



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0118011  
(43) 공개일자 2012년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/32* (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)  
*A61K 47/30* (2006.01) *A61K 31/07* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7018408  
(22) 출원일자(국제) 2010년02월26일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2012년07월13일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/025491  
(87) 국제공개번호 WO 2011/081672  
국제공개일자 2011년07월07일  
(30) 우선권주장  
12/711,381 2010년02월24일 미국(US)  
61/286,668 2009년12월15일 미국(US)

(71) 출원인  
콜레스자 존 이.  
미국 06037 코네티컷주 웨더필드 웨더필드 로드  
235  
(72) 발명자  
콜레스자 존 이.  
미국 06037 코네티컷주 웨더필드 웨더필드 로드  
235  
(74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 저독성 국소 활성제의 전달 시스템

### (57) 요 약

비타민 A 및 이의 유도체를 포함하는 활성제를 국소 전달할 수 있는 활성제 전달 조성물을 제공한다. 실리콘에 통상 혼화되지 않는 활성제를 용해시키고 보습 유지 조성물을 제공하기 위해, 활성제와 실리콘 담체에 대한 커플제로서 메톡시노나플루오로부탄 또는 에톡시노나플루오로부탄과 같은 폴리할로겐성 비히클이 사용된다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

활성제;

실리콘 담체; 및

유기 폴리할로겐성 비히클을 포함하는

활성제의 국소 전달 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 활성제는 비타민 A 또는 이의 유도체; 하이드록시산; 벤조일 퍼옥사이드; 레조르시놀; 항미생물제; 항종양제; 항바이러스제; 비스테로이드계 항염증제; UV 필터제; 지질; 또는 면역조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 활성제는 비타민 A 또는 이의 유도체이며,

0.001 내지 2 중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 비타민 A 유도체는 레티날, 레티노익산, 레티닐 에스테르, 레티놀, 트레티노인, 이소트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐 또는 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 5

제2항에 있어서, 상기 하이드록시산은 살리실산, 아세틸살리실산 또는 이의 조합인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 실리콘 담체는 선형 지방족 폴리오르가노실록산인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 실리콘 담체는 에틸 트리실록산인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 비히클은 퍼플루오로 에테르인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 9

제1항 또는 제8항에 있어서, 상기 비히클은 메톡시노나플루오로부탄 또는 에톡시노나플루오로부탄인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 비히클은 약 5 내지 40 중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 비히클은 약 15 내지 25 중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 12

레티놀 0.005 내지 1 중량%;  
 휘발성 실리콘 담체; 및  
 메톡시노나폴루오로부탄 비히클 약 5 내지 40 중량%를 포함하는  
 활성제의 국소 전달 조성물.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 휘발성 실리콘 담체는 선형 지방족 폴리오르가노실록산인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 휘발성 실리콘 담체는 에틸 트리실록산인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 15

제1항, 제2항 또는 제12항 중 어느 한항에 따른 조성물을 개체의 피부에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 피부 증상을 치료하는 방법.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 개체는 인간을 제외한 개체인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 17

활성제;  
 선형 오르가노폴리실록산 담체;  
 메톡시노나폴루오로부탄 비히클 약 5 내지 40 중량%; 및  
 유기 용매 25 중량% 미만을 포함하는  
 활성제의 국소 전달 조성물.

### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 유기 용매는 에톡시디글리콜인 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

### 청구항 19

제17항에 있어서, 상기 유기 용매는 5 중량% 미만으로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소 전달 조성물.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2009년 12월 15일자 미국 가출원 61/286,668 및 2010년 2월 24일자 미국 출원번호 12/1111,381에 대한 우선권을 주장하며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003]

본 발명은 활성제의 국소 전달용 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 건조, 자극 또는 염증과 같은 독성 효과를 감소시키면서 활성제를 피부에 전달하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 레티노이드와 같은 국소 제제의 피부 전달에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004]

레티노이드와 같은 친지성의 피부 관리용 활성제는 일반적으로 국소 적용되며, 기타 미용 목적으로 노화 징후를 감소시키거나, 또는 여드름과 같은 피부 증상을 치료한다.

[0005] 국소 제제의 적용에 따른 편안함은 피부에 국소 적용된 조성물의 증발 속도와 어느 정도 관련있다. 증발 속도가 느린 제품은 피부에 유분감을 줄 수 있지만, 증발 속도가 매우 빠른 제품은 피부에 전혀 적용되지 않은 것처럼 느껴지거나 또는 사용자에게 충분하게 적용하지 않은 느낌을 주어 과다 사용을 유발할 수 있다. 국소 제제를 휘발성 실리콘과 조합하면 적절한 증발 속도로 기분좋게 적용할 수 있다. 그러나, 실리콘은 본래 소수성 활성제에 대해 빈용매(poor solvent)이다.

