



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0143698
(43) 공개일자 2015년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/695 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) A61K 8/891 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/695 (2013.01)
A61K 31/197 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7032479

(22) 출원일자(국제) 2014년04월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년11월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/001741

(87) 국제공개번호 WO 2014/188276

국제공개일자 2014년11월27일

(30) 우선권주장

61/814,791 2013년04월22일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

네오큐티스 에스아

스위스, 1027 로네이, 웨망 데'에트라즈 2, 네오
큐티스 에스.아.

(72) 발명자

드레허, 프랭크

미국, 캘리포니아 94115, 샌 프란시스코, 2988 퍼
시픽 에버뉴 06번

(74) 대리인

임상엽

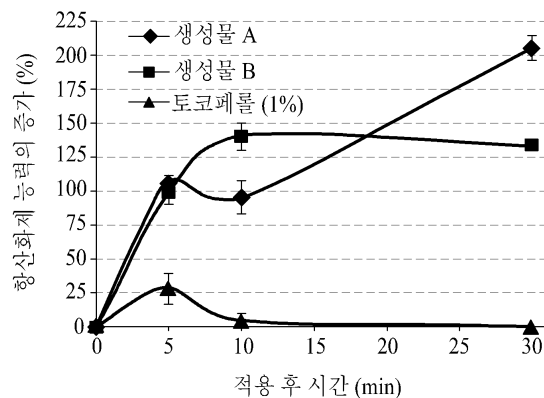
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **항산화제 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 적어도 비타민 C, 비타민 E 및 폴리페놀 항산화제를 포함하는 무자극성의 안전한 국소 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은, 유리 산소, 질소 및/또는 다른 유리 라디칼과 관련된 피부 손상의 예방 또는 치료를 촉진하는 데 사용될 수 있다. 또한, 이러한 조성물을, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 치료 및/또는 예방하기에 충분한 양으로 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법을 제공한다.

대표도 - 도3



피부의 항산화제 능력은 생성물 A 및 B의 적용 후 증강된다

(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)
A61K 31/353 (2013.01)
A61K 31/355 (2013.01)
A61K 31/375 (2013.01)
A61K 8/676 (2013.01)
A61K 8/678 (2013.01)
A61K 8/891 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61Q 19/004 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/830,423 2013년06월03일 미국(US)
61/875,294 2013년09월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 또는 비-실리콘 오일을 유효량의 비타민 C, 비타민 E 및 하나 이상의 폴리페놀 항산화제와 조합하여 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

조성물이, 적어도 하나의 부가적인 항산화제를 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

적어도 하나의 부가적인 항산화제가 크레아틴인, 항산화제 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

조성물이, 항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량 크로만(chromane) 또는 크로멘 유도체(chromene derivative)를 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

조성물이, 항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체를 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

비타민 C가 1% 내지 30%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

비타민 E가 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서,

크레아틴이 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서,

항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체가 다이메틸메톡시 크로마놀인, 항산화제 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서,

항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체가 다이메틸메톡시 크로마놀인, 항산화제 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

다이메틸메톡시 크로마놀이 0.01% 내지 1%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

다이메틸메톡시 크로마놀이 0.01% 내지 1%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

실리콘 오일이 사이클로펜타실록산, 또는 사이클로펜타실록산과 폴리실리콘-11의 조합인, 항산화제 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

하나 이상의 폴리페놀 항산화제가 플라보노이드; 플라보놀; 플라본; 카테킨; 플라바논; 안토시아닌; 이소플라보노이드; 그린 트리 추출물, 밀크 티슬(milk thistle), 대두 양조용 포도 및 이들의 씨, 아사이베리, 커피베리(coffee berry), 피버퓨(feverfew), 석류, 열대성 양치식물(tropical fern) 및 강황의 추출물; 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항산화제 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

폴리페놀 항산화제가 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)인, 항산화제 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)가 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는, 항산화제 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

비타민 C는 1% 내지 30%의 양으로 존재하며,

비타민 E는 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하고,

하나 이상의 폴리페놀 항산화제는 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)인, 항산화제 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

조성물이 항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체를 추가로 포함하며,

항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체가 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 다이메틸메톡시 크로마놀인, 항산화제 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

조성물이 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 크레아틴을 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서,

조성물이 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 크레아틴을 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서,

조성물이 국소 투여 또는 피하 투여에 적합한 하나 이상의 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서,

비타민 C가 미분화된(micronized) 비타민 C인, 항산화제 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서,

조성물이 물을 실질적으로 포함하지 않는, 항산화제 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서,

조성물이 하나 이상의 부가적인 활성 성분을 추가로 포함하는, 항산화제 조성물.

청구항 25

제1항에 따른 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항에 따른 조성물 및 하나 이상의 미용학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 미용학적 조성물.

청구항 27

하나 이상의 용기에, 제25항에 따른 약제학적 조성물 및 용법 지침서를 포함하는 키트.

청구항 28

하나 이상의 용기에, 제26항에 따른 미용학적 조성물 및 용법 지침서를 포함하는 키트.

청구항 29

유리 라디칼과 연관있는 증상, 병태, 장애 또는 질환을 치료, 완화 또는 개선하는 방법으로서,

제1항에 따른 조성물을 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,

유리 라디칼과 연관있는 증상, 병태, 장애 또는 질환이 태양광 유도성 피부 손상, 피부 노화, 피부 염증 질환 또는 장애, 피부 퇴행 질환 또는 장애, 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서,

증상을 치료, 완화 또는 개선하는 것은 유리 라디칼을 중화시키는 것인, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서,

방법은, 조성물을 환자에게 반복적으로 국소 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

조성물을 환자에게 적어도 30일 동안 하루에 적어도 1회 또는 2회 투여하는, 방법.

청구항 34

제29항에 있어서,

방법은, 조성물을 환자에게 반복적으로 피하 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,

조성물을 환자에게 적어도 30일 동안 하루에 적어도 1회 또는 2회 투여하는, 방법.

청구항 36

제1항에 따른 조성물을 유효량으로 환자의 피부에 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

유효량은, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 치료, 예방, 또는 치료 및 예방하기에 충분한, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2013년 4월 22일에 출원된 미국 가출원 61/814,791; 2013년 6월 3일에 출원된 미국 가출원 61/830,423; 및 2013년 9월 9일에 출원된 미국 가출원 61/875,294를 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

기술분야

본 발명은 일반적으로, 안정한 항산화제 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

인간의 피부는 전신에 걸쳐 확장되는 복잡한 기관(인간이 가진 가장 넓은 기관)이다. 최외각 기관으로서, 피부는 신체를 유해로부터 보호하기 위한 보호 장벽을 형성한다. 피부는 외적인 인자와 내적인 인자 모두에 의해 손상당하여, 그로 인해 피부 노화를 초래할 수 있다. 피부 노화는 2가지 방식으로 발생한다: (1) 생활 연령적 노화(chronological aging)(즉, 자연적인 노화 과정), 및 (2) 자연적인 노화 과정을 가속화시키는, 일광 중의 자외선을 통한 노화(즉, 광노화(photoaging)). 생활 연령적 노화는 피부의 얇아짐, 탄력성 상실, 및/또는 일반적인 분해(general degradation)를 초래할 수 있다. 이와는 달리, 상습적인 일광 노출 영역에서 일어난 광노화는, 탄력섬유증(elastosis), 위축(atrophy), 주름, 혈관 변화(즉, 광범위 홍반(diffuse erythema), 출혈(ecchymosis) 및 모세관확장증(telangiectasia), 착색 변화(즉, 흑색증(lentigines), 주근깨, 및 색소과소침착

과 색소과다침착의 영역)와 같은 변화, 및/또는 지루성 각화증, 자외선 각화증, 면포반(comedone) 및 낭포(cyst)의 발병을 초래할 수 있다.

[0006] 피부는, 손상으로부터의 보호에 일조하는 자연적인 방어가 갖추어져 있긴 하지만, 이들 방어는 압도(overwhelmed)될 수 있으며, 그로 인해 피부 손상이 유발될 수 있다.

[0007] 피부 외양 및 탄력성은 광범위한 미용상의 관심사이다. 또한, 최근에는 피부 보호가 건강상의 큰 관심사가 되기도 하였다.

[0008] 항산화제는 보편적으로, 피부학적 제형 및 미용학적 제형의 치료적 성능 또는 미용학적 성능을 향상시키는 데 사용된다. 그러나, 항산화제가 효과적이기 위해서는, 이들의 비산화된(unoxidized) 형태로 유지되어야 한다. 그 결과, 국소 투여에 적합한 제형에서 항산화제 안정성의 유지는 종종 도전과제로서 입증되어 왔다.

[0009] 따라서, 당해 기술분야에서는, 국소 적용 및/또는 투여에 적합한, 향상된 및/또는 우수한 항산화제 활성을 가진 부가적인 국소 조성물이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은, 비타민 C(예를 들어, L-아스코르브산), 비타민 E(예를 들어, 토코페롤) 및 하나 이상의 폴리페놀 항산화제와 조합된 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한(즉, 국소 적용 후 피부에 자극이 없거나 최대로 약하게 자극적이며, 비-알레르기성이며, 비-여드름유발성이며, 수분 이내에 피부로 흡수되며, 국소 적용 동안에 끈적거림이 느껴지지 않거나 단지 약간만 끈적거리며, 국소 적용 동안에 끈적거림이 느껴지지 않으며, 및/또는 국소 적용 후 피부 내로 흡수된 후 미끈거림이 느껴지지 않는) 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일을 포함하는, 잘-관용된(즉, 피부에 자극이 없거나 또는 최대로 약하게 자극적이며, 비-알레르기성인), 안정한 국소 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 또한, 적어도 하나의 부가적인 항산화제(예를 들어, 크레아틴) 및/또는 항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량(즉, 1몰 당 300 g 미만) 크로만 또는 크로멘 유도체(예를 들어, 다이메틸메톡시 크로마놀)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일은, 국소 투여 후 산소, 질소 및/또는 다른 라디칼과 관련된 피부 손상의 예방 또는 치료를 촉진하면서도, 조성물에서 비타민 C의 분해를 예방하기에 충분한 양으로 존재한다. 당해 기술분야의 당업자는, "라디칼"은 본원에서, 홀 원자가 전자(unpaired valence 전자)를 가진 원자, 분자 또는 이온에서 "유리 라디칼"로서 상호호환적으로 지칭됨을 인지할 것이다. 본 발명의 조성물은 또한, 바람직하게는 물을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0011] 예를 들어, 본 발명에 따른 적합한 조성물은, 비타민 C, 비타민 E, 하나 이상의 폴리페놀 항산화제, 및 적어도 하나의 부가적인 항산화제와 조합된 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일; 비타민 C, 비타민 E, 하나 이상의 폴리페놀 항산화제, 적어도 하나의 부가적인 항산화제, 및 적어도 하나의 항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만 또는 크로멘 유도체와 조합된 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일; 또는 비타민 C, 비타민 E, 하나 이상의 폴리페놀 항산화제, 및 적어도 하나의 비타민 E 유사체와 조합된 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일을 포함할 수 있다.

[0012] 비타민 C로도 공지되어 있는 아스코르브산은 가장 유명한 항산화제 중 하나이며, 이 비타민은 건강을 유지하는데 있어서 일반적인 필수적 역할로 알려져 있다. 피부학에서, 비타민 C는 콜라겐 합성에서의 이의 관여뿐만 아니라 이의 항산화제 작용으로 알려져 있으며, 궁극적으로는 피부에서 미세한 선 또는 주름의 외양으로 나타나는 피부 노화의 출현(발현)을 감소시키는 데 일조한다. 비타민 C는 또한, 피부에 항티로시나제 효과를 가져서, 피부 미백 효과를 발휘한다.

[0013] 비타민 C는, 수성 시스템, 특히 높은 pH에서 이를 불안정하게 하는 중간 정도의 강한 환원제이다. 이는 특히 산화적 분해를 받으며, 수성 시스템(예를 들어, 수용액 등)에서, 아스코르브산(비타민 C)은 항산화제 특성을 가지지 않는 산화된 형태로 쉽게 분해된다. 그 결과, 비타민 C의 안정성을 연장된 기간 동안(예를 들어, 최소 3개월 내지 적어도 2년 내지 4년(또는 그 이상)까지) 유지하는 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일을 포함하는 비-수성 시스템을 발견하는 것이 중요하다.

[0014] 비타민 C는 제형에서 비타민 C의 안정성을 유지하기 위해, 본원에 기술된 조성물 중 임의의 조성물에서 미분화된 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 미분화된 비타민 C는 조성물에 (중량%로서) 1% 내지 30%의 양(예를 들어, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5%, 10.0%, 10.5%, 11.0%, 11.5%, 12.0%, 12.5%, 13.0%, 13.5%, 14.0%, 14.5%, 15.0%, 15.5%, 16.0%,

16.5%, 17.0%, 17.5%, 18.0%, 18.5%, 19.0%, 19.5%, 20.0%, 20.5%, 21.0%, 21.5%, 22.0%, 22.5%, 23.0%, 23.5%, 24.0%, 24.5%, 25.0%, 25.5%, 26.0%, 26.5%, 27.0%, 27.5%, 28.0%, 28.5%, 29.0%, 29.5% 또는 30%)으로 존재할 수 있다.

[0015] 바람직하게는, 본 발명의 항산화제 조성물에 사용되는 비타민 C는, 화학 과립을 미분화시키는 분야에 친숙한 것으로 알려져 있는 방법을 이용하여, 직경이 25 μm 미만(즉, 직경이 24 μm 미만, 23 μm 미만, 22 μm 미만, 21 μm 미만, 20 μm 미만, 19 μm 미만, 18 μm 미만, 17 μm 미만, 16 μm 미만, 15 μm 미만, 14 μm 미만, 13 μm 미만, 12 μm 미만, 11 μm 미만, 10 μm 미만, 9 μm 미만, 8 μm 미만, 7 μm 미만, 6 μm 미만, 5 μm 미만, 4 μm 미만, 3 μm 미만, 2 μm 미만 또는 1 μm 미만)인 입자로 미분화된다. 비제한적인 예로, 비타민 C는 제트 분쇄(jet milling), 볼 분쇄(ball milling) 및/또는 관련 분야에서 보편적으로 사용되는 임의의 다른 방법(들)에 의해 미분화될 수 있다.

[0016] 본 발명의 항산화제 조성물 중 임의의 조성물에서, 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일은 비타민 C(및/또는 본원에 기술되는 항산화제 조성물의 임의의 다른 성분)의 분해를 저해하기 위해 사용된다(예를 들어, 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 6,194,452 참조). 실리콘 오일은 휘발성 또는 비-휘발성일 수 있는 비-극성 화합물이다. 본 발명의 항산화제 조성물에 사용되기에 적합한 실리콘 오일로는, 사이클로메티콘(휘발성 실리콘), 선형 실리콘, 다이메틸폴리실록산, 다이메티콘 코폴리올, 실리콘 글리콜, 아미노관능성 실리콘, 폴리머성 실리콘, 실리콘 왁스(예를 들어, 고 중량 다이메티콘 및 실리콘 유도체 왁스)를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다(그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 RE38,623 참조). 실리콘 오일 이외의 적합한 오일로는, 수소화된 폴리이소부텐, 의학적 등급(예를 들어, USP)의 광유, 및/또는 의학적 등급의 석유를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0017] 적어도 하나의 실리콘 오일 또는 비-실리콘 오일의 용도는 본 발명의 항산화제 조성물의 자극도를 방지하거나 감소시키는 데 일조할 수 있다. 더욱이, 하나 이상의 실리콘 오일 또는 비-실리콘 오일은 바람직하게는 비-반응성(즉, 항산화제 및 유리 라디칼에 화학적으로 불활성임)이며, 이들 오일이 비타민 C 입자(예를 들어, 비타민 C의 결정, 미분화된 비타민 C) 주변으로 물리적 장벽 코팅을 형성할 수 있게 하는 상대적으로 낮은 표면 장력을 가짐으로써, 공기 및 수분에의 노출을 감소시키고, 그 결과, 산화율을 최소화하고 이로 인해 안정성을 향상시킨다.

[0018] 비타민 E(즉, 토크페롤)는 본원에 기술되는 조성물 중 임의의 조성물에서 0.1% 내지 5%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9% 또는 5%)의 양으로 존재할 수 있다.

[0019] 수합해서 비타민 E 또는 "토콜(tocol)"로 알려져 있는 토크페롤 및 토크트리에놀은, 각각이 동일한 방향족 크로마놀 "헤드"를 가지기 때문에, 구조적으로 관련 있는 지용성의 생물학적 막 성분이다. 토크페롤로는, 알파 토크페롤, 베타 토크페롤, 델타 토크페롤 및 감마 토크페롤 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 토크트리에놀로는 알파 토크트리에놀, 베타 토크트리에놀, 델타 토크트리에놀 및 감마 토크트리에놀 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다.

[0020] 비타민 C와 더불어, 비타민 E는 가장 중요한 식이적 항산화제들 중 하나이다. 또한, 비타민 C는 다른 항아테롬 발생적(anti-atherogenic) 특성을 가질 수도 있다. 비타민 E가 항산화제로서 작용하는 경우, 이는 유해한 α -토코페롤 라디칼로 산화되며, 이는 다시 α -토코페롤로 환원될 필요가 있다. 비타민 C는 α -토코페롤 라디칼을 α -토코페롤로 다시 환원시킬 수 있다(그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 6,805,880 참조).

[0021] 크레아틴은 본원에 기술되는 조성물 중 임의의 조성물에서 0.1% 내지 5%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9% 또는 5%)의 양으로 존재할 수 있다.

[0022] 크레아틴(N-(아미노이미노메틸)-N-메틸글리신; 메틸글리코사민 또는 N-메틸-구아니도 아세트산으로도 알려져 있음)은, 자연 발생적이며 포유류의 뇌 및 다른 흥분성 조직(즉, 골격근, 망막 및 심장)에서 발견되는 화합물이다. 크레아틴은 산화적 인산화 및 고 에너지 생성의 우수한 자극제이며, 크레아틴 화합물은 피부에서 에너지 비축을 증강시키고, 산화적 스트레스 및 세포 사멸에 관여하는 기전을 억제함으로써 조직을 보존할 수

있다(원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 공개 20050286158 참조).

- [0023] 크레아틴 키나제 시스템은 에너지 완충/에너지 수송 활성, 및 세포내에서 ADP 및 ATP 수준뿐만 아니라 ADP/ATP 비율을 조절하는 데 관여한다. 크레아틴 키나제 시스템의 생성 함량 및 효율은 노화에 따라 감소한다. 크레아틴 키나제 시스템의 조절은 산화적 손상과 연관된 분자의 생성물을 최소화할 수 있는 것으로 나타났다(그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 공개 20050286158 참조). 에너지 증강 효과와 조합된 이 최소화는 노화 및/또는 상해에의 노출 동안 조직 손상을 서행시킬 수 있었다. 따라서, 크레아틴 키나제를 통해 ATP 합성률을 변형시키는 크레아틴 및/또는 크레아틴 유사체는 에너지 생성, 미토콘드리아 기능 및/또는 유리 라디칼 생성에 대한 보호를 지속시킬 수 있었다(상기 참조).
- [0024] 항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만(즉, 다이메틸메톡실 크로마놀) 또는 크로멘 유도체는 본원에 기술되는 조성물 중 임의의 조성물에서 0.01% 내지 1%(예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9% 또는 1%)의 양으로 존재할 수 있다.
- [0025] 다양한 구현예들에서, 하나 이상의 폴리페놀 항산화제는, 플라보노이드; 플라보놀; 플라본; 카테킨; 플라바논; 안토시아니딘; 이소플라보노이드; 및/또는 식물, 채소, 또는 과일 추출물, 예컨대 비제한적으로, 그린 트리 잎, 밀크 티슬(milk thistle), 대두 양조용 포도 및 이의 씨, 아사이베리, 커피베리(coffee berry), 피버퓨(feverfew), 석류, 열대성 양치식물(tropical fern), 강황 및 하마메리스(witch hazel)로부터 선택되는 것들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 하나 이상의 폴리페놀 항산화제는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)일 수 있으며, 0.01% 내지 0.5%(예를 들어, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%)의 양으로 존재할 수 있다.
- [0026] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 항산화제 조성물은 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 또는 오일, 및 1% 내지 30%의 양으로 존재하는 비타민 C, 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 비타민 E, 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG), 항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만 유도체, 0.01% 내지 1%의 양으로 존재하는 다이메틸메톡시 크로마놀; 및/또는 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 크레아틴을 포함한다.
- [0027] 다른 구현예에서, 항산화제 조성물은, 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일, 및 1% 내지 30%의 양으로 존재하는 비타민 C, 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 비타민 E, 및 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG); 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일 및 1% 내지 30%의 양으로 존재하는 비타민 C, 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 비타민 E, 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG), 및 항산화제 특성을 가진 저분자량 크로만 유도체 및 0.01% 내지 1%의 양으로 존재하는 다이메틸메톡시 크로마놀; 또는 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일 및 1% 내지 30%의 양으로 존재하는 비타민 C, 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 비타민 E, 0.01% 내지 0.5%의 양으로 존재하는 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG) 및 0.1% 내지 5%의 양으로 존재하는 크레아틴을 포함한다.
- [0028] 본 발명의 항산화제 조성물은 또한, 국소 투여 및/또는 피하 투여에 적합한 하나 이상의 부가적인 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0029] 일부 구현예에서, 조성물은 또한, 하나 이상의 부가적인 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한, 본원에 기술된 조성물 중 임의의 조성물을 하나 이상의 약제학적으로 및/또는 미용학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 및/또는 미용학적 조성물을 제공한다.
- [0031] 본원에 기술된 조성물 중 임의의 조성물은 또한, 키트에 포함될 수 있다. 이러한 키트는 하나 이상의 용기에 이들 조성물 뿐만 아니라 용법 지침서를 포함한다.
- [0032] 본 발명은 또한, 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물을, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 치료 및/또는 예방하기에 충분한 양으로 환자에게 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법을 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한, 유리 라디칼과 연관된 (예를 들어, 피부의) 증상, 병태, 장애 또는 질환을 치료, 완화, 향상 및/또는 개선하는 방법을 제공하며, 이 방법은 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물을 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 유리 라디칼과 연관있는 증상, 병태, 장애 또는 질환은 태양광 유도성 피부 손상, 피부 노화, 염증 피부 질환 또는 장애, 퇴행 피부 질환 또는 장애, 및/또는 암(예를 들어, 피부암)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 라디칼 손상에 의해 야기될 수도 있는 피부의 질환 및 장애

로는, 피부암, 피부 자극 또는 염증, 피부염, 알레르기, 건선, 여드름, 습진 및 주사비(rosacea)를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 피부의 질환 및 장애는, 가시광선 노출, 자외선 노출, 적외선 노출, X-선 방사선 노출, 흡연, 공기 오염, 영양 부족 또는 불균형, 및 유리 라디칼을 유발하는 소정의 약제에 의한 라디칼 손상으로 야기될 수 있다.

[0034] 본원에 기술되는 방법 중 임의의 방법에서, 증상을 치료, 완화, 향상 및/또는 개선하는 것은 유리 라디칼을 중화시킨다. 이들 방법은, 본 조성물을 개체(예를 들어, 환자)에게 반복적으로 국소 및/또는 피하 투여하는 것을 수반할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물은 환자에게 적어도 30일 이상 동안 하루에 적어도 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0035] 본 발명은 또한, 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물을 유효량으로 환자의 피부에 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법에서, 유효량은 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을, 치료하거나, 예방하거나, 향상시키거나, 치료 및 예방하거나, 치료 및 향상시키거나, 예방 및 치료하거나, 예방 및 향상시키거나, 및/또는 치료, 예방 및 향상시키거나 그렇지 않으면 변형시키기에 충분하다.

[0036] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는, 본 발명이 속하는 당해 기술 분야의 당업자에 의해 보편적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 기술되는 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 시행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 후술된다. 본원에서 언급되는 모든 공개, 특허 출원, 특허 및 다른 참조문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 비롯하여 본 명세서가 좌우할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시에는 예시적인 것일 뿐, 제한하려는 의도가 아니다.

[0037] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기의 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1a 내지 도 1b는 5개의 상이한 시험 생성물들의 항산화제 파워(도 1a) 및 반응 시간(도 1b)을 도시한 것이다. 도시된 결과는, 2개 내지 3개의 배치들의 평균 ($\pm$ 표준 편차)이다. 생성물 A는 본 발명에 따른 조성물의 실시예를 나타내는 반면, 생성물 B, 생성물 C, 생성물 D 및 생성물 E는 본 발명에 따른 조성물의 실시예가 아니다.

도 2는, ESR에 의해 측정 시, 40°C에서 12주 동안 생성물 A(본 발명에 따른 조성물의 실시예를 나타냄)의 항산화제 능력의 안정성을 도시한 것이다.

도 3은, ESR에 의해 측정 시, 피부의 항산화제 능력이 생성물 A(본 발명에 따른 조성물의 실시예를 나타냄) 및 B(본 발명에 따른 조성물의 실시예를 나타내지 않음)의 적용 후 증강됨을 도시한 것이다. 생성물 당 하나의 단일 로트(lot)를 시험하였다. 데이터는 평균과 표준 편차($n = 4$)로서 나타난다.

도 4는, 무치료 피부(좌측), 및 생성물 A로 치료된 피부(우측)에서 태양광 시뮬레이션된 UVB-광으로 조사 후, 24시간째에 전층 인간 피부 모델의 H&E 염색을 40x 배율에서 도시한 것이다. 이들의 표현형(농축 핵(pyknotic nuclei) 및 호산성 세포질(eosinophilic cytoplasm))을 특징으로 하는 일광 화상 세포는 짧은 화살표로 표시되어 있다.

도 5는, 태양광 시뮬레이션된 UVB-광으로 조사 후, 24시간째에 전층 인간 피부 모델에서 p53의 발현을 생성물 A의 치료의 함수로서 도시한 것이다. p53 양성 케라틴세포의%가 도시되어 있다(평균 $\pm$ 표준 편차, $n = 3$).

도 6은, 피부를 생성물 A로 치료하였을 때, 시각적으로(홍반 점수) 및 비색법(a*)으로 평가된 바와 같은, 인간에서 1 MED 내지 3 MED로 조사 후 24시간째에 홍반 반응의 감소를 도시한 것이다(평균과 음성 표준 편차가 도시되어 있음; $n = 11$).

도 7은, 3명의 상이한 개체들에 대해, 1 MED, 1.5 MED, 2 MED, 2.5 MED 및 3 MED에 상응하는 태양광 시뮬레이션된 자외선으로 조사 후, 24시간째에 하부 등에서의, 생성물 A 치료군 및 무치료군(대조군) 연구 부위의 임상적 사진의 예를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명은 하기의 상세한 설명으로부터 보다 양호하게 이해될 것이다.

[0040] 참조가 본 발명의 특정한 특징에 이루어지는 본 명세서에서, 본 명세서에서 본 발명의 개시내용은 이러한 특정한 특징들의 모든 적절한 조합들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 개시되는 구현에는 예시적인 것이며 본 발명을 제한하지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 다르게 명시하지 않는 한, 복수형을 포함한다. 용어 "~을 포함하다" 및 "~을 함유하다" 및 이들의 문법적인 등가물은 본 명세서에서, 구체적으로 명시된 특징들 외에도, 다른 특징들이 선택적으로 존재함을 의미하기 위해 사용된다. 숫자 앞에 기재되는 용어 "적어도"는 본원에서, 해당 숫자로 시작하는 범위의 출발을 지정하기 위해 사용된다.

[0041] 명세서는 본 발명을 특정하게 지시하고 분명하게 주장하는 청구항으로 결론이 나긴 하지만, 본 발명은 하기의 상세한 설명으로부터 보다 양호하게 이해될 것으로 여겨진다. 용어 "~을 가진" 및 "~을 포함하는"은 문맥이 다르게 제시하지 않는 한, 제약을 두지 않는 것으로 간주되어야 한다.

[0042] 본 발명은, 비타민 C(예를 들어, L-아스코르브산), 비타민 E(예를 들어, α-토코페롤) 및 하나 이상의 폴리페놀 항산화제와 조합된 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일을 포함하는, 자극이 없거나 또는 최대로 약하게 자극적이며, 안정한 국소 조성물에 관한 것이다. 실리콘 오일 또는 비-실리콘 오일은, 산소, 질소 및 다른 라디칼(유리 라디칼로도 지칭됨)과 관련된 피부 손상의 예방 또는 치료를 촉진하면서도, 조성물에서 비타민 C의 분해를 예방하기에 충분한 양으로 이들 조성물에 존재한다. 본원에 기술된 조성물 중 임의의 조성물은 또한, 적어도 하나의 부가적인 항산화제, 예를 들어, 크레아틴, 및/또는 항산화제 특성을 가진 적어도 하나의 저분자량(즉, 1몰 당 300 g 미만) 크로만 또는 크로멘 유도체, 예를 들어, 다이메틸메톡시 크로마놀을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이들 조성물은 물을 포함하지 않거나 또는 물을 실질적으로 포함하지 않는다(즉, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과가 물이 없음).

