제로서 사용가능하다. 폴리사카라이드 겔화제의 비제한적인 예는 셀룰로스, 카르복시메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 카르복실레이트, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 소듐 셀룰로스 설페이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 것들을 포함한다. 알킬치환된 셀룰로스도 또한 본 발명에서 사용가능하다. 상기 폴리머에서, 셀룰로스 폴리머의 하이드록시기는 수소화(바람직하게는, 하이드록시에틸화 또는 하이드록시프로필화)하여, 에테르 결합을 통해 C10-30 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 의해 추가로 변형된 하이드록시알킬화 셀룰로스를 형성한다. 전형적으로, 상기 폴리머들은 하이드록시알킬셀룰로스를 갖는 C10-30 직쇄 또는 분지쇄 알콜의 에테르이다. 본 발명에 사용가능한 알킬기의 예는 스테아릴, 이소스테아릴, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 이소세틸, 코코일 (예를 들면, 코코넛 오일의 알콜로부터 유도된 알킬기들), 팔미틸, 올레일, 리놀레일, 리놀레닐, 리시놀레일, 베헤닐, 및 이들의 혼합물들로부터 선택된 것들을 포함한다. 알킬 하이드록시알킬 셀룰로스 에테르들 중 바람직한 것은 세틸 알콜 및 하이드록시에틸셀룰로스의 에테르인, CTFA 명칭 세틸 하이드록시에틸셀룰로스로 주어진 물질이다. 이 물질은 Aqualon Corporation (Wilmington, Del.)사제 Natrosol® CS Plus의 상표명으로 시판된다. 또다른 예들

은 미국 약전(USP) 및 국민 처방식(National Formulary, NF)에서 발간된 책자인, The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, the Cosmetic Bench Reference - Directory of Cosmetic Ingredients, 및 당 분야에 공지된 미용 및 약학성분들에 대한 다른 참고문헌들에서 찾아볼 수 있다. 다른 사용가능한 폴리사카라이드는 3개의 유닛마다 (1-6) 결합된 글루코스를 갖는 (1-3) 결합된 글루코스 유닛들의 선형 사슬인 스클레로글루칸(scleroglucans), Michel Mercier Products Inc. (Mountainside, N.J.) 사제 ClearogelTM CS11의 상업용으로 사용가능한 예를 포함한다.

[0300] 본 발명에 사용할 수 있는 다른 농조화제 및 겔화제는 천연 공급원으로부터 주로 유도된 물질들을 포함한다. 상기 겔화제 검의 비-제한적인 예는 아카시아, 아가, 알긴, 알긴산, 암모늄 알기네이트, 아밀로펙틴, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카라기난, 카르니틴, 카라기난, 텍스트린, 젤라틴, 젤란 검, 구아 검, 구아 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드, 헥토라이트, 히알루론산, 수소화 실리카, 하이드록시프로필 키토산, 하이드록시프로필 구아, 카라야 검, 켈프, 로커스트 빈 검, 낫토 검, 포타슘 알기네이트, 포타슘 카라기난, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 스클레로티움 검, 소듐 카르복시메틸 텍스트란, 텍스트란 세페이트, 소듐 카라기난, 트라가칸트 검, 크산탄 검, 및/또는 이들의 혼합물들을 포함한다. 게다가, 본 발명의 조성물은 또한, 폴리아크릴아미드 폴리머, 특히 치환된 분지형 또는 비분지형 폴리머를 포함하는 비이온성 폴리아크릴아미드 폴리머를 선택적으로 함유할 수 있다. 상기 폴리아크릴아미드 폴리머들 중 보다 바람직한 것은 Seppic Corporation (Fairfield, N.J.) 사제 상표명 Sepigel 305으로 사용가능한, CTFA 명칭 폴리아크릴아미드 및 이소파라핀 및 라우레스-7와 같은 비이온성 폴리머이다. 본 명세서에서 사용가능한 다른 폴리아크릴아미드 폴리머는 아크릴산 및 치환된 아크릴산을 갖는 치환된 아크릴아미드 및 아크릴아미드의 멀티-블럭 코폴리머를 포함한다.

[0301] 본 발명의 바람직한 조성물은 카르복시산 폴리머, 가교된 폴리아크릴레이트 폴리머, 폴리아크릴아미드 폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택된 농조화제, 보다 바람직하게는 카르복시산 폴리머, 폴리아크릴아미드 폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택된 농조화제를 포함한다.

[0302] 침투 개선제

[0303] 침투 개선제는 피부 또는, 각각 점막의 불침투성을 임시로 감소시킴으로써, 피부 또는 점막을 통해 침투제의 흡수를 용이하게 하는 물질이다. 이상적으로는, 상기 물질들은 약물학적으로 비활성이고, 비독성이며, 비염증성이며, 비-알레르겐성이며, 옥타노일 카르노신과 호환가능하고, 무취, 무향, 무색이며, 저렴하고, 및 양호한 용매 특성을 가진다. 개선제는 체액, 전해질 및 다른 내인성 물질들을 크게 손실시키지 않아야 하며, 피부 또는 점막이 허용가능한 시간내에 제거시에 그의 장벽 특성들을 되찾아야 한다. 모든 요구되는 특성들을 가질 수 있는 단일 침투 개선제는 없다. 그러나, 많은 개선제들은 많은 상기 특징들을 나타내며, 이들은 설명되어 있거나(예를 들면, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 1131-1140에서 검토됨), 또는 현재 연구되고 있다.

[0304] 항-히스타민

[0305] 히스타민 길항제라고도 불리우는 항-히스타민은 히스타민 수용체에 히스타민이 부착하는 것을 차단함으로써; 또는 히스티딘 디카르복실라제의 효소활성을 억제함으로써, 히스티딘이 히스타민으로 형질전환되는 것을 촉진시킴으로써, 또는 유사하게 히스타민의 작용을 억제하는 물질이다. 항-히스타민의 예는 아크리바스틴, 아젤라스틴, 브롬페니라민, 부클리진, 브로모디펜하이드라민, 카르비녹사민, 세티리진, 클로르프로마진, 사이클리진, 클로르페니라민, 클로로디펜하이드라민, 시메티딘, 클레마스틴, 사이프로헵타딘, 데슬로라타딘, 텍스브롬-페니라민, 데스클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 디멘하이드리네이트, 디메틴덴, 디펜하이드라민, 독실아민, 에바스틴, 엠브라민, 파모티딘, 펙소페나딘, 라푸티딘, 레보세티리진, 로라타딘 메클로진, 미르타자파인, 니자티딘, 올로파타딘, 오르페나드린, 페닌다민, 페니라민, 페닐톨록사민, 프로메타진, 피릴라민, 쿼에티아파인, 라니티딘, 록사티딘, 루파타딘, 트리펠렌나민 및 트리프롤리딘이다.

[0306] 본 발명의 조성물에 포함되는 추가 물질들의 선택은 조성물의 개선된 및/또는 추가의 잇점 및 특성들(예를 들면, 항-여드름, 항-균, 항-주름, 피부 라이트닝, 항-홍조, 항산화, 피부 보호, 선스크린, 모발 성장, 항-염증, 연화, 보습, 개선된 피부 침투 등)을 원할때, 및 사용가능하다면 이후에 조성물을 사용할 예정이라면, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)에 관련된 규제들(예를 들면, 안정성, 가용화, 등)에 따라 다르다.

[0307] 언급한 바와 같이, 본 발명의 조성물은 본 발명의 목적에 어느 정도 잇점을 제공할, 1개 이상의 추가 물질, 다양한, 종래의 또는 그렇지 않은 물질을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로는, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1

개 이상의 유도체들)과 선택된 추가 물질들의 조합은 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 단독으로 사용했을 때와 비교하여 개선된 효능을 발휘할 수 있다. 개선된 효능은 첨가형(각 제제들 단독의 효능들의 합)일 수 있거나, 상승형(각 제제들 단독의 효능의 합 이상)일 수 있다. 물론, 추가 성분 또는 물질을 포함 시킬 결정 및 구체적인 성분 또는 물질의 선택은 조성물의 구체적인 용도 및 제품 배합에 따라 다르다.

[0308] 예를 들면, 1개 이상의 적당한 항-주름 물질(예를 들면, 레티노산, 레티놀, 변환성장인자 베타-1, 선택된 펩타이드 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 감소된 피부 주름)을 증가시킬 것이며; 1개 이상의 적당한 연화 물질(예를 들면, 옥틸도데칸올, 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 개선된 피부 촉감 또는 감촉)을 증가시킬 것이며; 1개 이상의 적당한 보습 물질(예를 들면, 글리세린, 히알루론산 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 증가된 피부 수분공급)을 증가시킬 것이며; 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)에 대하여, 1개 이상의 적당한 피부 침투 개선 물질(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 에탄올, 올레산, 라우르산, 팔미트산, 이소프로필 팔미테이트, DMSO, 소듐 라우릴 세레이트, Azone® 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 감소된 피부 주름)을 증가시킬 것이며; 1개 이상의 적당한 항-염증 물질(예를 들면, 비사볼올, 글리시레틴산, 리놀레산, 보리지 씨 오일, 밀 배아 오일 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 피부 또는 점막의 감소된 과민 또는 홍조)을 증가시킬 것이며; 1개 이상의 적당한 국소 마취 물질(예를 들면, 리도카인, 프라목신 하이드로클로라이드 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 감소된 국소 통증)을 증가시킬 것이며; 및 1개 이상의 적당한 국소 항-히스타민 물질(예를 들면, 디펜히드라민 등)을 사용하면, 국소 투여후 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물의 임상 효능(예를 들면, 감소된 국소 가려움)을 증가시킬 것이다.

담체 및 부형제

[0309] 본 발명의 조성물은 투여방법(즉, 국소 투여 및/또는 피하 투여)에 적합한 1개 이상의 담체들 및/또는 부형제들을 함유할 수도 있다. 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들은 투여방법에 대한 적당한 담체 및/또는 부형제를 관례대로 선택할 수 있을 것이다. 투여 용도 및 방법에 따라, 본 발명의 조성물은 주사, 이식, 또는 피하 이식을 위해 적합한 담체 및/또는 부형제를 함유할 수도 있다.

[0310] 담체 및/또는 부형제는 다양한 형태들로 존재할 수 있다. 적당한 담체 및/또는 부형제의 비-제한적인 예들은 용액 (수성 또는 유성), 에멀젼, 분산액, 다단계 시스템, 반-고체 형태, 고체 형태(분말, 스틱, 패치), 스킨 마스크, 티슈, 폼 및 에어로졸을 포함한다. 예를 들면, 에멀젼 담체 및/또는 부형제는 수중유적형, 수중 실리콘, 유중수적형, 실리콘중 수적형, 수중 유중 수적형, 유중 수중 유적형, 및 실리콘 중 수중 유적형 에멀젼을 포함할 수 있으며, 여기에 국한되지 않는다.

[0311] 원하는 생성물 형태에 따라, 바람직한 담체 및/또는 부형제는 수중유적형 에멀젼(예를 들면, 수중 실리콘) 및 유중수적형 에멀젼(예를 들면, 실리콘 중 수적형 에멀젼)과 같은 에멀젼을 함유할 수 있다. 한 예에서, 수중유적형 에멀젼이 특히 바람직하다. 본 발명에 따른 에멀젼은 수성 상 및 지질 또는 오일을 함유할 수 있다. 액체 및 오일은 동물, 식물 또는 페트롤륨으로부터 유도될 수 있으며, 천연 또는 합성(예를 들면, 인조)일 수 있다.

[0312] 바람직한 에멀젼은 글리세린과 같은 보습제를 함유할 수도 있다. 에멀젼은 조성물의 중량기준부 약 0.1중량% 내지 약 25중량%, 보다 바람직하게는 약 0.2중량% 내지 약 10중량%의 에멀젼화제(유화제)를 추가로 함유할 수 있다. 유화제는 비이온성, 음이온성 또는 양이온성일 수 있다. 적당한 유화제는 예를 들면 McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pages 317-324 (1986)에 개시되어 있다.

[0313] 적당한 에멀젼은 원하는 제품형태에 따라 광범위한 점성도를 가질 수 있다. 본 발명의 조성물은 주변 조건하에, 부을 수 있는 액체의 형태, 반-고체, 내지 매우 점성인 시스템(예를 들면, 고체)의 형태로 존재할 수 있다.

[0314] 조성물은 약 20% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 60% 내지 약 90%의 수준으로 존재하는 수성 담체 및/또는 부형제를 함유할 수 있다. 수성 담체 및/또는 부형제는 물, 또는 물과 유기 용매(예를 들면, 에탄올, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 다른 글리콜 등을 포함하는 알콜(여기에 국한되지 않음))의 혼화성 혼합물을 함유할 수 있지만, 바람직하게는 다른 필수 성분 또는 임의 성분의 부재료로서 조성물에 부수적으로 혼입되는 것 외에, 매우 낮은 농도의 유기 용매와 함께 물을 함유할 수 있다.