[0006] 실리콘에서의 낮은 용해성을 해결하기 위하여, 이들 제제의 전달 시스템에는, 활성제를 용해하고 사용자에게 유쾌한 적용성을 제공하는 휘발성 화합물과의 조합에 적합하도록, 통상적으로 담체로서 유기 용매를 35% 이상으로 필요로 한다. 종래 기술 분야에서는 유기 용매로서 에틸 알코올과 같은 알코올이 선호되고 있다.

[0007] 많은 활성제들이 피부의 얇아짐 또는 건조를 유발한다. 이러한 문제는, 그 자체가 표피의 경계 지질을 변형시켜 피부에 자극을 줄 수 있는 유기 용매를 상당량으로 함유시킴으로 인해 심화된다. 미국 특히 4,826,828의 레티노이드 조성물에 사용되는 바와 같이, 에틸 알코올은, 소수성 제제를 국소 전달하기 위한 해결책인 것으로 여겨졌으며, 상기 미국 특허는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 그러나, 에틸 알코올은 피부 자극과 건조를 야기한다. 그래서, 에틸 알코올을 자극성 활성제와 조합하게 되면 피부 건조는 심화되어, 최상의 사용이 불가하다.

[0008] 따라서, 기분좋게 적용하면서 유해한 반응은 일으키지 않는 소수성 활성제의 전달 시스템이 필요한 실정이다.

### 발명의 내용

[0009] 본 발명의 아래 요약은 본 발명에 고유한 독창적인 특징들 중 일부에 대한 이해를 돋기 위해 제공되며, 전체 설명을 제공하는 것은 아니다. 전체 명세서, 청구항, 도면 및 요약을 전체적으로 고찰함으로써, 본 발명의 다양한 측면들에 대해 충분히 이해할 수 있을 것이다.

[0010] 유분감의 잔류없이 개체의 피부에 활성제를 기분좋게 적용한 느낌을 주는 활성제 전달 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 활성제, 예시적으로 비타민 A 또는 이의 유도체; 하이드록시산; 벤조일 퍼옥사이드; 레조르시놀; 항미생물제; 항종양제; 항바이러스제; 비스테로이드계 항염증제; UV 필터제; 지질; 및 면역조절제를 포함한다. 활성제는 선택적으로 0.001 내지 2 중량%로 존재하는 비타민 A 또는 이의 유도체이다. 선택적으로, 비타민 A 유도체는 레티날, 레티노익산, 레티닐 에스테르, 레티놀, 트레티노인, 이소트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐 또는 이의 조합이다. 활성제는 선택적으로 살리실산, 아세틸살리실산 또는 이의 조합이다.

[0011] 본 발명의 조성물은, 선택적으로 선형 지방족 폴리오르가노실록산, 선택적으로 에틸 트리실록산인, 실리콘 담체의 사용을 통해, 기분좋은 피부 사용감을 제공한다.

[0012] 활성제를 담체에 용해시키고, 동시에 에탄올과 같은 유기 용매의 필요성을 낮추거나 또는 일소시키기 위해, 본 발명의 조성물은 폴리할로겐성 비히클을 포함한다. 비히클은 선택적으로 퍼플루오로 에테르, 선택적으로 메톡시노나플루오로부탄 또는 에톡시노나플루오로부탄이다. 비히클은 선택적으로 약 15 내지 25 중량%로 존재한다.

[0013] 선택적으로 유기 용매를 포함한다. 선택적으로, 유기 용매는 25 중량% 미만으로 존재한다. 선택적으로, 유기 용매는 5 중량% 미만으로 존재한다.

[0014] 또한, 개체에서 피부 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 피부 증상은, 예컨대 여드름, 주름, 건조증, 암 또는 발한일 수 있다. 본 발명의 방법은 개체의 피부에 본 발명의 조성물을 적용하는 단계를 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 기술된 특정 구현예들로 한정되지 않으며, 변경가능한 것으로 이해된다. 또한, 본원에 사용되는 용어는 단순히 특정 구현예들을 설명하기 위한 목적일 뿐, 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0016] 본 발명은 활성제의 국소 전달 시스템으로서 유용성을 갖는다. 본 발명은, 제제 또는 용매 관련 부작용을 낮추고 편안함과 사용자 순응성을 향상시키면서 소수성 활성제를 피부에 전달하는데 보다 특정한 유용성을 갖는다.

[0017] 본 발명의 조성물은 활성제를 담체 및 상용가능한 비히클과 조합하여 포함한다.