[0043] 본 발명은 또한, 상기 조성물을, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 치료 및/또는 예방하기에 충분한 유효량으로 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법에 관한 것이다.

[0044] 유리 라디칼 및 산화적 스트레스

[0045] 반응성 산소종(ROS) 및 반응성 질소종(RNS) 및 다른 유리 라디칼의 생성과 제거 간의 평형 실패로 인해 산화적 스트레스가 유발된다. 예시적인 ROS 및 RNS는 표 1에 나타나 있다.

표 1

반응성 산소종(ROS)	기호	반응성 질소종(RNS)	기호
하이드록실	OH^-	아산화질소	$\text{NO} \cdot$
초산화물	$\text{O}_2 \cdot^-$	퍼옥시니트레이트	OONO^-
산화질소	$\text{NO} \cdot$	퍼옥시아질산	ONOOH
퍼옥실	RO_2^-	니트록실 음이온	NO^-
지질 퍼옥실	LOO^-	이산화질소	$\text{NO} \cdot_2$
퍼옥시니트레이트	ONOO^-	삼산화이질소	N_2O_3
과산화수소	H_2O_2	아질산	HNO_2
단일항 산소	$^1\text{O}_2$	니트릴 클로라이드	NO_2Cl
차아염소산	HOCl	니트로실 음이온	NO^+

[0047] 피부는 다양한 내인성 영향(예를 들어, 질환 염증, 자가면역 반응, 대사 조절이상, 허혈증 등) 및 외인성 영향(예를 들어, 미생물 유기체, 전자기 방사선, 기계적 스트레스, 열적 스트레스, 화학적 스트레스 등)들에 영구적으로 노출된다. 이들 영향의 결과, 예를 들어, 표 1에 열거된 것들을 비롯하여 하이드록실 라디칼($\cdot\text{OH}$); 지질 알킬 라디칼($\text{L} \cdot$); 지질 알록실 라디칼($\text{LO} \cdot$); 지질-퍼옥실 라디칼($\text{LOO} \cdot$); 초산화물 음이온 라디칼($\text{O}_2^- \cdot$); 단일항 산소($^1\text{O}_2$); 산화질소(NO); 아스코르빌 라디칼; 토코페록실 라디칼; 멜라닌 라디칼; 및 다수의 다른 라디칼을 포함하여 다양한 유리 라디칼들이 생성된다.

- [0048] 유리 라디칼은, 화학적으로 반응성이 되게 하는 홀 원자가 전자를 가진 원자, 분자 또는 이온이다. 라디칼은 보다 안정한 배치를 달성하기 위해, 전자를 수용하거나 방출하려고 하며, 이러한 과정은 세포 내에서 임의의 분자에 손상을 줄 수 있다. 비제한적인 예로, 유리 라디칼의 형성은 태양광, 가시광선, 자외선광, 적외선광, 이온화 방사선(즉, X-선), 흡연 및/또는 공기 오염에의 노출 결과일 수 있다. 유리 라디칼 형성은 또한, 염증 및 대사, 또는 암, 피부 자극 또는 염증, 피부염, 알레르기, 건선, 여드름, 습진 및 주사비와 같은 소정의 질환으로 인한 것일 수 있다.
- [0049] 산화적 스트레스는 또한, 미토콘드리아 내에서 발생할 수 있으며("미토콘드리아의 산화적 스트레스"로 알려져 있음), 여기서, 산화환원 신호전달에 부작용을 줄 수 있거나 및/또는 미토콘드리아의 기능이상 및/또는 세포자살/괴사를 초래할 수 있다.
- [0050] 산화적 스트레스는 질환 및 노화에서 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Krutmann et al., J. Investigative Dermatology Symposium Proceedings 14:44-49 (2009); Berneburg M. et al., J. Invest. Dermatol. 125:213-20 (2005) 참조). 예를 들어, 태양광 자외선(UVR) 유도성 피부 손상은 홍반 및 부종과 같은 급성 반응과 후속해서 박리, 태닝 및 상피 비후화(epidermal thickening)를 포함할 수 있다. 조기 피부 노화(광노화) 및 광암형성(photocarcinogenesis)은 만성적인 UVR 노출 결과이다.
- [0051] 몇몇 단계들은 UVR 노출 동안에, 피부에서 산화적 스트레스의 가장 특징화된 소스를 나타내는 ROS의 형성을 초래한다(Thiele et al., Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology, Inc. Burg ed., Current Problem in Dermatology 29 (Karger: Basel 2001 참조). ROS 형성의 캐스케이드는 주로, 피부에 존재하는 내인성 발색단 또는 외인성 발색단의 UVA 영역에서 UVR-흡수에 의해 개시된다. UVA를 흡수할 수 있는 다수의 피부 구성분 중에서, *trans*-유로카닌산, 멜라닌, 플라빈, 포피딘, 퀴논, 단백질 결합 트립토판 또는 진보된 당화 최종생성물(advanced glycation end product)은 ROS 형성 캐스케이드를 개시하는 관련된 감광제(photosensitizer)인 것으로 여겨진다. 이들의 형성 후, $^1O_2$, $^1O_2^-$, ^1OH , H_2O_2 를 비롯한 ROS종(ROS species)은 지질, 단백질, 탄수화물 및 DNA를 비롯한 피부 바이오분자 어레이와 반응한다. 예를 들어, (폴리)불포화 지질(LH)은 ROS와 반응하여, 지질 퍼옥실(LOO^1) 및 알콕실 라디칼(LO^1)을 형성할 수 있으며, 사슬-전파 자가촉매 반응을 개시할 수 있다. 나아가, ROS는 단백질의 아미노산을 변형시켜, 구조 단백질 또는 효소 단백질의 기능을 변화시킨다. 다수의 ROS 매개의 DNA 손상때문에, 단일항 산소와 DNA와의 반응에 의해 8-하이드록시-데옥시구아노신이 형성된다. DNA는 UVB 영역에서 강하게 흡수하고 UVA 영역에서는 단지 약한 발색단이기 때문에, UVB는 광범위하게는 DNA 손상의 직접적이며 ROS-독립적인 유도자로서 간주된다(Chang et al., Free Radic Res 37:655-63 (2003) 참조). DNA의 UVB 흡수는 피리미딘 다이머와 같은 주요 염기 변형 또는 (6-4) 광부가물(photoadduct) 형성을 초래하며, 이들 변형은 ROS에 의해 유도되는 간접적인 DNA 손상과 더불어 태양광 유전독성(solar genotoxicity)에 관여한다.
- [0052] 피부 노화
- [0053] "피부 노화", "피부 노화의 징후", "국소 적용" 등과 같은 용어들은 모두, 이들이 미용학적 생성물 및 퍼스널 케어(personal care) 생성물의 개발, 시험 및 판매 분야에서뿐만 아니라 피부 노화(예를 들어, 트레티노인을 포함하는 크림)용으로 지시되는 약제에 대해 일반적으로 그리고 광범위하게 사용되는 의미로 사용된다.
- [0054] 피부 노화는 이의 원인에 따라 내인성 노화 및 외인성 노화로 분류된다. 내인성 노화는, 피부 구조 및 피부의 생리학적 기능이 환경 변화에 상관없이 인간이 나이들에 따라 저하되는 과정이다. 외인성 노화는 태양광 및 공기 오염원과 같은 외부 환경에 지속적으로 노출됨으로써 유발된다. 특히, 태양광에 의해 유발되는 피부 노화를 광노화라 한다. 태양의 자외선(UV)은 노화된 피부에서 생리학적 변화 및 형태학적 변화의 주된 원인이다.
- [0055] 태양광에의 지속적인 노출은 피부의 외인성 노화의 주된 원인이다. 태양광의 UV 성분, 특히 UVA 및 UVB는 일반적으로, 광노화라 불리는 이 과정에서 주요한 원인 제제(principal causative agent)인 것으로 여겨진다. "광노화"를 유발하는 데 필요한 UV 노출의 정도는 현재는 알려져 있지 않지만, 인간 피부에서 홍반(보편적으로 일광 화상으로 기술되는 적색화)을 유발하기에 충분한 양은 주어진 자외선광 소스로부터 "최소 홍반 선량(minimal erythema dose; MED)"으로서 정량화된다. 그렇지만, 홍반 및 태닝을 유발하는 태양광 UV에의 반복 노출은 보편적으로 광노화와 연관되어 있다.
- [0056] 내인성적으로-노화된(즉, 생활연령적으로-노화된(chronologically-aged)) 피부의 생리학과 광노화된 피부의 생리학 간에는 차이가 있다. 생활연령적으로-노화된 피부는 전형적으로, 광노화된 피부의 가족같으며, 얼룩덜룩하고 종종 깊은 주름과 비교해, 매끄러우며 흠이 없는 외양을 유지한다. 광노화는 임상적으로, 거침, 주름, 얼룩

덜룩한 착색화, 흙빛(sallowness), 이완(laxity), 모세관확장증(telangiectasia), 흑색증(lentigines), 자반병(purpura) 및 상대적으로 멍이 들기 쉬움, 위축, 탈색된 영역, 결국에는 전암성이며 궁극적으로는 악성 신생물(즉, 세포의 비정상적인 증식인 신조직 형성(neoplasia)의 결과 조직의 비정상적인 덩어리)을 특징으로 한다. 광노화는, 얼굴, 귀, 두피의 벗겨진 영역, 목, 드러난 어깨(decollete), 전완(forearm) 및 손과 같이 태양광에 일반적으로 노출되는 피부에서 보편적으로 발생한다.

[0057]

"피부 노화의 징후"로는, 피부 노화로 인한 모든 외향적인 시각적으로 그리고 촉각적으로 인지가능한 징후(manifestation)뿐만 아니라 임의의 다른 거대효과 또는 미세효과를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이러한 징후는 내인성 인자(예컨대, 생활연령적으로 노화된 피부) 및 외인성 인자(광노화된 피부를 포함하지만 이로 한정되지 않는 환경적 피부 손상으로서 나타남)에 의해 유도 또는 유발될 수 있다. 이들 징후는, 피부 질감적인 불균일성, 예컨대 주름 및 거칠고 깊은 주름, 미세한 선 또는 피부 선, 틈(crevice), 융기(bump), 큰 모공(예를 들어, 침샘선(sweat gland duct), 피지샘(sebaceous gland) 또는 모낭과 같은 부속 조직과 연관됨), 또는 불균일성이나 거침, 피부 탄력성의 상실(기능성 피부 엘라스틴의 상실 및/또는 불활성화), 축 늘어짐(sagging)(눈 영역의 부음(puffiness) 및 처진 목살 포함), 피부 단단함의 상실, 피부 밀착성의 상실, 변형(deformation)으로 인한 피부 반동의 상실, 변색(다크 서클 포함), 얼룩덜룩함(blotching), 흙빛, 과다색소침착된 피부 영역, 예컨대 검버섯 및 주근깨, 각질(keratosis), 비정상적인 분화, 과각화(hyperkeratinization), 탄력섬유증(elastosis), 콜라겐 절단, 및 각질층, 피부, 상피, 피부 혈관계(예를 들어, 모세관확장증 또는 거미혈관(spider vessel)) 및 기저 조직, 특히 피부에 근접한 조직에서의 다른 조직학적 변화의 발달을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 과정들로 인한 것일 수 있다.

[0058]

항산화제

[0059]

ROS-, RNS- 및 다른 라디칼에 의해 유도되는 산화적 스트레스에 대항하기 위해, 피부에는, 유리 라디칼 또는 산화적으로 손상된 바이오분자를 청소(scavenging) 또는 제거함으로써 상이한 수준의 산화 과정에서 개입하는 항산화제 네트워크를 형성하는 다양한 항산화제들이 갖추어져 있다(Thiele et al., Antioxidant defense systems in skin; In Elsner et al., eds., Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics (Dekker: New York, 2000) 145-87 참조). 항산화제는 유리 라디칼을 중화시키고 라디칼 사슬 반응을 중단시킬 수 있는 분자들의 불균일한(heterogeneous) 부류이다(그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 Herrling et al., Int. J. Cosm. Sci 1-6 (2012), which is herein incorporated by reference in its entirety; see also Dreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in Textbook of Cosmetic Dermatology, 2010, 4th edition, pages 115-122 또한 참조). 항산화제는, 유리 라디칼이 조기 피부 노화를 유발하는 것을 방지함으로써 작용을 한다.

[0060]

피부는 효소적 항산화제 및 비효소적 항산화제를 가지고 있으며, 이들은 유리 라디칼 또는 산화적으로 손상된 바이오분자를 청소 및 제거함으로써 작용하는 상호적이며 협력적인 항산화제 방어 네트워크를 형성한다(Dreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in Textbook of Cosmetic Dermatology, 2010, 4th edition, at page 115 참조). 더욱이, 피부는 또한, 산화적으로 손상된 단백질을 역행시킬 수 있는 "항산화제 복구" 기전을 가지고 있다(Dreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in Textbook of Cosmetic Dermatology, at page 116, 2nd col. 참조).

[0061]

초산화물 디스뮤타제(SOD), 카탈라제, 글루타티온 리덕타제 및 퍼옥시다제, 글루타티온-S-트랜스퍼라제 및 티오레독신 리덕타제 및 퍼옥시다제와 같은 항산화제 효소는 비타민 E 호모로그(즉, 토크페롤 및 토크트리엔올) 및 유비퀴놀(즉, 조효소 Q)을 포함하는 저분자량의 친지성 항산화제뿐만 아니라 비타민 C(즉, 아스코르브산 또는 아스코르베이트) 및 글루타티온(즉, GSH)와 같은 친수성 항산화제와 상호작용한다.

[0062]

또한 항산화제 활성을 가진 카로테노이드, 레티노이드 및 요산은 피부에서 추가로 검출되었다. 그러나, 피부 항산화제 네트워크 내에서 이들의 역할을 거의 분명하지 않다.

[0063]

이의 항산화제 활성 외에도, L-아스코르브산은 피부 형성과 관련된 다수의 대사 과정들에서 공동인자로서 작용한다. 예를 들어, L-아스코르브산은 결합 조직을 형성하기 위한 콜라겐 합성 동안에 하이드록실화 반응에 필요하며(Davidson et al, J Biol Chem 272:345-52 (1997) 참조), 상피 장벽 지질의 생합성에 참여한다(Ponec et al., J Invest Dermatol 109:348-55 (1997) 참조).

[0064]

피부에서 주요 비타민 E 호모로그인 α-토크페롤은, 준안정한 토크페록실 라디칼을 형성하는 지질 사슬 전파를 방해함으로써 지질 퍼옥실 및 알콕실 라디칼을 효율적으로 청소하는 것으로 알려져 있다. 그런 다음, 형성된 이

라디칼은 또 다른 지질 라디칼과 반응하여, α -토코페롤을 소모하거나, 폴리불포화된 지질로부터 수소 원자를 없애서 α -토코페롤 및 지질 라디칼을 제공한다. 지질 라디칼 농도가 낮은 경우 주로 발생하는 후자의 경우, 지질 라디칼은 이후 산소와 반응하여 지질 과옥실 라디칼을 형성할 수 있다. 이 반응은 결과적으로, α -토코페롤-매개의 지질 과옥시화 사슬 반응을 유도한다. α -토코페롤 라디칼의 분자가 하나 형성되면, 다수의 지질 하이드로과옥사이드가 형성된다. 그러나, 시험관 내에서 지질 및 세포 시스템에서 나타나는 바와 같이, 아스코르브산 또는 유비퀴놀이 존재하는 경우, 토코페록실 라디칼은 신속하게 제거되며, 이로써 α -토코페롤이 재생된다. 그 결과, α -토코페롤 매개의 지질 과옥시화 사슬 반응이 종결된다.

[0065]

또한, 이의 높은 환원 전위로 인해, 아스코르브산은 또한, 초산화물 음이온 라디칼, 하이드록실 라디칼, 단일항 산소뿐만 아니라 수용성 과옥실 라디칼과 같은 일련의 ROS의 효율적인 스캐빈저(scavenger)이다. 생성되는 아스코르브산 라디칼은 글루타티온과 같은 공동-항산화제에 의해 아스코르브산으로 재순환될 수 있거나, 또는 추가로 각각 데하이드로아스코르브산으로 산화되고 비가역적으로 분해될 수 있다.

[0066]

글루타티온은 또한, 단일항 산소, 초산화물 음이온 라디칼 및 하이드록실 라디칼과 반응하여, 티일(thiyl) 라디칼 $GS^{\cdot}$ 및 후속적으로 글루타티온 다이설파이드 GSSG를 형성한다. 후자는 NAD(P)H-의존적인 효소 글루타티온 리덕타제에 의해 GSH로 재순환될 수 있다. GSH는 추가로, 글루타티온 과옥시다제 중에서 다수의 환원 효소를 위한 공동인자로서 작용한다. 글루타티온 과옥시다제는 지질 과옥사이드를 기질로서 이용하고, 이들을 하이드록시 지방산으로 전환하는 세포내 셀레노 효소이다. 글루타티온 과옥시다제는 또한, H_2O_2 의 물 및 산소로의 전환을 촉매한다. 반응성이 낮은 H_2O_2 는 초산화물 음이온 라디칼의 디스뮤트화(dismutation) 반응을 촉매하는 초산화물 디스뮤타제에 의해 생성된다. 초산화물 디스뮤타제는 피부에 Cu/Zn-SOD 및 Mn-SOD로서 존재한다. GSH는 마찬가지로, 이들 피부 바이오분자에 가해지는 ROS-유도성 손상에 의해 생성되는 산화된 지질, DNA 및 다른 생성물을 비롯한 다양한 친전자체로의 GSH의 공액을 촉매하는 글루타티온-S-트랜스퍼라제에 의해 사용된다. 따라서, 글루타티온-S-트랜스퍼라제는 산화적 스트레스의 생성물을 해독하는 데 중요한 역할을 한다.

[0067]

더욱이, 피부는 또한, 글루타티온 과옥시다제와 유사하게 H_2O_2 를 제거하는 카탈라제를 포함한다. 그러나, 카탈라제는 이의 세포성 분포, 효소 안정성 및 반응 속도에 대해, 글루타티온 과옥시다제와 상이하게 H_2O_2 를 청소하는데 기여한다. 카탈라제의 효소적 활성은 인간 상피에서 글루타티온 과옥시다제의 효소적 활성보다 훨씬 더 높다(Shindo et al, J. Invest Dermatol 102:122-24 (1994) 참조).

[0068]

GSH-과옥시다제 외에도, 피부는 셀레늄 의존적인 효소인 티오레독신 리덕타제를 추가로 함유한다(Schallreuter et al, J. Photochem Photobiol B 64:179-84 (1994) 참조). 전자 수용체인 티오레독신 및 티오레독신 과옥시다제와 더불어 티오레독신 리덕타제는, 효소적 티올 산화환원이 피부의 H_2O_2 턴오버(turnover)에서 GSH 리덕타제/과옥시다제와 커플링하기 때문에 유사하게 참여한다.

[0069]

ROS 및 RNS를 청소하는 피부의 "방해적(interceptive)" 항산화제 네트워크와 더불어, 피부는 또한, 산화적으로 손상된 단백질을 역행시킬 수 있는 "항산화제 복구" 기전을 가지고 있다(Taungjaruwina et al, Am J Dermatopathol 31:427-31 (2009) 참조).

[0070]

일반적으로, 비-효소적 항산화제 농도뿐만 아니라 효소적 항산화제 활성은 피부와 비교해 상피에서 상당히 더 높으며, 이는 짐작컨대, 상피가 산화적 스트레스의 다양한 외인성 소스들에 직접 노출되며 피부에서 산화환원 균형을 최상으로 유지하기 위해 피부보다 더 뛰어난 항산화제 방어 능력을 가지도록 진화해 왔을 것이라는 사실을 반영한다. 몰 기준으로(On a molar basis), L-아스코르브산, GSH 및 요산을 비롯한 친수성 비-효소적 항산화제는 인간의 피부에서 주요한 항산화제인 것으로 보인다. 이들의 피부 및 상피에서의 총 농도는 비타민 E 또는 유비퀴놀/유비퀴논의 경우 확인되는 것보다 대략 10배 내지 100배 더 높다.

[0071]

흥미롭게도, 요산, GSH 및 유비퀴놀과는 달리, 아스코르브산 및 비타민 E 호모로그는 인간에 의해 합성될 수 없으며 식이에 의해 섭취되어야 한다. 결과적으로, 피부의 항산화제 방어는 적어도 부분적으로는 영양 인자들에 의해 영향을 받을 수 있다. 아스코르브산의 생리학적 조절 및 비타민 E의 생리학적 조절에 관한 지식은 최근에 들어서야 나타나고 있다.

[0072]

다수의 연구들은 상이한 동물 모델들을 사용하여 급성 또는 만성 노출 후, 피부 항산화제에 대한 UVR 또는 오존의 효과를 언급하였으며; 반면, 보다 적은 수의 인간 연구들은 효과의 기전 및 결과를 조사하는 것으로 존재한다(Thiele et al., Antioxidant defense systems in skin, In Elsner et al., eds. Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics (Dekker: New York 2000), 145-87) 참조). 특히, 각질층에 함유된 항산화제는 UVR에 취약한 것

으로 언급되었다. 각질층 비타민 E가 UVR에 대해 취약성이 높은 것은 적어도 부분적으로는, 최외각 피부층에서 공동-항산화제의 결여로 인한 것일 수 있다. 부가적으로, 또한 광산화된 α -토코페롤을 재순환할 수 있는 주요 친수성 공동-항산화제인 아스코르브산은 다른 피부 조직에서보다 인간의 각질층에서 더 낮은 수준으로 존재한다. 친수성 항산화제 또한, UVR에 취약한 것으로 나타난 바 있다. α -토코페롤 및 이의 라디칼 형성의 직접적인 제거는 추가로 이들 내인성 항산화제 풀에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 아스코르브산 및 요산은, 인간 피부 모델에서 언급된 바와 같이, α -토코페롤 또는 유비퀴놀-10보다 태양광 시뮬레이션된 UVR에 덜 취약한 것으로 나타난다(Podda et al., *Free Radic Biol Med* 24:55-65 (1998) 참조). 그러나, 무모(hairless) 마우스의 전층 상피에서, 아스코르브산은, 친지성 항산화제 또는 GSH를 제거하는 데 필요한 것보다 낮은 태양광 시뮬레이션된 UV-선량에서 제거되었다(Shindo et al., *J Invest Dermatol* 100:260-65 (1993) 참조). 또 다른 연구에서, 무린 상피 GSH 수준은 UVB 노출 후 수분 이내에 상당히 제거되었으나, 30분 후 정상 수준으로 되돌아갔다(Connor et al., *Photochem Photobiol* 46:239-45 (1987) 참조). 더욱이, 무모 마우스가 태양광 시뮬레이션된 UVR에 노출되면, 피부 및 상피 카탈라제는 초산화물 디스무타제보다 광-불활성화에 더 취약하며, GSH-퍼옥시다제와 GSSG-리덕타제보다 훨씬 더 취약한 것으로 나타났다(Shindo et al., *J. Invest Dermatol* 100:260-65 (1993); Shindo et al., *J Invest Dermatol* 102:470-72 (1994) 참조).

[0073]

공기 오염원 오존이 피부 항산화제에 미치는 효과 또한, 기록된 바 있다(Thiele et al., *Antioxidant defense systems in skin*, In Elsner et al., eds, *Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics* (Dekker: New York, 2000) 145-87; Thiele et al., *Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology*, In Burg, ed. *Current Problem in Dermatology* 29 (Karger: Basel 2001) 참조). 마찬가지로, UVR 노출의 경우 확인된 바와 같이, 각질층은 친지성 항산화제 및 친수성 항산화제의 오존-유도성 제거에 가장 취약한 피부층이며, 무모 마우스를 사용하여 나타내었다. 오존 자체는 너무 반응성이어서 피부에 깊이 침투하지 못하며, 따라서, 최외각 상피에서 피부 장벽 지질 및 단백질과 주로 반응한다. 피부에서 태양광 시뮬레이션된 UVR 또는 반복적인 고 선량의 오존에 노출된 후 무모 마우스에서 검출되는 경상피(trans epidermal) 수분 손실 변화를 비교하면, UVR은 오존보다 생리학적으로 훨씬 더 적절한 산화적 스트레스 소스이다(Thiele et al., *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 16:283-90 (2003) 참조).

[0074]

피부에 도달하는 UVR의 강도를 낮추기 위해 선스크린을 사용하는 것과는 별도로, 국소 적용되는 항산화제를 피부에 보충함으로써 항산화 능력을 강화시키는 것은 ROS-유도성 피부 손상을 제한하는 데 있어서 구축된 접근법이다(Thiele et al., *Antioxidant defense systems in skin*, In Elsner et al., eds, *Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics* (Dekker: New York, 2000) 145-87; Thiele et al., *Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology*, In Burg, ed. *Current Problem in Dermatology* 29 (Karger: Basel 2001); Pinnell, *J Am Acad Dermatol* 48:1-19 (2003) 참조). 경구 항산화제 보충은 피부 광손상을 예방하는 또 다른 유망한 전략이다(Fuchs, *Free Radic Biol Med* 25:848-73 (1998); Boelsma et al., *Am J Clin Nutr* 73:853-64 (2001); Bialy et al., *Dermatol Surg* 28:1143-52 (2002) 참조). 항산화제의 국소 적용은 인간 상피 조직에서 항산화제 수준을 증가시키는 효율적인 수단을 제공한다. 피부 항산화제의 UVR-유도성 제거 및 오존-유도성 제거에 가장 취약한 피부층으로서, 각질층은 특히, 국소적 보충으로 인해 증가된 항산화제 능력으로부터 이득을 취할 수 있다.

[0075]

그러나, 피부 조직에서 항산화제 방어는 산화적 스트레스의 외인성 소스에 노출이 증가되거나 장기화되면 오히려 제압될 수 있으며, 그로 인해 피부 손상이 유발될 수 있다. 조기 피부 노화의 원인으로는 예를 들어, 산화적 스트레스(예를 들어, 외부적 산화적 스트레스 및/또는 내부적 산화적 스트레스)를 포함할 수 있다. 외부적 산화적 스트레스는 유리 라디칼 형성에 기여하는 자외선광, 담배, 오존 및/또는 공기 오염의 결과일 수 있다. 내부적 산화적 스트레스는 유리 라디칼 형성을 초래하는 대사 에너지 과정의 결과이다.

[0076]

피부에서 내인성으로 생성된 유리 라디칼 및 UV-생성된 유리 라디칼은 둘 다 피부에 손상을 줄 수 있으며, 광노화를 유발할 수 있고, 피부암의 발병에 역할을 할 수 있다(Chen et al., *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 28:228-34 (2012) (그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함됨) 참조). 예를 들어, 피부가 태양광 자외선(UVR) 및 공기 오염에 노출되면, 반응성 산소종(ROS), 및 반응성 질소종(RNS)을 비롯한 다른 유리 라디칼이 형성된다(또한, 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 Dreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in *Textbook of Cosmetic Dermatology* 참조). 그런 다음, 이들 ROS 및 RNS는 피부에서 바이오분자와 반응할 수 있다(상기 참조).

[0077]

이에, 하나 이상의 항산화제를 보충 부여하는 것은 종종 피부에서와 피부 상에서 유리 라디칼의 유해 효과와 대항하는 데 필요하다.

[0078]

비타민 E

[0079]

비타민 E(α -토코페롤)의 광보호 효과는 광범위하게 연구되어 왔다. 대부분의 연구들은 동물에서 수행되었으며, 몇몇 연구들은 인간에서 비타민 E를 국소 적용한 경우의 광보호 효과를 조사하는 것으로 존재한다(Thiele et al., *Antioxidant defense systems in skin*, In Elsner et al., eds, *Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics* (Dekker: New York, 2000) 145-87; Thiele et al., *Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology*, In Burg, ed. *Current Problem in Dermatology* 29 (Karger: Basel 2001); Thiele et al., *Mol Aspects Med* 28:646-67 (2007) 참조). 급성 피부 반응, 예컨대 홍반 및 부종, 일광 화상 세포 형성, 지질 과산화, DNA 부가물 형성, 면역억제뿐만 아니라 광광제의 UVA-유도성 결합의 상당한 감소는, 비타민 E가 UVR 노출 전에 적용된 경우 나타났다. 동물 연구에서 나타난 바와 같이, 만성 UVR 노출로 인한 피부 주름 및 피부 종양 발생률 또한, 국소 비타민 E에 의해 저하되는 것으로 보인다. 인간 연구는, 피부 적색화 및 피부 혈류의 측정에 의해 평가되는 바와 같이, 2 mg cm^{-2} 의 선량에 UVR 노출되기 30분 전에 적용 시, 2%의 α -토코페롤을 포함하는 알코올계 로션이 홍반 반응을 상당히 감소시켰음을 입증하였다(Dreher et al., *Br J Dermatol* 139:332-39 (1998) 참조). 로션은 선스크린 특성을 가지고 있지 않았기 때문에, 관찰된 광보호 효과는 α -토코페롤의 항산화제 특성으로 인한 것일 것이다. 그러나, α -토코페롤의 작용의 광보호 기전은, 리포솜에서의 α -토코페롤의 UVB-유도성 광산화에 대한 조사에서 α -토코페롤이 선스크린으로도 작용할 것이라고 나타냈기 때문에, 여전히 논쟁거리이다(Kramer et al., *Chem Res Toxicol* 10:219-24 (1997) 참조).