- [0316] 용액, 로션, 세럼 및 크림을 포함하며, 여기에 국한되지 않는 본 발명의 조성물은 적당한 연화제를 함유할 수 있다. 상기 조성물은 연화제의 약 1% 내지 약 80% 함유하는 것이 바람직하다. 본 발명에서 사용되는, "연화제"는 피부의 보호 뿐만 아니라 건조 예방 또는 경감을 위해 사용할 수 있는 물질을 의미한다. 매우 다양한 적당한 연화제가 알려져 있으며, 본 발명에 사용될 수 있다. 상기 진정제들의 예에 더해, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972)에는 연화제로서 적당한 물질들의 수많은 다른 예들이 포함되어 있다. 바람직한 연화제는 글리세린이다. 글리세린은 약 0.001% 내지 약 80%, 보다 바람직하게는 약 0.01% 내지 약 25%, 보다 더 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 10%, 및 보다 더 바람직하게는 약 2% 내지 약 5%의 양으로 사용되는 것이 바람직하다.
- [0317] 본 발명에 따른 로션, 세럼 및 크림은 일반적으로, 담체 및/또는 부형제 및 1개 이상의 연화제들을 함유한다. 로션 및 크림은 전형적으로 약 1% 내지 약 50%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 20%의 연화제; 약 50% 내지 약 90%, 바람직하게는 약 60% 내지 약 80%의 물; 및 추가의 잇점들을 제공하기에 충분한 양으로 추가 물질들을 선택적으로 함유한다. 크림은 보통 더 높은 수준의 연화제, 더 높은 수준의 농조화제, 및/또는 유화 시스템에 있어서의 차이로 인해, 로션 및 세럼보다 걸쭉하다.
- [0318] 본 발명의 연고는 페트롤라툼과 같은 동물성 또는 식물성 오일 또는 반고형 탄화수소의 간단한 베이스; 물을 흡수하여 에멀젼을 형성하는 흡수 연고 베이스; 또는 수용성 담체, 예를 들면 수용성 용액 담체를 함유할 수 있다. 연고는 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972) 및 위에 설명된 것과 같은 농조화제, 및/또는 연화제를 추가로 함유할 수 있다. 예를 들면, 연고는 약 2% 내지 약 10%의 연화제, 약 0.1% 내지 약 2%의 농조화제 뿐만 아니라 추가의 잇점을 제공하기에 충분한 양으로 1개 이상의 추가 물질(들)을 함유할 수 있다.
- [0319] 클렌징에 사용할 수 있는 본 발명의 조성물("클렌저")은 위에 설명한 것과 같은 적당한 담체와 함께 배합될 수 있으며, 및 약 1% 내지 약 30%, 보다 바람직하게는 약 5% 내지 약 10%의 수용가능한 계면활성제를 함유한다. 계면활성제는 음이온성, 비이온성, 쌍이온성, 양쪽이온성 및 양성 계면활성제 뿐만 아니라 상기 계면활성제들의 혼합물로부터 적당하게 선택된다. 상기 계면활성제는 세정 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 잘 알려져 있다. 본 발명에 사용가능한 광범위한 계면활성제들의 예는 위에 설명되어 있으며, Allured Publishing Corporation에 의해 발간된 McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986)에 설명되어 있다. 세정 조성물은 세정 조성물에 종래에 사용되던 다른 물질들을 당 분야에 정립된 레벨로 선택적으로 함유할 수 있다.
- [0320] 본 발명에서 사용된, 용어 "파운데이션"은 로션, 크림, 젤, 페이스트, 케이크 등을 포함하며, 여기에 국한되지 않는 액체, 반-액체, 반-고형, 또는 고형 피부 미용품을 의미한다. 전형적으로, 파운데이션은 특별한 외관을 부여하기 위해, 피부의 넓은 영역에, 예를 들면 얼굴 위에 사용된다. 파운데이션은 전형적으로 루즈, 블러셔, 파우더 등과 같은 색조 화장품을 위한 접착성 베이스를 제공하기 위해 사용되고, 및 피부 결함등을 감추고, 피부에 부드럽고 고른 외모를 부여하는 경향이 있다. 본 발명의 파운데이션은 피부과적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 오일, 착색제, 색소, 연화제, 향료, 왁스, 안정화제 등과 같은 종래 성분들을 포함할 수 있다.
- [0321] 본 발명의 조성물은 조성물이 주사된다면, 피부에 및/또는 피부 아래에 주사하기에 적합한 액체를 함유할 수도 있다. 당 분야에 알려져 있거나 또는 그렇지 않은 적당한 허용가능한 액체가 사용될 수 있다.
- [0322] 조성물 제조
- [0323] 본 발명의 조성물은 일반적으로 국소 투여에 적당한 조성물을 제조하는 분야에 알려져 있는 것과 같은 종래의 방법에 의해 제조된다. 상기 방법들은 전형적으로 1개 이상의 단계들로 진행될 수 있으며, 가열에 의해 또는 가열없이, 냉각 등에 의해 진행될 수 있다.
- [0324] 그리고, 본 발명의 조성물은 주사에 적당한 조성물을 제조하는 분야에 알려져 있는 것과 같은 종래의 방법에 의해 제조될 수도 있다.
- [0325] 본 발명에 사용되는, "배합물"은 특정한 과정에 따라 제조된 혼합물이다.
- [0326] 본 발명에 따른 조성물의 물리적 형태는 중요하지 않다. 이들은 갈레닉 형태(galenic form), 상기 에어로졸, 크림, 로션, 밀크 또는 크림 연고, 젤, 에멀젼, 분산액, 용액, 혼탁액, 클렌저, 파운데이션, 무수 제조물 (스틱, 특히 립밤, 바디 오일 및 배쓰 오일), 샤워 젤 및 배쓰 젤, 샴푸 및 두피 치료 로션, 피부 또는 모발 케어용 크림 또는 로션, 피부 또는 모발 케어용 젤 또는 용액, 음부 케어용 크림 또는 로션 (예를 들면, 외음부, 질, 음

경, 음낭), 음부 케어용 젤 또는 용액, 메이크업 제거 로션 또는 크림, 선스크린 로션, 밀크, 인공 선판 로션; 프리-세이브, 세이브 또는 애프터 세이브 크림, 폼, 젤 또는 로션; 메이크업, 립스틱, 마스카라 또는 매니큐어; 스킨 에센스, 세럼; 접착 또는 흡착 재료들, 피부 마스크; 티슈; 수화 패치, 경피 패치, 이온토포레틱 패치, 미세침 패치; 파우더; 연화 로션, 스프레이, 바디오일 및 배쓰오일, 파운데이션 틴트 베이스, 포마드, 콜로이드, 컴팩트 또는 고형 혼탁액, 펜슬, 스프레이성 또는 브로스성 배합물, 블러시, 루즈, 아이라이너, 립 라이너, 립 글로스, 페이스 파우더 또는 바디 파우더, 무스 또는 스타일링 젤, 네일 컨디셔너, 립 밤, 스킨 컨디셔너, 항문 직장 크림, 위생 크림, 모이스처라이저, 헤어 스프레이, 헤어 컨디셔너, 비누, 바디 엑스폴리안츠, 아스트린제트, 탈모제 및 퍼머넌트 솔루션, 항-비듬 배합물, 항-탈모 배합물, 땀 방지 및 발한 방지 배합물, 코 스프레이; 등으로 존재할 수 있다.

[0327] 본 조성물은 입술에 색상을 입히거나 입술이 갈라지는 것을 보호하기 위한 립스틱 형태, 또는 눈 메이크업 제품 또는 언클용 틴트 또는 틴트 베이스의 형태로 존재할 수도 있다. 본 발명에 따른 조성물은 화장품, 개인위생용품, 위생용품, 남성 제품, 위생제품 및 피부과 또는 약학적 제제를 포함한다.

[0328] 본 발명의 조성물은 상처 또는, 세포외 기질에 영향을 미치는 동물 피부의 결합 또는 질환이 존재할 때, 동물 피부에 도포될 수도 있다.

[0329] 본 발명에 따른 조성물은 용액, 분산액, 에멀젼, 페이스트 또는 파우더, 개별적으로 또는 프리믹스로, 또는 부형제내에서 개별적으로 또는 백터내 프리믹스로, 예를 들면 매크로-, 마이크로-, 또는 나노캡슐, 매크로-, 마이크로- 또는, 나노스피어, 리포좀, 올레오좀, 큐보좀; 매크로-, 마이크로-, 또는 나노입자; 또는 매크로-, 마이크로-, 또는 나노스폰지; 또는 매크로-, 마이크로-, 또는 나노캡슐; 또는 매크로-, 마이크로- 또는, 나노스피어; 마이크로- 또는 나노-에멀젼의 형태로 존재하거나; 또는 바늘 끝에 흡수되거나; 또는 미세바늘 상에 흡수되거나 미세바늘 어레이에 흡수되거나; 또는 유기 폴리머 파우더, 탈크, 벤토나이트 또는 다른 무기 또는 유기 지지체에 흡수될 수 있다.

[0330] 그리고, 본 발명에 따른 조성물은 어떤 형태로든지 사용될 수 있으며, 결합되는 형태, 또는 혼입되는 형태, 또는 흡수되는 형태, 또는 매크로-, 마이크로- 및 나노-입자들 상에 흡착되는 형태; 또는 매크로-, 마이크로- 또는 나노스폰지; 또는 매크로-, 마이크로- 또는 나노캡슐; 또는 매크로-, 마이크로- 또는 나노스피어; 또는 미세바늘 패치 또는 어레이 상에 흡착(예를 들면, 코팅)되는 형태(예를 들면, Ameri M. et al., Pharm Res 2010, 27: 303-313에 설명됨); 피부와 접촉하기 위한 낫 또는 밤용 옷 또는 언더웨어에 사용될 수 있는 직물, 천연 또는 합성 섬유, 울 및 특정 재료들의 처리, 이 피부/직물 접촉을 통해 그들의 효과를 발휘하고, 연속적으로 국소 전달시키는 행거치프 또는 옷감의 형태로 사용될 수 있다.

[0331] 본 발명에 따른 조성물은 기기의 형태(예를 들면, 의료 기기, 약물과 의료기기 사이의 조합)로 제조 또는 사용될 수도 있다. 바람직한 기기들은 생물학적 장벽을 극복하기 위한 기기, 예를 들면 초음파 기기 (즉, 초음파영 동법, 소노포레이션(sonoporation), 어카우스틱 제거법(acoustic ablation)), 전기 장치 (이온토포레시스, 전기천공법), 고압장치 (즉 액체 주사, 파우더 주사), 미세바늘 (즉, 고체, 중공, 분해성, 코팅됨), 열 및 광학 장치 (즉, 광, 적외선, 레이저, 무선 주파수), 피부 장벽을 감소시키는 다른 물리적 장치들 (즉, 플라즈마 장치, 마이크로-피부박피, 피부박피, 석션 장치, 매트로-바늘 장치 등), 화학수단에 의해 피부 장벽을 감소시키는 장치들 (즉, 화학적 박리장치, 피부 부식 (예를 들면, NaOH를 사용함) 장치), 및/또는 이들의 특정 조합 또는 조합 장치를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다. 생물학적 장벽들을 극복하기 위한 방법 및 장치의 일부 예는 Advanced Drug Delivery Reviews 2013, 65, 100-103 (여기에서 참고문헌으로 통합됨)에 설명되어 있다.

[0332] 그리고, 본 발명에 따른 조성물은 피부 또는 점막 조직으로, 또는 피부 또는 점막 조직 아래에(예를 들면, 주사, 이식 또는 피하 배치에 의해) 놓아지기 위한 형태로 사용될 수 있다.

처리 방법

[0334] 본 발명은 화장품, 개인위생용품, 또는 의료용품으로서의 그들의 용도를 위한 조성물에 관한 것이다.

[0335] 본 발명에 따른 조성물은 얼굴, 목, 목선, 대콜테, 두피, 손, 손바닥, 팔, 다리, 발, 발바닥, 가슴, 유방, 등, 복부, 궁동이, 외음부, 또는 음경 및 음낭, 항문 및/또는 인체의 다른 피부 영역들에 국소 도포될 수 있다.

[0336] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 또한, 눈, 입, 코의 특정 영역; 유두, 외음부, 질 및 질구; 또는 음경 및 음낭; 직장 및/또는 인체의 다른 점막 영역들에 국부 또는 국소 도포될 수 있다.

[0337] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 모발 및 네일을 포함한 인체의 다른 표면, 또는 상처, 흉터 또는, 위축증, 세포

외 기질성분들의 변화와 관련된 다른 질환, 장애 및 질병들에 의해 감염된 점막 표면영역에 국부 또는 국소 도포될 수 있다.