[0018] 본원에서, 용어 "활성제"는 개체의 피부에 전달하기 적합한 문자를 지칭한다. 바람직하게는, 활성제는 약제학적 활성을 가지며, 피부의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 제공된다. 활성제는 선택적으로 탄소수 3 이상의 탄화수소 체인을 가진 문자 등의 저극성 문자이지만, 또한 극성이 보다 높은 물질을 포함할 수도 있다. 활성제의 예로는, 예컨대, 비타민 A 또는 이의 유도체; 하이드록시산; 방향족 문자, 예컨대 벤조일 퍼옥사이드 및 레

조르시놀; 항미생물제, 예컨대 아젤라익산, 에리트로마이신, 소듐 설프아세트아미드, 테트라사이클린 및 유도체, 및 클린다마이신; 항종양제 및/또는 안약, 예컨대 5-플루오로우라실, 독소루비신, 이미퀴모드 및 소듐 [o-(2,6-디클로라닐리노)페닐]아세테이트; 항바이러스제, 예컨대 겐시클로비르, 트리플루오로티미딘 및 관련 화합물; 비스테로이드성 항염증제, 예컨대, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 나프록센, 인도메타신 및 관련 화합물; 세포분열 저해제, 예컨대, 콜히친 턱솔 및 관련 화합물; 액틴 중합에 작용하는 약물, 예컨대 팔로이딘, 시토클라신 B 및 관련 화합물; 디하이드로파리미딘 테하이드로게나제(DPD), 티미딘 포스포릴라제(TP) 및/또는 우리딘 포스포릴라제(UP) 효소 저해제들; 자외선 광(UV) 필터제, 예컨대 옥시벤존, 옥토크릴렌, 옥틸 메톡시신나메이트 및 아보벤존과 같은 벤조페논 유도체; 방사선 프로액티브 제제(radiation proactive agent), 예컨대 6-메틸우라실 및 4-메틸우라실; 및 면역조절제, 예컨대 타크롤리무스 및 피메크롤리무스를 포함한다. 활성제는 약제학적 활성을 가질 필요는 없다. 기타 활성제는 예시적으로 안료, 염료 및 필터제와 같은 화장료이다. 본 발명의 조성물은 선택적으로 2 이상의 활성제를 포함하는 것으로 이해된다. 선택적으로, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 활성제가 본 발명의 조성물에 제공된다. 선택적으로, 활성제는 선택적으로 피부 또는 피부의 총에서 원하는 활성제로 변환되는 프로드럭이다.

[0019]

활성제는 선택적으로 지질, 예컨대 발한 제어에 적합한 지질이다. 지질은 선택적으로 HLB 수치가 약 12 미만, 약 8 미만, 또는 선택적으로 약 6 미만이다. 지질의 예시적인 예로는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노이소스테아레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노올리에이트, 디글리세릴 모노이소스테아레이트, 글리콜 모노스테아레이트의 프로필렌, 프로필렌 글리콜 모노이소스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노이소올레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노카프릴레이트, 글리세릴 모노카프레이트, 및 이들의 혼합물 등을 포함한다. 선택적으로, 지질은 Fitz Chem Corporation의 상품명 MONOMULS 90-L12와 같이 공급자로부터 입수 가능한 글리세릴 모노라우레이트이다.

[0020]

전형적으로, 지질은 조성물의 총 중량을 기준으로 조성물에 약 4 내지 약 35 중량%, 선택적으로 약 5 내지 약 20 중량%, 선택적으로 약 10 내지 약 15 중량%를 구성하며, 상기 범위에 포함되는 모든 범위를 포함한다.

[0021]

안료의 예로는 예시적으로 금속 레이크(metal lake) 형태의 무기 또는 유기 분자를 포함한다. 안료는, 예시적으로, 티타늄 이산화물, 아연 산화물, D&C 레드 36번 및 D&C 오렌지 17번, D&C 레드 7, 11, 31 및 34번의 칼슘 레이크, D&C 레드 12번의 바륨 레이크, D&C 레드 13번 스트론튬 레이크, FD&C 엘로우 5번의 알루미늄 레이크, FD&C 엘로우 6번의 알루미늄 레이크, D&C 레드 27번의 알루미늄 레이크, D&C 레드 21번의 알루미늄 레이크 및 FD&C 블루 1번의 알루미늄 레이크, 철 산화물, 망간 바이올렛, 크로뮴 산화물 및 울트라마린 블루로 구성된다.

[0022]

비타민 A 또는 이의 유도체의 예로는, 예시적으로, 레티노이드계 화합물, 예컨대 레티날, 레티노익산, 레티닐 에스테르, 레티놀, 트레티노인, 이소트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐 등이 있다.

[0023]

하이드록시산의 예로는, 예시적으로 베타 하이드록시산, 예컨대 살리실산, 아세틸살리실산 등이 있다.