[0080]

다양한 비타민 E 에스테르, 특히 비타민 E 아세테이트는 또한, UVR-유도성 피부 손상을 감소시키는 데 있어서 유망한 제제인 것으로 나타났다. 이들의 광보호 효과는 비타민 E와 비교해 덜 우세할 것이다. 더욱이, 일부 연구들은, 비타민 E 에스테르에 의해 제공되는 광보호를 검증하는 데 실패하였다. 비타민 E 에스테르는 항산화제 활성을 보이기 위해서는, 피부 흡수 동안에 가수분해될 필요가 있다. 예를 들어, 비타민 E 아세테이트가 이의 활성 항산화 형태인 α -토코페롤로 생물전환하는 것은 느리게 보이며, 단지 얼마간 발생한다. 비타민 E 아세테이트가 각질층에서 가수분해되지 않으며, 이의 α -토코페롤로의 생물전환은 각질층을 지나 핵화된 상피 내로 침투한 후에만 발생한다는 증거가 있다(Baschong et al., *J Cosmet Sci* 52:155-61 (2001) 참조).

[0081]

결과적으로, 국소 적용된 비타민 E 아세테이트의 광보호 효과에 대한 논란의 소지가 있는 관찰들은, 작용 부위에서 산화적 스트레스 동안 활성의 에스테르-절단된 형태의 제한된 생체이용률에 의해 설명될 수 있다. 흥미롭게도, 비타민 E 아세테이트의 이의 활성 형태로의 생물전환은, 무린 상피에서 언급된 바와 같이, 피부가 태양광에 노출 시, 가능하게는 에스테라제 활성의 UVB 의존적인 증가에 의해 증강될 수 있다(Kramer-Stickland et al., *J Invest Dermatol* 111:302-7 (1998) 참조).

[0082]

비타민 C

[0083]

몇몇 연구들이 국소 비타민 C(아스코르브산)의 광보호 효과를 조사하였다. 돼지 피부 모델을 이용하여, 국소 적용된 비타민 C는 적절한 비히클(즉, pH 3.2로 조정된 15% 에탄올 수용액)에서 고농도(즉, 15%)로 제형화되는 경우, UVB-유도성 홍반 및 일광 화상 세포 형성으로부터 보호한다는 것을 언급하였다(Darr et al., *Br J Dermatol* 127:247-53 (1992); Lin et al., *J Am Acad Dermatol* 48:866-74 (2003) 참조). 그러나, 인간 연구에서, 5% 비타민 C를 포함하는 하이드로-알코올계 로션은 2 mg cm^{-2} 의 선량에서 조사되기 30분 전에 1회 적용된 경우 임의의 상당한 광보호 효과를 유도할 수 없었다(Dreher et al., *Br J Dermatol* 139:332-39 (1998) 참조). 돼지와 인간 피부 반응에서의 차이 외에도, 비타민 C 농도, 적용되는 제형의 양, 비히클 조성뿐만 아니라 다른 실험적인 매개변수의 차이가 비타민 C 제형의 광보호 효능에서의 이러한 차이를 설명할 수 있다.

[0084]

비타민 C는 쉽게 산화되므로, 안정한 제형의 개발이 도전과제가 된다. 비타민 C는 에멀전과 같은 적절하며 정교한 비히클에 의해 또는 낮은 pH에서 분해로부터 다소 보호될 수 있다(Gallarate et al., *Int J Pharm* 188:233-41 (1999) 참조). 더욱이, 에스테르화된 유도체, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트 또는 테트라-이소팔미테이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트 또는 소듐 아스코르빌 포스페이트, 및 아미노프로필 아스코르빌 포스페이트는 보다 안정하며, 따라서, 비타민 C에 대한 유망한 대체물인 것으로 보인다(Farris, *Dermatol Surg* 31:814-7 (2005) 참조). 비타민 E 에스테르에 대해 기술된 바와 같이, 이들 화합물 중 일부는 항산화제 특성을 나타내기 위해서는 비타민 C로 가수분해되어야 한다.

[0085]

비타민 C는 선스크린으로서 작용하지 않으며; UVA를 흡수하지도 않는다. 이의 항산화제 특성 외에도, 비타민 C는, 새로 형성되는 콜라겐 분자의 안정화 및 가교에 필수적인 효소인 프롤릴 하이드록실라제 및 라이실 하이드록실라제의 공동인자로서 콜라겐 합성에 참여한다. 인간에서, 5% 비타민 C 크림의 사용은, 6개월간 사용 후 플

라시보와 비교해 피부 완화를 상당히 향상시켰으며 깊은 주름을 감소시켰다(Humbert et al., Exp Dermatol 12:237-44 (2003) 참조).

[0086] 폴리페놀

[0087] 당해 기술분야의 당업자는, 폴리페놀이 통상, 각각이 적어도 하나의 하이드록실기를 함유하는 2개 이상의 방향족 고리로 구성되며, 이들의 항산화제 특성은 수소 또는 전자 공여자로서의 이들의 높은 반응성, 폴리페놀-유래의 라디칼의 홀전자 안정화 능력, 및 Fe(II)와 같은 전이 금속 이온을 킬레이트화하는 능력으로 인한 것임을 인지할 것이다(DDreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in Textbook of Cosmetic Dermatology, at page 118, 2nd col. 참조). 더욱이, 폴리페놀은 또한, 단일항 산소, 초산화물 음이온 라디칼 및 퍼옥실 라디칼을 퀸치(quench)할 수 있는 것으로 생각된다(상기 참조).

[0088] 비제한적인 예로, 본 발명의 항산화제 조성물에 사용되는 하나 이상의 폴리페놀은 플라보노이드; 플라보놀; 플라본; 카테킨; 플라바논; 안토시아니딘; 이소플라보노이드; 및/또는 그린 트리(예를 들어, 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG), 밀크 티슬, 대두, 양조용 포도 및 이의 씨, 아사이베리, 커피베리, 피버퓨, 석류, 열대성 양치식물 및 강황 추출물로부터 선택될 수 있다(상기 참조).

[0089] 최근, 식이성 식물 및 의학적 식물의 추출물은 국소 적용 후 UVR-유도성 광손상으로부터 피부를 보호하는 효과적인 제제로서 상당한 관심을 끌고 있다(Afaq et al., Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 15:297-306 (2002); Berson, J Drugs Dermatol 7(7 Suppl):s7-12 (2008); Baumann et al., J Drugs Dermatol 8(6 Suppl):s5-9 (2009); Ditre et al., Cutis 82 (6 Suppl):2-16 (2008) 참조). 녹차, 밀크 티슬, 대두 양조용 포도 및 이의 씨, 뿐만 아니라 아사이베리, 커피베리, 피버퓨, 석류, 열대성 양치식물 및 강황 추출물이 특히 연구되었다. 이들은 플라보노이드로 알려져 있는 매우 다양한 폴리페놀들을 포함한다.

[0090] 폴리페놀은 통상, 각각이 적어도 하나의 하이드록실기를 함유하는 2개 이상의 방향족 고리로 구성된다. 플라보노이드는 이들의 화학적 구조에 따라, 플라보놀, 플라본, 카테킨, 플라바논, 안토시아니딘 및 이소플라보노이드로 분류된다, 이들은, 산화적 조건하에 세포성 손상을 경감시키기 위한 반응으로서, 식물에 의해 아스코르브산, 비타민 E, GSH 및 다수의 다른 항산화제 효과와 함께 합성된다.

[0091] 폴리페놀의 항산화제 특성은, 수소 또는 전자 공여자로서의 이들의 높은 반응성, 폴리페놀-유래의 라디칼의 홀전자 안정화 능력, 및 Fe(II)와 같은 전이 금속 이온을 킬레이트화하는 능력과, 이로써 하이드록실 라디칼 생성을 방해하는 것으로 인한 것이다. 하이드록실 라디칼 외에도, 폴리페놀은 단일항 산소, 초산화물 음이온 라디칼 및 퍼옥실 라디칼을 퀸치하는 것으로 여겨진다. 더욱이, 폴리페놀 화합물은 또한, 항염증성 및 피부에 유익한 다른 특성들을 가진다.

[0092] 녹차 폴리페놀

[0093] 녹차(카멜리아 시넨시스(Camellia sinensis)) 추출물은 아마도, 피부를 위해 가장 광범위하게 연구된 식물 유래의 항산화제이다(Hsu, J Am Acad Dermatol 52:1049-59 (2005) 참조). 발효되는 홍차와는 달리, 녹차 잎은 에피갈로카테킨-갈레이트(EGCG)를 비롯한 폴리페놀을 고농도로 함유한다. 녹차 폴리페놀은 ROS 및 반응성 질소종을 청소할 뿐만 아니라 금속 이온을 격리시킴으로써 항산화제로서 작용한다. 이들은 유도성 산화질소 신타제, 리폭시게나제 및 사이클록시게나제와 같은 "산화촉진제(pro-oxidant)" 효소의 저해 및 항산화제 효소 GSH-S-트랜스퍼라제 및 SOD의 유도를 통해 항산화제로서 간접적으로 작용한다(Frei et al., J Nutr 133:3275S-84S (2003) 참조).

[0094] 녹차 추출물 및 이들의 주요 폴리페놀 구성분인 EGCG가 국소 적용된 후, UVR-유도성 피부 손상에 미치는 보호 효과는 몇몇 동물 모델들에서 처음으로 관찰되었다(Hsu, J Am Acad Dermatol 52:1049-59 (2005) 참조). 이후, 이들 효과는 인간 연구에서, 녹차 추출물 또는 EGCG의 국소 적용이 홍반 반응, 지질 퍼옥시화뿐만 아니라 DNA-손상을 상당히 감소시킨 것으로 확인되었다(Katiyar et al. Carcinogenesis 22:287-94 (2001); Elmetts et al., J Am Acad Dermatol 44:425-32 (2001) 참조). 보다 최근에는, 중간 정도의 광노화를 가진 40명의 여성에서 플라시보 대조군 연구는, 10% 녹차 크림과 경구 녹차 보조제(300 mg)를 조합하여 8주 동안 매일 2회 사용한 경우, 탄성 조직에서 상당한 향상이 나타난 것으로 언급되었다(Chiu et al., Dermatol Surg 3:855-60 (2005) 참조). 그러나, 항상(그러나, 임상적 등급에서 상당한 차이는 존재하지 않음)에 대한 경향은 녹차 치료군과 플라시보군 사이에서 확인되었으며, 이는 임상적으로 적절한 향상에는 보다 긴 치료 기간일 필요할 수 있음을 가리킨다.

[0095] 또 다른 플라시보-대조군 연구에서, 녹차의 국소 적용은, 2가지 최소 홍반 선량에 노출되기 15분 전에 적용되고

노출 후 즉시 재적용된 경우, 인간의 피부를 태양광 시뮬레이션된 자외선으로부터 보호하였다(Camouse et al., Exp Dermatol 18:522-26 (2009) 참조). 이 연구는 녹차 추출물과 백차 추출물 간에 임의의 차이를 드러내지 않았다. 추가적인 연구는, 총 폴리페놀 함량이 40% 내지 50%인 녹차 추출물을 0.4% 포함하는 로션을 매일 3회 사용하는 것은, 일광 화상 세포 형성(세포자살 케라틴세포)에서 UVB-매개의 증가 및 케라틴세포에서 p53 발현을 감소시키는 데 일조하였으나, 홍반 또는 티미딘 다이머의 형성은 감소시키지 않았음을 보여주었다(Mnich et al., Exp Dermatol 18:69-77 (2009) 참조). 따라서, 이 연구는, 피부케어 제형을 보다 미용학적으로 허용가능하게 하는 녹차 추출물의 농도가 상대적으로 낮은(즉, 총 폴리페놀을 약 0.2%로 제공하는) 피부케어 제형은 광 보호에 효율적임을 명백히 가리킨다.

[0096] 녹차 추출물 및 EGCG는 추가로, 췌장에서 화학적보호 효과를 가지며 따라서 암을 예방하는 것으로 언급되었다. 그러나, 역학조사(epidemiologic) 및 인간 연구는 아직 결론이 나지 않았으며, 이는 인간과 췌장 사이의 상이한 생체이용률을 비롯한 복수의 인자들의 결과일 수 있다(Hsu, J Am Acad Dermatol 52:1049-59 (2005)); Boehm et al., Cochrane Database Syst Re 8(3):C2005004 (2009) 참조).

[0097] 그외 폴리페놀

[0098] 실리비닌(silibinin)을 주요 폴리페놀로서 함유하는 밀크 티슬 추출물인 실리마린(silymarin)을 마우스에 국소 적용하면, UVB-유도성 면역억제를 저해하고, UVB-유도성 일광 화상 세포 형성을 감소시키며, DNA 부가물 형성을 방지할 뿐만 아니라 광암형성을 예방하는 것으로 나타났다(Singh et al., Antioxid Redox Signal4:655-63 (2002); Saller et al., Forsch Komplementmed 14:70-80 (2007) 참조).

[0099] 게니스테인(genistein)은 대두의 주요 플라보노이드 구성분이다. 게니스테인에 대한 보고들 중 대부분은 피토에스트로겐 및 티로신 키나제 저해제로서의 이의 역할에 중점을 둔 한편, 이는 항산화제 특성 또한 가진다. 게니스테인의 국소 투여는 마우스에서 UVR-유도성 과산화수소 형성, 지질 Peroxidation 및 DNA-손상을 실질적으로 저해하였으며, UVB-유도성 홍반으로부터 인간의 피부를 보호한다(Wei et al., J Nutr 133:3811S-3819S (2003) 참조).

[0100] 페놀계 식물 추출물을 평가하는 또 다른 인간 연구에서, 열대성 양치식물 추출물의 국소 적용은 UVR 노출 전에 적용 시, 홍반뿐만 아니라 UVA-유도성의 즉각적인 색소 침착(pigment darkening)을 감소시켰으며, 태닝을 지연시킨 것으로 확인되었다(Gonzalez et al., Photodermatol Photoimmunol Photomed 13:50-60 (1997) 참조).

[0101] 설익은 커피콩인 커피베리는 클로로겐산, 퀘산, 페룰산 및 축합된 프로안토시아니딘을 비롯한 다양한 (폴리)페놀 화합물들을 포함한다. 임상 연구에서, 1% 커피베리 추출물을 포함하는 피부케어 시스템은 비히글과 비교해 피부 노화 징후를 상당히 향상시켰다(Farris et al., Dermatol Ther 20:322-29 (2007) 참조).

[0102] 폴리페놀 엘라그산을 포함하는 석류 과일 추출물은 강한 항산화제 특성 및 항염증 특성을 가지며, 인간의 재구성된 피부 모델에서 UVB-매개의 손상을 제한하였다(Afaq et al., Exp Dermatol 18:553-61 (2009) 참조).

[0103] 감각 포텐셜(sensitization potential)을 갖고 있지 않은, 또 다른 천연 추출물인 피버퓨의 파테놀라이드(parthenolide)-결손된 추출물은 광범위한 ROS에 대해 유리 라디칼 청소 활성을 가진다. 임상 연구에서, 국소 피버퓨 치료는 UV 노출 후 24시간째에 플라시보와 비교해 홍반을 상당히 감소시켰다(Martin et al., Arch Dermatol Res 300:69-80 (2008) 참조).

[0104] 관찰된 식물 추출물 또는 이들의 구성분의 유익한 효과가 부분적으로는 각각의 연구 조건(예를 들어, UVR-소스, 표면적 당 적용되는 추출물의 농도 및 투약량)하에 특히 UVA 범위에서, 이들의 선스크린 특성으로 인한 것인지 명확히 하는 데 일조하기 위해 추가적인 연구가 보장된다.

[0105] 티올 항산화제

[0106] GSH, N-아세틸시스테인, 리포산 및 이들의 유도체와 같은 티올 항산화제는 강력한 라디칼 스캐빈저의 또 다른 중요한 그룹이다(Thiele et al., Antioxidant defense systems in skin, In Elsner et al., eds, Cosmeceuticals - Drugs vs. Cosmetics (Dekker: New York, 2000) 145-87; Thiele et al., Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology, In Burg, ed. Current Problem in Dermatology 29 (Karger: Basel 2001) 참조). UVB와 관련된 단기 생화학적 효과를 평가하기 위한 피부 모델로서 생체 외에서 돼지 피부를 사용하여 GSH, GSH-에틸 에스테르 및 N-아세틸시스테인을 각각 국소 투여하면, UVB-방사선 유도성 상피 지질 Peroxidation, 세포독성 및 세포자살에 대해 효율적으로 보호하였다(Rijnkels et al., Radiat Res 159: 210-17 (2003) 참조). 이들의 광보호 효과는 몇몇 임상 연구에서 보고된 바 있다. 폐색 하에 N-아세틸시스테인으로 국소 치료

하면, 생체 내에서 인간 피부에서 GSH 수준을 증가시켰으며, 이의 산화된 형태(GSSG)를 제거하였다(Kang et al., J Invest Dermatol 120:835-41 (2003) 참조). 따라서, 이의 직접적인 항산화제 특성 외에도, GSH-생합성의 자극은 N-아세틸시스테인의 관찰된 광보호 효과를 설명하는 중요한 기전일 것이다.

[0107]

또한, 알파-리포산의 환원되며 주로 활성인 항산화제 형태인 다이하이드로리포산은 피부 상에 적용 시, 산화적 스트레스에 대해 잠재적으로 보호하는 유망한 티올-항산화제인 것으로 보인다. 다이하이드로리포산은 단일항 산소, 초산화물 음이온 라디칼, 하이드록실 라디칼 및 과옥실 라디칼을 청소하는 것으로 알려져 있다(Thiele et al., Oxidants and Antioxidants in Cutaneous Biology, In Burg, ed. Current Problem in Dermatology 29 (Karger: Basel 2001) 참조). 33명의 여성들로 구성된 플라시보-대조군의 얼굴-분할(split-face) 연구에서, 5% 리포산 크림을 12주 동안 적용한 후 얼굴 피부의 광노화와 관련된 몇몇 임상적 특징들이 향상된 것으로 나타났다(Beitner, Br J Dermatol 149:841-49 (2003) 참조).

[0108]

"그외" 항산화제

[0109]

송과체 호르몬인 멜라토닌 (N-아세틸-5-메톡시트립타민) 또한 항산화제이며, 인간에서 UVR-유도성 홍반을 상당히 감소시키는 것으로 나타나 있다(Dreher et al., Br J Dermatol 139:332-39 (1998) 참조). 멜라토닌의 항산화제 특성과는 별개로, 이의 투약량-의존적 선스크린 특성뿐만 아니라 이의 제안된 면역조정 기능은 관찰된 광보호 효과에 기여했을 것이다.

[0110]

또한, 식용 식물 및 버섯에서 발견되는 히스티딘의 티오우레아 유도체인 L-에르고티오네인(L-ergothioneine)은 시험관 내에서 연구를 통해 판단 시, 또 다른 유망하고 강력한 항산화제인 것으로 보인다(Dong et al., J Cosmet Dermatol 4:167-73 (2007) 참조). 부모 화합물보다 더 효율적으로 피부에 침투하는 것으로 가정되는 조효소 Q의 합성 유사체인 이데베논(idebenone)은 시험관 내에서 보여지는 바와 같이, 또 다른 강력한 항산화제이다(McDaniel et al, J Cosmet Dermatol 4:10-17 (2005) 참조). 1% 이데베논 제형을 이용한 임상 연구에서, 중간 정도의 광손상을 가진 30세 내지 65세의 여성들에서 미세한 선/주름이 감소한 것으로 나타났다(McDaniel et al., J Comet Dermatol 4:167-73 (2005) 참조). 그러나, 이 연구는 비히클 대조군이 아니었다. 더욱이, 돼지에서의 연구는, 이데베논은, 5가지 이하의 최소 홍반 선량으로 태양광 시뮬레이션된 자외선으로 조사되기 전 4일 동안 매일 적용된 경우, 광보호 효과를 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않는 것으로 확인되었다(Tournas et al., J Invest Dermatol 126:1185-87 (2006) 참조).

[0111]

항산화제 조합

[0112]

예시된 바와 같이, 피부 항산화제 시스템에 관해 논의하는 경우, 항산화제는 조합된 경우 상호작용한다. ROS 청소 후, 방사(emanating) 라디칼 또는 산화된 형태의 항산화제는 적절한 공동-항산화제의 존재 하에 신속하게 재생될 수 있다. 이에, 항산화제들의 개별 조합을 적용함으로써, 증강된(즉, 상승작용적인) 광보호 효과가 수득될 수 있다. 예를 들어, 생체 내에서 광손상을 감소시키는 데 있어서, 비타민 C와 E의 상호작용 의존성에 대한 적절한 증거가 존재한다.

[0113]

인간에서 2% 비타민 E와 5% 비타민 C의 조합의 단일 국소 적용은, 동일한 비히클에서 어느 항산화제 단독을 적용한 경우와 비교해 보다 우세한 광보호 효과를 나타내었다(Dreher et al., Br J Dermatol 139:332-39 (1998) 참조). 더욱이, 동일한 연구는, 가장 극적인 향상은 α -토코페롤 및 아스코르브산을 포함하는 멜라토닌의 공동-제형으로 인한 것이라고 언급하였다. 멜라토닌과 비타민 E 및 C 간의 가능한 상승작용적 상호작용은 관찰된, 상당히 증가된 광보호 효과에 기여할 수 있었다.

[0114]

국소 적용된 항산화제들의 다른 별개의 혼합물들 또한, 단일 항산화제보다 광손상을 감소시키는 데 있어서 보다 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 0.5% 페룰산(식물에서 발견되는 페놀계 항산화제)을 1% α -토코페롤 및 15% 아스코르브산의 용액에 첨가하면, 홍반 및 일광 화상 세포 형성 둘 모두에 의해 측정 시, 국소 적용된 경우 돼지 피부의 태양광 시뮬레이션된 조사에 대한 광보호를 4배 내지 8배로 증가시켰다(Lin et al, J Invest Dermatol 125:826-32 (2005) 참조).

[0115]

페룰산과 토코페롤 아세테이트 및 알파-글리코실루틴으로 구성된 또 다른 조합은, 인간에서 UVA로 광자극하기 전 1주일째에 적용 시, 실험적으로 유도된 다형성 광선성 발진(polymorphous light eruption)의 중증도를 제한하는 것으로 나타났다(Hadshiew et al., Dermatology 195:362-68 (1997) 참조). 최근, 상가 효과와 비교해 명백하게 증강된 항산화 효능이 녹차 폴리페놀, α -토코페롤 및 아스코르브산의 혼합물에서 확인되었다(Dai et al., Biochemie 90:1499-505 (2008) 참조). 키네틱 연구 및 기전 연구에서, 항산화제 상승작용은 녹차 폴리페놀에 의한 α -토코페롤의 재생으로 인한 것이었으며, α -토코페롤은 아스코르브산에 의해 재생된다는 것이 확인

되었다.

- [0116] 따라서, 녹차 폴리페놀, 아스코르브산 및 α -토코페롤 간의 항산화제 상승작용은 항산화제 보호에 특히 흥미로운 항산화제들의 조합이 되게 한다.
- [0117] 그러나, 수개월 내지 수년 동안 안정한 상태로 유지되며(실시예 3에 예시된 바와 같음, 하기); 높은 항산화제 파워를 제공함과 동시에 매우 신속한 반응 시간을 제공하며(실시예 3에 예시된 바와 같음, 하기); 수분 이내에 피부 내로 침투하며 피부의 항산화제 파워를 증가시키며(실시예 4에 예시된 바와 같음, 하기); 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 표적으로 하며(즉, 크레아틴의 존재를 통해); 또한 국소 적용에 적합한, 조성물에서 항산화제의 조합을 제형화하는 것이 명확하지 않다. 또한, 태양광 UVR에 노출되지 않는 경우(실시예 4에 예시된 바와 같음, 하기)와 태양광 UVR에의 노출을 조합한 경우(실시예 5에 예시된 바와 같음, 하기), 피부 상에 국소 적용 후에 산화 촉진 효과(피부의 항산화제 능력을 감소시킴)를 초래하지 않는 조성물에서 항산화제의 조합을 제형화하는 것이 명확하지 않다. 더욱이, 당해 기술분야에 공지된 조성물(실시예 3에 예시된 바와 같음, 하기)보다 높은 항산화제 파워 및 보다 신속한 반응 시간을 또한 제공하는 국소 적용에 적합한 안정한 조성물을 제조하는 선행 기술분야의 교시로부터 명확하지 않다. 본 발명의 조성물은 처음으로, 이들 특성 모두를 제공하며, 이러한 조성물에 대한 당해 기술분야에서의 장기적인 요구를 충족시킨다.
- [0118] 중요하게는, 항산화제 또는 항산화제 조합에 대한 파워 및 반응 시간을 올바르게 측정하기 위해, 예를 들어, 전자 스핀 공명(ESR)을 비롯하여 적절한 항산화제 측정 방법을 이용해야 한다. ORAC 및 그외 탈색 항산화제 분석법은 항산화제 파워 및 반응 시간에 대한 적절한 측정을 제공하지 않는다. 비-ESR 방법은 정확한 항산화제 측정, 및 따라서 항산화제 및/또는 항산화제 조합에 대한 적절한 시험관 내 및 생체 외 데이터를 제공하지 않기 때문에, 이러한 데이터는 본 발명의 항산화제 조성물에는 적절치 않다.
- [0119] 항산화제의 국소 적용
- [0120] 항산화제의 국소 투여는 인간 상피 및 피부에서 항산화제 조직 수준을 증가시키는 데 이용될 수 있다. 이러한 항산화제의 비제한적인 예로는, 비타민 E(예를 들어, α -토코페롤), 비타민 C(예를 들어, 아스코르브산), 폴리페놀(예를 들어, 플라보노이드, 플라보놀, 플라본, 카테킨, 플라바논, 안토시아니딘, 및/또는 이소플라보노이드), 티올 항산화제(예를 들어, GSH, N-아세틸시스테인 및 리포산), 멜라토닌, L-에르고티오네인, 이데베논 등을 포함할 수 있다(그러나, 이로 한정되는 것은 아님)(Dreher et al., "Antioxidants", Chapter 13 in Textbook of Cosmetic Dermatology, at pages 118-120 참조).
- [0121] 동물 및 인간 연구는, 항산화제의 국소 적용이 UV-유도성 손상으로부터 피부를 보호하는 데 일조함을 확신 있게 언급해 왔다. 인간에서 보호 효과는 특히, 아스코르브산, 토코페롤, 이들의 에스테르 유도체 중 일부, 뿐만 아니라 녹차 추출물을 비롯한 폴리페놀 항산화제 혼합물의 경우 잘 연구되었다. 중요하게는, 이들의 효능은 조합해서 적용된 경우, 상당히 증가되었다. 사실상, 아스코르브산, 토코페롤 및 페롤산의 조합, 또는 각각 녹차는 상승작용적인 항산화제 조합으로 보인다. 이에, 항산화제의 조합을 포함하는 피부케어 생성물을 정기적으로 적용하면, 일상 생활 동안에 외인성의 산화적 스트레스물질에 대해 피부를 효율적으로 보호한다. 태양광 유도성 피부 손상은 산화적 스트레스의 발생에만 의존하는 것은 아니기 때문에, 항산화제 보충은 완전한 광보호를 제공하는 것으로 추정될 수 없다. 사실상, 대부분의 항산화제들의 광보호 효과는 선스크린과 비교해 중간 정도이다(원용에 의해 본 명세서에 포함된 J Am Acad Dermatol 2011 65(3): 525-530 참조). 따라서, 향상된 항산화제 조성물이 필요하다. 그러나, 오늘까지, 선스크린은 피부의 광손상을 효과적으로 예방하는 있어서 필수불가결한 채로 존재한다.
- [0122] 선스크린은, 이러한 광보호성 생성물의 효능을 증가시키는 항산화제의 조합을 이용한다. 이는 처음에, 비타민 C 및 E와 옥시벤존의 조합이 돼지에서 광독성 손상에 대한 상기 효과보다 명백히 더 컸음을 언급할 수 있었던 Darr와 동료들에 의해 인지되었다(Darr et al., Acta Derm Venereol 76:264-68 (1996) 참조). 이러한 관찰은 이후에 인간에서 다른 것들에 의해 확인되었다(Dreher et al., Br J. Dermatol 139:332-39 (2007); Matsui et al., J Invest Dermatol Symp Proc 14:56-59 (2009) 참조). 따라서, 항산화제 조성물 중 임의의 조성물은 바람직하게는, 광보호 이점이 증가된 생성물을 증가하기 위해, 하나 이상의 선스크린 활성 성분(예를 들어, 옥시벤존, 옥티녹세이트, 아연 옥사이드, 티타늄 다이옥사이드 등)과 조합된다.
- [0123] 항산화제는 대체로 보호 특성을 가지며(즉, 산화적 스트레스로부터의 보호), L-아스코르브산을 제외하고, 이들은 일반적으로 피부 주름 또는 접힘을 역행시키는 데 있어서 어떠한 효과도 가지지 않는다. 사실상, 레티노산, 또는 기본적인 섬유아세포 성장 인자 또는 형질전환 성장 인자 베타와 같은 인간 성장 인자를 비롯하여, 콜라겐

형성을 촉진하는 제제만이 피부 노화의 징후를 역행시킬 수 있다(Rangarajan et al., Topical growth factors for skin rejuvenation, In: Textbook of Skin Aging, Farage et al, eds. (Springer, 2010), pages 1097ff 참조). 그러나, 소수의 항산화제만이, 세포의 기질 대사와 관련된, 이들의 "순수한" ROS 및 RNS 청소 활성을 증가하는 효과를 가진다. 예를 들어, 인공 피부에서 나타난 바와 같이, 녹차 추출물에서 주요 폴리페놀인 EGCG는 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 생성 수준을 감소시켰으며, 레티노산과 유사하게 이들의 조직 저해제(TIMP) 발현 수준을 또한 증가시켰다(Lee et al., J Dermatol Sci 40:195-204 (2005) 참조).