[0338] 게다가, 본 발명에 따른 조성물은 또한, 주사, 이식 또는 피하 배치에 의해 도포될 수 있다.

[0339] 예를 들면, 본 발명에 설명된 조성물은 주사기, 마이크로-캐뉼러, 패치, 이온토포레틱 패치, 미세바늘 및/또는 미세바늘 어레이 또는 패치를 사용하여 도포될 수 있다. 게다가, 본 조성물은 피부의 침투 특성들을 변화시키는 다른 피부 장치들, 예를 들면 레이저, 라이트, 적외선, 주파수, 초음파, 일렉트로포레이션, 소노포레시스, 열 플라스마, 및/또는 고압 장치, 및/또는 (조합 장치들을 포함한) 이들의 특정 조합(들)을 사용하여, 이와 함께 (즉, 전에, 후에, 또는 동시에) 도포될 수 있다. 통상적으로 사용된 다른 투여수단들도 또한 사용될 수 있다.

[0340] 그리고, 본 발명에 따른 조성물은 동물에도 도포될 수 있다.

[0341] 한 예에서, 본 발명은 상기 정의된 유효량의 조성물을 피부에 국소도포하는 단계를 포함한, 피부의 일반적인 상태를 개선시키는 미용치료방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 상기 방법들은 내적 및 외적 피부노화의 징후를 예방 및/또는 치료하기 위해; 피부의 느슨함을 예방 및/또는 치료하고, 및/또는 피부 톤 및/또는 단단함 및/또는 탄력을 개선시키기 위해; 피부 위축증을 예방 및/또는 치료하고, 및/또는 진피 및 표피의 밀도를 개선시키기 위해; 진피 및 표피에 볼륨을 주거나 회복시키기 위해; 피부 탈수를 예방 및/또는 치료하기 위해; 피부 거칠기를 예방 및/또는 치료하기 위해; 셀룰라이트를 예방 및/또는 치료하고, 임신선을 예방 및/또는 치료하고, 하피내 지방질 조직의 확장을 감소시키고, 및/또는 발생을 예방하기 위해; 피부를 라이트닝 및/또는 화이트닝하기 위해; 피부내 분자들의 당화를 예방 및/또는 치료하기 위해; 및/또는 산화효과로 인한 피부의 분해를 예방 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0342] 본 발명은 또한, 상기 정의된 유효량의 조성물을 조직에 국소도포하는 단계를 포함하는, 위축성 조직의 일반적인 상태를 개선시키는 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 상기 방법은 손상된 피부를 회복시키기 위해; 미용 및 피부과 시술후 피부를 회복시키기 위해; 여성 음부의 위축증을 예방 및/또는 치료하고, 외음부질 위축증을 예방 및/또는 치료하기 위해; 폐경과 관련된 피부 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하기 위해; 여성의 감소된 에스트로겐 레벨과 관련된 피부 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하기 위해; 외음부통을 예방 및/또는 치료하기 위해; 외음부 경화성 태선을 예방 및/또는 치료하기 위해; 외음부 피부병을 예방 및/또는 치료하기 위해; 여성 음부의 내적 및 외적 노화의 증상을 예방 및/또는 치료하기 위해; 및/또는 남성 음부의 내적 및 외적 노화의 증상을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0343] 본 발명에 따른 조성물을 병에 걸린 사람 피부 또는 사람 조직(예를 들면, 외음부 및/또는 질) 상에 국소도포한 후, 몇시간 내지 몇일내에 일부 잇점들(예를 들면, 보습, 수딩, 진정, 팽팽해짐, 부드러운 감촉, 등)이 감지될 수 있다. 그러나, 여러 잇점들(예를 들면, 항-노화, 주름감소, 피부 라이트닝, 항-홍조, 위축증 개선, 상처 치료 등)을 감지할 수 있는데는 보통 적어도 30일은 걸린다. 그때문에, 조성물은 병에 걸린 사람 피부 또는 사람 조직에 하루에 적어도 1회 내지 2회 도포되어야 한다.

[0344] 본 발명의 조성물의 유효량(예를 들면, 치료적, 미용적, 약학적 및/또는 의학적 유효량)을 결정하는 것은 당 분야에 통상의 기술내에서 일반적인 레벨내에 있다.

키트 및 투여 품

[0345] 본 발명에 따르면, (1개 이상의 용기들을 갖는) 여러 구획들 또는 키트들을 갖춘 제품 또는 장치들이 본 발명의 조성물을 도포하기 위해 제안될 수 있다. 비제한적인 예에 의하면, 상기 제2 구획 또는 용기에 있는 옥타노일 카르노신, 선택된 트리-펩타이드, 및/또는 테트라-펩타이드(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 및 1개 이상의 추가 물질들(예를 들면, 1개 이상의 생물학적 활성 성분들 및/또는 1개 이상의 불활성 성분들, 예를 들면 부형제 및/또는 담체), 상기 제1 및 제2 구획들에 함유된 조성물은 이 경우 상기 치료들 중 하나에서 동시에, 별도로 또는 단계식으로 사용하기 위해 조합 조성물인 것으로 고려된다. 선택적으로, 본 발명에 따른 키트는 별도의 구획 또는 용기내에 조성물의 성분들을 포함할 수 있으며, 또는 특정 성분들이 같은 구획 또는 용기내에 있을 수 있는 반면, 다른 성분들이 별도의 구획 또는 용기에 있다. 상기 키트는 또한, 바람직하게 사용 설명서를 포함할 것이다.

[0347] 본 명세서에 설명된 조성물들은 투여를 용이하게 하고, 투여량을 균일하게 하기 위해 투여량 단위로 공급될 수 있다. 본 발명에 사용된 투여량 단위 형태는 치료받는 포유동물 개체들에 대한 일원화된 투여량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 의미하며; 예정된 양의 옥타노일 카르노신(및 1개 이상의 추가의 활성 성분들)을 함유하는 각 단위는 필요한 미용 및/또는 약학적 담체(들)과 관련된 원하는 미용, 개인위생 또는 치료효과를 발휘

하기 위해 계산된다. 본 발명의 투여량 단위형태에 대한 설명은 (a)조성물의 독특한 특성들 및 얻어지는 특정 유지, 치료적 또는 예방적 효과 및 (b)개체의 치료를 위한 조합 옥타노일 카르노신(및 1개 이상의 추가의 활성 성분들)의 분야에서 존재하는 한도에 의해 설명되고, 직접 의존된다.

[0348] 단위 투여량 형태는 예를 들면 용액, 반-고형 형태, 캡슐, 백, 정제, 에어로졸 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하며, 여기에 국한되지 않는 다양한 형태들이다. 조성물의 단위 투여량에서 유효성분(들)의 정량이 유효량이며, 포함된 특정 치료에 따라 다양하다.

[0349] 당업자들은 때로는 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 일반적으로 변화를 줄 필요가 있음을 잘 알 것이다. 투여량은 또한, 투여경로에 따라 다를 것이다.

[0350] 실시예

[0351] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK, 및 GEKG의 화학적인 합성방법에 뿐만 아니라 본 발명에 따른 적당한 조성물 및 그들의 제조에는 이후에 설명될 것이다. 이러한 조성물들 및 이들의 제조는 대표적이지만, 본 발명의 범주를 제한하지 않는다.

[0352] 본 명세서의 실시예들은 본 발명을 실시하는 다양한 측면들을 예시화하기 위한 것이며, 본 발명을 어느 방법으로든 제한하기 위한 것은 아니다. 다르게 특정하지 않는한, 본 발명의 조성물내 성분들의 농도는 조성물의 총중량을 기준으로, 중량비율(%)임을 이해한다. 모든 측정은 다르게 지시하지 않는 한, 섭씨 25°C에서 실시된다.

[0353] 하기 실시예들은 본 발명의 범주내에서 다양한 측면들을 설명 및 입증한다. 실시예들은 설명을 목적으로 주어지는 것일뿐, 본 발명을 제한하기 위해 고려되어서는 안된다. 추가로, 설명의 목적을 위해, 여러 조성물들 및 그들을 국소 투여에 사용하는 것이 설명될 것이다.

[0354] 실시예 1: 펩타이드 옥타노일 카르노신의 합성예

[0355] 디-펩타이드 옥타노일 카르노신은 고체-상 합성 또는 액체-상 합성을 사용한 펩타이드 화학의 표준 과정에 따라 제조될 수 있다. 예로서, 고체-상 합성에 의한 아세테이트 염 형태의 옥타노일 카르노신(옥타노일-베타-Ala-His-OH)의 합성 및 정제 방법은 도 1에 설명된다.

[0356] 합성된 옥타노일 카르노신은 표준 방법들(예를 들면, 결정화(본 실시예에서 보여줌), 박막 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 제조식 HPLC, 액체-액체 추출 등)을 사용하여 정제될 수 있다. 그의 밀도는 ESI-MS에 의해 확인될 수 있으며, 및 그의 순도는 HPLC에 의해 측정될 수 있다. 당 분야에 공지된 펩타이드 또는 지질아미노-펩타이드에 대한 다른 분석방법들은 아이덴티티 및 순도를 측정하기 위해 사용될 수도 있다.

[0357] 실시예 2: 팔미토일-GHK의 합성예

[0358] 트리-펩타이드 팔미토일-GHK는 고체-상 합성 또는 액체-상 합성을 사용한 펩타이드 화학의 표준 과정에 따라 제조될 수 있다. 예로서, 고체-상 합성에 의한 아세테이트 염 형태의 팔미토일-GHK(팔미토일-Gly-His-Lys-OH)의 합성 및 정제 방법은 도 2에 설명된다.

[0359] 합성된 팔미토일-GHK는 표준 방법들(예를 들면, 결정화(본 실시예에서 보여줌), 박막 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 제조식 HPLC, 액체-액체 추출 등)을 사용하여 정제될 수 있다. 그의 밀도는 ESI-MS에 의해 확인될 수 있으며, 및 그의 순도는 HPLC에 의해 측정될 수 있다. 당 분야에 공지된 펩타이드 또는 지질아미노-펩타이드에 대한 다른 분석방법들은 아이덴티티 및 순도를 측정하기 위해 사용될 수도 있다.

[0360] 실시예 3: 펩타이드 GEKG의 합성예

[0361] 펩타이드 GEKG(NH₂-Gly-Glu-Lys-Gly-OH) (SEQ ID NO:1)는 당 분야(예를 들면, Merrifield, J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-54 (1963) (여기에 참고로 통합됨) 참조)에 공지된 고체-상 합성 또는 액체-상 합성을 사용한 펩타이드 화학의 표준 과정에 따라 제조될 수 있다.

[0362] 합성된 GEKG는 표준 방법들(예를 들면, 결정화(본 실시예에서 보여줌), 박막 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피, 제조식 HPLC, 액체-액체 추출 등)을 사용하여 정제될 수 있다. 그의 밀도는 ESI-MS에 의해 확인될 수 있으며, 및 그의 순도는 HPLC에 의해 측정될 수 있다. 당 분야에 공지된 펩타이드 또는 지질아미노-펩타이드에 대한 다른 분석방법들은 아이덴티티 및 순도를 측정하기 위해 사용될 수도 있다.