[0024]

발명의 내용에서 활성제의 대표적인 예로 레티놀을 들지만, 발명의 내용이 레티놀로 한정되는 것은 아니다. 다른 활성제들도 본원에서 유사하게 사용될 수 있다.

[0025]

다수의 피부 또는 전신 증상, 예시적으로 특히 여드름, 주름, 건조증, 습진, 건선, 광선 각화증(actinic keratosis), 비-광선 각화증, 장미형 증상(rosaceous) 등은, 본 발명의 조성물로 치료가능하다. 미국 특허 3,932,665에서는 국소 적용에 의해 여드름을 치료하는 방법에서 치료제로서 레티날을 언급하였다. 미국 특허 3,932,665의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 미국 특허 4,034,114에는 각화증을 치료하기 위한 5-플루오로우라실의 국소 투여에 대해 언급되어 있으며, 상기 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 발명의 조성물은 전형적으로 활성제의 국소 또는 눈 투여시 수반되는 관련 부작용을 감소시킨다.

[0026]

본 발명의 조성물은 활성제의 국소 전달에 적합하다. 본 발명의 조성물은 예시적으로 휘발성 실리콘을 포함하는 담체 중에 제형화된 레티놀을 포함한다. 이러한 담체를 사용함으로써, 유익한 효과를 달성하기 위해 요구되는 레티놀의 양을 최소화시키고, 레티놀에 의한 피부 자극 효과가 발생될 가능성을 상당히 줄인다. 아울러, 레티놀은, 다른 통상적인 담체들과는 대조적으로, 본 발명의 조성물을 포함하는 실리콘 중에서 제형화되었을 때, 안정적이다.

[0027]

본 발명의 조성물은 레티놀을 0.005 내지 1.0 중량%를 포함할 수 있으며, 이 경우 선택적으로 피부에 직접 적용되며, 또는 활성제를 더 높을 수준으로 포함하는 보다 농축된 용액으로서 제공될 수 있으며, 이 경우 조성물은 적용하기 전에 선택적으로 화장품으로 허용가능한 담체를 이용하여 레티놀을 원하는 수준으로, 예컨대 레티놀을

0.005 내지 1.0 중량%의 수준으로 희석시킬 수 있다. 본 발명의 제형화에서, 레티놀의 안정성을 개선시키고, 오일과 물이 분리될 가능성을 최소화하기 위해, 물은 선택적으로 최소화되거나 사용되지 않는다. 선택적으로, 물은 2% 미만으로 존재한다. 당해 기술 분야의 당업자는, 원하는 최종 활성제의 양에 따라, 활성제의 수준을 다양화하여 본원에 적용가능함을 알 것이다.

[0028] 선택적으로, 활성제는 30 w/w% 미만으로 존재된다. 선택적으로, 활성제는 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.5, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001 중량%, 상기 수치 범위내의 임의 수준 또는 상기 수치의 임의 범위의 수준으로 존재된다. 선택적으로, 활성제는 20 중량%로 존재된다. 예시적으로, 아젤라익산을 활성제로 사용하는 경우, 아젤라익산은 15 내지 25 중량%로 존재된다. 비타민 A 유도체는 선택적으로 0.001 내지 2 중량%로 존재된다. 이미퀴모드는 선택적으로 3 내지 8 중량%로 존재된다. 농축된 용액 또는 최종 적용 용액내 활성제의 최적 수준을 결정하는 것은 당해 기술 분야의 당업자에 의해 이루어진다.

[0029] 활성제는 바람직하게는 담체 중으로 제공된다. 담체는 선택적으로 10 내지 75 중량%로 존재된다. 담체는 선택적으로 휘발성 실리콘 등의 휘발성 화합물이다. 실리콘은 예시적으로 환상 실리콘(cyclic silicone) 또는 비환상 실리콘이다. 환상 실리콘의 예로는, 예시적으로, 환상 폴리디오르가노실록산, 사이클로테트라디메티콘 및 사이클로펜타디메티콘을 포함한다. 선형 오르가노폴리실록산은, 예시적으로, 알킬-, 알콕시- 또는 페닐디메티콘, 및 알킬-, 알콕시- 또는 페닐트리메티콘이다. 선택적으로, 담체는 지방족 휘발성 실리콘이다. 지방족 휘발성 실리콘은 선택적으로 실리콘 원자 2 내지 6개를 가진다. 선택적으로, 지방족 휘발성 실리콘은 실리콘 원자 2-6의 폴리오르가노실록산 등의 폴리오르가노실록산, 선택적으로 트리실록산이다. 선택적으로, 담체는 에틸 트리실록산이다. 본 발명의 조성물은 선택적으로 2 이상의 담체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0030] 휘발성 실리콘은 선택적으로 적용시 증발되는 경량 담체이며, 따라서 피부 상에 멋진 경량 "감"을 나타낸다. 휘발성 실리콘은 전형적으로 레티노이드와 마찬가지로 저극성(즉, 통상 C7-C8 보다 큼) 유기 화합물에 대한 용해력에 한계가 있다. 예컨대, 레티놀을 비교적 낮은 치료학적 수준(0.1-0.2% w/v)으로 사이클로메티콘 단독에 용해하면, 실리콘 유체의 불완전한 가용화로 인해 흐린 용액이 제조된다.