[0124] 표 2는, 본 발명에 따른 항산화제 조성물에 포함될 수 있는 항산화제 및 농도 범위를 나타낸 것이다:

표 2

[0125]	아스코르브산	1% 내지 30%
	토코페롤	0.1% 내지 5%
	다이메틸메톡시 크로마놀	0.01% 내지 1%
	에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG)	0.01% 내지 0.5%
	크레아틴	0.1% 내지 5%

[0126] 하나의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 항산화제 조성물은 이들 항산화제 성분을 (표 2에 제시된 농도 범위에서) 모두 포함한다. 표 2에서 항산화제들의 임의의 다른 조합 또한 사용될 수 있다. 예를 들어: 아스코르브산, 토코페롤 및 EGCG; 아스코르브산, 토코페롤, EGCG, 다이메틸메톡시 크로마놀; 아스코르브산, 토코페롤, EGCG 및 크레아틴 등. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 적합한 항산화제 성분 및/또는 농도 범위에 대한 결정은 당해 기술분야의 일반적인 수준에 존재한다. 마찬가지로, 본 발명의 조성물에서 사용되어야 하는 부가적인 (및/또는 다른) 항산화제에 대한 결정 역시, 당해 기술분야의 일반적인 수준에 존재한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 아스코르브산은 이의 L-형태로 존재한다. 바람직하게는, 아스코르브산은 미분화된 것이다.

[0127] 항산화제 능력의 비교

[0128] 산화적 스트레스의 발생 후, 항산화제 효능을 방법을 다르게 함으로써 측정할 수 있다. 예를 들어, 반응은 탈색 분석법(예를 들어, 산소 라디칼 흡수 능력(ORAC))을 이용하거나, 전자 스핀 공명(ESR)을 이용하거나, 홍반을 측정하거나 및/또는 산화적 스트레스의 생물학적 종점(예를 들어, DNA, 지질, 다당류 및/또는 단백질을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 피부 바이오분자의 산화)을 측정하여 측정될 수 있다. 당해 기술분야의 당업자는, 피부 바이오분자의 산화의 예로는, 8-OHdg(8-하이드록시데옥시구아노신), (말론다이알데하이드를 통한) 지질 Peroxidation, AGE(진행형 글리실화 최종 생성물) 등의 형성을 포함할 수 있음을 인지할 것이다.

[0129] 당해 기술분야의 당업자는, 항산화제 성분의 활성 수준을 측정하는 데 보편적으로 사용되는 다른 항산화제 분석법이 존재함을 인지할 것이다. 이들로는, 예를 들어, 주어진 검체의 총 항산화제 능력을 평가하기 위해 개발된 시험관 내 분석법인 산소 라디칼 흡수 능력(ORAC); 항산화제 Trolox[®]에 대해 항산화제 검체에 의한 유리 라디칼 양이온의 저해를 측정하는 Trolox[®]-등가의 항산화제 능력(TEAC); 및 산화적 안정성을 측정하도록 설계된 방법인 산화적 안정성 지수(OSI)를 포함한다(Chen et al., Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 28:228-34 (2012), at pages 228-231 참조).

[0130] ORAC는 형광 염료의 사용을 통해 유리 라디칼을 간접적으로 측정한다. 이 방법에서, ROS 발생인자(예를 들어, AAPH (2,2'-아조비스(2-아미디노-프로판) 다이하이드로클로라이드))는, 형광 프로브가 동일한 양으로 포함되어 있는 평행 반응에 첨가된다. 반응은 항산화제 또는 완충제 블랭크를 포함한다. 프로브에 가해지는 산화적 손상으로 인한 형광의 소실은 카이네틱적으로 측정된다. AUC는 곡선 하 면적의 적분으로서 계산된다. 결과적인 항산화제 능력은, 검체의 AUC와 완충제 블랭크의 AUC 간의 차이이다. 그러나, ORAC는 항산화제 효능을 측정하는 가장 정확한 방법이 아닐 수 있는데, 왜냐하면 이 방법은 항산화제의 특징을 평가하지 않으며 산화를 억제하는 능력(즉, 항산화)을 본질적으로 보이지 않기 때문이다(Niki, Free Radical Biology and Medicine 49:503-15 (2010) 참조).

[0131] 이와는 대조적으로, ESR은 청소 기술을 필요로 하지 않는 유리 라디칼을 직접 정량화하는 유일한 분석법이다(Chen et al. at pages 231-232 참조). 따라서, ESR은, 유리 라디칼을 직접 측정할 수 있게 하기 때문에, 항산화제 조성물의 항산화 파워를 측정하는 보다 정확한 방법이다.

[0132] 항산화제의 효능은, 항산화제의 능력에 의해 정성화되고 이의 반응 시간에 의해 정성화되는 항산화 파워(AP)에

의해 측정된다.

- [0133] 항산화제 조성물의 AP는 Herrling et al., Int. J. Cosm Sci. 1-6 (2012)에 기술된 측정법을 토대로 하는 ESR 기술을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0134] 당해 기술분야의 당업자는, 유리 라디칼 검출용 프로브인 소정의 니트록사이드를 발생하는 유리 라디칼 화학종과 반응시키면 이들의 ESR 신호가 소실된다는 것을 인지할 것이다(Herrling et al., at page 1, 1st col. 참조). 따라서, 소정의 니트록사이드는 시험관 내에서, 생체 외에서, 그리고 생체 내에서 유리 라디칼 검출용 프로브로서 사용될 수 있으며, 약제학적 및/또는 미용학적 피부 생성물이 피부의 항산화제 상태에 미치는 효과는 Herrling 등에서 기술된 방법에 따라 생체 외에서(및 생체 내에서) 정량화될 수 있다.
- [0135] 놀랍고도 예상치 못하게도, 표 2에 기술된 항산화제 조성물은, 다른 항산화제 및/또는 항산화제 조합에서 이전에는 관찰되지 않았던 매우 높은 AP 값, 및 신속하며 짧은 반응 시간을 가진다.
- [0136] 본 발명의 항산화제 조성물
- [0137] 본 발명의 항산화제 조성물들은 모두 당해 기술분야에 공지된 다른 항산화제 조성물과 비교해 다양한 중요한 특성, 특징 및/또는 이점들을 가진다. 예를 들어, 이들로는 하기를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다:
- [0138] o 외부적/환경적 및 내부적/미토콘드리아의 산화적 스트레스를 제한함.
- [0139] o 피부의 항산화제 네트워크를 보충하고 상승작용적 항산화제 효과를 제공함.
- [0140] o 비타민 C를 높은 농도 내지 최대 농도 범위(30% 이하)로 사용할 수 있게 함.
- [0141] o 피부의 자연적인 티올 항산화제 사이클을 EGCG를 통해 자극함.
- [0142] o 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 크레아틴을 통해 감소시킴.
- [0143] o 조성물에서 비타민 C의 안정성을 증가시키는 데 일조하는 미분화된 비타민 C 입자를 사용할 수 있게 함.
- [0144] o 주로(예를 들어, 50% 초과) 실리콘 오일인 부형제를 사용할 수 있게 함.
- [0145] o 실질적으로 물을 포함하지 않음(예를 들어, 1% 미만).
- [0146] o 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 등) 또는 폴리글리콜(PEG, PPG 등)을 포함하지 않거나(예를 들어, 0.1% 미만) 또는 10% 미만으로 포함함.
- [0147] o 안정한 제형을 제공함. 당해 기술분야의 당업자는, 본 발명에 따른 항산화제 조성물이 당해 기술분야에 공지된 다른 고농도의(예를 들어, 10% 초과) 비타민 C 제형보다 안정함을 인지할 것임.
- [0148] o 다른 고농도의(예를 들어, 10% 초과) 비타민 C 제형과 비교해 정밀한(elegant) 미용학적 속성을 가진 비타민 C 제형. 당해 기술분야의 당업자는, 본 발명의 항산화제 조성물이 적용하기가 용이함을 인지할 것임(예를 들어, 조성물이 반고체 제형으로서 제형화될 수 있기 때문에).
- [0149] o 다른 항산화제 제형보다 높은 항산화제 파워를 가짐.
- [0150] o 다른 항산화제 제형보다 유리 라디칼의 중화를 위해 보다 신속한 반응 시간을 가짐.
- [0151] o 파라벤과 같은 보존제를 포함하지 않도록 제조될 수 있음.
- [0152] o 국소 적용 후 매우 단기간 이내에(예를 들어, 5분 후), 피부의 항산화제 파워를 증가시킴.
- [0153] ReActive 항산화제 세럼(Neocutis Inc., San Francisco, CA)으로서 판매되는 본 발명에 따른 항산화제 조성물의 일례는 15% L-아스코르브산, 1% 알파-토코페롤, 0.1% 에피갈로카테킨 갈레이트(EGCG), 0.05% 다이메틸메톡시 크로마놀 및 0.5% 크레아틴을 포함한다. 본 발명의 모든 조성물들과 마찬가지로, ReActive 조성물은, 피부의 항산화제 네트워크를 보충하는 데 일조하는 항산화제를 포함하며; 상승작용적인 항산화제 효과를 제공하며; 미토콘드리아의 산화적 스트레스를 해결하는 크레아틴을 포함하며; 미분화된 비타민 C(아스코르브산) 입자를 사용하는 안정한 실리콘-기계의 제형이며; 우수한 미용학적 속성을 가지며, 적용이 용이하고, 보존제를 포함하지 않는다. ESR에 의해 측정되는 바와 같이, ReActive 항산화제 세럼(본 발명에 따른 조성물의 일례인 생성물 A에 상응함)의 항산화 파워를 4개의 다른 시판되는 항산화제 생성물(본 발명에 따른 조성물의 예가 아닌 생성물 B, C,

D 및 E에 상응함)와 비교한 것은 도 1a 내지 도 1b에 도시되어 있다.

- [0154] 본 발명에 따라 기술되는 항산화제 조성물 중 임의의 조성물은 국소 적용에 적합한 하나 이상의 부가적인 성분 (예를 들어, 허용가능한 담체 및/또는 부형제)을 비롯하여 하나 이상의 부가적인 성분을 포함할 수 있으며, 이들은 또한 바람직하게는 이들 조성물에 사용될 수 있다. 하나 이상의 부가적인 성분은 또한, 생물학적 활성을 가진 부가적인 성분(즉, 생물학적 활성제)을 포함할 수 있다.
- [0155] 본원에 기술되는 방법 중 임의의 방법에서, 피부 또는 피부 세포(예를 들어, 상피 케라틴세포, 피부 섬유아세포)는 항산화제 조성물과 (즉, 국소적으로, 피하적으로, 또는 당해 기술분야에 공지된 임의의 다른 적합한 방법에 의해) 접촉된다. 부가적으로, 본 방법들은 또한, 점막(즉, 점성의 막) 또는 점막 세포(즉, 상피 세포)를 항산화제 조성물과 (즉, 국소적으로, 피하적으로, 또는 당해 기술분야에 공지된 임의의 다른 적합한 방법에 의해) 접촉시키는 단계를 수반할 수 있다.
- [0156] 조성물은 에어로졸, 에멀전, 액체, 로션, 크림, 페이스트, 연고, 세럼, 폼, 스프레이, 패치, 미세침 장치 또는 임의의 다른 미용학적, 피부학적 및 약제학적으로 허용가능한 제형 또는 장치일 수 있다. 일반적으로, 미용학적, 피부학적 및/또는 약제학적으로 용도에 허용가능한 제형은 인간의 피부 또는 점막에 사용하기에 적합한 임의의 허용가능한 담체, 부형제, 및/또는 성분을 포함할 것이다. 조성물은 또한, 레티노이드, 성장 인자 및/또는 펩타이드를 포함하지만 이들로 한정되는 것은 아닌 하나 이상의 다른 생물학적 활성제를 포함할 수 있다.
- [0157] 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물은 또한, 다른 미용학적 생성물, 피부 케어 생성물, 여성용 생성물, 위생용 생성물, 피부학적 생성물, 약제학적 생성물 및/또는 의료 장치와 함께 사용될 수 있다.
- [0158] 본 발명의 조성물은 인간에서 사용될 수 있다. 다른 예로, 조성물은 또한, 임의의 종류의 동물, 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 소, 말, 고양이, 개, 돼지, 염소 또는 양에서 사용될 수 있다.
- [0159] 임상 효능에 관한 언급
- [0160] (유리 라디칼 소스(들)에의 급성 및/또는 만성 노출로 인한) 유리 라디칼과 관련된 피부 손상의 징후를 예방, 개선 및/또는 치료하는 것은, 미용학적 또는 피부 재생 치료의 전문가에 공지된 다수의 기술들을 사용하여 시각화, 분석, 측정 및 정량화될 수 있는 기능적인 특징들이다. 미세한 선, 주름, 피부 접힘, 피부 거칠기의 감소는, 주변 투영(fringe projection)(FOITS = 패스트 옵티컬 인 비보 토포메트리(Fast Optical In vivo Topometry) 시스템; DermatopTM 또는 PrimosTM 시스템)을 이용하여 접촉하지 않은 상태로 사람에게서 직접 정량화될 수 있거나, 또는 피부의 실리콘 복제물에 의해 정량화된 다음, "드롭 섀도우(drop shadow)" 또는 FOITS 시스템, 또는 Canfield VISIATM 장치라 불리는 기술에 의해 분석된다. 얼굴의 부피 및 모양의 변화는, 주변 투영 FOITS 시스템을 이용하여 접촉 없이도 릴리프 수득 시스템을 사용하여 정량화될 수 있다. 피부 장벽의 변경은 TewameterTM, VapometerTM, DermalabTM 및/또는 AquaflexTM 장치를 사용하여 경상피 수분 손실(TEWL)을 측정함으로써 정량화될 수 있다. 피부의 견고함 및/또는 탄력성 및/또는 톤의 상실 및 피부의 피로는 CutometerTM, ReviscometerTM, AeroflexmeterTM, DynaskinTM, BallistometerTM, TwistometerTM 및/또는 DermalabTM 장치를 사용하여 정량화될 수 있다. 회미한 안색(dull complexion), 피부 톤 균일성의 상실, 색소침착 변화(과소색소침착 및 과다색소침착), 국소적인 적색화, 안색의 투명도 및 밝기의 상실, 색소침착 스팟, 주사비, 다크 서클은 MexameterTM, ChromameterTM, ColormeterTM, Canfield VISIATM, Canfield VISIA-CRTM, SIAscopeTM, GonioluxTM 또는 공초점 레이저 현미경 장치를 사용하여 직접 측정될 수 있거나 및/또는 사진 상의 특정한 색상 분석(극성화된 가고 및 평행 광에서 사진촬영 기술에 의해 가능함)에 의해 측정될 수 있다. 얼굴 모공의 수 및 크기는 상기 기술된 실리콘 복제물 기술 또는 사진 상에서의 특정한 분석(비디오 현미경 또는 거시적 사진촬영 시스템을 사용하여 가능함)에 의해 정량화될 수 있다. 피부, 상피, 피부 또는 진피의 위축 및 얇아짐(예를 들어, 슬리밍 제제를 연구하는 경우)은 TEWL(예를 들어, 상피를 연구하는 경우)을 측정하거나, 또는 초음파 음향 측정 기록 장치 및/또는 공초점 레이저 현미경 장치에 의해 측정가능하다. 피부 섬유의 밀도는 초음파에 의해, 그런 다음 영상 분석에 의해 정량화될 수 있다. 셀룰라이트는 주변 투영(FOITS)을 이용하여 접촉 없이 릴리프 수득 시스템에 의해 직접 정량화되거나, 초음파 음향 측정 기록 장치에 의해 피부-진피 접합부의 깊이를 측정함으로써 간접적으로 정량화된다. 스트레치 마크는 주변 투영(FOITS)을 이용하여 접촉 없이 릴리프 수득 시스템에 의해 직접 정량화되거나 또는 실리콘 복제물 기술에 의해 정량화된다. 피부의 부드러움은 피부촉감도측정기(frictionmeter) 장치를 이용하여 마찰 연구의 기술에 의해 직접 측정될 수 있거나, 또는 실리콘 복제물 기술에 의해 간접적으로 측정될 수 있다. 콜라겐, 세포외 기질 성분 및/또는 결합 조직 섬유의 변화는 조직학, 공초점 레이저 현미경,

UV 분광학, SIAscopie, 및/또는 다광자 분광학에 의해 정량화될 수 있다. 육안으로 볼 수 있는 모든 변화들(미세한 선, 주름, 접힘, 텍스처, 축 늘어짐, 탄력성, 색상, 톤의 상실, 색소침착, 적색화를 포함하지만 이들로 한정되지 않음)은 직접 또는 사진촬영에 의해, 숙련된 사람의 판단에 의해, 시각적 점수 시스템(예를 들어, 4-점 중증도 척도를 이용)을 수반하거나 수반하지 않은 상태로, 정량화될 수 있다.

[0161] 미용학적 생성물 및 약제

[0162] 용어 "미용학적 조성물" 및 "미용학적 생성물"은 본원에서 상호호환적으로 사용되며, 미용학적 목적 또는 위생 목적을 위해 사용될 수 있거나, 또는 하나 이상의 미용학적 및/또는 약제학적 성분, 생성물 및/또는 성분의 전달을 위해 사용될 수 있는 제형에 관한 것이다.

[0163] 용어 "약제학적 조성물" 및 "약제"는 본원에서, 의료적 목적 또는 하나 이상의 미용학적 및/또는 약제학적 성분, 생성물, 및/또는 성분의 전달을 위해 사용될 수 있는 제형을 지칭하는 데 사용된다.

[0164] 본원에 기술되는 제형, 조성물, 약제, 및/또는 생성물 중 임의의 것은 이들 동일한 목적 중 둘 이상을 위해 동시에 사용될 수 있는 것이 가능하다.

[0165] 바람직하게는, 본원에 기술되는 조성물은 "국소 적용"(즉, 피부 표면의 상부, 점막 표면의 상부)에 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 국소 적용으로는, 피부; 눈; 점막; 협측; 질내; 외음부 투여; 피부, 흉터, 켈로이드, 두피, 눈, 입, 코, 외음부, 질, 직장 상으로로의 투여; 및/또는 상처, 궤양 및 과립화 조직 내로의 투여를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0166] 다른 예로, 조성물은 피하 투여에 적합할 수 있다.

[0167] 미용학적 생성물

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, "미용학적 생성물"은 제한 없이, 퍼스널 케어 제품, 피부 제품, 피부 크림, 피부 젤, 피부 연고, 피부 로션, 피부 세럼, 항노화 생성물, 피부 재생 생성물, 피부 컨디셔너, 모이스처라이저, 여성용 제품, 위생용품, 피부 패치, 피부 마스크, 조직 와이프, 립스틱, 마스크라, 루즈, 파운데이션, 블러쉬, 아이라이너, 립라이너, 립글로스, 립밤, 페이스 파우더 또는 바디 파우더, 선스크린, 선블록, 네일 폴리쉬, 무스, 스프레이, 스타일링 젤, 네일 컨디셔너, 목욕 및 샤워 젤, 샴푸, 컨디셔너, 크림 린스, 헤어 스프레이, 헤어 염료 및 염색 제품, 비누, 바디 스크럽, 엑스폴리안트(엑스폴리안트), 아스트린젠트, 제모제 및 영구 면도 용액, 비듬방지 제형, 땀방지 및 발한억제 조성물, 셰이빙 제품, 프리셰이빙 제품 및 애프터셰이빙 제품, 면도, 리브-온(leave-on) 컨디셔너, 데오도란트, 콜드 크림, 데오도란트, 클린저, 린스, 외음부 제품, 질 제품 등; 크림, 로션, 젤, 연고, 마크로-에멀전, 마이크로-에멀전, 나노-에멀전, 세럼, 밤, 콜로이드, 용액, 액체, 현탁액, 분산액, 컴팩트, 고체, 파우더, 펜슬, 스프레이-온 제형, 브러쉬-온 제형, 패치, 이온영동 패치, 마이크로프로젝션 패치, 미세침 패치, 피부 전달 증강 시스템, 붕대, 조직 천, 와이프(wipe), 마스크, 에어로졸, 페이스트, 비누 바, 미용학적 장치 및/또는 당해 기술분야의 당업자에게 쉽게 알려져 있는 임의의 다른 형태를 포함한다.

[0169] 약제

[0170] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제"는 제한 없이, 약제학적 성분의 국소 적용 및 경피 적용을 비롯하여 피부학적 목적을 위한 담체, 약제학적 조제물을 포함한다. 이들은 크림, 로션, 젤, 연고, 마크로-에멀전, 마이크로-에멀전, 나노-에멀전, 세럼, 밤, 콜로이드, 용액, 액체, 현탁액, 분산액, 컴팩트, 고체, 파우더, 펜슬, 스프레이-온 제형, 브러쉬-온 제형, 패치, 이온영동 패치, 마이크로프로젝션 패치, 미세침 패치, 피부 전달 증강 시스템, 붕대, 조직 천, 와이프, 마스크, 에어로졸, 페이스트, 비누 바, 의료적 장치 및/또는 당해 기술분야의 당업자에게 쉽게 알려져 있는 임의의 다른 형태일 수 있다.

[0171] 국소 적용에 대한 적합성

[0172] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "국소 적용용의 허용가능한 성분(들)" 등은, 본 발명에 따른 "국소 적용용의 허용가능한 성분(들)"을 포함하는 조성물(들)이 인간의 피부 및/또는 인간 점막과 접촉하여 사용하기에 적합함을 의미하며; 여기서, 피부 또는 점막은 건강하며, 신생이며, 어리며, 늙으며, 노화될 수 있으며, 정상적인 것과 시각적으로 다르게 보이며, 손상된, 광-손상된, 일광 화상의, 주름진, 병리학적, 질병에 걸린, 손상을 입은, 위축성의, 자극을 받은, 면역저하되며, 미용 제품(들)으로 치료되며, 피부학적 제품(들)으로 치료되며, 약제학적 또는 의료적 장치(들)로 치료되며, 수술적으로 치료되는 등이며, 피부 또는 점막에 알레르기가 없으며, 또한, 미용적, 피부 케어, 여성 또는 유사한 용도를 위해 반복적으로 국소 적용된 후에 피부 또는 점막에 상당

한(소비자에게 허용불가능하며, 약하기보다는 더 강한 것에 상응하는) 자극 등이 없을 수 있다.

- [0173] 인간에서 피부에 대한 자극 및 알레르기(접촉 피부염 및 알레르기로도 칭해짐)는 인간의 등에서 급성(1일) 및 반복적인(4일 내지 21일) 패치 시험에 의해 측정될 수 있으며, 및/또는 조성물이 지시된 대로(예를 들어, 얼굴, 외음부, 질, 점막 표면 및/또는 다른 신체 표면적에의 국소 적용; 또는 상처 치유를 위해) 사용되는 용도 시험 동안에 측정될 수 있다. 의학의 경우, 안전성 연구는 일반적으로 동물 연구를 또한 포함한다.
- [0174] 더욱이, 국소 적용용의 허용가능한 성분(들)은, 본 발명에 따른 "국소 적용용의 허용가능한 성분(들)"을 포함하는 조성물이, 생성물의 권고된 보관 조건에 따라 생성물의 저장 수명 동안에 최종 패키징(예를 들어, 병, 튜브, 펌프, 그릇, 에어리스 용기, 스프레이, 패치 등)에서 상당한 생리화학적 불안정성(예를 들어, 점도, pH, 비중)이 없음을 의미한다. 상당한 생리화학적 불안정성이란, 점도, pH 또는 비중이, 조성물이 제조되고 최종 패키징 내로 충전되었을 때부터 10% 초과로 변환(증가, 감소한) 것을 의미한다.
- [0175] 본 발명의 조성물 중 임의의 조성물은 또한, 양호한 심미학을 제공할 수 있으며, 미용학적으로 양호할 수 있다.
- [0176] 국소 적용 또는 투여용의 허용가능한 성분은 당해 기술분야에 공지된 적합한 부형제 및/또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0177] 부가적인 성분
- [0178] 본원에 기술되는 향산화제 조성물은 바람직하게는 적어도 하나의 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일을 비타민 C, 비타민 E 및 하나 이상의 폴리페놀 향산화제와 조합하여 포함한다. 선택적으로, 이들 조성물은 국소 적용 및/또는 피하 적용에 적합한 적어도 하나의 부가적인 성분과 조합된다. 부가적인 성분(들)은 불활성일 수 있거나(예를 들어, 담체 및/또는 부형제), 또는 생물학적 활성(즉, 생물학적으로 활성제 및/또는 활성의 약제학적 성분)일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 또한, 부가적인 생물학적 활성제를 포함할 수 있다.
- [0179] 용어 "성분", "구성분", "제제" 등은 본원에서 상호호환적으로 사용된다.
- [0180] 본 발명의 조성물은, 조성물의 목적에 어느 정도 이점을 제공할 다양한, 통상적이거나 또는 그렇지 않은 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.
- [0181] 조성물의 증강된 및/또는 부가적인 이점 및 특성(예를 들어, 향여드름, 향미생물, 주름방지, 피부 미백, 적색화 방지, 부가적인 향산화, 피부 보호, 선스크린, 헤어 성장, 항염증, 습윤, 보습, 피부 침투 증강 등)이 바람직한 경우, 그리고 적용가능하다면, 조성물에 대한 용도가 후속적으로 고려되는 경우, 조성물에 포함되어야 하는 부가적인 성분에 대한 선택은, 본원에 기술되는 향산화제 조성물의 성분과 관련된 제약(예를 들어, 안정성, 용해도 등)에 따라 이루어진다.
- [0182] 본 발명의 조성물은 조성물의 목적에 어느 정도 이점을 제공할 다양한, 통상적이거나 또는 그렇지 않은 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.
- [0183] 당연하게도, 부가적인 성분 또는 구성분을 포함하는 데 관한 결정 및 특정 성분 및 구성분에 대한 선택은 조성물 및 생성물 제형의 특정 용도에 따라 다르다.
- [0184] 특정한 예에서, 본 발명의 조성물은 광범위한 부가적인 성분을 포함할 수 있다. 2012년도 국제 미용학적 성분 사전 및 핸드북 14판뿐만 아니라 미용학적 벤치 레퍼런스 - 미용학적 성분의 사전(Cosmetics & Toiletries에 의해 출간됨)은 피부 케어, 퍼스널 케어, 여성 케어 및 피부학적 및 약제학적 산업에서 보편적으로 사용되는 매우 다양한 비제한적인 미용학적 및 약제학적 성분에 관해 기술하고 있으며, 이들은 본 발명의 용도에 이용가능하다. 부가적인 예는 미국 약전(United States Pharmacopeia; USP), 국가 약전(National Formulary; NF)에 의해 제공되는 서적, 및 당해 기술분야에 공지된 미용학적 및 약제학적 성분에 대한 다른 참조문헌에서 확인할 수 있다. 이들 참조문헌은 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 이 정보는 새로운 성분의 첨가에 의해 정기적으로 업데이트된다.
- [0185] 이러한 성분들이 예시적인 기능적 부류로는, 마모제(abrasive agent), 흡수 파우더, 흡수 베이스, 산성제(acidulent), 활성화제, 접착 촉진제, 세포 분화 조정제, 세포 증식 조정제, 피부 또는 상피의 거대분자의 합성 자극제, 피부 또는 상피의 거대분자의 분해 방지제, 마이크로순환에 작용하는 제제, 피부 장벽에 작용하는 제제, 세포의 에너지 대사에 작용하는 제제, 직접성(substantivity)을 증가시키는 제제, 향미생물 격리제, 진통제, 마취제, 제산제, 향여드름제, 향노화제, 주름방지제, 항위축제, 항안드로겐 제제, 항박테리아제, 흠터방지