[0363] 실시예 4: 조성물의 제조

- [0364] 본 실시예는 본 발명에 따라 국소 도포하기에 적당한 조성물 시리즈의 제조를 설명한다. 상기 조성물은 국소 도포를 위해 허용가능한 담체내에 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 단독으로; 옥타노일 카르노신 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 조합을; 옥타노일 카르노신 및 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 조합을; 및/또는 옥타노일 카르노신, GEKG 및 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 조합을 함유할 수 있다. 게다가, 특정의 조성물은 1개 이상의 추가의 물질들 및/또는 국소 도포에 적당한 1개 이상의 허용가능한 담체들 및/또는 부형제들을 포함할 수도 있다.
- [0365] 펩타이드 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK, GEKG(뿐만 아니라 이들의 유도체들)은 실시예 1, 2 및 3에서 설명된 방법에 따라 각각 합성될 수 있다. 선택적으로, 이들은 당 분야에 공지된 다른 합성 및 정제 방법들에 의해 얻어질 수 있다. 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK, GEKG(또는 이들의 유도체들)은 특정의 펩타이드 제조사 또는 공급사로부터 얻을 수 있으며; 고체 형태 (즉, 고순도의 염으로서; 예를 들면, 75% 이상, 이상적으로는 90% 이상, 및 보다 이상적으로는 95% 이상), 또는 간단한 및 허용가능한 용매, 국소 도포에 적당한 부형제, 및/또는 담체 (예를 들면, 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 저분자량 PEGs 예를 들면, PEG-400, 및/또는 이들의 혼합물들; 펩타이드를 가용화 및 안정화하는데 도움을 주는 적당한 계면활성제와 함께 또는 없이; 및/또는 항균 방부제와 함께 또는 없이; 및/또는 항산화제 또는 철 킬레이터를 포함하는 화학적 안정화제와 함께 또는 없이)내에 이미 가용화된 형태로 얻어질 수 있다.
- [0366] 바람직하게는, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)은 조성물의 용도 및 찾은 다소 강한 효과에 의존하여, 조성물의 총 중량기준부 0.0001% 내지 10%, 보다 바람직하게는 0.001% 내지 5%, 및 보다 더 바람직하게는 0.005% 내지 1%의 비율로 조성물내에 존재한다. 따라서, 바람직한 조성물 중 하나는 국소 도포를 위해 허용가능한 담체내에 0.005% 내지 1%의 비율로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유한다.
- [0367] 본 발명에 따른 조성물은 조성물의 제조방법 중 특정 단계에서, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 그의 고체 형태로, 국소 도포를 위해 적당한 용매, 부형제 또는 적당한 담체내에 가용화된 형태로 제조될 수 있다. 그러나, 전형적으로 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)은 조성물의 제조과정 동안 수성 상의 일부로서 첨가된다. 예를 들면, 수중유적형 조성물, 하이드로겔 및 수성 시스템의 경우, 저온(예를 들면, 통상적으로 60°C 이하; 및 이상적으로는 약 20°C 내지 40°C)에서 용매, 부형제 및/또는 담체 시스템에, 조성물의 벌크에 미리 가용화 또는 혼입된, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 (예를 들면, 믹서 또는 균질화기를 사용하여) 혼합 또는 균질화함으로써, 조성물의 미리 제조된 벌크에 최종단계로서 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)이 첨가될 수 있다.
- [0368] 예를 들면, 국소 도포에 적당하고, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 가용화 또는 혼입시킬 수 있는 용매, 부형제 및/또는 담체 시스템은 하기 성분들 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 프로판디올, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 저분자량 PEG, 예를 들면 PEG-400, 사이클로덱스트린, 에탄올 및/또는 이들의 혼합물들. 부가적으로, 상기 용매 또는 담체 시스템은 펩타이드를 가용화하고 안정화하는 것을 돋기 위해 적당한 계면활성제(예를 들면, Tween 20, Tween 80 등), 및/또는 미생물 성장 및 오염을 방지하기 위해 항-균 방부제, 및/또는 화학적 안정화제로서 항산화제 또는 철 킬레이터들(예를 들면, EDTA 등)을 추가로 함유할 수 있다. 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 프로판디올, 부틸렌 글리콜, 사이클로덱스트린, 및/또는 이들의 혼합물들이 바람직한 성분들이다.
- [0369] 대부분의 경우, 추가 성분들은 미용, 피부과 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 단독으로, 또는 다른 추가 성분들과 조합하여, 포함할 것이다. 추가 성분들의 양은 조성물의 약 90% 내지 약 99.999%, 바람직하게는 약 95% 내지 약 99.999%, 보다 바람직하게는 약 99% 내지 약 99.999%의 범위일 수 있다. 요컨대, 본 발명의 조성물내 추가 성분들의 비율은 주어진 조성물내에 존재하는 옥타노일 카르노신, 팔미토일 GHK, 및/또는 GEKG(즉, 조성물의 벌런스를 조성하는 추가 성분들)의 비율에 따라 다르다. 담체(단독으로, 예를 들면 물, 또는 복합체 공-용매)가 사용된다면, 이들은 조성물의 전체 벌런스를 조성할 수 있다.
- [0370] 펩타이드 팔미토일-GHK(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및/또는 펩타이드 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 포함하는(여기서 국한되지 않음) 다른 펩타이드들과, 펩타이드 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 조합하는 조성물을 제조할 때, 상기 펩타이드들은 조성물 제조방법 중 특정 단계에서, 적당한 용매내에, 그의 고체 형태로, 국소 도포를 위해 적당한 용매, 부형제 또는 적당한 담체내에 가용화된 형태로 제조될 수 있다. 종종 펩타이드들은 조성물의 제조과정동안 수성 상의 일부로서 첨가될 수 있다. 예를 들면, 수중유적형 조성물, 하이드로겔 및 수성 시스템의 경우, 저온(예를 들면, 통상적으로 60°C 이하; 및 이상적으로는

약 20°C 내지 40°C)에서 용매, 부형제 및/또는 담체 시스템에, 조성물의 벌크에 미리 가용화 혼입된, 펩타이드를 혼합함으로써, 조성물의 미리 제조된 벌크에 최종단계로서 펩타이드들이 첨가될 수 있다. 예를 들면, 펩타이드를 조성물에 혼입시키기 위해 적당한 용매, 부형제 및/또는 담체는 하기 성분들 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 프로판디올, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 저분자량 PEG, 예를 들면 PEG-400, 사이클로덱스트린, 에탄올 및/또는 이들의 혼합물들. 부가적으로, 상기 용매, 부형제 및/또는 담체는 펩타이드를 가용화하고 안정화하는 것을 돋기 위한 적당한 계면활성제(예를 들면, Tween 20, Tween 80 등), 및/또는 미생물 성장 및 오염을 방지하기 위한 항-균 방부제, 및/또는 화학적 안정화제로서 항산화제 또는 철 킬레이터들(예를 들면, EDTA 등)을 추가로 함유할 수 있다. 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 프로판디올, 부틸렌 글리콜, 사이클로덱스트린, 및/또는 이들의 혼합물들이 바람직한 성분들이다.

[0371] 그러나, 수용성이 아니거나, 저조하게 수용성인 펩타이드를 조합하여 조성물을 제조할 때, 또는 펩타이드가 당분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 공지된 적당한 용매, 부형제, 및/또는 담체를 사용하여 상기와 같이 가용화될 수 없다면, 펩타이드는 조성물의 제조과정 중 유상의 일부로서 첨가될 수 있다. 그때문에, 펩타이드는 고체 형태로 유상에 첨가되거나, 적당한 용매 또는 국소도포에 적당한 담체 시스템(예를 들면, 오일)내에 가용화되고, 펩타이드를 가용화 또는 혼입할 수 있다.

[0372] 선택적으로, 수중유적형 조성물의 제조과정 중 마지막 대신에, 예를 들면 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)은 본 과정의 초기 단계에서 이미 첨가될 수 있다. 그때문에, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)은 조성물의 수상을 제조할 때; 고체 형태로, 또는 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 위한 적당한 용매 또는 담체 시스템에 가용화되어 첨가될 수 있다.

[0373] 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 팔미토일-GHK (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및 GEKG (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 모두와 조합할 때, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 대 팔미토일-GHK (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 대 GEKG (또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 최적 중량비는 4부 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들) : 1부 팔미토일-GHK (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) : 5부 GEKG (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) (부는 중량부를 의미함)이며, 히알루론산 형성을 위한 시험관내 연구동안 발견된 것이다 (하기 실시예 5 참조). 따라서, 바람직한 조성물 중 하나는 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들), 팔미토일-GHK (또는 이들의 1개 이상의 유도체들) 및 GEKG (또는 이들의 1개 이상의 유도체들)를 4:1:5의 중량비로 함유하는 반면; 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)은 국소도포에 허용가능한 담체 또는 부형제내에 0.001% 내지 1%의 비율로 조성물내에 존재한다.

[0374] 본 발명에 따르면, 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG (또는 이들의 1개 이상의 유도체들)의 4:1:5의 중량비 조합을 0.01%, 0.013%, 0.02%, 또는 0.1%를 함유하는 국소 도포에 적당한 조성물이 아래에 설명된다.

[0375] 그리고, 본 발명에 따르면, 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 0.01%, 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 또는 5% 함유하는 국소 도포에 적당한 조성물이 아래에 설명된다.

[0376] 상기 예시 조성물들을 제조하는 것에 대한 정보는 여기에 제공된다. 그러나, 당업자는 다른 적당한 방법들도 또한 본 발명에 따른 조성물을 제조하는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0377] 하기 설명되는데로 얻어지는 조성물들은 3 내지 6개월동안 가속 조건(40°C 내지 50°C)하에 물리화학적 안정성(색상, 냄새, 점성도, pH 및/또는 외관 변화를 포함하며, 여기에 국한되지 않음)에 대하여 시험하였다. 이 기간 동안, 조성물은 안정했으며, 색상, 냄새, 점성도, pH 및 외관이 변하지 않거나, 또는 제한된 및 허용가능한 정도(기준선으로부터 $\pm 10\%$)로만 변했음을 의미한다. 표시된다면, 조성물내 약물 활성제(예를 들면, OTC 약물 활성제, 예를 들면 선스크린 활성제, 하이드로퀴논, 레티노산, 여드름 약물 활성제, 주사비 약물 활성제 등)의 화학적 안정성에 대한 시험은 허용가능한 분석방법들(예를 들면, HPLC 등)에 의해 추가로 실현되었다.

[0378] 본 발명에 제공된 조성물의 국소 내성(자극적이고, 알러지성 접촉 피부염 가능성)은 조성물이 일부에 대한 사용 실험동안, 사람의 등 위에 도전(반복되는 인설트(insult) 패치 테스트)함으로써 패치 테스트에 의해 측정하였다. 상기 시험들은 상기 조성물이 허용가능한 국소 내성을 가진다는 것을 보여줬다. 이것은 미용, 여성, 개인 케어 또는 위생 사용을 위한 조성물이 접촉 자극성이지도 않고, 접촉 알레르겐이지도 않음을 의미한다. 약학적 용도를 위한 조성물(즉, 약제)은 사람의 자극성 및 알러지성 접촉 피부염을 유도하기 위한 무시할 수 있는 정도의 작은 가능성을 가진다. 따라서, 상기 조성물들은 안정적이고, 허용가능한 국소 내성을 가지므로, 국소 사용에 적당하다.

[0379] 상기 조성물은 예를 들면, 튜브, 펌프, 진공펌프, 항아리, 병, 펜, 에어로졸 용기, 또는 용도 및 투여에 따른

다른 용기들과 같은 적당한 포장(용기)으로 채워질 수 있다.

[0380] 조성물 A1: 0.1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼의 예

고수준의 히알루론산을 함유하는 0.1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤, 및 소듐 클로라이드.

[0382] 조성물 A2: 0.25%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼의 예

고수준의 히알루론산을 함유하는 0.25%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤, 및 소듐 클로라이드.

[0384] 조성물 A3: 0.5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼의 예

고수준의 히알루론산을 함유하는 0.5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤, 및 소듐 클로라이드.

[0386] 조성물 A4: 1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼의 예

고수준의 히알루론산을 함유하는 1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤, 및 소듐 클로라이드.

[0388] 조성물 A5: 5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼의 예

고수준의 히알루론산을 함유하는 5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤, 및 소듐 클로라이드.

[0390] 조성물 B1: 0.01%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 수중유적형 크림의 예

0.01% 옥타노일 카르노신을 함유하고, 파라벤 및 트리에탄올아민이 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 데실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포 (밀) 배아유, 세테아레스(ceteareth)-20, 세틸 알콜, 서양지치(보리지)씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포 (밀) 씨 추출물, 미레스(myreth)-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록사이드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.

[0392] 조성물 B2: 0.1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 수중유적형 크림의 예

0.1% 옥타노일 카르노신을 함유하고, 파라벤 및 트리에탄올아민이 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 데실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포 (밀) 배아유, 세테아레스(ceteareth)-20, 세틸 알콜, 서양지치(보리지)씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포 (밀) 씨 추출물, 미레스(myreth)-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록사이드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.

[0394] 조성물 B3: 0.5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 수중유적형 크림의 예

0.5% 옥타노일 카르노신을 함유하고, 파라벤 및 트리에탄올아민이 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 데실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포 (밀) 배아유, 세테아레스(ceteareth)-20, 세틸 알콜, 서양지치(보리지)씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포 (밀) 씨 추출물, 미레스(myreth)-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록사이드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.