[0031] 활성제와 휘발성 실리콘 둘다로도 기능할 수 있는 비히클의 거의 무한한 가능성들 중에서, 유기 폴리할로젠성 비히클은 적정 치료학적 수준으로 레티노이드와 병합될 수 있으며, 탄화수소 용매가 35-60 중량%로 사용되는 미국 특허 4,826,828과는 대조적으로, 탄화수소 용매의 수준을 5% 미만으로 낮출 수 있다는 것이, 뜻밖에도 발견되었다. 유기 폴리할로젠성 용매는 선택적으로 미국 특허 6,251,375에 개시된 것이며, 이 문헌의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 특정 예에서, 비히클은 하나 이상의 불소 원자와 같은 할로겐을 포함한다. 일부 구체적인 예에서, 비히클은 퍼플루오로 에테르이다. 일부 특정 예에서, 비히클은 3M Specialty Materials, St. Paul, MN으로부터 구입가능한 메톡시노나플루오로부탄 또는 에톡시노나플루오로부탄이다. 비히클은 선택적으로 끓는점이 78°C 미만이다. 선택적으로, 비히클의 끓는점은 65°C 미만이다. 비히클은 선택적으로 최종 농도 약 5 내지 40 중량%로 존재된다. 선택적으로, 비히클은 15 내지 25 중량%로 존재된다. 선택적으로, 비히클은 20 중량%로 존재된다. 2 이상의 비히클이 선택적으로 본 발명의 조성물에 존재되는 것으로 이해된다. 선택적으로, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 비히클이 본 발명의 조성물에 존재된다.

[0032] 본 발명의 조성물은 선택적으로 유기 용매를 다양한 수준으로 사용하여 제형화된다. 유기 용매는 선택적으로 주변 온도 및 압력에서 휘발성이다. 선택적으로, 유기 용매는 35% 미만으로 포함된다. 선택적으로, 유기 용매는 30% 미만으로 포함된다. 선택적으로, 휘발성 유기 용매의 수준은 15 중량% 미만이다. 선택적으로 유기 용매는 5 중량% 미만이다. 선택적으로, 유기 용매는 포함되지 않는다. 유기 용매는 선택적으로 알코올, 예로 에탄올이다. 선택적으로, 알코올은 에톡시디글리콜, 에탄올 또는 이소프로필 알코올이다. 선택적으로, 유기 용매는 10 중량% 미만으로 존재하는 에톡시디글리콜이다. 선택적으로, 에톡시디글리콜은 3 중량%로 존재된다. 유기 용매의 수준은, 선택적으로, 에탄올 등의 휘발성 유기 용매를 훨씬 더 높은 농도로 요구하는 종래 기술 분야에서와는 대조적으로, 피부 상에 현저한 건조 효과 또는 다른 독성 효과를 유도하지 않는다. 2종 이상의 유기 용매가 본 발명의 조성물에 선택적으로 존재되는 것으로 이해된다. 본 발명의 조성물에는 에탄올이 완전히 결여되는 것으로 또한 이해된다.

[0033] 5 내지 40 중량%의 비히클과 조합하였을 때, 유기 용매를 15 중량% 미만으로 사용하여, 담체 중에 활성 화합물의 안정적인 용액을 제조할 수 있다는 것을 특히 예상치 못하게도 놀랍게 발견하였다. 특히 놀랍게도, 비히클 5 내지 40 중량%에는 유기 용매를 5% 미만으로 사용하여 안정적인 가용성 용액을 만들 수 있다.

[0034] 본 발명의 조성물은 선택적으로 다른 첨가제 또는 약제학적 담체를 포함하며, 그 예로는 항산화제 BHT와 같은

안정화제; 계면활성제, 예로 라우레스-4(Laureth-4); 항산화제, 예로 비타민 C, 비타민 E 및 녹차 추출물(즉, 카멜리아 시넨시스(Camellia sinensis)) 또는 Collaborative Labs(Stony Brook, NY) 사의 SILOX GT; 및 연화제, 예시적으로 Symrise(Teterboro, NJ) 사에서 입수 가능한 상품명 SYMREPAIR로 판매되는 연화제의 혼합물 또는 단일 구성 성분을 포함한다. 당해 기술 분야의 당업자는, 바람직한 흐름 특징들, 흡수, 증발, 활성제의 전달, 프로드럭의 변환 또는 기타 원하는 특징을 제공하기 위해 본 발명에 사용하기 적합한 첨가제들을 쉽게 인지할 것이다.