제, 지루방지제, 균열방지제, 항셀룰라이트제, 스트레치 마크 방지제, 여드름방지제, 소포제, 항진균제, 항히스타민제, 항염증제, 항자극제, 항균제, 항진드기제, 항생제, 항바이러스제, 항산화제, 항당화제, 항신생물제, 항암제, 항피부암 제제, 항습진제, 항건선제, 항오염제, 발한억제제, 항양진제, 항소양증제, 소독제, 정전기방지제, 아스트린젠트, α -아드레날린성 수용체 작용제, 장벽제, 결합제, 생물접착제, 식물제, 식물 추출물, 생물학적 첨가제, 완충제, 벌킹제, 칼슘 격리제, 진정제, 담체 제제, 화학적 첨가제, 세포 파쇄물, 세포 배양 배지, 조건화된 세포 배양 배지, 킬레이트제, 순환 자극제, 세정제, 콜라겐 자극제, 공동-유화제, 착색제, 컨디셔닝제, 조건화된 방출제, 냉각제, 공동-용매, 커플링제, 치유제, 변성제, 데오도란트 제제, 제모제, 박리제(desquamating agent), 디탱글러 제제(detangler agent), 세제, 소독약, 분산제, 염료 안정화제, 피부학적으로 허용가능한 담체, 엘라스틴 자극제, 세포외 기질 자극제, 연화제, 유화제, 에멀전 안정화제, 효소, 효소적 저해제, 효소-유도제, 조효소, 공동인자, 에센셜 오일, 엑스폴리안트, 지용성 제제, 섬유, 필름 형성제, 고정제, 방향제, 발포 증강제, 발포 안정화제, 발포제, 향기, 유리 라디칼 스캐빈저, 살균제, 젤화제, 광택제, 헤어 탈색제, 헤어 성장 촉진제, 헤어 착색제, 헤어 컨디셔닝제, 헤어-세트 폴리머, 호르몬, 호르몬-유사 제제, 습윤제, 소수성제, 굴수성 제제 중간 제제, 히알루론산 자극제, 케라틴용해제, 거품제(lathering agent), 지질 용해제, 윤활제, 메이크업 제제, 수분 장벽 제제, 보습제, 점막-접착제, 근육 이완제, 천연 보습 인자, 중화제, 냄새-가림제, 오일, 오일 흡수제, 연고 베이스, 불투명화제, 오가노실리콘, 산화제, 산소 담체, 펄 제제(pearlant agent), 향수, 향수 용매, 향수 안정화제, 피옥사이드 안정화제, 약제학적 약물, 감광제, 안료, 안료제, 펄감 보조제, 식물 추출물, 식물 유도제, 식물 조직 추출물, 식물 뿌리 추출물, 식물 씨앗 추출물, 식물 오일, 가소제, 광택제, 펩타이드 제제, 단백질 제제, 환원제, 재-지방제, 재생제, 수지, 주사비 저해제, 흉터 방지제, 두피 제제, 스크럽 제제, 사보스타틱 제제(sabostatic agent), 금속 이온 봉쇄제(sequestrant), 성 호르몬, 성 자극제, 실리콘 제제, 실리콘 대체제, 피부 장벽 제제, 피부 장벽 복구 제제, 피부 진정제, 피부 투명화제, 피부 클렌저, 피부 컨디셔닝제, 피부 박피제, 피부 박리제, 피부 치유제, 피부 지질, 피부 라이트닝제, 피부 표백제, 피부 보호제, 피부 정제 제제, 피부 스무딩 제제, 피부 진정제, 피부 수딩제, 피부 센세이트, 피부 치료제, 피부 침투 증강제, 피부 침투 지연제, 점막 침투 증강제, 가용화제, 용매, 현탁제, 태양광 보호 인자 증강제, 수딩제, 확산제, 안정화제, 자극제, 슬리밍제, 무-태양광 태닝제, 선스크린, 선스크린 UVA, 선스크린 UVB, 광대역 선스크린, 슈퍼-지방제, 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 실리콘 계면활성제, 현탁제, 감미제, 태닝 가속화제, 증점제, 틱스토트로프(thixotrope), 밀착제(tightening agent), 토너, 톤िक제(tonic agent), 국소 전달 시스템, 혈관수축제, 외음부 수딩제, 식물유, 휘발성 제제, 점도 안정화제, 비타민, 백신, 방수제, 수용성 제제, 방수제, 왁스, 습윤제, 라이트닝제, 상처 치유제 및/또는 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0186] 바람직하게는, 부가적인 성분은, 과도한 진신적인 독성, 국소적인 비관용성 및 화학적인 불안정성 없이도, 인간의 케라틴 조직(헤어, 손톱, 피부, 입술, 외부적 외음부(치구(mons pubis), 대음순, 소음순)) 및/또는 비-케라틴 조직(질, 질구, 질 내부(외음부 전정, 클리토리스), 입, 항문 등)과 접촉에 사용하기에 적합해야 한다.

[0187] 대부분의 경우, 부가적인 성분은 미용학적, 피부학적으로, 및/또는 약제학적으로 허용가능한 담체를, 단독으로 또는 보다 다른 부가적인(예를 들어, 불활성 및/또는 생물학적으로 활성) 성분과 조합하여 포함할 것이다. 부가적인 성분은 조성물의 균형을 이룬다.

[0188] 상기 열거된 기능적인 부류들 중 일부에 대한 부가적인 성분의 비제한적인 예가 본원에 제공된다. 부가적인 성분의 부가적인 예는, 국제 미용학적 성분 사전 및 핸드북, 미용학적 벤치 레퍼런스 - 미용학적 성분의 사전, 미국 약전(USP), 국가 약전(NF)에 의해 제공되는 서적, 및 당해 기술분야에 공지된(및 보편적으로 사용되는) 미용학적 및 약제학적 성분에 대한 다른 참조문헌에서 확인할 수 있다.

[0189] 본 발명에 따른 용도에 적합하기 위해, 부가적인 성분 및 담체/부형제는 추가적으로, 국소적으로 허용가능한 실리콘 오일 및/또는 비-실리콘 오일, 비타민 C(예를 들어, 미분화된 L-아스코르브산), 비타민 E(예를 들어, 알파-토코페롤), 및/또는 하나 이상의 폴리페놀 항산화제와 화학적으로 용화성이어야 한다. 본원에서, "화학적으로 용화성"이란, 부가적인 성분이 조성물 내의 항산화제의 상당한 화학적 분해(예를 들어, 가수분해, 산화)를 초래하지 않음을 의미한다. 예를 들어, 상당한 화학적 분해는 생성물의 권고된 저장 조건하에, 조성물에서 항산화제의 저장 수명 기간(예를 들어, 유통 기한에 의해 제공됨) 동안에 10% 초과로 분해되는 것을 포함할 것이다.

[0190] 펩타이드

[0191] 본 발명의 조성물은 펩타이드(들)을 포함할 수 있다. 적합한 펩타이드로는, 다이펩타이드, 트리펩타이드, 테트라펩타이드, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 및 그의 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드 및 이들의 유도체를 포함

할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0192] 예를 들어, 본 조성물에 포함되는 경우, 부가적인 펩타이드는 조성물의, 바람직하게는 약 0.000001 중량% 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.000001 중량% 내지 약 1 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.00001 중량% 내지 약 0.1 중량%의 양으로 사용된다. 조성물에 사용되어야 하는 펩타이드의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 펩타이드에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제는 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.
- [0193] 펩타이드는 상업적으로 입수가능한 미용학적 및 약제학적 펩타이드, 펩타이드 혼합물 또는 이들의 유도체의 임의의 공급업체로부터 입수될 수 있으며; 이러한 공급업체로는, Atrium, Unipex, Lucas Meyer Cosmetics, Biotechnologies, Sederma, Croda, Grant Industries, Pentapharm, DSM, Evonik, Lipotec, Symrise, BASF, ISP, Helix BioMedix, Oriflame, Orpegen, Seppic, Solabia, Procyte, EMD Chemicals, Corium Peptides 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않으며; 또는 통상적인 합성에 의해 직접 획득될 수 있다. 상업적으로 입수가능한 미용학적 및 약제학적 펩타이드를 사용하는 경우, 바람직한 조성물은 일반적으로, 부가적인 펩타이드(들)를 펩타이드 공급업체에 의해 권고되는 바와 농도 범위로 포함한다.
- [0194] 펩타이드의 제한된 수의 예는, 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 출원 PCT/US2014/018719에서 확인될 수 있다. 적합한 펩타이드의 부가적인 예는 또한, F. Gorohhui and H.I. Maibach in the Textbook of Aging(2010, Springer)의 챕터, Clinics in Dermatology 2009, 27, 485-495 또는 미용학적 또는 의학적 용도용의 펩타이드에 대한 다수의 다른 과학적 논문, 커뮤니케이션, 특허 출원, 등록 특허(원용에 의해 본 명세서에 포함됨)에서 확인될 수 있다.
- [0195] *비타민 C 유도체, 비타민 E 유도체, 및 그외 비타민*
- [0196] 본 발명의 조성물은, 아스코르빌 글루코사이드, 아스코르빌 팔미테이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 소듐 아스코르빌 포스페이트, 테트라헥사데실 아스코르베이트, 아스코르빌 3-아미노프로필 포스페이트, 및 그외 비타민 C 에스테르를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 하나 이상의 유도체를 포함할 수 있다.
- [0197] 본 발명의 조성물은, 토코페릴 아세테이트, 토코페롤 소르베이트, 및 기타 비타민 E 에스테르를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 하나 이상의 비타민 E 유도체를 포함할 수 있다.
- [0198] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 비타민, 예컨대 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, 및 이의 전구-비타민, 예컨대 판테놀 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 비타민 화합물은 실질적으로 순수한 물질로서 포함될 수 있거나, 천연(예를 들어, 식물) 소스로부터 적합한 물리적 및/또는 화학적 단리에 의해 획득되는 추출물로서 포함될 수 있다.
- [0199] *선스크린 활성성분*
- [0200] 본 발명의 조성물은 선택적으로 선스크린 활성성분을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "선스크린 활성성분"은 선스크린 제제 및 물리적 선블록 둘 다를 포함한다. 적합한 선스크린 활성성분은 유기 또는 무기일 수 있다. 매우 다양한 통상적인 유기 또는 무기 선스크린 활성성분은 본원에서 사용하기에 적합하다. 일례에서, 조성물은 선스크린 활성성분을 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량%, 보다 전형적으로 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%로 포함한다. 정확한 양은 선택되는 선스크린 및 원하는 선 보호 인자(SPF)에 따라 다양할 것이다. 보다 특히 바람직한 유기 UV-선스크린 제제는 하기의 화합물로부터 선택된다: 에틸헥실 살리실레이트, 부틸 메톡시다이벤조일메탄, 에틸헥실 메톡시신나메이트, 옥토크릴렌, 페닐벤즈이미다졸 설펜산, 테레프탈릴리덴 다이 캄포 설펜, 벤조페논-3, 벤조페논-4, 벤조페논-5, 4-메틸벤질리덴 캄포, 벤즈이미다질레이트, 아니스트리아진, 에틸헥실 트리아존, 다이에틸헥실 부타미도 트리아존, 메틸렌 비스-벤조트리아졸릴 테트라메틸부틸페놀, 드로메트리졸 트리실록산, 비스-에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐 트리아진 및 이들의 혼합물.
- [0201] 본 발명에 따른 조성물에서 사용될 수 있는 무기 선스크린 제제는 특히, 코팅된 또는 비코팅된 금속 옥사이드의 나노안료(일차 입자의 평균 크기: 일반적으로 5 nm 내지 100 nm, 바람직하게는 10 nm 내지 50 nm; 또는 이들의 응집물), 예컨대 티타늄 옥사이드(루틸(rutile) 및/또는 아나타제(anatase) 형태로 결정화되거나 또는 비정질임), 아연 옥사이드, 지르코늄 또는 세륨 옥사이드 및 이들의 혼합물의 나노안료이다. 코팅제는 더욱이 알루미늄 및/또는 알루미늄 스테아레이트, 및 실리콘이다.
- [0202] *향주름 활성성분 및 항위축 활성성분*
- [0203] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 향주름 활성성분 또는 항위축 활성성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에

사용하기에 적합한 예시적인 항주름/항위축 활성성분으로는, 아미노산, 아미노산의 N-아세틸 유도체(예를 들어, N-아세틸-시스테인), 하이드록시산(예를 들어, 알파-하이드록시산, 예컨대 락트산 및 글리콜산 또는 베타-하이드록시산, 예컨대 살리실산 및 살리실산 유도체, 예컨대 옥타노일 유도체, 락토비온산), 케토산(예를 들어, 피루브산), 피틴산, 아스코르브산 유도체, 레티노이드(예를 들어, 레티노산, 트레티노인, 이소트레티노인, 아다팔렌, 레티놀, 레티닐알데하이드, 레티닐팔미테이트 및 그외 레티노이드 유도체), 키네티(N6-푸르푸릴아데닌), 제아틴 및 이들의 유도체(예를 들어, 푸르푸릴아미노-테트라하이드로피라닐아데닌), 니아신아미드(니코틴아미드); 성장 인자 및 사이토카인(예를 들어, TGF-베타 1, 2 및 3, EGF, FGF-2, PDGF, IL-1, IL-6, IL-8, IGF-1, IGF-2 등), 세포 파쇄물(예를 들어, 피부의 섬유아세포 파쇄물, 줄기세포 파쇄물, 처리된 피부 세포 단백질(PSP®) 등), 조건화된 세포 배양 배지(예를 들어, 피부의 섬유아세포 유래의 조건화된 세포 배양 배지, 줄기세포(예를 들어, 상피 줄기세포, 지방 줄기세포, 간엽 줄기세포 등) 유래의 조건화된 세포 배양 배지; 상표명 Nouricel-MD®, TNS® 또는 CCM® Complex 하에 시판되는 미용학적 성분; 등); 세포 추출물, 줄기세포 추출물, 줄기세포 유래의 성분; 상피 또는 그외 인간 성인 줄기세포를 자극하는 성분; 피부 컨디셔닝제, 스틸벤, 신나메이트, 시르투인 1을 활성화시키는 성분(예를 들어, 레스베라트롤); 미토콘드리아의 기능을 향상시키는 성분; 다이메틸아미노에탄올, 합성 항노화 펩타이드, 천연 소스 유래의 펩타이드(예를 들어, 대두 펩타이드), 및 슈거 산(자당 acid)의 염(예를 들어, Mn 글루코네이트, Zn 글루코네이트), 리포산; 리소포스파티드산, 비타민 B3 화합물, 및 그외 비타민 B 화합물(예를 들어, 티아민 (비타민 B1), 판토텐산(비타민 B5), 리보플라빈(비타민 B2), 및 이들의 유도체 및 염(예를 들어, HCl 염 또는 칼슘 염)을 포함한다.

[0204] 항주름/항위축 화합물이 본 발명의 조성물에 존재하는 경우, 조성물은 항주름/항위축 화합물을 조성물의 약 0.0001 중량% 내지 약 25 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%로 포함한다. 조성물에 사용되어야 하는 항주름/항위축 화합물의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 항주름/항위축 화합물에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제는 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.

[0205] 습윤제, 보습제 및 컨디셔닝제

[0206] 소정의 상황하에, 본 발명의 조성물은 예를 들어, 습윤제, 보습제 및 피부 컨디셔너로부터 선택되는 컨디셔닝제를 안전하며 효과적인 양으로 포함할 수 있다.

[0207] 습윤제는 피부에서 보습 수준을 유지하는 데 일조하는 성분이다. 습윤제는 다가 알코올, 수용성 알코실화된 비이온성 폴리머 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 본원에 유용한 다가 알코올은 전술한 폴리하이드록시 알코올 및 글리세린, 헥실렌 글리콜, 에톡실화된 글루코스, 1,2-헥산 다이올, 다이프로필렌 글리콜, 트레할로스, 다이글리세린, 말티톨, 말토스, 글루코스, 프룩토스, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 소듐 히알루로네이트, 소듐 아데노신 포스페이트, 소듐 락테이트, 피롤리돈 카르보네이트, 글루코사민, 사이클로덱스트린 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 유용한 수용성 알코실화된 비이온성 폴리머는 분자량이 약 1000 이하인 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜, 예컨대 CTFA 명칭 PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000인 것들 및 이들의 혼합물을 포함한다. 부가적인 습윤제는 아세틸 아르기닌, 조류 추출물, 알로에 바바덴시스 잎 추출물, 2,3-부탄다이올, 키토산 라우로일 글리시네이트, 다이글리세레스-7 말레이트, 다이글리세린, 다이글리콜 구아니딘 숙시네이트, 에리트리톨, 프룩토스, 글루코스, 글리세린, 꿀, 가수분해된 단백질, 하이드록시프로필트리모늄 히알루로네이트, 이노시톨, 락티톨, 말티톨, 말토스, 만니톨, 만노스, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜, 미리스타미도부틸 구아니딘 아세테이트, 폴리글리세릴 소르비톨, 포타슘 피롤리돈 카르복실산(PCA), 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 소듐 피롤리돈 카르복실산(PCA), 소르비톨, 수크로스, 텍스트란 설페이트(즉, 임의의 분자량의), 천연 보습 인자, 및/또는 우레아를 포함한다.

[0208] 피부 컨디셔너로는, 구아니딘, 우레아, 글리콜산, 글리콜레이트 염(예를 들어, 암모늄 및 사차 알킬 암모늄), 살리실산, 락트산, 락테이트 염(예를 들어, 암모늄 및 사차 알킬 암모늄), 다양한 형태의 알로에 베라(예를 들어, 알로에 베라 젤), 폴리하이드록시 알코올, 예컨대 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 에리트리톨, 헥산트리올, 부탄트리올, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 등, 폴리에틸렌 글리콜, 프로폭실화된 글리세롤, 자당(예를 들어, 멜리비오스), 전분, 자당 및 전분 유도체(예를 들어, 알코실화된 글루코스, 프룩토스, 글루코사민), 자당 및 관련 물질의 C1-C30 모노에스테르 및 폴리에스테르, 히알루론산, 락타미드 모노에탄올아민, 아세타미드 모노에탄올아민, 판테놀, 텍스판테놀, 알란토인 및 이들의 혼합물포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 피부 컨디셔너는 또한, 지방산, 지방산 에스테르, 지질, 세라마이드, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 밀납, 석유 및 광유를 포함할 수 있다.

[0209]

연화제

[0210]

소정의 상황하에, 하나 이상의 연화제가 또한, 본원에 기술된 국소 조성물에 포함될 수 있다. 연화제는 일반적으로, 피부가 부드럽고, 매끈하며 유연한 외양을 유지하는 데 일조할 수 있는 성분을 지칭한다. 연화제는 전형적으로, 피부 표면상 또는 각질층에 머무르며, 보습제 또는 윤활제로서 작용하며, 플레이킹을 감소시킨다. 연화제의 일부 예로는, 아세틸 아르기닌, 아세틸화된 라놀린, 조류 추출물, 행인(apricot kernel) 오일 폴리메틸렌 글리콜-6 에스테르, 아보카도 오일 폴리메틸렌 글리콜-11 에스테르, 비스-폴리메틸렌 글리콜-4 다이메티콘, 부톡시에틸 스테아레이트, 글리콜 에스테르, 알킬 락테이트, 카프릴릴 글리콜, 세틸 에스테르, 세틸 라우레이트, 코코넛 오일 폴리메틸렌 글리콜-10 에스테르, 알킬 타르트레이트, 다이에틸 세바케이트, 다이하이드로콜레스테릴 부티레이트, 다이메티코놀, 다이미리스틸 타르트레이트, 다이스테아레스-5 라우로일 글루타메이트, 에틸 아보카데이트, 에틸헥실 미리스테이트, 글리세릴 이소스테아레이트, 글리세릴 올레에이트, 헥실데실 스테아레이트, 헥실 이소스테아레이트, 수소화된 팜(palm) 글리세라이드, 수소화된 대두 글리세라이드, 수소화된 수지(tallow) 글리세라이드, 이소스테아릴 네오펜타노에이트, 이소스테아릴 팔미테이트, 이소트리데실 이소노나노에이트, 라우레스-2 아세테이트, 라우릴 폴리글리세릴-6 세테아릴 글리콜 에테르, 메틸 글루세쓰-20 벤조에이트, 광유, 야자유, 코코넛 오일, 미리레스-3 팔미테이트, 옥틸데카놀, 옥틸도데카놀, 오돈텔라 아우리타 오일, 2-올레아미도-1,3 옥타데칸다이올, 팜 글리세라이드, 폴리메틸렌 글리콜 아보카도 글리세라이드, 폴리메틸렌 글리콜 피마자유, 폴리메틸렌 글리콜-22/도데실 글리콜 코폴리머, 폴리메틸렌 글리콜 쉬어 버터 글리세라이드, 피톨, 라피노스(raffinose), 스테아릴 시트레이트, 해바라기씨 오일 글리세라이드, 석유, 카프릴릴 메티콘, 및/또는 토크페릴 글루코사이드를 포함하지만 이들로 한정되지 않는 실리콘 오일을 포함한다.

[0211]

부가적인 항산화제 및 라디칼 스캐빈저

[0212]

본 발명의 조성물은 하나 이상의 부가적인 항산화제/라디칼 스캐빈저, 예컨대 베타-카로텐, BHT, BHA, 페룰산, 페룰산 에스테르, 6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산(상표명 "TroloxTM" 하에 상업적으로 입수가능함), 갈산 및 이의 알킬 에스테르, 특히 프로필 갈레이트, 바이오플라보노이드, 설피드릴 화합물(예를 들어, 글루타티온), 다이하이드록시 푸마르산 및 이의 염, 실리마린, 초산화물 디스무타제, 리포산, 올리브 추출물, 차 추출물, 레스베라트롤, trans-레스베라트롤, 폴리페놀, 예컨대 소나무 유래의 프로안토시아니딘, 카로테노이드, 커큐민 화합물, 예컨대 테트라하이드로커큐민, 조효소 Q10, 옥타 (L-2-옥소-4-티아졸리딘 카르복실산), 셀레늄, 글루타티온, N-아세틸 시스테인, N-아세틸 시스테인 에스테르, 멜라닌을 포함할 수 있으며; 로즈마리 추출물, 하마메리스(witch hazel) 추출물, 및 포도 껍질/씨 추출물을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 폴리페놀을 함유하는 부가적인 식물 추출물이 사용될 수 있다.

[0213]

항균성 펩타이드 격리제

[0214]

항균성 펩타이드 격리 화합물로는, 설페이트화된 또는 폴리설페이트화된 당당류, 및 이들의 염 및 복합체; 설페이트화된 또는 폴리설페이트화된 이당류, 및 이들의 염 및 복합체; 설페이트화된 또는 폴리설페이트화된 다당류, 및 이들의 염 및 복합체; 텍스트란 설페이트(예를 들어, 소듐 텍스트란 설페이트), 및 이들의 염 및 복합체; 콘드로이틴 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체; 펜토산 폴리설페이트, 및 이들의 염 및 복합체; 수크로스 설페이트(예를 들어, 임의의 수크로스 설페이트, 예컨대 알루미늄 수크로스 설페이트 이외의 수크로스 옥타설페이트), 및 이들의 염 및 복합체; 후코이단, 및 이들의 염 및 복합체; 설페이트화된 갈락탄, 및 이들의 염 및 복합체; 카라게에난(예를 들어, 콘드루스 크리스푸스(*Chondrus Crispus*)), 및 이들의 염 및 복합체; 전분 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체; 셀룰로스 설페이트, 및 이들의 염 및 복합체; 설페이트화된 글리코사미노글리칸, 및 이들의 염 및 복합체; 헤파린; 헤파란 설페이트; 설페이트화된 글루칸; 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 항균성 펩타이드 격리 화합물은 식물 추출물, 조류 추출물, 알로에 베라(바바덴시스) 추출물, 선인장 추출물, 또는 상어 또는 어류 연골 추출물을 포함할 수 있다. 항균성 펩타이드 격리 화합물은 또한, 설페이트화된 또는 폴리설페이트화된 폴리머(예를 들어, 폴리(비닐 설페이트), 폴리(아네톨 설포네이트) 참조)일 수 있다. 본원에 기술되는 방법 및 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 폴리머성 설펜산은 소수성적으로 변형된 폴리머성 설펜산, 예컨대 Aristoflex® HMP 또는 Aristoflex® AVC(Clarient)이다. 다른 예로, 항균성 펩타이드 격리 화합물은 포스페이트 또는 폴리포스페이트(예를 들어, 당당류 포스페이트, 이당류 포스페이트, 다당류 포스페이트, 글리세로포스페이트 염, 또는 전분 포스페이트)이다. 전분 포스페이트의 적합한 예로는, 하이드록시프로필 전분 포스페이트(즉, Structure XL(National Starch, LCC) 참조)를 포함할 수 있지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 항균성 펩타이드 격리 화합물은 또한, 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린 또는 레시틴일 수 있다. 나아가, 항균성 펩타이드 격리 화합물은 카르복실레이트, 폴리하이드록

시산, 히알루론산, 알기네이트, 및/또는 폴리락트산일 수 있다. 가장 바람직하게는, 항균성 펩타이드 격리 화합물은 1몰 당 100 g 내지 10,000 g이다. 1몰 당 5000 g 내지 10,000 g인 소듐 텍스트란 셀레이트는 가장 바람직한 항균성 펩타이드 격리 화합물들 중 하나이다.

[0215] 주사비 저해제 및 α -아드레날린성 수용체 작용제

[0216] 주사비 저해제로는, 메트로니다졸, 설파세타미드, 소듐 설파세타미드, 황, 답손(dapson), 독시사이클린, 미노사이클린, 클린다마이신, 클린다마이신 포스페이트, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 아젤라산, 칼슘 도베실레이트, 말레산, 및 이들의 임의의 용화성 조합); α -아드레날린성 수용체 작용제 (예를 들어, 클로니딘, 암페타민, 독스트로암페타민, 아프라클로니딘, 다이피베프린(dipivefrin), α -메틸도파, 옥시메타졸린, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 메톡사민, 메타라미놀, 메데토미딘(medetomidine), 텍스메데토미딘, 에틸노르에피네프린, 구안파신(guanfacine), 구아나벤즈, 페닐에프린, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 에페드린, 에피네프린, 에피네프린, 레바테레놀, 로렉시딘, 노르에피네프린, 노르페닐에프린, 노르에페드린, 페닐프로판올아민, 페몰린, 프로필헥사드린, 슈도에페드린, 메트암페타민, α -메틸노르에피네프린, 메틸페니테이트, 메펜터민(mephentermine), 미도드린(midodrine), 미바제롤(mivazerol), 목소니딘, 데스글리미도드린, 테트라하이드로졸린, 테트라하이드로졸린 하이드로클로라이드, 시라졸린, 아미드에프린, 브리모니딘(brimonidine), 브리모니딘 타르트레이트, 나파졸린, 이소프로테레놀, 크실라진, 크실로메타졸린, 및/또는 티자니딘(tizanidine)); 코티코스테로이드, 에페드린, 슈도에페드린, 카페인, 및/또는 에스신(escin)을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 혈관수축 특성을 가진 화학적 추출물 및 식물성 추출물; 에페드라, 페드라 시니카(phedra sinica), 하마멜리스 버지니아나(hamamelis virginiana), 하이드라스티스 카나덴시스(hydrastis canadensis), 라이코푸스 버지니쿠스(lycopus virginicus), 아스피도스퍼마 퀘브라코(aspidosperma quebracho), 사이티쿠스 스코파리우스(cytisus scoparius), 라파누스 사티부스 린(raphanus sativus linn)(무잎(radish leave) 추출물), 마로니에 열매(horse chestnut) 추출물 등 뿐만 아니라 이들의 임의의 용화성 조합; 및/또는 비내 및/또는 부비강(sinus) 충혈 완화제를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0217] 피부 라이트닝제 및 피부 탈색제

[0218] 본 발명의 조성물은 피부 라이트닝제를 포함할 수 있다. 적합한 피부 라이트닝제로는, 아스코르브산 및 그의 유도체; 코직산(kojic acid) 및 그의 유도체; 레조르시놀 및 그의 유도체(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 포함하나 이들로 한정되지 않음), 레티노산 및 그의 유도체(예를 들어, 레티놀, 레티닐 팔미테이트), L-루신 및 그의 유도체 (예를 들어, L-루신의 N-아실 유도체, L-루신의 에스테르 등), 글리신 및 그의 유도체, 다이소듐 글리세로포스페이트 및 그의 유도체, 운테세노일 페닐알라닌, 아르부틴 및 이들의 유도체 (예를 들어, 데하이드록시아르부틴), 니아신아미드 및 그의 유도체, 하이드로퀴논; 메퀴놀(mequinol), 글라브리딘(glabridin), 알레오신(aleosin), 커큐민, 게니스테인, 에틸 리놀레에이트, 트라넥사민산(tranexaminic acid), 아젤라산, 레스베라트롤 및 이들의 유도체(예를 들어, 옥시레스베라트롤), N-아세틸 글루코사민, 4-이소프로필 세트콜, 4-에톡시벤즈알데하이드, 2-에톡시벤즈알데하이드, 4-프로폭시벤즈알데하이드, 알파-하이드록시산(예를 들어, 글리콜산, 락트산 등), 살리실산, 폴리페놀; 및/또는 다양한 식물 추출물들, 예컨대 감초, 포도씨, 뽕나무, 대두, 녹차, 및/또는 월굴나무 유래의 추출물; 및/또는 임의의 성분 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0219] 사용되는 경우, 조성물은 피부 라이트닝제를, 바람직하게는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 또한 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%로 포함한다. 조성물에 사용되어야 하는 피부 라이트닝제의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 피부 라이트닝제에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제는 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.