[0396] 조성물 B4: 1%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 수중유적형 크림의 예

- [0397] 1% 옥타노일 카르노신을 함유하고, 파라벤 및 트리에탄올아민이 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 데실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포(밀) 배아유, 세테아레스(ceteareth)-20, 세틸 알콜, 서양지치(보리지)씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물, 미레스(myreth)-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록사이드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.
- [0398] 조성물 B5: 5%의 옥타노일 카르노신을 함유하는 수중유적형 크림의 예
- [0399] 5% 옥타노일 카르노신을 함유하고, 파라벤 및 트리에탄올아민이 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 데실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포(밀) 배아유, 세테아레스(ceteareth)-20, 세틸 알콜, 서양지치(보리지)씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물, 미레스(myreth)-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록사이드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.
- [0400] 조성물 C: 0.01% 전체 펩타이드들을 함유하는 수중유적형 크림의 예
- [0401] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 수소화 땅콩유, 글리세린, 세테아릴 에틸헥사노에이트, 세테아릴 알콜, PEG-8 C12-18 알킬 에스터, PPG-25-라우레스(laureth)-25, PEG-5 펜타에리스리틸 에테르, 하이드록시에틸셀룰로스, 세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 스테아레이트, 소듐 클로라이드, 아스코르빌 팔미테이트, 글루코스, 시메티콘, 토코페릴 아세테이트, 시트르산, 리시놀레스(ricinoleth)-40, 포타슘 클로라이드 및 마그네슘 클로라이드. 상기 크림은 항균 보존을 위해, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 이미다졸리디닐 우레아의 혼합물을 추가로 함유하였다.
- [0402] 조성물 D1: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예
- [0403] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 글리세릴 스테아레이트 데실 올레이트, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 트리티쿰 유포(밀 배아유), 스테아르산, 세틸 알콜, 세테아레스 20, 미레스-3 미리스테이트, 세테아레스 12, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 토코페릴 아세테이트, 디메티콘, 서양지치(보라지 씨유), 카르보머, 트리에탄올아민, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 글리코스핑고리피드(예를 들면, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물), 디소듐 EDTA 및 BHT.
- [0404] 상기 크림은 항균 보존을 위해, 페녹시에탄올, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 메틸-이소티아졸리논 및 메틸클로로이소티아졸리논의 혼합물을 추가로 함유하였다.'
- [0405] 조성물 D2: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예
- [0406] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 글리세릴 스테아레이트 데실 올레이트, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 트리티쿰 유포(밀 배아유), 스테아르산, 세틸 알콜, 세테아레스 20, 미레스-3 미리스테이트, 세테아레스 12, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 토코페릴 아세테이트, 디메티콘, 서양지치(보라지 씨유), 카르보머, 트리에탄올아민, 메틸파라벤, 소듐 메틸파라벤, 프로필파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 글리코스핑고리피드(예를 들면, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물), 디소듐 EDTA 및 BHT.
- [0407] 조성물 E: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예
- [0408] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 글리세릴 스테아레이트 데실 올레이트, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 트리티쿰 유포(밀 배아유), 스테아르산, 세틸 알콜, 세테아레스 20, 미레스-3 미리스테이트, 세테아레스 12, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 토코페릴 아세테이트, 디메티콘, 서양지치(보라지 씨유), 카르보머, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 글리코스핑고리피드(예를 들면, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물) 및 디소듐 EDTA. 상기 크림은 항균 보존을 위해 페녹시에탄올, 에틸파라벤, 부틸파라벤의 혼합물, 소듐 하이드록사이드, 토코페롤을 추가로 함유하였다.

[0409] 조성물 F: 0.013% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.013%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 카프릴/카프르 트리글리세리드, C12-20 산 PEG-8 에스터, 부틸렌 글리콜, 글리세린, 사카라이드 아이소머레이트, PEG-8, 세틸 알콜, 카프릴일 글리콜, 포타슘 세틸 포스페이트, 카르보머, 비사볼올, 아스코르빌 테트라이소팔미테이트, 카페인, 디소듐 EDTA, 인지질, 글리시레틴산, 소듐 히알루로네이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 시트르산, 프로필파라벤, 토코페롤, 너도밤나무 씩 추출물(독일 너도밤나무 추출물), 팜유(오일 야자), 토코트리에놀, 아스코르빌 팔미테이트, 스쿠알렌, 아스코르브산 및 피토스테롤. 상기 크림은 항균 보존을 위해 페녹시에탄올, 메틸파라벤, 부틸파라벤, 및 에틸파라벤을 추가로 함유하였다.

[0411] 조성물 G: 0.013% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.013%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, C12-20 산 PEG-8 에스터, 바셀린, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 수소화 폴리이소부텐, 글리세린, 사카라이드 아이소머레이트, 하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머, 부틸렌 글리콜, 에틸헥실글리세린, 이소헥사데칸, 포타슘 세틸 포스페이트, 야생 마(야생 참마) 뿌리 추출물, 비사볼올, 아스코르빌 테트라이소팔미테이트, 카페인, 디소듐 EDTA, 인지질, 글리시레틴산, 소듐 히알루로네이트, 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 크로스폴리머, 시트르산, 소듐 시트레이트, 소듐 하이드록시드, 토코페롤, 너도밤나무 씩 추출물(독일 너도밤나무 추출물), 팜유(오일 야자), 토코트리에놀, 스쿠알렌, 피토스테롤, 페녹시에탄올, 클로르페네신, 폴리소르베이트 60, 벤질 알콜, 벤조산.

[0413] 조성물 H: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 카프릴/카프르 트리글리세리드, C12-20 산 PEG-8 에스터, 코코-카프릴레이트/카프레이트, 부틸렌 글리콜, 디메티콘, 페닐 트리메티콘, 바이오사카라이드 겹-1, 글리세린, 세틸 알콜, 페녹시에탄올, 사카라이드 아이소머레이트, 카르보머, 포타슘 세틸 포스페이트, 디소듐 EDTA, 컨드러스 크리스퍼스(카라기난), 소듐 히알루로네이트, 오일 야자(팜) 오일, 토코트리에놀, 피토스테롤, 부틸파라벤, 에틸파라벤, PEG-8, 이소부틸파라벤, 프로필파라벤, 토코페롤, 시트르산, 아스코르빌 팔미테이트, 스쿠알렌 및 아스코르브산.

[0415] 조성물 I: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 에틸헥실 메톡시신나메이트, C12-20 산 PEG-8 에스터, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 코코-카프릴레이트/카프레이트, 부틸렌 글리콜, 부틸 메톡시디벤조일메탄, 세틸 알콜, 바이오사카라이드 겹-1, 글리세린, C12-15 알킬 벤조에이트, 사카라이드 아이소머레이트, 페녹시에탄올, 카프릴일 글리콜, 티타늄 디옥사이드, 포타슘 세틸 포스페이트, 카르보머, 서양지치 씨유, 아스코르빌 테트라이소팔미테이트, 메틸파라벤, 소듐 하이드록사이드, 디소듐 EDTA, 컨드러스 크리스퍼스(카라기난), 소듐 히알루로네이트, 오일 야자(팜) 오일, 토코트리에놀, 피토스테롤, 부틸파라벤, 알루미늄 스테아레이트, 폴리히드록시스테아르산, 에틸파라벤, 알루미나, PEG-8, 이소부틸파라벤, 프로필파라벤, 토코페롤, 시트르산, BHT, 아스코르빌 팔미테이트, 스쿠알렌 및 아스코르브산.

[0417] 조성물 J: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥티녹세이트 및 아연 옥사이드를 포함하는 자외선차단 활성의 존재로 인해 추가로 (예를 들면, 약 SPF30의) 햇빛 차단 특성을 제공하는, 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 자외선차단 활성: 옥티녹세이트(약 7.5%) 및 아연 옥사이드(약 7.3%). 내림차순 우세순의 남은 성분들: 물, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 수소화 C6-C14 올레핀 폴리머, 헥실데칸올, 글리세린, 글리세릴 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, 포타슘 세틸 포스페이트, 수소화 팜 글리세리드, 미세결정질 셀룰로스, 차나무 추출물, 실리카, 소듐 아스코르빌 포스페이트, 토코페릴 아세테이트, 스쿠알렌, 하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트, 코폴리머, 폴리히드록시스테아르산, 스테아레스-21, 멜라닌, 세테아릴 알콜, 소듐 히알루로네이트, 폴리소르베이트 60, 트리에톡시카프릴실란, 디소듐 EDTA, 크산탄 겹, 스티렌/아크릴레이트 코폴리머, 페

녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤.

[0419] 조성물 K: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, 파라벤, 트리에탄올아민 및 BHT가 없는 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 옥틸도데칸올, 테실 올레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로판디올, 글리세린, 스테아르산, 트리티쿰 유포(밀) 배아유, 세테아레스-20, 세틸 알콜, 서양지치(보라지) 씨유, 디메티콘, 트리티쿰 유포(밀) 씨 추출물, 미레스-3 미리스테이트, 세테아레스-12, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤, 세테아릴 알콜, 세틸 팔미테이트, 카르보머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록시드, 페녹시에탄올, 에틸헥실글리세린, 헥실렌 글리콜 및 카프릴일 글리콜.

[0421] 조성물 L: 0.02% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 세럼의 예(추가의 펩티드로서 본 조성물내에 존재하는 트리플루오라세틸 트리펩타이드-2를 배제함)

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.02%를 함유하는 수중유적형 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 글리세린, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머, 폴리란, 스쿠알렌, 아미노프로필 아스코르빌 포스페이트, 부틸렌 글리콜, 소듐 히알루로네이트, 아세틸 글루코사민, 아르기닌, 프롤린, 글리신, 글루타민, 트리플루오라세틸 트리펩타이드-2, 조류 추출물, 폴리소르베이트 60, 텍스트란, 에틸헥실글리세린, 에틸렌/아크릴산 코폴리머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록시드, 클로르페네신, 페녹시에탄올.

[0423] 조성물 M: 0.1% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 세럼의 예(추가의 펩티드로서 본 조성물내에 존재하는 트리플루오라세틸 트리펩타이드-2를 배제함)

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.1%를 함유하는 수중유적형 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 글리세린, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머, 폴리란, 스쿠알렌, 아미노프로필 아스코르빌 포스페이트, 부틸렌 글리콜, 소듐 히알루로네이트, 아세틸 글루코사민, 아르기닌, 프롤린, 글리신, 글루타민, 트리플루오라세틸 트리펩타이드-2, 조류 추출물, 폴리소르베이트 60, 텍스트란, 에틸헥실글리세린, 에틸렌/아크릴산 코폴리머, 디소듐 EDTA, 소듐 하이드록시드, 클로르페네신, 페녹시에탄올.

[0425] 조성물 N: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 로션의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, (예를 들면, 조절 방출을 위해 마이크로캡슐에 넣은) 레티놀의 존재로 인해 추가의 항-특성들을 제공하는 수중유적형 로션을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 카프릴/카프르 트리글리세리드, 글리세린, 세테아릴 알콜, C10-30 콜레스테롤/란스테롤 에스터, 세틸 리시놀레이트, 세틸 알콜, 디메티콘, 폴리소르베이트 60, 메틸 메타크릴레이트/글리콜 디메타크릴레이트 크로스폴리머, 벤질 알콜, 레티놀, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 비사볼올, 토코페릴 아세테이트, 사이클로펜타실록산, 사이클로헥사실록산, PEG-10 소이 스테롤, 스테아르산, BHT, 프로필 갈레이트, 디소듐 EDTA, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 페녹시에탄올, 폴리소르베이트 20, 트리에탄올아민 및 메틸파라벤.

[0427] 조성물 01: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 세럼의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, 고수준의 히알루론산을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤 및 소듐 클로라이드.

[0429] 조성물 02: 0.1% 전체 펩타이드를 함유하는 세럼의 예

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.1%를 함유하고, 고수준의 히알루론산을 함유하는 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물, 소듐 히알루로네이트, 시트르산, 페녹시에탄올, 소듐 메틸파라벤, 소듐 부틸파라벤, 소듐 프로필파라벤 및

소듐 클로라이드.

[0431] 조성물 P: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 젤의 예

[0432] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하는 젤을 상기 설명한대로 제조하였으며, 내림차순 우세순으로 하기의 다른 성분들을 함유하였다: 물(아쿠아), 부틸렌 글리콜, 글리세린, 카르보머, PEG-8, 카프릴일 글리콜, 카라기난(컨드러스 크리스퍼스), 페녹시에탄올, 디소듐 EDTA, 메틸파라벤, 부틸파라벤, 소듐 히알루로네이트, 에틸파라벤, 소듐 폴리아크릴레이트, 이소부틸파라벤 및 프로필파라벤.