[0035] 또한, 본 발명의 조성물은, 선택적으로, 본 발명의 레티놀 또는 다른 활성제와 혼화가능한, 기타 국소 적용가능한 화합물 또는 비히클을 사용함으로써, 활성제를 적용하기 적절한 수준으로 희석시킨다. 기타 화장품 첨가제들도 선택적으로 본 발명의 조성물에, 또는 적정 비히클로 희석시 상기한 조성물에 사용된다.

[0036] 본원에 기술된 바와 같이 제형화된 조성물은, 선택적으로, 레티놀이 0.005 내지 1.0 중량%, 선택적으로 0.01 내지 0.50 중량%로 적용되는 결과가 발생되는 농도로 피부에 국소적으로 적용된다. 활성제는 선택적으로 미세 주름, 주름, 건조하거나 탄력이 없는 피부 또는 큰 모공이 관찰되는 부분에 적용된다. 선택적으로, 보습제는 본 발명의 조성물과 함께 또는 본 발명의 조성물을 적용한 후 적용하여, 조성물의 적용과 관련된 촉감각을 증대시키고, 조성물에 의해 수행되는 주름 제거 및 다른 이점들을 강화한다. 본 발명의 조성물의 특징 강화를 위해 추가적인 보습제의 사용이 필수적인 것은 아니다.

[0037] 선택적으로, 보습 효과는 레티놀을 포함하는 본 발명의 조성물에서 달성되므로, 그에 따라 개별 보습제의 필요성은 배제된다. 따라서, 본 발명의 선택적인 조성물은 실리콘 담체와 함께 사용가능한 보습 성분을 최종 제형에 최대 35%의 수준으로 포함하도록 제형화된다. 본 발명의 바람직한 조성물에 사용하기 적합한 바람직한 보습 성분들은 예시적으로 페트롤라툼, 에틸헥실 팔미테이트, 콜레스테롤 지방산 세라마이드 및 스쿠알렌이다. 하나 이상의 보습 성분의 첨가는, 본 발명의 조성물을 이미 건조해진 피부에 적용하거나 또는 추운 기후나 겨울인 달과 같이 건조한 상태가 발생되는 상황에 적용할 때, 유익하다. 선택적으로, 활성제 자체가 건조한 효과를 나타내는 경우, 예컨대 레티놀 또는 5-플루오로우라실을 사용할 때, 보습 성분을 이용한다.

[0038] 본 발명의 조성물은 선택적으로 개체의 피부에 적용된다. 개체는 선택적으로 환자이다. 개체는 선택적으로 인간, 인간을 제외한 영장류, 말, 염소, 소, 양, 돼지, 개, 고양이 및 설치류 등의 포유류이다.

[0039] 본 발명의 조성물은 선택적으로 로션, 크림, 젤, 바, 연고 또는 패드 형태로서 사용된다. 선택적으로, 조성물은 내용물이 개체의 각질층(stratum corneum)에 직접 적용되거나 또는 어플리케이터 패드에 적용된 후 개체에게 전달되는, 1회 사용 용기(single use container)내로 제공된다.

[0040] 본 발명의 조성물 적용시 선택적으로 냉각 효과가 관찰된다. 본원에서 냉각 효과는 피부에 적용시 피부 온도를 선택적으로 약 1 내지 약 2°C 낮춘다는 의미이다. 냉각 효과는 담체 또는 비히클의 증발로 인한 효과를 포함한다.

[0041] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하루에 1회 내지 3회 사용된다. 선택적으로, 본 발명의 조성물은 매일 한번 전달된다. 선택적으로, 본 발명의 조성물은 매주, 2주 마다, 매달 또는 이의 임의의 세분된 기간으로 투여된다. 본 발명의 조성물은 활성제의 효능에 적합한 기간 동안 투여되는 것으로 이해된다. 선택적으로, 본 발명의 조성물은 1 내지 6주간 투여된다. 선택적으로, 본 발명의 조성물은 계속 투여된다.

[0042] 또한, 개체의 피부에 기분좋게 투여하기 위한 본 발명의 조성물의 제형화 방법을 제공한다. 예시적으로, 본 발명의 방법은, 바람직하게는 저조도 내지 차광 조건에서 부드럽게 혼합하면서 수행되는 선택적으로 유기 용매에 하나 이상의 활성제를 용해시킴으로써 제1 용액을 제조하는 단계를 포함한다.