[0220] 피부 보호제

[0221] 본원에 기술된 조성물에 사용하기에 적합한 피부 보호제로는, 예를 들어, 상해를 입거나 노출된 피부 또는 점막 표면을 유해하거나 자극적인 외부 화합물로부터 보호하는 화합물을 포함한다. 대표적인 예로는, 조류 추출물, 알란토인, 카멜리아 시넨시스 잎 추출물, 세레브로사이드, 다이메티콘, 글루쿠로노락톤, 글리세린, 카올린, 라놀린, 맥아 추출물, 광유, 석유, 백색 석유, 포타슘 글루코네이트, 콜로이드 오트밀, 칼라민, 코코아 버터, 전분, 아연 옥사이드, 아연 카르보네이트, 아연 아세테이트 및/또는 탈크 등을 포함한다.

[0222] 박리 활성성분, 케라틴분해제 및 박피제

[0223] 소정의 상황하에, 박리/케라틴분해 활성성분은 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 일례에서, 조성물은 박리/케라틴분해 활성성분을 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 30 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%로 포함한다. 조성물에 사용되어야 하는 박리/케라틴분해 활성성분의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 박리/케라틴분해 활성성분에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제는 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.

[0224] 유용한 케라틴분해 및/또는 박리제의 예로는, 우레아, 살리실산 및 알킬 이들의 유도체, 포화 및 불포화된 모노카르복실산, 포화 및 불포화된 바이카르복실산, 트리카르복실산, 모노카르복실산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 바이카르복실산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 트리카르복실산의 알파 하이드록시산 및 베타 하이드록시산, 폴리카르복실산, 폴리하이드록시 모노카르복실산, 폴리하이드록시 바이카르복실산, 폴리하이드록시 트리카르복실산의 케토산, 알파 케토산, 베타 케토산을 포함한다. 레조르시놀 및 이의 저분자량 유도체는 유용한 케라틴분해 및/또는 박리제의 다른 예이다.

[0225] 바람직한 케라틴분해제는 글리콜산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 락트산, 피루브산, 글루콘산, 글루쿠론산, 말산, 만델산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 아세트산, 페놀, 레조르시놀, 레티노산, 아다팔렌, 트리클로로아세트산, 5-플루오로 우라실, 아젤라산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 케라틴분해제는 또한, 상기 열거된 화합물의 염, 에스테르, 가능한 경우 cis- 또는 trans-형태, 라세미 혼합물 및/또는 상대적인 우회전성 또는 좌회전성 형태이다. 이러한 성분은 단독으로 또는 서로 협력하여 사용될 수 있다.

[0226] 항염증제

[0227] 항염증제는 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 일례에서, 항염증제는 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 수준으로 첨가된다. 조성물에 사용되어야 하는 항염증제의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 항염증제에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제는 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.

[0228] 스테로이드성 항염증제로는, 코티코스테로이드 예컨대 하이드로코티손, 하이드록실트리암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 텍사메타손-포스페이트, 베크로메타손 다이프로피오네이트, 크로메타솔 발레레이트, 데소나이드, 데스옥시메타손, 데스옥시코티코스테론 아세테이트, 텍사메타손, 다이클로리손, 다이플로라손 다이아세테이트, 다이플루코톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토나이드, 플루드로코티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루코틴 부틸에스테르, 플루코톨론, 플루레드니텐(플루프레드닐리텐) 아세테이트, 플루라드레놀론, 할시노나이드, 하이드로코티손 아세테이트, 하이드로코티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토나이드, 코티손, 코트독손, 플루세토나이드, 플루드로코티손, 다이플루오로손 다이아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코티손, 다이플루오로손 다이아세테이트, 플루라드레놀론 아세토나이드, 메드리손(medrysone), 암시나펠(amcinafel), 암시나파이드(amcinafide), 베타메타손 및 이의 에스테르의 나머지(balance), 클로로프레드니손, 클로로프레드니손 아세테이트, 클로코텔론(clocortelone), 클레쉬놀론, 다이클로리손, 다이플루프레드네이트, 플루클로로나이드, 플루니솔라이드, 플루오로메타손, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코티손 발레레이트, 하이드로코티손 사이클로헥실프로피오네이트, 하이드로코타메이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베크로메타손 다이프로피오네이트, 트리암시놀론포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니며, 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 사용하기에 바람직한 스테로이드성 항염증제들 중 하나는 하이드로코티손이다.

[0229] 또한, 비-스테로이드성 항염증제는 본원에서 유용할 수 있다. 이 그룹에 포함되는 다양한 화합물들은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 본 발명의 조성물에 유용할 수 있는 특정한 비-스테로이드성 항염증제로는, 다이클로페낙, 인도메타신, 옥시갑, 예컨대 피록시갑, 살리실레이트, 예컨대 아스피린; 아세트산 유도체 예컨대 펠비낙(felbinac), 페나메이트, 예컨대 에토페나메이트, 플루페남산, 메페남산, 메클로페남산, 톨페남산; 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 피라졸 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이들 비-스테로이드성 항염증제의 혼합물 뿐만 아니라 이들 제제의 피부학적으로 허용가능한 염 및 에스테르가 적용될 수 있다. 비-스테로이드성 항염증제의 화학적 구조, 합성, 부작용 등에 관한 상세한 개시 내용의 경우, 당업자는 Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), 및 Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)을 비롯하여 표준 텍스트를 참조할 수 있다.

- [0230] 마지막으로, 소위 "천연" 항염증제는 본 발명의 방법에 유용하다. 이러한 제제는 적합하게는, 천연 소스(예를 들어, 식물, 균류, 미생물의 부산물)로부터의 적합한 물리적 및/또는 화학적 단리에 의해 추출물로서 수득될 수 있거나, 합성적으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 칸델릴라 왁스, 비사볼롤(예를 들어, 알파 비사볼롤), 알로에 베라, 식물 스테롤(예를 들어, 피토스테롤), 콜라 추출물, 카모마일, 레드 클로버 추출물, 채찍 산호 추출물, 감초 추출물 및 차 추출물이 사용될 수 있다.
- [0231] 본원에서 유용한 항염증제로는, 알란토인, 및 글리시레트산(glycyrrhetic acid), 글리시리산(glycyrrhizic acid) 및 이들의 유도체(예를 들어, 염 및 적합한 에스테르)를 비롯하여 감초의 화합물이 포함된다. 추가적인 항염증제로는, 디오스게놀(diosgenol), 사포닌, 사포게닌, 리그난, 트리테르펜, 사포노사이드 및 게닌을 포함한다.
- [0232] 항염증제의 추가적인 예로는, 항염증 인터루킨(예를 들어, IL-1ra, IL-10); 항염증 지방산(예를 들어, 리놀레산, 리놀렌산) 및 이들의 유도체(예를 들어, 에스테르), 이소프레닐시스테인 유사체(즉, N-아세틸-S-파네실-L-시스테인), 항염증 특성을 가진 방향족 알데하이드(예를 들어, 4-메톡시 벤즈알데하이드, 4-에톡시 벤즈알데하이드, 4-부톡시 벤즈알데하이드, 4-펜톡시 벤즈알데하이드) 뿐만 아니라 이의 임의의 용화성 조합을 포함할 수 있다.
- [0233] *항여드름 활성성분*
- [0234] 소정의 상황하에, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 항여드름 활성성분을 포함할 수 있다. 유용한 항여드름 활성성분의 예로는, 레조르시놀, 황, 에리트로마이신, 살리실산, 벤조일 퍼옥사이드, 레티노산, 트레티노인, 알파-하이드록시산(예를 들어, 글리콜산, 락트산), 데하이드로아세트산 및 아연을 포함한다. 항여드름 화합물이 본 발명의 조성물에 존재하는 경우, 조성물은 항여드름 활성성분을 조성물의 약 0.0001 중량% 내지 약 50 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001 중량% 내지 약 20 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량의 수준으로 포함한다. 조성물에 사용되어야 하는 항여드름 활성성분의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 항균제, 항박테리아제 및 항여드름 활성성분에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제들은 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.
- [0235] *항균 활성성분, 항박테리아 활성성분 및 항진균 활성성분*
- [0236] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 항진균 또는 항균 활성성분을 포함할 수 있다. 항균 활성성분 또는 항진균 활성성분은 안전하면서 효과적인 양으로 본 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 항균 활성성분 또는 항진균 활성성분을 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량의 수준으로 포함한다. 조성물에 사용되어야 하는 항균 활성성분, 항박테리아 활성성분 및 항진균 활성성분의 정확한 함량(%)은 이용되는 특정 항균 활성성분, 항박테리아 활성성분 및 항진균 활성성분에 따라 다를 것이며, 왜냐하면 이러한 제제들은 잠재성 면에서 광범위하게 다양하기 때문이다.
- [0237] 적합한 항균 활성성분으로는, 석탄 내지 타르, 황, 알루미늄 클로라이드, 겐티안 바이올렛(gentian violet), 옥토피록스(octopirox)(피록톤 올라민), 3,4,4'-트리클로로카바닐라이드(트리클로산), 트리클로카반(triclocarban), 시클로피록스 올라민, 운데센산 및 이의 금속 염, 포타슘 퍼망가네이트, 셀레늄 설파이드, 소듐 티오설파이트, 프로필렌 글리콜, 비터 오렌지(bitter orange) 오일, 우레아 조제물, 그리세옴폴빈(griseofulvin), 8-하이드록시퀴놀린 실로퀴놀, 티오벤다졸, 티오카르바메이트, 할로프로진(haloprogin), 폴리엔, 하이드록시피리돈, 모르폴린, 벤질아민, 알릴아민(예컨대 테르비나핀(terbinafine)), 티트리 오일, 클로브 오일, 고수, 팔마로사(palmarosa), 베르베린(berberine), 타임 레드(thyme red), 시나몬 오일, 신남산 알데하이드, 시트로넬린산(citronellic acid), 히노키톨, 이히티올 페일(ichthyol pale), 요오도프로피닐 부틸카르바메이트, 아젤라산, 이소티아잘리논, 예컨대 옥틸 이소티아잘리논 및 아졸, 파라벤(예를 들어, 메틸파라벤, 에틸파라벤 등), 글리콜(예를 들어, 헥실렌글리콜, 에틸헥실글리세린) 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0238] 예를 들어, 항진균 특성을 가진 적합한 제제는 케토코나졸, 나프티핀 하이드로클로라이드, 옥시코나졸 니트레이트, 술포코나졸 니트레이트, 우레아, 테르비나핀 하이드로클로라이드, 셀레늄 설파이드이다. 항진균기 특성을 가진 적합한 제제는 크로타미톤(crotamiton), 이베멕틴(ivermectin) 및 퍼메트린(permethrin)이다.
- [0239] *마취제*

[0240] 본 발명의 조성물은 또한, 국소 마취제를 안전하면서도 효과적인 양으로 포함할 수 있다. 국소 마취 약물의 예로는, 벤조카인, 리도카인, 부피바카인, 클로르포로카인, 다이부카인, 에피도카인, 메피바카인, 테트라카인, 다이클로닌, 헥실카인, 프로카인, 코카인, 케타민, 프라목신, 페놀; 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 벤질알코올, 캄포, 멘톨, 레조르시놀; 및 이들의 적절한 조합을 포함한다.

[0241] *부가적인 식물, 과일 및 채소 추출물*

[0242] 본 발명의 조성물은 또한, 그외 식물, 과일 또는 채소 추출물을 안전한 양으로 포함할 수 있다. 식물 또는 채소 추출물의 예로는, 담쟁이 덩굴(특히 잉글리쉬 아이비(*Hedera Helix*))에서 수득된 추출물, 차이니즈 쏘로왁스(부플레움 키넨시스(*Bupleurum chinensis*)), 보리, 부플레움 팔카툼(*Bupleurum Falcatum*), 아르니카(*arnica*)(아르니카 몬타나 L(*Arnica Montana L*)), 마리골드(*marigold*)(카렌둘라 오피시날리스(*Calendula officinalis*)), 세이지(살비아 오피시날리스 L(*Salvia officinalis L*)), 대두, 인삼(파낙스 진생(*Panax ginseng*)), 긴코 빌로바(*ginko biloba*), 세인트-존스-워트(*St.-John's-Wort*)(하이페리쿰 페르포라툼(*Hypericum Perforatum*)), 부처스 브룸(*butcher's-broom*)(루스쿠스 아쿨레아투스 L(*Ruscus aculeatus L*)), 유럽 조팝나무속 식물(*European meadowsweet*)(필리펜둘라 울마리아 L(*Filipendula ulmaria L*)), 빅-플라워드 자바 티(*big-flowered Jarva tea*)(오토시폰 스타미쿠스 벤츠(*Orthosiphon Stamincus Benth*)), 조류 (푸쿠스 베시쿨로수스(*Fucus Vesiculosus*)), 자작나무(베틀라 알바(*Betula alba*)), 녹차, 백차, 발효 차, 콜라 너트(콜라 니피다(*Cola Nipida*)), 마로니에(*horse-chestnut*), 대나무, 스파데리프(*spadeleaf*)(켄텔라 아시아티카(*Centella asiatica*)), 헤더(*heather*), 푸쿠스(*fucus*), 버드나무, 야생 참마, 마우스-이어, 에스신, 캉주(*cangzhu*), 크리스탈렐лум 인디쿰(*chrysanthellum indicum*), 아르메니아세아 제누스(*Armeniacea genus*)의 식물, 아트락틸로디스 플라티코돈(*Atractylodis Platicodon*), 신노메눔(*Sinnomenum*), 파비티디스(*Pharbitidis*), 플레밍기아(*Flemingia*), 콜레우스(*Coleus*), 예컨대 C. 포쇼힐리, C. 블루메이, C. 에스퀴롤리아 C. 스쿠텔라로이데스, C. 크산탄투스 및 C. 바바투스, 콜레우스 바바투스(*Coleus barbatus*)의 뿌리, 발로트(*Ballote*), 귀오아(*Guioa*), 다발리아(*Davallia*), 테르미날리아(*Terminalia*), 바링토니아(*Barringtonia*), 트레마(*Trema*), 안티로비아(*antirobia*), 세로피아(*cecropia*), 아르가니아(*argania*), 디오스콜라에, 예컨대 디오스콜라 오포시타 또는 멕시칸, 아미 비스나가, 켄텔라 아시아티카(*Centella asiatica*) 및 시게스베키아(*Siegesbecki*) 유래의 포시타(*pposita*) 또는 멕시칸, 아미 비스나가(*Mexican, Ammi visnaga*), 및 시에게스베키아(*Siegesbecki*), 특히 시에게스베키아 오리엔탈리스(*Siegesbeckia orientalis*), 에리카세에 패밀리, 특히 빌베리(*bilberry*) 추출물(백시눔 안구스티폴리움 또는 악토스타필로스 우바 우르시(*Arctostaphylos uva ursi*), 알로에 베라, 식물 스테롤(예를 들어, 피토스테롤), 만지스타(*Manjistha*)(식물, 특히 루비아 속, 특히 루비아 코디폴리아 및 진균(곰팡이포라 속, 특히 곰팡이포라 무쿨의 식물의 추출물), 콜라 추출물, 카모마일, 레드 클로버 추출물, 파이버 메티스티쿰, 바코파 모니에리 추출물, 채찍 해서, 글리시리자 글라브라(*Glycyrrhiza glabra*), 뽕나무, 멜라루카(티트리), 버섯 추출물, 라레아 다이바리카타, 랍도시아 루베센스, 유글레나 그라실리스, 피브라우레아 레시카 히루디네아, 차 팔랄 소검, 해바라기 추출물, 예난티아 클로란타, 스파마코세아 속의 미트라카프(*Mitracarpe*), 부추 바로스마, 로소니아 이네르미스 L, 및 아디안툼 카필루스-베네리스 L(*Adiantum Capillus-Veneris L.*), 루파 실린더리칼, 쉘리도늄 마주스(*Chelidonium majus*), 일본산 만다리(시트러스 레티쿨라타 블랑코 var. *unshiu*(*Citrus reticulata Blanco var. unshiu*), 브로콜리 추출물, 임페라타 실린드리칼, 글라우시움 프라븀, 쿠프레수스 쉘페비렌스, 폴리코나툼 멀티플로룸, 러브일리 햄슬레야, 삼부쿠스 니그라, 파세올루스 루나투스, 센타우리움, 마크로시스티스 파이리페라, 터네라 디퓨자, 아네마헤나 아스포텔로이데스, 포툴라카 필로사, 휴물로스 루폴루스, 커피 아라비카, 블랙 베리, 일렉스 파라구아리엔시 등을 포함한다.

[0243] *부가적인 오일 및 지질*

[0244] 소정의 상황하에(즉, 본 발명에 따른 조성물이 도달가능한 경우에만), 오일 상은 임의의 미용학적 또는 피부학적 오일 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 오일의 예로는, 지방족 탄화수소, 예컨대 액체 파라핀, 스쿠알렌, 스쿠알렌, 바셀린 및 세레신(*ceresin*); 채소 오일, 예컨대 아보카도 오일, 살구 오일, 아몬드 오일, 보리지 오일, 보리지 씨 오일, 카멜리아 오일, 카놀라 오일, 피마자유, 코코넛 오일, 코코아 버터, 옥수수 오일, 면실유, 올리브 오일, 달맞이꽃 오일, 아마 씨 오일, 야자유, 팜 핵(*palm kernel*) 오일, 땅콩 오일, 평지 씨 오일, 잇꽃 오일, 참기름, 감편도 오일, 들장미 열매 오일, 카렌둘라 오일, 카모마일 오일, 유칼립투스 오일, 노간주나무 오일, 잇꽃 오일, 백단유 오일, 티트리 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 밀 배아 오일; 동물 오일, 예컨대 상어 간 오일, 대구 간 오일, 고래 오일, 우지(*beef tallow*) 및 유지; 왁스 예컨대 밀납, 카나바팜 왁스, 경뇌(*spermaceti*) 및 라놀린; 지방산 예컨대 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 베헨산; 오메가-3 지방산 예컨대 알파-리놀렌산, 에이코사펜타엔산, 및 도코사헥사엔산; 오메가-6 지방산 예컨대

대 리놀렌산 및 감마-리놀렌산; 지방족 알코올, 예컨대 라우릴, 스테아릴, 세틸, 및 올레일 알코올; 및 지방족 에스테르, 예컨대 이소프로필, 이소세틸, 또는 옥타데실 미리스테이트, 부틸 스테아레이트, 헥실 라우레이트, 아디프산의 다이이소프로필 에스테르, 또는 다이이소프로필 세바케이트; 및/또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일반적으로, 오일은 정제 및/또는 수소화된다. 지질로는 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 인지질 및 세라마이드를 포함한다.

[0245] *현탁제*

[0246] 본 발명의 조성물은 추가로 현탁제를, 바람직하게는 조성물에서 분산된 형태로 수-불용성 물질을 현탁시키거나 조성물의 점도를 변형시키기에 효과적인 농도로 포함할 수 있다. 이러한 농도는 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 10%, 보다 바람직하게는 약 0.25% 내지 약 5.0%의 범위일 수 있다. 본원에 유용한 현탁제로는 음이온성 폴리머 및 비이온성 폴리머를 포함한다. 본원에서, 비닐 폴리머, 예컨대 CTFA 명칭이 카보머인 가교된 아크릴산 폴리머, 셀룰로스 유도체 및 변형된 셀룰로스 폴리머, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 니트로 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 파우더, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 구아검, 하이드록시프로필 구아검, 아라비아 검, 갈락탄, 카롭 검(carob gum), 펙틴, 아가, 전분(쌀, 옥수수, 감자, 밀), 조류 콜로이드(조류 추출물), 마이크로생물학적 폴리머 예컨대 텍스트란, 숙시노글루칸, 폴레란(pullulan), 전분계 폴리머, 예컨대 카르복시메틸 전분, 메틸하이드록시프로필 전분, 알긴산계 폴리머, 예컨대 소듐 알기네이트, 알긴산 프로필렌 글리콜 에스테르, 아크릴레이트 폴리머, 예컨대 소듐 폴리아크릴레이트, 폴리에틸아크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌아민, 및 무기 수용성 물질, 예컨대 벤토나이트, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 라포나이트(laponite), 핵토나이트, 및 무수 실리카산이 유용하다. 증점제로서 상기에서 언급된 활성성분이 또한, 현탁제로서 사용될 수 있다.

[0247] 다른 선택적인 현탁제로는, 아실 유도체, 장쇄 아민 옥사이드, 장쇄 아실 유도체 및 이들의 혼합물로서 범주화될 수 있는 결정질 현탁제를 포함한다. 이들 바람직한 현탁제로는, 지방산의 에틸렌 글리콜 에스테르, 지방산의 알카놀 아마이드, 장쇄 지방산의 장쇄 에스테르(예를 들어, 스테아릴 스테아레이트, 세틸 팔미테이트 등); 장쇄 알카놀 아마이드의 장쇄 에스테르(예를 들어, 스테아르아미드 다이에탄올아미드 다이스테아레이트, 스테아르아미드 모노에탄올아미드 스테아레이트); 및 글리세릴 에스테르(예를 들어, 글리세릴 다이스테아레이트, 트리하이드록시스테아린, 트리베헤닌)을 포함한다. 다른 적합한 현탁제로는 탄소수 약 16 이상의 지방 알킬 모이어티를 가진 일차 아민, 및 각각이 탄소수 약 12 이상의 지방 알킬 모이어티를 2개 가지는 이차 아민을 포함하며, 일차 아민의 예로는, 팔미타민 또는 스테아르아민을 포함하고, 이차 아민의 예로는 다이팔미토일아민 또는 다이(수소화된 수지(tallow))아민을 포함한다. 보다 다른 적합한 현탁제로는 다이(수소화된 수지)프탈산 아마이드, 및 가교된 말레산 무수물-메틸 비닐 에테르 코폴리머를 포함한다.

[0248] *유화제*

[0249] 소정의 상황하에(즉, 본 발명에 따른 조성물이 도달가능한 경우에만), 유화제는 본 발명에 따른 조성물을 수득하기 위해 첨가될 수 있다. 유화제로는, 당해 기술분야에 공지되어 있으며 하기에서 논의되는 것들과 같은 비이온성, 양이온성, 음이온성, 양쪽성 계면활성제를 포함한다. 본원에서 유용한 친수성 계면활성제(양이온성, 음이온성, 양쪽성)는 단일 계면활성제, 또는 적합한 계면활성제들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 선택되는 정확한 계면활성제(또는 계면활성제들)는 조성물 및 존재하는 그외 성분들이 pH에 따라 다를 것이다.

[0250] 유용한 비이온성 계면활성제로는, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(즉, 지방산의 알킬렌 옥사이드 에스테르), 알킬렌 옥사이드와 2몰 지방산의 축합 생성물(즉, 지방산의 알킬렌 옥사이드 다이에스테르), 알킬렌 옥사이드와 지방 알코올의 축합 생성물(즉, 지방 알코올의 알킬렌 옥사이드 에테르), 알킬렌 옥사이드와 지방산 및 지방 알코올의 축합 생성물[즉, 폴리알킬렌 옥사이드 부위는 지방산의 한 쪽 말단에서 에스테르화되며 지방 알코올의 다른 쪽 말단에서는 에테르화됨(즉, 에테르 연결을 통해 연결됨)]을 포함한다. 이들 알킬렌 옥사이드 유래의 비이온성 계면활성제의 비제한적인 예로는, 세테쓰-6, 세테쓰-10, 세테쓰-12, 세테아레쓰-6, 세테아레쓰-10, 세테아레쓰-12, 스테아레쓰-6, 스테아레쓰-10, 스테아레쓰-12, 스테아레쓰-21, PEG-6 스테아레이트, PEG-10 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-12 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-80 글리세릴 텔로우에이트, PEG-10 글리세릴 스테아레이트, PEG-30 글리세릴 코코에이트, PEG-80 글리세릴 코코에이트, PEG-200 글리세릴 텔로우에이트, PEG-8 다이라우레이트, PEG-10 다이스테아레이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 보다 다른 유용한 비이온성 계면활성제로는, 폴리하이드록시 지방산 아마이드 계면활성제를 포함한다. 상기 구조에 상응하는 특히 바람직한 계면활성제는 코코넛 알킬 N-메틸 글루코사이드 아마이드이다. 비이온성 계

면활성제 중에서 바람직한 것들은 스테아레스-21, 세테아레스-20, 세테아레스-12, 수크로스 코코에이트, 스테아레스-100, PEG-100 스테아레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 사용하기에 적합한 그의 비이온성 계면활성제로는, 자당 에스테르 및 폴리에스테르, 알콕실화된 자당 에스테르 및 폴리에스테르, C1-C30 지방 알코올의 C1-C30 지방산 에스테르, C1-C30 지방 알코올의 C1-C30 지방산 에스테르의 알콕실화된 유도체, C1-C30 지방 알코올의 알콕실화된 에테르, C1-C30 지방산의 폴리글리세릴 에스테르, 폴리올의 C1-C30 에스테르, 알킬 포스페이트, 폴리옥시알킬렌 지방 에테르 포스페이트, 지방산 아마이드, 아실 락티레이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이들 유화제의 비제한적인 예로는, 폴리에틸렌 글리콜 20 소르비탄 모노라우레이트(폴리소르베이트 20), 폴리에틸렌 글리콜 5 콩 스테롤, 스테아레스-20, 세테아레스-20, PPG-2 메틸 글루코스 에테르 다이스테아레이트, 세테스-10, 폴리소르베이트 80, 세틸 포스페이트, 포타슘 세틸 포스페이트, 다이에탄올아민 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 다이스테아레이트, PEG-100 스테아레이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에서 유용한 비이온성 계면활성제의 또 다른 그룹은 소르비탄 또는 소르비톨 지방산 에스테르와 수크로스 지방산 에스테르의 혼합물을 토대로 하는 지방산 에스테르 블렌드이며, 각각의 경우 지방산은 바람직하게는 C8-C24, 보다 바람직하게는 C10-C20이다. 바람직한 지방산 에스테르 유화제는 소르비탄 또는 소르비톨 C16-C20 지방산 에스테르와 수크로스 C10-C16 지방산 에스테르, 특히 소르비탄 스테아레이트 및 수크로스 코코에이트의 블렌드이다. 이는 상표명 Arlatone 2121 하에 ICI로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0251]

또한, 양이온성 계면활성제, 특히 다이알킬 사차 암모늄 화합물이 본원에서 유용하다. 이들 양이온성 유화제의 비제한적인 예로는, 스테아르아미도프로필 PG-다이모늄 클로라이드 포스페이트, 베헨아미도프로필 PG 다이모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 에틸다이모늄 에토설페이트, 스테아르아미도프로필 다이메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 다이메틸 세테아릴 암모늄 토실레이트, 스테아르아미도프로필 다이메틸 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 다이메틸 암모늄 락테이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 베헨아미도프로필 PG 다이모늄 클로라이드가 특히 바람직하다. 사차 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 다이메틸 암모늄 클로라이드, 세틸 다이메틸 암모늄 브로마이드, 라우릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 라우릴 다이메틸 암모늄 브로마이드, 스테아릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 스테아릴 다이메틸 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 다이메틸 암모늄 클로라이드, 스테아릴 다이메틸 세틸 다이탈로우 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이세틸 암모늄 클로라이드, 다이세틸 암모늄 브로마이드, 다이라우릴 암모늄 클로라이드, 다이라우릴 암모늄 브로마이드, 다이스테아릴 암모늄 클로라이드, 다이스테아릴 암모늄 브로마이드, 다이세틸 메틸 암모늄 클로라이드, 다이세틸 메틸 암모늄 브로마이드, 다이라우릴 메틸 암모늄 클로라이드, 다이라우릴 메틸 암모늄 브로마이드, 다이스테아릴 메틸 암모늄 클로라이드, 다이스테아릴 메틸 암모늄 브로마이드 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들을 포함한다. 부가적인 사차 암모늄 염으로는, C12 내지 C30 알킬 탄소 사슬이 수지 지방산 또는 코코넛 지방산으로부터 유래되는 것들을 포함한다. 용어 "수지(tallow)"는, 일반적으로 C16 내지 C18 범위의 알킬 사슬의 혼합물을 가진, 수지 지방산 (통상 수소화된 수지 지방산)으로부터 유래되는 알킬기를 지칭한다. 용어 "코코넛"은 일반적으로 C12 내지 C14 범위의 알킬 사슬의 혼합물을 가진, 코코넛 지방산으로부터 유래되는 알킬기를 지칭한다. 이들 수지 및 코코넛 소스 유래의 사차 암모늄 염의 예로는, 다이탈로우 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이탈로우 다이메틸 암모늄 메틸 설페이트, 다이(수소화된 수지) 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이(수소화된 수지) 다이메틸 암모늄 아세테이트, 다이탈로우 다이프로필 암모늄 포스페이트, 다이탈로우 다이메틸 암모늄 니트레이트, 다이(코코넛알킬)다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이(코코넛알킬)다이메틸 암모늄 브로마이드, 수지 암모늄 클로라이드, 코코넛 암모늄 클로라이드 및 이들의 혼합물을 포함한다. 에스테르 연결을 가진 알킬기를 포함하는 사차 암모늄 화합물의 예는, 다이탈로우일 옥시에틸 다이메틸 암모늄 클로라이드이다. 보다 바람직한 양이온성 계면활성제는 베헨아미도프로필 PG 다이모늄 클로라이드, 다이라우릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이스테아릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이미리스틸 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이팔미틸 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이스테아릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 PG-다이모늄 클로라이드 포스페이트, 스테아르아미도프로필 에틸다이암모늄 에토설페이트, 스테아르아미도프로필 다이메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모늄 클로라이드, 스테아르아미도프로필 다이메틸 세테아릴 암모늄 토실레이트, 스테아르아미도프로필 다이메틸 암모늄 클

로라이드, 스테아르아미도프로필 다이메틸 암모늄 락테이트 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들이다. 보다 더 바람직한 양이온성 계면활성제는 베헨아미도프로필 PG 다이모늄 클로라이드, 다이라우릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이스테아릴 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이미리스틸 다이메틸 암모늄 클로라이드, 다이팔미틸 다이메틸 암모늄 클로라이드 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들이다. 양이온성 계면활성제와 구조화제(structuring agent)의 바람직한 조합은 베헨아미도프로필 PG 다이모늄 클로라이드 및/또는 베헤닐 알코올이며, 비율은 바람직하게는, 특히 이러한 조합이 이온성의 및/또는 매우 극성의 용매를 포함하는 경우, 물리적 안정성 및 화학적 안정성을 유지하거나 증강시키도록 최적화된다.