[0433] 조성물 Q: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

[0434] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, 피부 라이트닝제의 존재로 인한 피부 라이트닝 특성들을 추가로 제공하는(WO 2010/083368에 개시되어 있음) 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 하기의 다른 성분들을 함유하였다:

번호	단계	재료 (상표명)	INCI 명칭	공급사	중량 %
1	A	탈이온수	물(아쿠아)		63.30
2	A	NA ₂ EDTA	디소듐 EDTA	AKZO / DEWOLF	0.100
3	A	겔트롤 CG-T	크산탄 겹	CP KELCO / UNIVAR	0.300
4	B	리포왁스 D	세테아릴 알콜 세테아레스-20	LIPO	8.250
5	B	LIPO GMS 450	글리세릴 스테아레이트	LIPO	6.000
6	B	CERAPHYL 230	디이소프로필 아디페이트	ISP SUTTON	5.000
7	B	DC TORAY FZ-3196	카프릴일 메티콘	DOW CORNING / UNIVAR	3.000
8	B	DC 200 FLUID 100 CST	디메티콘	DOW CORNING / UNIVAR	1.000
9	B	LIPOVOL J	SIMMONDSIA CHINENSIS (호호바)씨유	LIPO	1.000
10	B	세어버터	BUTYROSPERMUM PARKII (세어버터)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
11	B	비타민 E 아세테이트 오일 (USP, FCC)	DL-알파 토코페릴 아세테이트	BASF / CHEMCENTRAL	0.200
12	C	탈이온수	물(아쿠아)		0.100
13	C	ELESTAB CPN ULTRA PURE	클로르페네신	COGNIS	0.300
14	C	PHENOXETOL	페녹시에탄올	CLARIANT	0.600
15	C	SEPIWHITE MSH	운데실레노일 페닐알라닌	SEPPIC	0.500
16	C	소듐 글리세로포스페이트 (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	글리세로 포스페이트	DR. PAUL LOHmann	3.000

[0435]

17	C	L- 류신	류신	AJINOMOTO	1.000
18	C1	시트르산 50% 용액 (TO pH 4.5-5.0)	시트르산	PCI	1.920
19	C2	글리세린 99.7% (USP)	글리세린	ACME-HARDESTY	2.000
20	C2	SYMWWHITE 377	페닐에틸 레조르시놀	KAH/SYMRISE	0.500
21	C2	VITAGEN	아미노프로필 아스코르빌 포스페이트	BASF	0.500
22	D	SIMULGEL INS 100	하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 고폴리머 이소헥사데칸 폴리소르베이트 60	SEPPIC	0.420
전체					99.99

[0436]

상기 조성물은 일반적으로, 하기에 설명한 바대로 세척 및 살균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조하였다:

[0437]

단계 A: 물에 켈트롤(keltrol)을 분산시키고, 모두 수화될때까지 혼합하고; 남은 단계 A 재료들을 첨가하고, 모두 용해할때까지 혼합하면서 약 75°C로 가열한다.

[0438]

단계 B: 별도의 용기에 단계 B 재료들을 조합하고, 75°C로 가열하면서 혼합하며; 모든 왁스들이 녹고, 단계가 그 온도에 있으면, 균일하고 느리게 단계 A에 첨가하고; 35°C로 냉각시킨다.

[0439]

단계 C: 단계 C 재료들을 기계적 교반유닛에 의해 조합하고, 적당한 교반에 의해 혼합한다.

[0440]

단계 C1: 단계 C1을 사용하여, 단계 C의 pH를 4.0-4.5로 조정한다.

[0441]

단계 C2: 단계 C2를 조합하고, 40°C로 약간 가열하면서 혼합하고, 분말이 용해할때까지 혼합을 계속하고, 그후 단계 C에 첨가하고, 단계 C를 적당한 교반에 의해 배치에 첨가한다.

[0442]

단계 D: 단계 D를 배치에 첨가하고, 균일해질때까지 혼합하고; 상기 배치를 3500rpm에서 5분간 균질화하고; 임펠러 혼합으로 스위칭하고; 실온으로 냉각시킨다.

[0443]

조성물 R: 0.01% 전체 펩타이드를 함유하는 수중유적형 크림의 예

[0444]

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, 피부 라이트닝제의 존재로 인한 피부 라이트닝 특성들을 추가로 제공하는(WO 2010/083368에 개시되어 있음) 수중유적형 크림을 상기 설명한대로 제조하였으며, 하기의 다른 성분들을 함유하였다:

번호	단계	재료 (상표명)	INCI 명칭	SUPPLIER	% BY WEIGHT
1	A	탈이온수	물 (아쿠아)		59.670
2	A	NA ₂ EDTA	디소듐 EDTA	AKZO	0.100
3	A	켈트롤 CG-T	크산탄 겹	CP KELCO	0.300
4	A	ELESTAB CPN ULTRA PURE	클로르페네신	COGNIS	0.300
5	A	PHENOXETOL	페녹시에탄올	CLARIANT	0.600
6	A	SEPIWHITE MSH	운데실레노일 페닐알리닌	SEPPIC	0.500
7	A	소듐 글리세로포스페이트 (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	소듐 글리세로포스페이트	DR. PAUL LOHMANN	3.000
8	A	L-LEUCINE	LEUCINE	AJINOMOTO	1.000
9	B	LIPOWAX D	세테아릴 알콜 세테아레스 -20	LIPO	6.000
10	B	LIPO GMS 450	글리세릴 스테아레이트	LIPO	6.000
11	B	CERAPHYL 230	디이소프로필 아디페이트	ISP SUTTON	3.000
12	B	DC TORAY FZ-3196	카프릴일 메티콘	DOW CORNING	3.000
13	B	DC 200 FLUID 100 CST	디메티콘	DOW CORNING/UNI VAR	1.000
14	B	LIPOVOL J	SIMMONDSIA CHINENSIS (호호바)씨유	LIPO	1.000
15	B	셰어버터 HMP	BUTYROSPERMUM PARKII (셰어버터)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
16	B	비타민 E 아세테이트 오일 (USP, FCC)	DL- 알파 토코페릴 아세테이트	BASF/ CHEMCENTR AL	0.200
17	C	시트르산 50% 용액 (TO pH 4.5-5.0)	시트르산	PCI	1.920
18	D	EASTMAN™ 하이드로퀴논 (USP GRADE)	하이드로퀴논	EASTMAN/ CHEMPOINT	4.000
19	E	소듐 메타비설파이트 (NF/FCC)	소듐 메타비설파이트	UPI	0.400
20	F	글리세린 99.7% (USP)	글리세린	ACME- HARDESTY	2.000
21	F	SYMWHITE 377	페닐에틸 레조르시놀	KAH/SYMRISE	0.500
22	F	VITAGEN	아미노프로필 아스코르빌 포스페이트	BASF	0.500

[0446]

23	G	SIMULGEL INS 100	하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머 이소헥사데칸 폴리소르베이트 60	SEPPIC	4.000
전체					99.99

[0447]

[0448] 상기 조성물은 일반적으로, 하기에 설명한 바대로 히드로퀴논을 함유하는 생성물을 혼합하기에 적당한, 세척 및 살균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조하였다:

[0449]

단계 A: 물에 켈트롤(keitol)을 분산시키고, 모두 수화될때까지 혼합하고; EDTA를 첨가하고, 모두 용해될때까지 혼합하고, 남은 단계 A 재료들을 첨가하고, 모두 용해될때까지 혼합하면서 75°C로 가열한다.

[0450] 단계 B: 단계 B 재료들을 조합하고, 75°C로 가열하고, 모두 용융되고 균일하게 될때까지 혼합하며; 단계 A 및 단계 B 모두 75°C에 있을때, 교반하면서 단계 B를 단계 A에 10분간 혼합하면서 첨가하고, 50°C로 냉각하기 시작한다.

[0451] 단계 C: 단계 C에서 pH를 pH 4.5-5.0으로 조정하고, 45°C로 냉각시킨다.

[0452] 단계 D: 단계 D를 혼합과 함께 배치에 첨가하고, 모두 용해되고 균일하게 될때까지 혼합한다.

[0453] 단계 E: 단계 E를 배치에 혼합과 함께 첨가하고, 모두 용해될때까지 혼합한다.

[0454] 단계 F: 단계 F 재료들을 조합하고, 약간 가열하고, 모두 용해될때까지 혼합하고, 배치에 첨가한다.

[0455] 단계 G: 단계 G를 배치에 첨가하고, 균일하게 될때까지 혼합하고, 배치를 3500rpm에서 5분간 균질화하고, 임펠러 막서로 스위칭하고, 혼합하고; 필요하다면 단계 C에 의해 pH를 pH 4.5-5.0으로 조정한다.

[0456] 조성물 S: 0.01% 전체 웨타이드를 함유하는 수중유적형 세럼의 예

[0457] 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG를 중량비 4:1:5로 조합한 것의 0.01%를 함유하고, 데스트란 설페이트의 소듐염과 같은 항균 웨타이드 금속이온봉쇄제의 존재로 인한 주사비 또는 피부 홍반 감소 특성들을 추가로 제공하는(WO 2011/109469에 개시되어 있음) 수중유적형 세럼을 상기 설명한대로 제조하였으며, 하기의 다른 성분들을 함유하였다:

단계	재료 (상표명)	INCI명칭	공급사(들)	중량 % (%w)
A	물	물(Aqua)		60.03
A	Na2EDTA	디소듐 EDTA	Akzo / DeWolf	0.1
A	Keltrol CG-SFT	크산탄 검	CP Kelco / Univar	0.25
A	Structure XL	하이드록시프로필 스타치 포스페이트	National Starch	1.0
A	Simulgel INS 100	하이드록시에틸	Seppic	1.0

[0458]

		아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머(및) 이소헥사데칸(및) 폴리소르베이트-60		
B	물	카페인		15
B	Oristract CF		Orient Stars	1.5
B	데스트란 설페이트 소듐 염 (평균 분자량 약 8000)	데스트란 소듐 설페이트	MP Biomedical / Spectrum	0.5
B	Ajidew ZN-100	Zinc PCA	Ajinomoto	1
B1	Elestab CPN Ultra Pure	클로르페네신	Cognis	0.2
B1	글리세린 99.7%	글리세린	Acme-Hardesty	15
B1	Phenoxetol	페녹시에탄올	Clariant / Essential Ingredients	0.5
C	Structure XL	하이드록시프로필 스타치 포스페이트	National Starch	1.5
C	Simulgel INS 100	하이드록시에틸 아크릴레이트/소듐 아크릴로일디메틸 타우레이트 코폴리머(및) 이소헥사데칸(및) 폴리소르베이트-60	Seppic	0.41
D	DC Toray FZ-3196	카프릴 메티콘	Dow Corning / Univar	2

[0459]

[0460] 상기 조성물은 일반적으로, 하기에 설명한 바대로 세척 및 살균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조하였다:

[0461] 단계 A: 교반하는 단계 A 물에 Na2EDTA를 용해한다. 균일하게 될때까지 혼합한다. 배치에 켈트롤(keltrol)을 천천히 조금씩 섞는다. 구조 XL을 교반하는 단계 A 물에 조금씩 섞는다. 완전히 분산될때까지 혼합하고, 3500RPM에서 5-6분간 균일화한다. Simulgel INS 100을 첨가하고, 균일하게 될때까지 혼합한 후, 3500RPM에서 약 4분간 균질화한다.