[0043] 연화제와 비타민 등의 첨가제들을 혼합하여 제2 용액을 제조한다. 제2 용액을 상기 제1 용액에 첨가하여 혼합한다. 혼합은 바람직하게는 부드럽게 혼합하면서 암 조건에서 수행된다.

[0044] 담체 및 비히클로 구성된 제3 용액을 제조하고, 제3 용액을 상기 제1 및 제2 용액의 혼합물 용액에 첨가하여, 조성물을 제조한다. 혼합은 선택적으로 비-볼텍스 혼합으로, 저조도 또는 암 조건에서 부드럽게 혼합하는 것이다. 혼합은 바람직하게는 120분간 이루어진다. 조성물은 바람직하게는 질소 기체와 같은 비활성 기체 하에 보관한다.

[0045] 저조도 내지 차광 조건이 본 발명에 존재되는 광 민감성 성분에 중요한 것으로 이해된다. 광 민감성 성분이 존재하지 않는 경우에는, 본 발명의 방법은 선택적으로 주변 또는 그외 광 조사 조건에서 수행된다.

[0046] 본 발명의 방법은 선택적으로 주변 온도 및 압력 조건에서 수행된다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 하나 이

상의 구성 성분 또는 용액을 가열하여 수행된다.

[0047] 본 발명의 다양한 측면들을 하기 비체한적인 실시예를 들어 설명한다. 실시예들은 예시하기 위한 목적일 뿐, 본 발명의 임의의 수행을 제한하는 것은 아니다. 본 발명의 사상 및 범위로부터 이탈되지 않는 범위내에서 변형 및 수정을 가할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 당해 기술 분야의 당업자는 본원에 기술된 시약 및 구성 성분을 합성하거나 상업적으로 입수하는 방법을 쉽게 알 수 있을 것이다.

#### 실시예 1:

[0049] 에톡시디글리콜 3.0%, 라우레스-4 0.5%, 하이드록시핀나콜론 래티노에이트 0.10%, BHT 0.05%, SYMREPAIR 2.0%, 테트라헥실데실 아스코르베이트 2.0%, 코토페롤 0.50%, 메톡시노나플루오로부탄 20%, SILOX GT 1.0% 및 잔류량으로 에틸 트리실록산을 포함하는 제형 A 조성물을 혼합한다.

[0050] 제형 A는, 에톡시디글리콜 (Transcutol CG, 캐나다 온타리오주 토론토에 위치한 Gattefosse 사에서 구입), 라우레스-4 (Croda, Edison, NJ), 하이드로시핀나콜론 래티노에이트 (MDI-101, Concert LLC) 및 BHT를 포함하는 용액 1을 저조도 광 조건을 이용하여 프로펠러 믹서에서 조심스럽게 혼합하여, 제조한다. 용액 2는 헥실데카놀, 비스아볼룰, 세틸 하이드록시프롤린 팔미테이트, 스테아르산 및 브라시카 캄페스트리스(Brassica campestris) 스테롤을 포함하는, SYMREPAIR (Symrise, Inc., Teterboro, NJ)가 포함된다. SYMREPAIR을 테트라헥실데실 아스코르베이트 (BV-OSC, Barnet, Englewood Cliffs, NJ) 및 토코페롤 USP와 프로펠러 믹서를 사용하여 투명한 용액이 형성될 때까지 혼합한다. 차광시키면서 연속적인 비-볼텍스 프로펠러 혼합으로 서서히 첨가함으로써, 용액 1과 용액 2를 조합한다. 주변 온도에서 서서히 프로펠러 믹서로 혼합하여, 용액 3을 제조한다. 용액 3에는 에틸트리실록산 (Silsoft ETS, Monentiv, Albany, NY), CF-61 (3M Specialty Materials) 및 SILOX GT (사이클로펜타실록산과 카멜리아 시네시스 입 추출물의 조합물, BASF Beauty Care)가 포함된다. 조합한 용액 1과 2를 용액 3에 차광 조건에서 연속적인 비-볼텍스 프로펠러 믹서로 혼합하면서 서서히 첨가한다. 혼합은 120분간 계속한다.

[0051] 제형 A를 보관하기 위해 불투명 홀딩 용기에 넣고 질소를 충진한다. 그런 후, 제형 A 60 mL을 2 oz 앰퍼 유리 병에 넣고 순수 질소 가스로 헤드 공간을 채운 다음, 사용할 때까지 차광시켜 보관한다.