[0252]

매우 다양한 음이온성 계면활성제들을 또한 본원에서 유용할 수 있다. 음이온성 계면활성제의 비제한적인 예로는, 알코일 이세티오네이트, 및 알킬 및 알킬 에테르 설페이트를 포함한다. 에스테르화된 지방산과 이세티아논 산 및 중화된, 즉, 알코일 이세티오네이트의 반응 생성물은 전형적으로 식 $RCOOCH_2CH_2SO_3M$ 을 가지며, 여기서, R은 탄소수 약 10 내지 약 30의 알킬 또는 알케닐이며, M은 암모늄, 소듐, 포타슘 및 트리에탄올아민과 같은 수용성 양이온이다. 예를 들어, 지방산은 코코넛 또는 팜 핵 오일로부터 유래된다. 이들 이세티오네이트의 비제한적인 예로는, 암모늄 코코일 이세티오네이트, 소듐 코코일 이세티오네이트, 소듐 라우로일 이세티오네이트, 소듐 스테아로일 이세티오네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 알코일 이세티오네이트를 포함한다. 또한, 지방산의 염, 메틸 타우라이드의 아미드가 적합하다. 알킬 및 알킬 에테르 설페이트는 전형적으로 각각의 식 $ROSO_3M$ 및 $RO(C_2H_4O)_xSO_3M$ 을 가지며, 여기서, R은 탄소수 약 10 내지 약 30의 알킬 또는 알케닐이며, x는 약 1 내지 약 10이고, M은 수용성 양이온 예컨대 암모늄, 알카놀라민 예컨대 트리에탄올아민, 1가 금속, 예컨대 소듐 및 포타슘, 및 다가 금속 양이온, 예컨대 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직하게는, R은 알킬 및 알킬 에테르 설페이트 둘 모두에서, 탄소수 약 8 내지 약 18, 보다 바람직하게는 탄소수 약 10 내지 약 16, 보다 더 바람직하게는 탄소수 약 12 내지 약 14를 가진다. 알킬 에테르 설페이트는 전형적으로, 에틸렌 옥사이드와 탄소수 약 8 내지 약 24의 1가 알코올의 축합 생성물로서 제조된다. 알코올은 합성될 수 있거나 지방, 예를 들어, 코코넛 오일, 팜 핵 오일, 수지로로부터 유래될 수 있다. 라우릴 알코올, 및 코코넛 오일 또는 팜 핵 오일 유래의 직쇄 알코올이 바람직하다. 이러한 알코올은 약 0 내지 약 10, 바람직하게는 약 2 내지 약 5, 보다 바람직하게는 약 3 몰 분율(molar proportion)의 에틸렌 옥사이드와 반응하며, 알코올 1몰 당 에틸렌 옥사이드를 예를 들어 평균 3몰로 가지는 분자 화학종들의 혼합물은 설페이트화되며 중화된다. 음이온성 계면활성제의 또 다른 적합한 부류는 일반식 R_1-SO_3-M 의 유기성의 황산 반응 생성물의 수용성 염으로서, 여기서, R_1 은 탄소수 약 8 내지 약 24, 바람직하게는 탄소수 약 10 내지 약 16의 직쇄 또는 분지쇄의 포화된 지방족 탄화수소 라디칼을 포함하는 군으로부터 선택되며; M은 상기 기술된 양이온이다. 보다 다른 음이온성 합성 계면활성제로는, 숙시나메이트, 탄소수 약 12 내지 약 24의 올레핀 설포네이트, 및 베타-알킬옥시 알칸 설포네이트로서 지정되는 부류를 포함한다. 이들 물질의 예는 소듐 라우릴 설페이트 및 암모늄 라우릴 설페이트이다. 조성물에 사용하기에 적합한 그의 음이온성 계면활성제는 숙시네이트로서, 이의 예로는, 다이소듐 N-옥타데실설포숙시네이트; 다이소듐 라우릴 설포숙시네이트; 다이암모늄 라우릴 설포숙시네이트; 테트라소듐 N-(1,2-다이카르복시에틸)-N-옥타데실설포숙시네이트; 소듐 설포숙신산의 다이아밀 에스테르; 소듐 설포숙신산의 다이헥실 에스테르; 및 소듐 설포숙신산의 다이옥틸 에스테르를 포함한다. 그의 적합한 음이온성 계면활성제로는, 탄소수 약 10 내지 약 24의 올레핀 설포네이트를 포함한다. 트루(true) 알켄 설포네이트, 및 하이드록시-알칸설포네이트의 비율 외에도, 올레핀 설포네이트는, 반응 조건, 반응물들의 비율, 올레핀 스택 내의 불순물 및 출발 올레핀의 성질, 설포화 반응 동안의 부반응 따라, 그의 물질들, 예컨대 알켄 다이설포네이트를 최소량으로 포함할 수 있다. 배합에 사용하기 적합한 음이온성 계면활성제의 또 다른 부류는 베타-알킬옥시 알칸 설포네이트 부류이다. 본원에서 유용한 다른 음이온성 물질은 전형적으로 탄소수 약 8 내지 약 24, 바람직하게는 탄소수 약 10 내지 약 20의 지방산의 비누(즉, 알칼리 금속 염, 예를 들어, 소듐 염 또는 포타슘 염)이다. 비누의 제조에 사용되는 지방산은 천연 소스, 예컨대, 예를 들어, 식물 또는 동물 유래의 글리세라이드(예를 들어, 야자유, 코코넛 오일, 대두 오일, 피마자유, 수지, 라드 등)로부터 수득될 수 있다. 지방산은 또한, 합성적으로 제조될 수 있다.

[0253]

양쪽성 및 쯔비터이온성 계면활성제 또한, 본원에서 유용하다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 양쪽성 및 쯔비터이온성 계면활성제의 예는, 광범위하게는 지방족 라디칼이 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 지방족 2차 및 3차 아민의 유도체로서 기술되어 있는 것들이며, 여기서, 지방족 치환기들 중 하나는 약 8개 내지 약 22개의 탄소 원자(바람직하게는 C8-C18)를 포함하며, 하나는 음이온성 수용성 기, 예를 들어, 카르복시, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트를 포함한다. 예는, 알킬 이미노 아세테이트, 및 식 $RN[(CH_2)_mCO_2M]_2$ 및 $RNH(CH_2)_mCO_2M$ 의 이미노다이알카노에이트 및 아미노알카노에이트이며, 여기서, m은 1 내지 4이며, R은 C8-C22 알킬 또는 알케닐이고, M은 H, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 암모늄 또는 알카놀암모늄이다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 양쪽성 계면활성제로는, 코코암포아세테이트, 코코암포다이아세테이트, 라우로암포아세테이트, 라

우로암포다이아세테이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 또한, 이미다졸리늄 및 암모늄 유도체가 포함된다. 적합한 양쪽성 계면활성제의 구체적인 예로는, 소듐 3-도데실-아미노프로피오네이트, 소듐 3-도데실아미노프로판 설페이트, N-알킬타우린, 예컨대 도데실아민을 소듐 이세티오네이트와 반응시킴으로써 제조되는 것; N-하이퍼(hyper) 알킬 아스파르트산; 및 상표명 "Miranol" 하에 판매되는 제품을 포함한다. 유용한 양쪽성물질의 다른 예로는, 포스페이트, 예컨대 코아미도프로필 PG-다이모늄 클로라이드 포스페이트(Mona Corp.사로부터 Monaquat PTC로서 상업적으로 입수가능함)를 포함한다. 조성물에 사용되기에 적합한 썬비티이온성 계면활성제는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며, 지방족 라디칼이 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 지방족 사차 암모늄, 포스포늄 및 설페늄 화합물의 유도체로서 광범위하게 기술되는 계면활성제를 포함하며, 여기서, 지방족 치환기들 중 하나는 약 8개 내지 약 18개의 탄소 원자를 포함하며, 하나는 음이온성 기, 예컨대 카복시, 설페이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트를 포함한다. 썬비티이온성 물질, 예컨대 베타인이 바람직하다. 베타인의 예로는, 고급 알킬 베타인, 예컨대 코코 다이메틸 카복시메틸 베타인, 라우릴 다이메틸 카복시메틸 베타인, 라우릴 다이메틸 알파카복시에틸 베타인, 세틸 다이메틸 카복시메틸 베타인, 세틸 다이메틸 베타인(Lonza Corp.사로부터 Lonzaine 16SP로서 입수가능함), 라우릴 비스-(2-하이드록시에틸) 카복시메틸 베타인, 스테아릴 비스-(2-하이드록시프로필) 카복시메틸 베타인, 올레일 다이메틸 감마-카복시프로필 베타인, 라우릴 비스-(2-하이드록시프로필)알파-카복시에틸 베타인, 코코 다이메틸 설포프로필 베타인, 스테아릴 다이메틸 설포프로필 베타인, 라우릴 다이메틸 설포에틸 베타인, 라우릴 비스-(2-하이드록시에틸) 설포프로필 베타인, 및 아미도베타인 및 아미도설포베타인(RCONH(CH₂)₃ 라디칼은 베타인의 질소 원자에 부착됨), 올레일 베타인(Henkel사로부터 양쪽성 Velvetex OLB-50으로서 입수가능함), 및 코카미도프로필 베타인(Henkel사로부터 Velvetex BK-35 및 BA-35로서 입수가능함)을 포함한다. 다른 유용한 양쪽성 및 썬비티이온성 계면활성제로는, 술탄인 및 하이드록시술탄인, 예컨대 코카미도프로필 하이드록시술탄인(Rhone-Poulenc사로부터 Mirataine CBS로서 입수가능함), 및 식 RCON(CH₃)CH₂CH₂CO₂M에 상응하는 알카노일 사코시네이트를 포함하며, 여기서, R은 탄소수 약 10 내지 약 20의 알킬 또는 알케닐이며, M은 수용성 양이온, 예컨대 암모늄, 소듐, 포타슘 및 트리알카놀라민(예를 들어, 트리에탄올아민)이며, 이들의 바람직한 실시예는 소듐 라우로일 사코시네이트이다.

[0254] 증점제

[0255] 본원에 기술되는 조성물에 포함되기에 적합한 증점제로는, 제형의 점도를 증가시키기 위해 국소 적용용 부형제 또는 담체로서 보편적으로 사용되는 제제를 포함한다. 증점제는 또한, 제형 및 생성물의 안정성을 향상시키는 데 사용될 수 있다.

[0256] 보다 구체적으로, 이러한 예로는, 아크릴아미드 코폴리머, 아가로스, 아밀로펙틴, 벤토나이트, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 카보머, 카복시메틸 키틴, 셀룰로스 겜, 텍스트린, 젤라틴, 수소화된 수지, 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필 전분, 마그네슘 알기네이트, 메틸셀룰로스, 마이크로결정질 셀룰로스, 펙틴, 다양한 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴산, 폴리-메타크릴산, 폴리비닐 알코올, 다양한 폴리프로필렌 글리콜, 소듐 아크릴레이트 코폴리머, 소듐 카라게에난, 크산탄 겜, 및/또는 효모 베타-글루칸을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0257] 보다 일반적으로, 카복실산 폴리머가 유용한 증점제이다. 카복실산 폴리머는 아크릴산, 치환된 아크릴산, 및 이들 아크릴산 및 치환된 아크릴산의 염 및 에스테르로부터 유래되는 하나 이상의 모노머를 포함하는 가교된 화합물이며, 여기서, 가교제는 탄소-탄소 이중 결합을 2개 이상 포함하며, 다가 알코올로부터 유래된다. 본원에서 유용한 상업적으로 입수가능한 카복실산 폴리머의 예로는, 수크로스 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르와 가교된 아크릴산의 호모폴리머인 카보머를 포함한다. 카보머는 B.F. Goodrich사로부터 Carbopol® 900 시리즈(예를 들어, Carbopol® 954)로서 입수가능하다. 또한, 다른 적합한 카복실산 폴리머 제제로는, C10-30 알킬 아크릴레이트와 아크릴산, 메타크릴산, 또는 이들의 단쇄(즉, C1-4 알코올) 에스테르 중 하나 이상의 모노머와의 코폴리머를 포함하며, 여기서, 가교제는 수크로스 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르이다. 이들 코폴리머는 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교폴리머로서 알려져 있으며, B.F. Goodrich사로부터 Carbopol® 1342, Carbopol® 1382, Pemulen TR-1 및 Pemulen TR-2로서 상업적으로 입수가능하다. 본원에서 유용한 바람직한 카복실산 폴리머 증점제의 예로는, 카보머, 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들을 포함한다.

[0258] 더욱이, 매우 다양한 다당류들은 본원에서 증점제로서 유용하다. 다당류 젤화제의 비제한적인 예로는, 셀룰로스, 카복시메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 카복실레이트, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시에틸 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 하이드록시에틸셀룰로스, 마이크로결정질 셀룰로스, 소듐 셀룰로스 설페이트 및 이들의 혼합물로부터 선택

되는 것들을 포함한다. 또한, 본원에서 알킬 치환된 셀룰로스가 유용하다. 이들 폴리머에서, 셀룰로스 폴리머의 하이드록시기는 하이드록시알킬화(바람직하게는 하이드록시에틸화 또는 하이드록시프로필화)되어, 하이드록시알킬화된 셀룰로스를 형성하며, 이는 이후 에테르 연결을 통해 C10-30 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 변형된다. 전형적으로 이들 폴리머는 C10-30 직쇄 또는 분지쇄 알코올과 하이드록시알킬셀룰로스의 에테르이다. 본원에 유용한 알킬기의 예로는, 스테아릴, 이소스테아릴, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 이소세틸, 코코일(예를 들어, 코코넛 오일의 알코올 유래의 알킬기), 팔미틸, 올레일, 리놀레일, 리놀레닐, 리신올레일, 베헤닐 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것들을 포함한다. 알킬 하이드록시알킬 셀룰로스 에테르 중에서, CTFA 지정 세틸 하이드록시에틸셀룰로스로서 주어진 물질이 바람직하며, 이는 세틸 알코올과 하이드록시에틸셀룰로스의 에테르이다. 이 물질은 Aqualon Corporation(Wilmington, Del.)사로부터 상표명 Natrosol® CS Plus 하에 판매된다. 부가적인 예는, 국제 미용학적 성분 사전 및 핸드북, 미용학적 벤치 레퍼런스 - 미용학적 성분의 사전, 미국 약전(USP) 및 국가 약전(NF)에 의해 제공되는 서적, 및 당해 기술분야에 공지된 미용학적 및 약제학적 성분에 대한 다른 참조문헌에서 확인할 수 있다. 다른 유용한 다당류로는, (1-3) 연결된 글루코스 단위와 (1-6) 연결된 글루코스 3개 단위의 선형 사슬인 스크레로글루칸을 포함하며, 이의 상업적으로 입수가능한 예는 Michel Mercier Products Inc.(Mountainside, N.J.)사의 Clearogel™ CS11이다.

[0259] 본원에 유용한 다른 증점제 및 젤화제로는, 주로 천연 소스로부터 유래되는 물질을 포함한다. 이들 젤화제 겐의 비제한적인 예로는, 아카시아, 아가, 알긴, 알긴산, 암모늄 알기네이트, 아밀로펙틴, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카라게에난, 카르니틴, 카라게에난, 텍스트린, 젤라틴, 젤란 겐, 구아 겐, 구아 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드, 헥토라이트, 히알루론산, 수화된 실리카, 하이드록시프로필 키토산, 하이드록시프로필 구아, 카라야 겐, 켈프, 메뚜기 콩 겐, 나토 겐, 포타슘 알기네이트, 포타슘 카라게에난, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 스크레로티움 겐, 소듐 카르복스메틸 텍스트란, 텍스트란 셀레이트, 소듐 카라게에난, 트라가칸트 겐, 크산탄 겐, 및/또는 이들의 혼합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 조성물은 또한, 선택적으로 폴리아크릴아미드 폴리머, 특히 치환된 분지형 또는 비분지형 폴리머를 비롯한 비이온성 폴리아크릴아미드 폴리머를 포함할 수 있다. 이들 폴리아크릴아미드 폴리머 중 보다 바람직한 것은, CTFA 지정 폴리아크릴아미드로 주어진 비이온성 폴리머 및 이소파라핀 및 Seppic Corporation(Fairfield, N.J.)사로부터 상표명 Sepigel 305 하에 입수가능한 라우레스-7이다. 본원에 유용한 그의 폴리아크릴아미드 폴리머로는, 아크릴아미드 및 치환된 아크릴아미드와 아크릴산 및 치환된 아크릴산의 멀티-블록 코폴리머를 포함한다.

[0260] 본 발명의 바람직한 조성물로는, 카르복실산 폴리머, 가교된 폴리아크릴레이트 폴리머, 폴리아크릴아미드 폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 증점제, 보다 바람직하게는 카르복실산 폴리머, 폴리아크릴아미드 폴리머 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 증점제를 포함한다.

[0261] 침투 증강제

[0262] 침투 증강제는 피부 또는 점막 각각의 비투과성을 일시적으로 감소시킴으로써, 피부 또는 점막의 막을 통한 침투제의 흡수를 촉진시키는 성분이다. 이상적으로, 이들 물질은 약물학적으로 불활성이며, 무독성이고, 무자극성이며, 비-알레르기성이며, 용화성이고, 무취이며, 무색이고, 비용이 저렴하며, 양호한 용매 특성을 가져야 한다. 증강제는 유체, 전해질 및 다른 내인성 물질들의 상당한 손실을 초래하지 않아야 하며, 피부 또는 점막은 허용가능한 기간 이내에 이의 제거에 대한 이의 장벽 특성을 회복해야 한다. 단일 침투 증강제 중 어느 것도 필요한 특성들을 모두 가질 수 없다. 그러나, 다수의 증강제들은 이들 속성들 중 다수를 나타내며, 이들은 기술되어 있거나(예를 들어 Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 1131-1140에서 리뷰됨) 현재 연구 중이다.

[0263] 항히스타민

[0264] 히스타민 길항제로도 불리는 항히스타민은, 히스타민이 히스타민 수용체에 부착하는 것을 차단함에 의해; 또는 히스티딘 데카르복실라제의 효소 활성을 저해하고, 히스티딘의 히스타민으로의 변환을 촉매하는 등에 의해, 히스타민의 작용을 저해하는 성분이다. 항히스타민의 예는, 아크리바스틴(acrivastine), 아즈엘라스틴, 브롬페니라민(brompheniramine), 부클리진(buclicizine), 브로모다이펜하이드라민, 카르비녹사민(carbinoxamine), 세트리진(cetirizine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 사이클리진(cyclizine), 클로르페니라민, 클로로펜하이드라민, 시메티딘, 클레마스틴(clemastine), 사이프로헵타딘(cyproheptadine), 데스로라타딘(desloratadine), 텍스브롬-페니라민, 데스클로페니라민, 텍스클로페니라민, 다이멘하이드리네이트(dimenhydrinate), 다이메틴덴(dimetindene), 다이펜하이드라민, 데옥실아민, 에바스틴(ebastine), 엠브라민, 파모티딘(famotidine), 펙소페나딘(fexofenadine), 라푸티딘(lafutidine), 레보세티리진(levocetirizine), 로라타딘(loratadine), 메클로진

(meclozine), 미르타자핀(mirtazapine), 니자티딘(nizatidine), 올로파타딘(olopatadine), 오르페나드린(orphenadrine), 페닐다민, 페니라민, 페닐톨록사민, 프로메타진, 파이릴라민, 퀘티아핀(quetiapine), 라니티딘(ranitidine), 록사티딘(roxatidine), 루파타딘(rupatadine), 트리펠렌나민 및 트리프롤리딘이다.

[0265]

예를 들어, 하나 이상의 적합한 항주름 성분(예를 들어, 레티노산, 레티놀, 형질전환 성장 인자 베타-1, 선택된 펩타이드 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 피부 주름의 감소)시킬 것이며; 하나 이상의 적합한 연화제 성분(예를 들어, 옥틸도데카놀 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 피부 감촉 또는 촉감의 향상)시킬 것이며; 하나 이상의 적합한 습윤제 성분(예를 들어, 글리세린, 히알루론산 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 피부 보습 증가)시킬 것이며; 하나 이상의 적합한 피부 침투 증강제 성분(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 에탄올, 올레산, 라우르산, 팔미트산, 이소프로필 팔미테이트, DMSO, 소듐 라우릴 설페이트, Azone® 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 피부 주름 감소)시킬 것이며; 하나 이상의 적합한 항염증 성분(예를 들어, 비사볼롤, 글리시레틴산(glycyrrhetic acid), 리놀레산, 보리지 씨 오일, 맥아 오일 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 피부 또는 점막의 자극 또는 적색화 감소)시킬 것이며; 하나 이상의 적합한 국소 마취 성분(예를 들어, 리도카인, 프라목신 하이드로클로라이드 등)의 사용은 국소 투여 후, 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 국소 통증 감소)시킬 것이며; 및/또는 하나 이상의 적합한 국소 항히스타민 성분(예를 들어, 다이펜하이드라민 등)의 사용은 항산화제 조성물의 임상 효능을 증가(예를 들어, 국소 가려움의 감소)시킬 것이다.

[0266]

담체 및 부형제

[0267]

본 발명의 조성물은 또한, 투여 방식(즉, 국소 적용 및/또는 피하 투여)에 허용가능한 하나 이상의 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 당해 기술분야의 당업자는, 투여 방식에 적절한 담체 및/또는 부형제를 일상적으로 선택할 수 있을 것이다. 용도 및 투여 방식에 따라, 본 발명의 조성물은 또한, 주사, 이식 또는 피하 위치화에 허용가능한 담체(들) 및/또는 부형제(들)를 포함할 수 있다.

[0268]

담체 및/또는 부형제는 다양한 형태들로 존재할 수 있다. 적합한 담체 및/또는 부형제의 비제한적인 예로는, 단순히 실질적으로 물을 포함하지 않는 오일(즉, 실리콘 오일 또는 비-실리콘 오일) 중 수계 용액; 실질적으로 물을 포함하지 않는 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, PEG 등) 중 오일의 수계 에멀전; 실질적으로 물을 포함하지 않는 오일 중 수계 분산액; 물을 포함하지 않는 2-상(예를 들어, 고체 및 액체) 시스템; 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 준고체 형태(예를 들어, 세럼, 연고 등); 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 고체 형태(예를 들어, 파우더, 스틱, 패치); 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 피부 마스크; 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 조직; 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 폼; 및 실질적으로 물을 포함하지 않는 수계 에어로졸을 포함한다.

[0269]

조성물 제조

[0270]

본 발명의 조성물은 일반적으로, 통상적인 방법, 예컨대 국소 적용에 적합한 조성물의 제조 분야에 알려져 있는 방법에 의해 제조된다. 이러한 방법은 전형적으로, 가열, 냉각 등을 수반하거나 수반하지 않으면서 하나 이상의 단계들에서 수행될 수 있다.

[0271]

또한, 본 발명의 조성물 역시 통상적인 방법, 예컨대 주사에 적합한 조성물의 제조 분야에 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0272]

본원에서 사용되는 바와 같이, "제형"은 특정한 절차에 따라 제조되는 혼합물이다.

[0273]

본 발명에 따른 조성물의 물리적 형태는 중요하지 않다. 이들은 에어로졸, 크림, 로션, 밀크 또는 크림 연고, 젤, 에멀전, 분산액, 용액, 현탁액, 클린저, 파운데이션, 무수 조제물(스틱, 특히 립밤, 바디 및 샤워 오일), 및 두피 치료 로션, 피부 또는 헤어 케어용 크림 또는 로션, 피부 또는 헤어 케어용 용액, 생식기관(예를 들어, 외음부, 질, 음경, 음낭) 케어용 크림 또는 로션, 생식기관 케어용 젤 또는 용액, 메이크업 제거용 로션 또는 크림, 선스크린 로션, 밀크, 인공 선크림 로션; 프리-셰이브, 셰이브 또는 애프터 셰이브 크림, 폼, 젤 또는 로션; 메이크업, 립스틱, 마스크라 또는 매니큐어; 피부 에센스, 세럼; 접착제 또는 흡수제 물질, 피부 마스크; 조직; 패치; 경피 패치; 이온영동 패치, 미세침 패치; 파우더; 연화제 로션, 스프레이, 바디 및 샤워용 오일, 파운데이션 틴트 베이스, 포마드, 콜로이드, 컴팩트 또는 고체 현탁액, 펜슬, 분무 또는 브로셔블(brossable) 제형, 블러쉬, 루즈, 아이라이너, 립라이너, 립글로스, 얼굴 또는 바디 파우더, 무스 또는 스타일링 젤, 네일 컨디셔너, 립밤, 피부 컨디셔너, 향문직장 크림, 위생 크림, 보습제, 헤어 스프레이, 헤어 컨디셔

너, 비누, 바디 엑스폴리안트, 아스트린젠트, 제모제 및 영구 웨이빙 용액, 항여드름 제형, 탈모방지 제형, 발한억제 및 땀분비억제 제형, 비내 스프레이 등과 같은 갈레닉 형태(galenic form)로 존재할 수 있다.

[0274] 이들 조성물은 또한, 입술에 색을 입히거나 입술의 갈라짐을 보호하고자 적용되는 립스틱 형태, 또는 눈화장용 제품 또는 얼굴용 틴트 및 틴트 베이스의 형태로 제시될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 화장품, 퍼스널 케어 생성물, 여성용 제품, 남성용 제품, 위생용 제품, 및 피부학적 또는 약제학적 조제물을 포함한다.

[0275] 본 발명의 조성물은 또한, 동물 피부에 적용될 수 있다.

[0276] 본 발명에 따른 조성물은, 개별적으로 또는 비히클에서 프리믹스로서 용액, 분산액, 에멀전, 페이스트 또는 파우더, 개별적으로 또는 예컨대 마크로-, 마이크로-, 또는 나노캡슐, 마크로-, 마이크로- 또는 나노스피어, 리포솜, 올레오솜, 큐보솜과 같은 벡터들에서 프리믹스로서; 마크로-, 마이크로-, 또는 나노입자; 또는 마크로-, 마이크로 또는 나노스핀지; 또는 마크로-, 마이크로-, 및 나노캡슐; 또는 마크로-, 마이크로- 또는 나노스피어; 마이크로- 또는 나노-에멀전으로 제조되거나; 바늘의 팁 상에 흡착되거나; 미세침 또는 미세침 어레이 상으로 흡착되거나; 유기 폴리머 파우더, 탈크, 벤토나이트, 또는 그외 무기 또는 유기 지지체에 흡착될 수 있는 형태로 제조될 수 있다.

[0277] 더욱이, 본 발명에 따른 조성물은, 이 피부/텍스타일 접촉을 통해 이들의 효과를 발휘하고 연속적인 국소 전달을 허용하기 위해, 피부, 손수건 또는 천과 접촉되도록 의도되는 낮 또는 밤 동안에 의복 또는 내의에 사용될 수 있는 텍스타일, 천연 섬유 또는 합성 섬유, 울 및 임의의 물질의 치료를 위해, 마크로입자, 마이크로입자 및 나노입자; 또는 마크로스핀지, 마이크로스핀지 또는 나노스핀지; 또는 마크로캡슐, 마이크로캡슐 및 나노캡슐; 또는 마크로스피어, 마이크로스피어 또는 나노스피어에 결합되거나 혼입되거나 흡수되거나 흡착된 형태; 또는 (예를 들어, 코팅에 의해) 미세침 패치 또는 어레이 상으로 흡착된 형태(예컨대 Ameri M. et al., Pharm Res 2010, 27: 303-313에 기술되어 있음) 등 임의의 형태로 사용될 수 있다.