- [0462] 단계 B: 50–53°C(55°C 이하)로 가열하면서, 별도의 용기에 단계 B 재료들을 하나씩 조합한다.
- [0463] 단계 B1: 별도의 용기에 단계 B1 재료들을 조합하고, 40°C로 가열한다. 분말이 분산될때까지 혼합한다. 단계 B1을 단계 B에 첨가하고, 맑아질때까지 혼합한다. 30°C로 냉각시키고, 조합된 단계 B/B1을 배치에 첨가한다. 균일해질때까지 혼합한다.
- [0464] 단계 C: 점도를 높이기 위해 단계 C를 배치에 하나씩 첨가하고, 구조 X1을 첨가하고, 그후 다시 Simulgel INS 100을 첨가한 후 균질화한다.
- [0465] 단계 D: 단계 D 재료들을 배치에 첨가하고, 균일해질때까지 혼합한다.
- [0466] 실시예 5: 본 발명에 따른 실시예에서 시험관내 테스트의 결과
- [0467] 시험관내 테스트 1: 콜라겐 I 및 III을 포함하는(여기에 국한되지 않음) 세포와 기질성분들의 유전자 발현을 옥타노일 카르노신에 의해 활성화함
- [0468] 정상인 진피 섬유아세포(NHDF); 8번째 패시지(passage)에서 사용하고, 24시간 후 배양배지를 새로 바꾸면서, 37°C 및 5% CO₂에서 48시간동안 24-웰 플레이트내 배양 배지 (10% 우태 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/ml 페니실린, 및 50 µg/ml 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)에서 배양하였다. 그후, 배양 배지를 제거하고, 분석 배지 (1% 우태 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/ml 페니실린, 및 50 µg/ml 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)로 대체하고, 세포들을 24시간동안 추가로 배양하였다. 그후, 세포들을 테스트 웨타이드로 처리하거나, 처리하지 않거나, 참고 TGF-베타 1로 처리하고, 24시간동안 배양하였다. 모든 실험조건들은 4회 수행하였다(n = 4). 배양 종반부에, 세포들을 PBS 용액으로 세척하고, 바로 약 -80°C에서 동결시켰다. 각 처리를 위해 세포 단일층으로부터 추출된 mRNA 상에서 정량적인 실시간 중합효소연쇄반응(RT-qPCR) 방법을 사용하여, 마커의 발현을 분석하였으며; 그에 따라 RNA 추출전에 복제물을 풀링하였다. 유전자 발현의 분석은 PCR 어레이를 사용하여 2회수행하였다(n = 2). 공급사의 사용설명서에 따라, TriPure Isolation Reagent[®]를 사용하여 각 샘플로부터 전체 RNA를 추출하였다. RNA의 양 및 품질은 랩온어칩(lab-on-a-chip) 생물분석기(Bioanalyzer) (Agilent Technologies)를 사용하여 평가하였다. DNA프리 시스템(Ambion)을 사용하여 게놈 DNA의 잠재적 오염원 혼적들을 제거하였다. mRNA의 역전사를 올리고(dT) 및 슈퍼스크립트(Superscript) II 역전사효소(reverse-transcriptase)의 존재하에 진행하였다. Nanovue (GE Healthcare)를 사용하여, cDNA의 정량화를 수행하고, 및 cDNA를 조정하였다.
- [0469] 공급사의 사용설명서에 따라 LightCycler[®] 시스템(Roche Molecular System Inc.)을 사용하여, PCR을 수행하였다. 이 시스템은 테스트 프라이머들의 분석조건들을 측정한후, 신속하고 매우 효과적인 PCR을 가능하게 하였다. 반응 혼합물(10 µl 최종)을 하기와 같이 첨가하였다: 2.5 µl의 cDNA, 전방 및 역방 프라이머; 및 taq DNA 중합효소, SYBR 그린 I, 및 MgCl₂를 함유하는 시약 혼합물.
- [0470] 증폭된 DNA에 형광물질을 혼입하는 것은 PCR 주기동안 연속적으로 측정하였다. 이것은 각 마커에 대하여 상대적 발현(relative expression, RE) 값을 평가하는 "형광 세기" 대 "PCR 주기" 플롯을 생성시켰다. RE 계산을 위해 선택된 값은 형광곡선의 "출력 점(output point)"(C_t)이다. 고려되는 마커에 대하여, 가장 높은 곳이 사이클 수이며; 가장 낮은 곳이 mRNA 수량이다. RE 값은 식 $(1/2^{\text{사이클 수}}) \times 10^6$ 에 따라 임의의 단위(AU)로 표시하였다.
- [0471] 이러한 평형은 테스트 웨타이드의 비-세포독성 농도에 의해 실현되었다. 분석매질내 테스트 웨타이드의 세포독성은 24시간 배양시간후, 현미경의 도움으로 MTT 환원 분석 및 형태학적 관찰에 의해 NHDF에서 이미 결정되었다.
- [0472] 이러한 테스트는 웨타이드 옥타노일 카르노신이 유일한 콜라겐 I와 다른 세포와 기질성분들을 크게 활성화시킬 수 있음을 놀랍게도 보여줬다. 300 ppm (0.03%)의 옥타노일 카르노신이 콜라겐 I (알파 1)의 형성을 38%까지, 콜라겐 III (알파 1)의 형성을 120%까지, 콜라겐 V (알파 1)의 형성을 35%까지, 콜라겐 VI (알파 1)의 형성을 46%까지, 콜라겐 VII (알파 1)의 형성을 97%까지, 콜라겐 XVI (알파 1)의 형성을 91%까지, 엘라스틴의 형성을 51%까지, 라미닌 (알파 4)의 형성을 20%까지, 히알루로난 신타아제 2의 형성을 23%까지, 피브릴린 1의 형성을 23%까지, 및 헤파란 실판이트 프로토글리칸 2의 형성을 79%까지 활성화시킨다.
- [0473] 보다더 예상치못하게는, 본 테스트는 웨타이드 옥타노일 카르노신이 콜라겐 III를 콜라겐 I보다 더욱 활성화시킬 수 있고; 콜라겐 III (알파 1) 형성이 120%까지 활성화되는 반면, 콜라겐 I (알파 1)의 형성이 38%까지 활성화되었음을 놀랍게도 보여주었다. 콜라겐 I 및 콜라겐 III 둘다의 형성을 활성화하는 다른 웨타이드들이 일반적

으로 콜라겐 I을 콜라겐 III보다 더욱 활성화하므로, 이러한 옥타노일 카르노신의 특성은 예상치 못했던 것이다. 예를 들면, 본 테스트에서 증명된 바와 같이, 300 ppm (0.03%)의 베타-알라닐-히스티딘(천연 카르노신)은 콜라겐 III의 형성을 24%까지만 활성화하지만, 콜라겐 I의 형성을 28%로 활성화한다. 그러므로, TGF-베타 1 (10 ng/ml)은 콜라겐 III의 형성을 164%까지만 활성화하는 것으로 나타났지만, 동시에 콜라겐 I을 245%까지만 활성화한다.

[0474] 시험관내 실험동안 측정되는, 세포와 기질성분들의 형성의 활성화와 관련된 데이터를 해석하기 위해, 세포와 기질성분들의 형성의 "상당한" 활성화는 동일한 실험조건하에서 대조군 물질을 사용하여 측정한 것보다 적어도 20% 이상 활성화한 것을 의미한다. 대조군 물질은 활성제(들) 없이 활성제(여기: 웨타이드(들))를 시험할 때 사용되는, 동일한 물질(여기: 분석매질)이다.

[0475] 결과적으로, 본 발명에 따른 옥타노일 카르노신(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)을 함유하는 조성물은 따라서 미용, 피부과, 상처치료 및, 세포와 기질성분들(콜라겐 III을 포함하지만, 여기에 국한되지 않음)이 변형된 질환, 장애 및 질병을 치료할 필요가 있는 다른 영역들의 분야에서 큰 가능성을 가진다. 게다가, 상기 조성물은 건강한 피부를 유지하고, 피부 회춘하고, 흉터없이 상처를 치료하고, 손상된 피부 및 점막을 복구할 뿐만 아니라 외음부질 위축증을 포함하지만, 여기에 국한되지 않는 사람 조직의 위축증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0476] 대조적으로, 종래에는 콜라겐 I 및 콜라겐 III 형성을 모두 크게 활성화시키지만, 콜라겐 I을 콜라겐 III보다 더욱 많이 활성화하는 다른 웨타이드들이 개시되었다.

시험관내 시험 2: 히알루론산의 활성화 - 옥타노일 카르노신과 다른 웨타이드들과의 조합

[0478] 정상인 진피 섬유아세포(NHDF); 8번재 패시지(passage)에서 사용하고, 37°C 및 5% CO₂에서 24시간동안 96-웰 플레이트내 배양 배지 (10% 우태 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/ml 페니실린, 및 50 μg/ml 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)에서 배양하였다.

[0479] 그후, 배양 배지를 제거하고, 테스트 웨타이드들을 함유하거나 함유하지 않는(대조군) 분석 배지 (2% 우태 혈청, 2 mM L-글루타민, 50 U/ml 페니실린, 및 50 μg/ml 스트렙토마이신이 보충된 DMEM)로 대체하였다. 그후, 세포들을 72시간동안 배양하였다. 모든 실험조건들은 3회 수행하였다(n = 3). 배양 종반부에, 배지 상층액을 수집하고, 바로 약 -80°C에서 동결시켰다.

[0480] 공급사의 사용명세서에 따라, 듀오셋 히알루로난(Duoset Hyaluronan) ELISA 키트(R&D Systems Ref. DY3614, 0.37 ng/ml, 낮은 검출한계에 따름)를 사용하여, 배지 상층액에서 히알루론산을 정량화하였다.

[0481] 본 평가는 비-세포독성 농도의 테스트 웨타이드에 의해 실시되었다. 분석매질에서 테스트 웨타이드의 세포독성은 72시간 배양시간후, MTT 환원분석 및 현미경의 도움으로 형태학적 관찰함으로써 NHDF에서 이미 측정되었다.

[0482] 본 테스트는 놀랍게도, 4중량부 옥타노일 카르노신, 1중량부 팔미토일-GHK, 및 5중량부 GEKG로 팔미토일-GHK 및 GEKG를 모두 갖는 옥타노일 카르노신은 다른 비율 이상으로 히알루론산의 합성을 크게 활성화한다. 본 발명자들은 100 ppm (0.01%) 옥타노일 카르노신, 25 ppm (0.0025%) 팔미토일-GHK 및 125 ppm (0.0125%) GEKG의 조합이 히알루론산의 합성을 64%까지 크게 활성화하는 것을 발견하였다.

[0483] 다른 중량비들이 히알루론산 합성의 유사한 활성화를 초래하지 않았기 때문에, 4:1:5 중량비로 팔미토일-GHK 및 GEKG와 조합했을 때의 옥타노일 카르노신을 사용하여 히알루론산의 합성을 크게 활성화하는 것은 예상하지 못했던 것이다.

[0484] 예를 들면, 이 테스트는 1:2:2 (옥타노일 카르노신:팔미토일-GHK:GEKG)의 중량비에서 웨타이드의 같은 총 농도 (250ppm)에서의 조합은 히알루론산의 합성을 8%까지만 비-유효하게 활성화하였음을 보여줬다. 마찬가지로, 1:1:2 (132 ppm 및 400 ppm의 총 웨타이드 농도에서 시험됨), 1:3:1 (166 및 500 ppm), 및 1:30:1 (320 ppm)의 중량비의 조합에서, 히알루론산의 합성을 20% 미만까지 비-유효하게 활성화하였다.

[0485] 보다더 놀랍게는, 이 테스트는 또한, 4중량부 옥타노일 카르노신, 1중량부 팔미토일-GHK 및 5중량부 GEKG로 팔미토일-GHK 및 GEKG와 옥타노일 카르노신의 조합이 상승적 방법으로 히알루론산의 합성을 활성화하는 것을 보여줬다. 구체적으로는, 100ppm (0.01%) 옥타노일 카르노신, 25ppm (0.0025%) 팔미토일-GHK 및 125ppm (0.0125%) GEKG의 조합이 히알루론산의 합성을 64%까지 크게 활성화한다. 그러나, 같은 농도(100ppm)에서 옥타노일 카르노신 단독은 히알루론산의 합성을 활성화시키지 않고(-5% 증가를 나타내며, 실제로 히알루론산 합성의 비-유효한 억제를 의미함); 팔미토일-GHK 단독(10 또는 30ppm에서)은 히알루론산 합성을 11% 이하까지 비-유효하게 활성화

하였으며; 및 GEKG 단독(100 또는 300ppm)은 히알루론산 합성을 25% 이하까지만 크게 활성화하였다.

[0486] 결과적으로, 상기 세 웨პ타이드들(또는 이들의 유도체들)의 조합의 효과가 부가적이라면, 히알루론산 합성을 약 30-40%만 증가시킬 것(-5% 플러스 11% 플러스 25%의 합에 대략 해당함)을 예상하였다. 그러나, 예상밖으로, 옥타노일 카르노산, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5 조합은 히알루론산 형성을 64%까지 활성화하였으며, 이것은 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5 조합이 히알루론산 형성의 활성화에서 상승적인 효과(즉, 세 웨პ타이드들의 조합의 전체 효과가 세 웨პ타이드들 단독의 효과들의 합보다 큼)를 제공함을 입증하고 있다.

[0487] 그러므로, 본 발명에 따라 팔미토일-GHK 및 GEKG(또는 이들의 1개 이상의 유도체들)과 중량비 4:1:5로 조합한 옥타노일 카르노신을 함유하는 조성물은 미용 분야, 피부학, 상처치료 및, 히알루론산이 변형된 질환, 장애 및 질병들을 치료할 필요가 있는 다른 부위에서 큰 가능성을 가진다. 게다가, 상기 조성물은 건강한 피부를 유지하고, 피부 회춘하고, 흉터없이 상처를 치료하고, 손상된 피부 및 점막을 복구하기 위해 사용될 뿐만 아니라 외음부질 위축증을 포함하여 여기에 국한되지 않는 특정 사람 조직의 위축증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

실시예 6: 본 발명에 따른 실시예에서 임상 테스트의 결과

[0489] 본 발명에 따른 조성물에 의한 하기 임상 테스트는 조성물의 다른 용도의 실시예 시리즈를 설명하며, 미용 분야, 피부학, 상처치료 및, 세포외 기질성분들(콜라겐 III을 포함하며, 여기에 국한되지 않음)이 변형된 질환, 장애 및 질병들을 치료할 필요가 있는 다른 부위에서 국소 도포를 위한; 및 특히 건강한 피부를 유지하고, 피부 회춘하고, 흉터없이 상처를 치료하고, 손상된 피부 및 점막을 복구할 뿐만 아니라 외음부질 위축증을 포함하여 여기에 국한되지 않는 특정 사람 조직의 위축증을 치료하기 위한 조성물의 적합성을 입증한다.