[0052] 비교 용액으로, 46.3% 사이클로메티콘-테트라머; 35% 무수 알코올 SD 40B; 5% 에틸헥실 팔미테이트; 5% 옥틸 디메틸 PABA; 2% 벤조페논-3; 2% 탈염수; 2% 네오펜틸 글리콜 디카프레이트; 1.5% 에틸 셀룰로스 K5000; 0.22% 부틸화된 하이드록시톨루엔; 및 1% 레티노이드 블랜드를 포함하는 용액을 제조한다. 제형 B는 기본적으로 미국 특히 4,826,828에 기술된 바와 같이 제조하며, 이 문헌의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

#### 실시예 2:

[0054] 하기와 같이 제형 A 또는 비교군을 이용하여 스플릿 테스트(split face test)를 수행한다. 20 내지 59 세의 여성 12명을 대상으로, 얼굴 한쪽에는 제형 A를, 다른 쪽에는 비교군을 8주간 매일 1회 도포한다. 테스트 전과 8주의 테스트 기간의 경과 후, 얼굴의 각 부분에서 피부를 얇게 깎아내었다. 테스트 후 피부 깎인 단편(shavings)은, 제형 A군의 여성 12명 모두와 비교군의 여성 12명 중 9명에서, 테스트 전에 비해 양호한 상태였다. 테스트 전에 비해 테스트 후에, 모든 여성들의 피부는 더 두꺼워졌고 보다 정리된 상태였다. 제형 A군의 여성들에서는 테스트한 피부의 보습성이 개선된 것으로 기록되었지만, 비교군에서는 테스트한 피부 영역에서 건조함과 갈라짐 문제가 제기되었다.

#### 실시예 3:

[0056] 전기 전류의 각질층 통과 능력은 각질층의 수분 함량에 대한 간접 측정 결과를 제공해준다. 실시예 2의 실험에 참여한 참가자들을 대상으로 IBS 임피던스/전기전도도 미터기를 이용하여 보습성을 측정한다. 제품의 마지막 도포 시점과 피부 전도도 측정 시점 사이의 간격은 12시간 이상이다. 데이터에서, 제형 A가 처리된 쪽이 비교군이 처리된 쪽 보다 촉촉한 것으로 나타났다(모든 측정 시점에 전도도 측정값이 더 큼). 얼굴에서 비교군 처리된 쪽은 유사한 수준의 상대적인 수분 함량을 나타내지 못하였다. 즉, 객관적인 측정 결과와 각질층의 전기 전도성 입증을 통해, 얼굴 피부 수분 함량의 현저한 증가가 입증되었다.

#### 실시예 4:

[0058] 비교군과 비교하여, 실시예 1의 제형 A 조성물의 피부 건조증을 완화시키는 능력을 보충 보습제를 첨가하거나 첨가하지 않고, 테스트하였다. 손을 비누로 반복적으로 세정하였을 때 피부 건조감을 느끼는 참가자 12명을 선별하여 본 실험에 참여시켰다. 먼저, 참가자들에게 비누바로 손을 세정하게 하여 건조한 상태가 유도되게 하였

다. 테스트 제형을 매일 한쪽 손에 도포하였고, 다른 쪽 손은 도포하지 않고 대조군으로 사용하였다. 어느 쪽 손에 도포하였는지를 모르는 2명의 전문 평가자들을 통해 각 손에 무작위로 점수를 매겼다. 평가자들은 점수 평가를 돕고자 입체현미경을 사용하였다. 본 실험의 결과, 보습제가 첨가되지 않은 비교군에서는 대조군과 비교하여 추가적인 건조증이 나타났다. 건조증의 수준은 각 비교군을 적용한 후 보습제 적용시 개선되었다. 이 와는 대조적으로, 제형 A가 처리된 손에서는 현저한 수분 함량의 개선이 나타났다. 각 제형 A를 적용한 후 보습제를 부가하였을 때, 처리된 피부의 수분 함량은 크게 개선되지 않았다. 제형 A의 효과는 마지막 처리 후 24시간 동안 지속되었는데, 이는 제형 A 조성물이 효과적으로 장기간 지속되는 보습감을 제공한다는 것을 의미한다.

[0059] 상기 기술된 분야의 당업자라면, 본원에서 기술하고 설명된 바와 더불어 본 발명에 대한 다양한 변형을 인지할 것이다. 이러한 변형들 연시 첨부된 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0060] 본 명세서에 언급된 특허 및 공개 문헌들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자들의 수준을 나타낸다. 이들 특허와 공개문헌들은 각 개별 출원 또는 공개물이 구체적이고 개별적으로 원용에 의해 본 명세서에 포함되는 바와 동일한 수준으로 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0061] 전술한 내용은 본 발명에 대한 특정 구현예를 예시하기 위한 것일 뿐 이의 실시를 제한하고자 하는 것은 아니다. 아래 청구항과 이의 모든 등가 내용은 본 발명의 범위를 규정하는 것으로 의도된다.