임상 테스트 1: 항-노화 연구

[0491] 옥타노일 카르노산, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5 조합(조성물 D2; 실시예 4에서 설명한대로 제조됨)의 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림을 건강한 피부를 유지하고, 피부 회춘을 위해 사람을 대상으로 연구하였다. 사람 대상들은 그들의 얼굴에 상기 크림을 매일 2회 6개월동안 도포하였다. 그들은 보통 화장품 얼굴제품(예를 들면, 얼굴 모이스처라이저)를 사용함에 따라 크림을 도포하기를 부탁받았다. 크림치료가 시작하기 전(기준선) 및 1, 2, 3 및 6개월 각각 후에 안전성 및 효능을 위한 평가를 수행하였다. 평가는 대상의 얼굴을 훈련된 연구원들이 안와골 영역의 미세한 선 및 조질의 주름들, 입 주위 영역에서 미세한 선 및 조질의 주름들, 촉감 거칠기, 얼룩덜룩한 과다색소침착, 홍조 및 모세관 확장증, 피부 모공 및 확장된 모공, 피부 톤, 및 시각적 짐작도 점수를 사용한 전반적인 피부 위험도에 대하여 평가하는 것을 포함하였다. 효능에 대한 평가는 추가로, 얼굴의 임상 사진(대상의 위치 및 라이트닝을 포함한 표준화 조건하에서), PRIMOS-3D 시스템(GF Messtechnik GmbH, Germany; '오버레이'모드에서 표준화 측정조건 및 라이트닝 조건을 사용함)을 사용한 안와골 피부영역의 피부 거칠기 및 주름 깊이의 정량화 뿐만 아니라 대상이 환경조절된 공간에서 앉은 위치에 적어도 30분간 앉은 후, Cutometer® MPA580 장치(Courage & Khazaka, Koeln, Germany; 프로브 구멍 2mm)에 의해 윗뺨 영역의 피부 탄력을 측정하는 것을 포함한다. 크림의 안전성을 측정하기 위해 홍반(홍조), 부종(부어오름), 건조 및 필링(박리)의 평가를 수행하였다. 상기 목적을 위해, 연구원들은 하기 5-점수 규모: 0=없음, 1=약함, 2=중간, 3=뚜렷함, 4=심각을 사용하였다. 게다가, 전체 연구를 지속하는동안 부작용들도 기록하였다. 대상의 부분집합에서, 치료를 시작하기 전에 및 6개월 치료기간의 종반에 연구 의사에 의해 수행된 국소 마취(즉, 에피네프린과 함께 1cc 이하의 리도카인을 피내주사함)하에 궤바퀴앞 피부영역으로부터 3mm 편치 생검을 실시하였다. 순차적인 생체검사는 서로 거의 인접하였다. 생체검사 시편들을 포름알데하이드에 고정시키고, 표준 삽입배지에 삽입하고, 그후 조직학에 의해 표피 및 진피 구조의 변화(및 특히 세포외 기질의 변화)에 대하여 평가하였다. 게다가, 대상자들은 설문지를 사용하여 크림의 다양한 속성들(잇점, 개선점, 내성, 미용 느낌, 만족도 등)을 보고하였다.

[0492] 하기 결과들은 얼굴 주름의 적어도 중간 징후를 갖는 피부 타입 I 내지 III의 여성들을 포함한 연구에서 얻어졌다. 안와골 주름은 1개월후 대상의 35%에서(치료전 2.9±0.5 내지 2.6±0.6; 평균±SD, n=20 대상들), 3개월후 71%에서(2.1±0.6; n=17), 및 6개월후 88%에서(1.8±0.4; n=17) 개선되었다(적어도 1유닛까지). 입주위 주름은 1개월후 대상의 30%에서(치료전 2.7±0.6 내지 2.4±0.6; 평균±SD, n=20), 3개월후 47%에서(2.2±0.5; n=17), 및 6개월후 71%에서(1.7±0.5; n=17) 개선되었다(적어도 1유닛까지). 생성물은 잘 관용되었다.

[0493] 본 연구는 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림이 노화된 피부를 회춘시킨다는 것을 명확하게 입증하였다. 상기 조성물은 모든 대상에서 추가로 잘 관용되었으

며, 특정의 부작용들도 유발하지 않았다.

[0494] 임상 테스트 2: 미용 및 피부과 시술후 피부 복구 연구

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림(조성물 E; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 화학적 피부 박리, 피부 찰과상 치료, 피부 초음파, 피부 냉치료 또는 온치료, 비-수술적 페이스 리프트; 또는 이들의 조합들과 같은 미용 및 피부과 시술후 피부의 복구를 개선시키는 것에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 피부가 치료될때까지, 피부 환부에 매일 1~6회 크림을 도포할 것을 부탁받았다. 다른 임상적 케이스 시도를 포함하는 이 연구는 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림이 미용 및 피부과 시술후 피부의 복구과정을 개선시키는 것(예를 들면, 치료시간 감소, 시술로 인한 부작용 심각성 감소, 피부 염증 감소, 정상피부 장벽을 복구하기 위한 시간 감소, 재-표피화를 위한 시간 감소, 수화 증가, 정상으로 다시 나타나는데까지의 시간 감소, 외관을 개선시키는데 도움을 줌, 피부노화의 징후를 감소시키는데 도움을 줌, 콜라겐 III 형성을 증가시키는데 기여함, 흉터 형성을 일으키지 않음, 등)을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

옥타노일 카르노신의 0.5%를 함유하는 세럼(조성물 A3; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 미용 및 피부과 시술후 피부의 회복을 개선시키는 것에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 피부가 치료될때까지, 피부 환부에 매일 1~6회 세럼을 도포할 것을 부탁받았다. 본 연구는 옥타노일 카르노신 0.5%를 함유하는 세럼이 미용 및 피부과 시술후 피부의 회복과정을 개선시킴을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

[0497] 임상 테스트 3: 상처 치료 연구

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림(조성물 D2; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 수술 상처, 사고 상처, 피부 궤양 및 피부 화상의 상처 치료에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 상처가 치료될때까지, 상처 부위에 매일 1~6회 크림을 도포할 것을 부탁받았다. 다른 임상적 케이스 시도를 포함하는 이 연구는 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림이 상처 봉합을 촉진시키고, 흉터형성없이 피부 치료를 도와줌을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

옥타노일 카르노신의 0.5%를 함유하는 세럼(조성물 A3; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 수술 상처, 사고 상처, 피부 궤양 및 피부 화상의 상처 치료하는 것에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 상처가 치료될 때까지, 상처 부위에 매일 1~6회 세럼을 도포할 것을 부탁받았다. 본 연구는 옥타노일 카르노신 0.5%를 함유하는 세럼이 상처 봉합을 촉진시키고, 흉터형성없이 피부 치료를 도와줌을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

[0500] 임상 테스트 4: 피부 위축증 연구

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림(조성물 E; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 장기간 국소 코르티코스테로이드 사용 또는 각각, 여성의 폐경후로 인한 피부 위축증에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 4주동안 감염된 피부부위에 매일 1~6회 크림을 도포할 것을 부탁받았다. 다른 임상적 케이스 시도를 포함하는 이 연구는 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림이 피부 위축증의 심각성을 감소시키고, 정상 피부 장벽을 회복하는데 도움을 주는 것을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

옥타노일 카르노신의 0.5%를 함유하는 세럼(조성물 A3; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)을 사람에서 장기간 국소 코르티코스테로이드 사용 또는, 각각 여성의 폐경후로 인한 피부 위축증에 대하여 연구하였다. 대상들은 적어도 4주동안 감염된 피부 부위에 매일 1~6회 세럼을 도포할 것을 부탁받았다. 본 연구는 옥타노일 카르노신 0.5%를 함유하는 세럼이 피부 위축증의 심각성을 감소시키고, 정상 피부 장벽을 회복하는데 도움을 주는 것을 입증하였다. 조성물은 추가로 잘 관용되었다.

[0503] 임상 테스트 5: 외음부질 위축증 연구

옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림(조성물 K; 실시예 4에 설명한대로 제조됨)으로 외음부질 위축증을 갖는 여성을 연구하였다. 상기 여성들에서, 외음부질 위축증은 (자연발생 또는 수술적으로 유도된) 폐경으로 인해, 경구 피임약 사용, (아로마타제 억제제 주입을 포함) 유방암 치료를 받았을때, 또는 그들의 사람 성호르몬 레벨을 변경시키는 다른 원인들로 인한 것이었다. 여성들은 적어도 4주동안 그들의 외음부에 집게 손가락을 사용하여, 매일 1~4회 크림을 도포할 것을

부탁받았다. 다른 임상적 케이스 시도를 포함하는 이 연구는 옥타노일 카르노신, 팔미토일-GHK 및 GEKG의 중량 비 4:1:5의 조합 0.01%를 함유하는 수중유적형 크림이 특히 외음부에 대하여; 외음부질 위축증과 관련된 증상의 심각성(예를 들면, 외음부의 건조, 거친 느낌, 불편, 성교 통증, 가려움 등)을 감소시킬 뿐만 아니라 외음부질 위축증의 심각도를 감소시키는 것을 입증하였다.

[0505] 임상 테스트 6: 세포외 기질성분들이 변형된 다른 질환, 장애 및 질병들에 대한 연구

본 발명에 따른 조성물은 아토피 피부염, 습진, 흉터 및 켈로이드, 위축성 백색반, 외음부 경화성 태선, 표피 박리증, 엘로스-단로스 증후군 및 마르판 증후군을 포함하는, 세포외 기질성분들이 변형된 다른 질환, 장애 및 질병들을 치료하기 위해 연구되었다. 대상들은 감염된 피부 환부에 적어도 4주동안 매일 1~6회 조성물을 도포할 것을 부탁받았다. 다른 임상적 케이스 시도를 포함하는 이 연구는 조성물이 상기 질환들, 장애들 및 질병들의 증상 및 심각도를 감소시키는데 도움을 주는 것을 입증하였다. 조성물은 일반적으로 잘 관용되었다.

[0507] 균등내용

본 발명의 1개 이상의 실시형태들에 대한 상세는 상기 상세한 설명에 개시되어 있다. 본 명세서에 설명된 것들과 유사하거나 균등한 방법 및 재료는 본 발명을 실시 또는 실험하는데 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료들은 본 명세서에 기재된다. 본 발명의 다른 특징들, 목적들 및 잇점들은 발명의 상세한 설명 및 특허청구범위에서 분명해질 것이다. 발명의 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위에서, 문맥이 다르게 명확하게 지시하지 않는한, 복수 대상물들을 포함한다. 다르게 정의되지 않는한, 본 발명에서 사용된 모든 기술적 및 과학적인 용어들은 본 발명이 속하는 분야에 통상의 기술을 가진 자들에 의해 통상적으로 이해되는 같은 의미를 가진다. 본 명세서에 인용된 모든 특허들 및 공보들은 참고문헌으로 통합된다.

[0509] 상기 기재내용들은 설명의 목적을 위한 것일뿐, 본 발명을 개시된 특정 형태로 제한하기 위한 것이 아니며, 여기에 첨부된 특허청구범위에 국한된다.

도면

도면1

옥타노일- β -Ala-His-OH 아세테이트 염 (4079292) 의 합성

2-클로로로트리틸클로라이드 수지

단계 1 Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
 Fmoc- β -Ala-OH
 카프릴산
 용매: DMF / IPA / Toluol / MeOH

옥타노일- β -Ala-His(Trt)-2-클로로트리틸 수지

단계 2	수지로부터 제거	용매: TFA / H ₂ O / Hexan
	추출 결정화	용매: H ₂ O / Me-THF 용매: IPA / IP _E

옥타노일- β -Ala-His-OH 트리플루오로아세테이트 염

단계 3 | 이온-교환 및 동결건조 용매: H_2O / AcOH

옥타노일-β-Ala-His-OH 아세테이트 염

시약 및 용매 :

ACN	= 아세토니트릴	IPE	= 이소프로필 에테르
AcOH	= 아세트산	MeOH	= 메탄올
Boc	= tert-부틸옥시 카르보닐	Me-THF	= 2-메틸-테트라하이드로푸란
DMF	= N,N-디메틸포름아이드	SPPS	= 고체 상 펩타이드 합성
Fmoc	= 9-플루오레닐메톡시카르보닐	TFA	= 트리플루오로아세트산
H ₂ O	= 물	Trt	= 트리틸
IPA	= 이소프로필알콜		

도면2

팔미토일-Gly-His-Lys-OH 아세테이트 염 (4071446) 의 합성

H-Lys(Boc)-2-클로로트리틸 수지

단계 1 Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
↓ Fmoc-Gly-OH
팔미트산
용매: DMF / IPA

팔미토일-Gly-His(Trt)-Lys(Boc)-2-클로로트리틸 수지

단계 2 | 수지로부터 제거
결정화 용매: TFA / H₂O / Hexan
 용매: ACN

팔미토일-Gly-His-Lys-OH 트리플루오로아세테이트 염

팔미토일-Gly-His-Lys-OH 아세테이트 염

시약 및 용매 :

ACN	=	아세토니트릴	IPA	=	이소프로필알콜
AcOH	=	아세트산	IPE	=	이소프로필 에테르
Boc	=	tert-부틸옥시 카르보닐	SPBS	=	고체 상 펩타이드 합성
DMF	=	N,N-디메틸포름아미드	TFA	=	트리플루오로아세트산
Fmoc	=	9-플루오레닐메톡시카르보닐	Trt	=	트리틸
H ₂ O	=	물			