[0278] 본 발명에 따른 조성물은 또한, 장치(예를 들어, 의료 장치, 약물과 의료 장치 간의 조합)의 형태로 제조 또는 사용될 수 있다. 바람직한 장치로는, 생물학적 장벽을 극복하고자 하는 장치, 예컨대 초음파 장치(즉, 소노포레시스, 소노포레이션(sonoporation), 음향 절제술(acoustic ablation)), 전기 장치(이온토포레시스(iontophoresis), 전기천공법), 고압 장치(즉, 액체 주사, 파우더 주사), 미세침(즉, 교체, 중공, 분해성, 코팅형), 열 및 광학 장치(즉, 광, 적외선, 레이저, 라디오파), 피부 장벽을 감소시키는 다른 물리적 장치(즉, 플라즈마 장치, 마이크로-피부박피술, 피부박피술, 석션 장치, 마크로-바늘 장치 등), 화학적 수단에 의해 피부 장벽을 감소시키는 장치(즉, 화학적 박리 장치, 피부 부식(예를 들어, NaOH 사용) 장치), 및/또는 이들의 임의의 조합 또는 조합 장치를 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 생물학적 장벽을 극복하기 위한 방법 및 장치의 일부 예는 Advanced Drug Delivery Reviews 2013, 65, 100-103(원용에 의해 본 명세서에 포함됨)에 기술되어 있다.

[0279] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 피부 또는 점막 조직 내로, 또는 피부 또는 점막 조직 하에 위치되도록 하는 임의의 형태로 사용될 수 있다(예를 들어, 주사, 이식 또는 피하 위치화).

[0280] 치료 방법

[0281] 본 발명은 화장품, 퍼스널 케어, 또는 의료적 제품으로서 적용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0282] 본 발명에 따른 조성물은 얼굴, 목, 목선, 어깨, 두피, 손, 손바닥, 팔, 다리, 발, 발꿈치, 흉부, 가슴, 등, 복부, 엉덩이, 외음부 또는 음경 및 음낭, 항문의 임의의 영역 및/또는 인체의 임의의 다른 피부 영역에 국소적으로 적용될 수 있다.

[0283] 나아가, 본 발명에 따른 조성물은 또한, 눈, 입, 코, 유두, 외음부, 질 및 질구; 또는 음경 및 음낭; 직장 및/또는 인체의 임의의 다른 점막 영역에 지역적으로 또는 국소적으로 적용될 수 있다.

[0284] 더욱이, 본 발명에 따른 조성물은 또한, 헤어 및 손톱을 비롯한 인체의 다른 표면, 또는 위축에 의해 영향을 받는 임의의 상처, 흉터 또는 피부 및 점막 표면 영역, 또는 유리 라디칼과 관련된 피부 손상과 연관된 다른 병태, 장애 및 질환에 지역적으로 또는 국소적으로 적용될 수 있다.

[0285] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 주사, 이식 또는 피하 위치화에 의해 적용될 수 있다.

[0286] 예를 들어, 본원에 기술되는 조성물은 주사기, 마이크로-캐놀라, 패치, 이온영동 패치, 미세침, 및/또는 미세침 어레이 또는 패치를 사용하여 적용될 수 있다. 또한, 조성물은, 예를 들어, 레이저, 광, 적외선, 고주파, 초음

파, 전기천공, 소노포레시스(sonophoresis), 열, 플라즈마 및/또는 고압 장치, 및/또는 이들의 임의의 조합(들)(조합 장치 포함)과 같이, 피부의 침투 특징을 변화시키는 다른 피부 장치의 사용과 더불어(즉, 전에, 후에 또는 동시에) 적용될 수 있다. 임의의 다른 보편적으로 사용되는 투여 수단 또한, 이용될 수 있다.

[0287] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 또한 동물에도 적용될 수 있다.

[0288] 일례에서, 본 발명은, 상기 정의된 조성물을 유효량으로 피부에 국소 적용하는 단계를 포함하는, 유리 라디칼과 관련된 피부 손상을 개선하기 위한 치료 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 이들 방법은, 유리 라디칼과 연관된 증상, 병태, 장애, 및/또는 질환을 치료, 완화, 및/또는 개선하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 증상, 병태, 장애 및/또는 질환으로는, 태양광 유도성 피부 손상, 전자기 방사선(가시광선, UV, IR) 유도성 피부 손상, 공기 오염 유도성 피부 손상, 흡연 유도성 피부 손상, 피부 노화, 피부 염증 질환 또는 장애, 피부 퇴행 질환 또는 장애, 영양 유도성 피부 손상, 대사 유도성 피부 손상, 및 암을 포함할 수 있다. 조성물은 유리 라디칼을 중화시킬 수 있다.

[0289] 이러한 방법은 전형적으로 조성물의 국소 또는 피하 투여의 반복을 필요로 한다. 일부 이득들은 본 발명에 따른 조성물을 병에 걸린 인간 피부 또는 인간 조직에 국소 적용한 후, 수 시간 내지 수일 이내에 현저해질 수 있다. 그러나, 이득이 현저해지기 위해서는 일반적으로 적어도 30일이 소요된다. 이로써, 조성물은 적어도 30일 동안 하루에 적어도 1회 또는 2회, 병에 걸린 인간 피부 또는 인간 조직에 적용되어야 한다.

[0290] 또한, 본 발명은, 본 발명의 항산화제 조성물 중 임의의 조성물을 유효량으로 환자의 피부에 투여함으로써, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 변형시키는 방법을 제공한다. 이상적으로, 유효량은, 피부에 가해지는 유리 라디칼 손상을 치료, 예방 또는 치료 및 예방하기에 충분하다.

[0291] 조성물 중 임의의 조성물의 효과적인 투약량(예를 들어, 치료학적, 미용학적으로, 약제학적으로, 및/또는 의학적으로 효과적인 투약량) 또는 양에 대한 결정은 당업자의 일상적인 수준에 존재한다.

[0292] 키트 및 투약 형태

[0293] 본 발명에 따르면, (하나 이상의 용기를 가진) 몇몇 구획 또는 키트를 포함하는 생성물 또는 장치는 본 발명의 조성물을 적용하는 것으로 제안될 수 있다. 비제한적인 예로, 제1 구획 또는 용기에 본 발명의 항산화제 조성물, 및 제2 구획 또는 용기에 하나 이상의 부가적인 성분(예를 들어, 하나 이상의 생물학적으로 활성 성분 및/또는 하나 이상의 불활성 성분, 예컨대 부형제 및/또는 담체)은 특히 상기 정의된 치료들 중 임의의 하나에서 시간 내에 분리되거나 또는 단계별로 사용되며, 이러한 경우 상기 제1 구획 및 제2 구획에 포함되는 조성물은 동시를 위해 조합 조성물인 것으로 간주된다. 다른 예로, 본 발명에 따른 키트는 개별 구획 또는 용기에 조성물의 성분들을 포함할 수 있거나, 또는 소정의 성분은 동일한 구획 또는 용기에 존재할 수 있으며 한편 다른 성분은 개별 구획 또는 용기에 존재한다. 이러한키트는 또한 바람직하게는 용법 지침서를 포함할 것이다.

[0294] 본원에 기술된 조성물 중 임의의 조성물은 투여의 용이성 및 투약의 균일성을 위해 투약 단위 형태로 공급될 수 있다. 본원에서 사용되는 투약 단위 형태는 치료받을 포유류 개체에 대한 유니타리 투약량으로서 적합화된 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는, 본 발명에 따른 항산화제 조성물을, 필요한 미용학적 및/또는 약제학적 담체(들)와 조합하여 원하는 화장품, 퍼스널 케어 또는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정된 양으로 포함한다. 본 발명의 단위 투약 형태에 대한 규격은 (a) 조성물의 독특한 특징, 및 달성되고자 하는 특정한 유지, 치료적 또는 예방적 효과, 및 (b) 개체의 치료를 위한 컴파운드 분야에 내재적인 제한들에 의해 나타나며 직접 의존한다.

[0295] 단위 투약 형태는 예를 들어, 용액, 임의의 준고체 용액, 캡슐, 백, 정제, 에어로졸 상 단일 펄프 또는 바이얼을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 다양한 형태들 중 임의의 형태이다. 조성물의 단위 투약 내의 활성 성분(들)의 양은 유효량이며, 관여하는 특정 치료에 따라 다양해진다.

[0296] 당해 기술분야의 당업자는, 환자의 연령 및 병태에 따라 투약량에 일상적인 변화를 주는 것이 종종 필요함을 알게 될 것이다. 투약량은 또한, 투여 경로에 따라 다를 것이다.

[0297] 실시예

[0298] 적합한 조성물(들) 및 이들의 제조에 대한 실시예가 이하 기술된다. 이들 조성물 및 이들의 제조는 본 발명의 범위를 대표하나, 이를 제한하지 않는다.

[0299] 본원에 제공되는 실시예는 본 발명을 수행하는 다양한 측면들을 예시하며, 본 발명을 임의의 방식으로 제한하려

는 것이 아닌 것으로 의미된다. 다르게 명시되지 않는 한, 본 발명의 조성물 내의 성분들의 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 중량%(w/w)인 것으로 이해되어야 한다. 모든 측정들은 다르게 언급되지 않는 한, 25℃에서 수행된다.

하기 실시예는 본 발명의 범위 내의 다양한 측면들을 기술하며 언급한다. 실시예는 예시적인 목적으로만 제공되며, 본 발명에 제약을 주는 것으로 간주되어서는 안 된다.

본원에 제공되는 실시예들은 각각, 실리콘 기재의 무수 제형에서 15% 아스코르브산 및 1% α-토코페롤과 에피갈로카테킨 갈레이트, 다이메틸메톡시 크로마놀 및 크레아틴으로 제형화된 항산화제 생성물이 산화적 스트레스 및 이의 생화학적 결과와 임상적 결과를 제한하는 데 일조한다는 것을 명백하게 가리킨다.

실시예 1: 항산화제 조성물 I의 제조

본 실시예는 본 발명에 따른 항산화제 조성물의 제조를 예시한다. 그러나, 당해 기술분야의 당업자는 임의의 다른 적합한 방법 또한 본 발명에 따른 조성물을 제조에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

조성물을 예를 들어, 튜브, 펌프, 에어리스 펌프, 그릇, 병, 펜, 에어로졸 용기 또는 그외 용기와 같은 적합한 패키징(용기)에 용도 및 투여에 따라 충전할 수 있다. 조성물은 일반적으로 이들 용기에서 상품화된다.

표 4

조성물 I:

성분(들)	상표명	성분 제조업체 / 공급업체	상	%(w/w)
사이클로펜타실록산, 아스코르브산, 폴리실리콘-11, 에틸헥실 하이드록시스테아레이트	GRANACTIVE AA-20	GRANT INDUSTRIES, INC.	A	76.50000%
다이메티콘	DC FLUID 200/ 05 CST	DOW CORNING CORP	A	7.850000%
사이클로펜타실록산, 다이스테아다이모늄 헥토라이트, 프로필렌 카르보네이트	BENTONE GEL VS 5 PCV	ELEMENTIS SPECIALTIES	A	5.000000%
프로판다이올	ZEMEA 프로판다이올	DUPONT	B	3.000000%
글리세린	GLYCERIN USP	PROCTOR & GAMBLE	B	1.000000%
다이메틸메톡시 크로마놀	LIPOKROMAN ES290	LIPOTEC	B1	0.050000%
에피갈로카테킨 갈레이트	TEAVIGO (EGCG)	DSM FINE CHEMICALS INC.	B1	0.100000%
크레아틴	TEGO COSMO C 100	EVONIK	B1	0.500000%
세틸 PEG/PPG-10/1 다이메티콘	ABIL EM90	EVONIK	C	5.000000%
토코페롤	DL-ALPHA TOCOPHEROL	DSM FINE CHEMICALS INC.	D	1.00000%

이러한 조성물은 일반적으로, 본원의 하기에 기술되는 바와 같이, 깨끗하고 멸균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조할 수 있다:

상 A 상 A를 예비혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다. 3000 RPM에서 10분 동안 균질화한다.

상 B 상 B를 예비혼합한다.

상 B1 상 B1에 있는 각각의 성분을 상 B에 1회 첨가하고, 모든 분말들이 용해될 때까지 혼합하면서 40℃로 가열한다.

상 C 상 B/B1을 상 C에 서서히 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

상 D 상 D를 상 B/C에 혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

상 B/C/D를 상 A에 서서히 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

작은 구멍을 이용하여 실베르손(SILVERSON) 상에서 3000 RPM에서 5분 동안 균질화한다.

표 5

[0314]

실시예 2a: 글리콜-무함유 향산화제 조성물의 제조

성분(들)	상표명	성분 제조업체 / 공급업체	상	%(w/w)
사이클로펜타실록산, 아스코르브산, 폴리실리콘-11, 에틸헥실 하이드록시스테아레이트	GRANACTIVE AA-20	GRANT INDUSTRIES, INC.	A	76.50000%
다이메티콘	DC FLUID 200/ 05 CST	DOW CORNING CORP	A	8.850000%
사이클로펜타실록산, 다이스테아다이모늄 헥토라이트, 프로필렌 카르보네이트	BENTONE GEL VS 5 PCV	ELEMENTIS SPECIALTIES	A	5.000000%
글리세린	GLYCERIN USP	PROCTOR & GAMBLE	B	3.000000%
다이메틸메톡시 크로마놀	LIPOK로만 ES290	LIPOTEC	B1	0.050000%
에피갈로카테킨 갈레이트	TEAVIGO (EGCG)	DSM FINE CHEMICALS INC.	B1	0.100000%
크레아틴	TEGO COSMO C 100	EVONIK	B1	0.500000%
세틸 PEG/PPG-10/1 다이메티콘	ABIL EM90	EVONIK	C	5.000000%
토코페롤	DL-ALPHA TOCOPHEROL	DSM FINE CHEMICALS INC.	D	1.000000%

[0315]

이러한 조성물은 일반적으로, 본원의 하기에 기술되는 바와 같이, 깨끗하고 멸균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조할 수 있다:

[0316]

상 A 상 A를 예비혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다. 3000 RPM에서 10분 동안 균질화한다.

[0317]

상 B 상 B를 예비혼합한다.

[0318]

상 B1 상 B1에 있는 각각의 성분을 상 B에 1회 첨가하고, 모든 분말들이 용해될 때까지 혼합하면서 40℃로 가열한다.

[0319]

상 C 상 B/B1을 상 C에 서서히 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

[0320]

상 D 상 D를 상 B/C에 혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

[0321]

상 B/C/D를 상 A에 서서히 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

[0322]

작은 구멍을 이용하여 실베르손 상에서 3000 RPM에서 5분 동안 균질화한다.

표 6

[0323]

실시예 2b: 글리콜 및 글리세린-무함유 향산화제 조성물의 제조

#	성분(들)	상표명	성분 제조업체 / 공급업체	상	%(w/w)
1	사이클로펜타실록산, 아스코르브산, 폴리실리콘-11, 에틸헥실 하이드록시스테아레이트	GRANACTIVE AA-20	GRANT INDUSTRIES, INC.	A	76.50000%
2	다이메티콘	DC FLUID 200/ 05 CST	DOW CORNING CORP	A	11.850000%
3	사이클로펜타실록산, 다이스테아다이모늄 헥토라이트, 프로필렌 카르보네이트	BENTONE GEL VS 5 PCV	ELEMENTIS SPECIALTIES	A	5.000000%
4	다이메틸메톡시 크로마놀	LIPOK로만 ES290	LIPOTEC	B	0.050000%
5	에피갈로카테킨 갈레이트	TEAVIGO (EGCG)	DSM FINE CHEMICALS INC.	B	0.100000%
6	크레아틴	TEGO COSMO C 100	EVONIK	B	0.500000%

7	세틸 PEG/PPG-10/1 다이메 티콘	ABIL EM90	EVONIK	C	5.000000%
8	토코페롤	DL-ALPHA TOCOPHEROL	DSM FINE CHEMICALS INC.	D	1.000000%

이러한 조성물은 일반적으로, 본원의 하기에 기술되는 바와 같이, 깨끗하고 멸균된 스테인레스 스틸 용기에서 제조할 수 있다:

상 A 상 A를 예비혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다. 3000 RPM에서 10분 동안 균질화한다.

상 B/C 상 B에 있는 각각의 성분을 상 C에 1회 첨가하고, 모든 분말들이 용해될 때까지 혼합하면서 40℃로 가열한다.

상 D 상 D를 상 B/C에 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

상 D 상 D를 상 B/C에 혼합하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

상 B/C/D를 상 A에 서서히 첨가하고, 균일해질 때까지 혼합한다.

작은 구멍을 이용하여 실베르손 상에서 3000 RPM에서 적어도 15분 내지 30분 동안 균질화한다.

실시예 3: 15% 미분화된 아스코르브산 및 부가적인 항산화제들의 조합을 포함하는 항산화제 세럼에 대한 시험관 내에서(즉, 병에서)의 항산화제 능력

도입부:

원용에 의해 본 명세서에 포함된 Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 63, 2006, 846-850에서 기술된 바와 같이, 신규 항산화 능력 방법을 이용하여, 전자 스핀 공명(ESR) 분광학에 의해 준안정한 시험 라디칼에 대한 환원성을 추적함으로써, 항산화제의 활성을 측정하였다. 이 분광학 기술은 유리 라디칼을 직접 정량화할 수 있으며, 불투명하고 점성이며 착색된 검체에 적용할 수 있기 때문에, 미용학적 생성물에서 산소 라디칼 흡수 능력(ORAC) 방법으로는 불가능한 항산화제의 분석에 특히 적합하다. 항산화제의 반응 시간 및 환원 전위 둘 다 항산화 파워(AP)의 계산에 기여한다. 생성되는 AP는 소위 항산화 단위(AU)로 표현되며, 여기서, 1 AU는 기준으로서 L-아스코르브산 용액 1 ppm의 활성에 상응한다.

물질 및 방법:

X-밴드 ESR 분광계 Miniscope MS 300(Magnetech, Germany)를 하기 설정으로 사용하여 측정을 수행하였다: 60 G 탐색폭(sweep width), 100 게인(Gain), 1 G 조정 진폭(modulation amplitude), 7 mW 감쇠(attenuation), 3365 G 중심 장(central field) 및 0.14 sec 시간 상수. 시험 라디칼 2,2-다이페닐-1-피크릴-하이드라질(DPPH; 니트록사이드 프로브)을 독일 뮌헨 소재의 Sigma-Aldrich사로부터 입수하였다. 항산화제 시험 검체 각각을 적어도 3개 농도로 제조하고, DPPH에 첨가하여 0.1 mM DPPH의 초기 농도를 수득하였다. 각각의 농도의 시험 검체의 신호 강도 붕괴(signal intensity decay)를, 시험 라디칼을 사용한 반응이 완료할 때까지 반응 도중에 상이한 시간 간격에서 기록하였다. ESR 신호 강도의 붕괴의 1차 카이네틱을 각각의 농도에서 수득하였으며, 이를 통해 반응 시간 t_r 를 계산하였다. 정적 매개변수를 이용하여, 특징적인 중량 w_c 를 계산하였다. 두 매개변수 모두를 이용하여, 하기 식에 의해 AP를 계산하였다:

$$AP = RA \times N_{DPPH} / t_r \times w_c.$$

상이한 항산화제들 간을 비교하기 위해, AP 측정을 L-아스코르브산의 활성에 대해 표준화하였다(독일 뮌헨 소재의 Sigma-Aldrich사로부터 최고 순도로 입수함). 1 ppm 비타민 C 용액의 항산화 활성을 하나의 항산화 단위(AU)로서 정의하였다. 각각의 AP 값은 3개의 독립적인 측정의 결과였다.

하기 5개의 상이한 항산화제 생성물들을 평가하였다(표 3). 오로지 생성물 A만이 본 발명에 따른 조성물이다.

표 3

생성물	아스코르브산	토코페롤	페놀 또는 폴리페놀 항산화 제	부가적인 항산화제
A	15%	1%	EGCG(에피갈로카테킨 갈레이트)	다이메틸메톡시 크로마놀, 크레아틴

B	15%	1%	페룰산	존재하지 않음
C	10%	1%	존재하지 않음	테트라헥실데실 아스코르베이트, 토코페릴 아세 테이트
D	존재하지 않음	존재함	커피 아라비카 과일 추출물	존재함
E	존재하지 않음	존재함	"부가적인 항산화제" 컬럼 참조	테트라헥실데실 아스코르베이트, 토코페릴 아세 테이트, 토코트리엔올, 에르고 티오네인, 유비퀴논, 루부스 프루티코스(Rubus Fruticosus)(블랙베리) 잎 추출 물, 사카로마이세스 발효 파쇄 물 여과물, 카멜리아 올레이페 라 잎 추출물

[0340] 생성물 A를 Neocutis Inc.사에 의해 새로 제조하였으며, 생성물 B, C, D 및 E를 상이한 인터넷 소매업체로부터 구매 후 시험하였다. 각각의 생성물에 대해 2개 내지 3개의 제조 로트를 시험하였다. 생성물 B, C, D 및 E는 임의의 유통 기한을 갖고 있지 않았으며, 구매 후 약 1개월 이내에 시험하였다. 이들은 시험일자까지 개봉하지 않았다.

[0341] 항산화제 안정성을 평가하기 위해, 생성물 A를 40℃의 온도 조절 챔버에 두고, 항산화 능력을 1주, 4주 8주 및 12주 후에 수행하였다.

[0342] **결과:**

[0343] 5개의 상이한 시험 생성물들의 항산화제 파워(AP) 및 반응 시간을 각각 도 1a 및 도 1b에 도시한다. 생성물 A, B, C 및 E에 대해 3개의 상이한 로트들을 평가하였지만, 생성물 D의 경우 단지 2개의 상이한 로트를 평가하였다. 시험 생성물들 중에서, 생성물 A는 가장 빠른 반응 시간 t_r 으로 가장 높은 AP를 제공하였다. 본 조건하에 선택된 ESR 방법에 의해 측정 시, 생성물 A, B 및 C는 높은 항산화제 능력을 제공하였으며, 생성물 D 및 E는 낮은 항산화제 능력을 나타내었다.

[0344] 생성물 A는 40℃에서 12주 동안 유지 시 상대적으로 안정한 상태로 유지되는 것으로 나타났으며, 이것은 이의 초기 항산화제 파워의 단지 약 20%를 상실하기 때문에 주위 온도에서 약 2년의 저장 수명을 나타낸다(도 2). 40℃에서 12주 후, 생성물 A는 본 조건하에 선택된 ESR 방법에 의해 측정 시, 이들의 기준선 측정에서 모든 다른 시험 생성물들보다 더 높은 항산화제 파워를 여전히 나타내었다.

[0345] 따라서, 조성물 A는 놀랍고도 예상치 못하게도, 매우 높은 AP 및 짧은 반응 시간을 제공하였다. 상기 나타낸 바와 같이, 이 조성물에 대한 결과는, 다른 항산화제와 조합된 안정화된 비타민 C를 높은 수준으로 포함하는 다른 항산화제 조성물, 또는 비타민 C 없이 항산화제 조합물들로 구성된 항산화제 조성물과 비교해 상당히 우수하다.

[0346] **실시예 4:** 15% 미분화된 아스코르브산 및 부가적인 항산화제들의 조합을 포함하는 항산화제 세럼에 대한, 자외선 없이 생체 외에서의 항산화제 능력

[0347] **도입부:**

[0348] 효소적 항산화제 및 비-효소적 항산화제의 자연스런 존재는, 피부에 효과적인 항산화 보호 시스템을 제공한다. 피부의 항산화 잠재성은 SOFW Journal 132, 9, 2006에 기술된 바와 같이 준안정한 시험 라디칼을 피부에 표지한 후, ESR 분광학에 의해 측정할 수 있다. 시험 라디칼은 시간이 지남에 따라 상피 및 피부 내에서 항산화제 시스템에 의해 감소될 것이다. 피부의 내인성 항산화 능력은 피부에 국소 항산화제를 보충함으로써 증강될 수 있으며, 이러한 증가는 ESR 분광학을 이용하여 피부 생검에서 정량화할 수 있다.

[0349] **물질 및 방법:**

[0350] X-밴드 ESR 분광계 Miniscope MS 300(Magnettech, Germany)를 하기 설정으로 사용하여 측정을 수행하였다: 50 G 탐색폭, 200 게인, 1 G 조정 진폭, 20 mW 감쇠, 3358 G 중심 장 및 0.14 sec 시간 상수. 시험 라디칼 2,2,6,6-테트라메틸 피페리딘-N-옥실(TEMPO; 니트록사이드 프로브의 또 다른 예)을 독일 뮌헨 소재의 Sigma-Aldrich사로부터 입수하였다. 지역 도축장에서 입수한 돼지 귀를 세척하고, 피하 지방을 제거한 다음, 피부를 약 2 cm x 2 cm 조각으로 절단하였다. 오로지 신선하게 입수한 비-동결된 피부를 사용하였다. 시험 생성물을 1

cm^2 당 약 2 mg으로 피부 표면 상에 적용한 후, 피부 조각을 1 mM TEMPO 수용액으로 포화된 여과지 상에 5분 동안 두었다. 이후, 4 mm의 피부 생검을 취하고, 맞춤 제작한 ESR 조직 홀더에 둔 다음, 시험 라디칼의 ESR 스펙트럼을 5분, 10분 및 30분 후에 기록하였다. 카이네틱 매개변수 k 를, 단일지수 1차 붕괴 함수를 이용하여 시간 측정에 따라 ESR 스펙트럼의 진폭의 함수로부터 획득하였다. 카이네틱 매개변수 k 를 시험 생성물에 대해 측정하고, 비히클 치료된 피부의 카이네틱 매개변수 k 와 비교하였다. 모든 값들을 비히클 치료군 피부에 대해 정상화하였다. 각각의 생성물 A 및 생성물 B의 로트 하나를 이 시험에서 평가하였다(표 3). 신선하게 제조된 에탄올/1% α -토코페롤 수용액은 양성 대조군으로서 작용한다. 시험 생성물 및 시점 당 4개의 생검을 측정하였다. 생성물 A만이 본 발명에 따른 조성물이다.

결과:

생성물 A 및 생성물 B 모두 이들의 비히클과 비교해 피부의 항산화제 능력을 상당히 증가시켰다(도 3). 이러한 증가는 시험 생성물을 단기간 적용한 후에 이미 알아챌 수 있었으며, 이는, 두 시험 생성물 모두에서 항산화제가 피부에 잘 침투하며 활성이라는 것을 가리킨다. 생성물 A의 5분 내지 10분 적용한 후, 피부의 항산화제 능력은 생성물 A를 통해 보충되는 항산화제로 인해 약 2개로 되었다. 30분 후, 피부의 항산화제 능력은 항산화제의 보충이 없는 경우보다 약 3배 더 높았다. 본 조건하에 선택된 ESR 방법에 의해 측정 시, 생성물 A는 생성물 B와 비교해 적용 기간이 연장되었으며 보다 우수한 항산화제 보호를 제공하였다. 1% α -토코페롤 용액은 피부의 항산화제 능력을 단지 약간만 단기간 동안만 증가시켰다. 생성물 A와 비교해, α -토코페롤은 피부에서의 산화로 인해 연장된 항산화제 보호를 보장할 수 없었다.

더욱이, 생성물 A는 국소 적용 후 피부의 항산화제 능력만 증가시켰으며, 이는 생성물 A가 피부 상에 국소 적용된 후 산화 촉진 효과(피부의 항산화제 능력을 감소시킴)를 초래하지 않음을 가리킨다.

실시예 5: 15% 미분화된 아스코르브산 및 부가적인 항산화제들의 조합을 포함하는 항산화제 세럼에 대한, 자외선을 수반하는 생체 외에서의 항산화제 능력

도입부:

태양광 노출은 피부에서 유리 라디칼 형성을 초래한다. 동일한 시간에서, 피부의 항산화제 시스템은 태양광 자외선에 의해 형성되는 유리 라디칼을 중화시키며, 한편 자외선, 피부의 자연스런 항산화제 능력은 이 산화적 스트레스에 의해 감소된다. ESR 분광학은 또한, 국소 항산화제의 존재 또는 부재하에, 피부의 항산화 능력에 대한 자외선의 영향을 정량화하는 데 잘 적합화되어 있다.

물질 및 방법:

자외선이 없는 상태에서 기술된 바와 같이 ESR-측정을 수행하였으며, 생성물 A 및 생성물 B 각각의 동일한 로트를 평가하였다(표 3). 시험에서, 피부를, Oriel 300 W Solar Simulator(Newport, Stratford, CT)를 사용하여 $E_{280-320\text{nm}} = 23.5 \text{ Wm}^{-2}$ 의 UV 방사 조도 및 $E_{320-400\text{nm}} = 180 \text{ Wm}^{-2}$ 의 자외선 조사에서 태양광 시뮬레이션된 자외선에 부가적으로 노출시켰다.

시험 생성물을 생체 외에서 새로 제조한 돼지 피부 상에 1 cm^2 당 약 2 mg으로, 상기 실시예 4에서 최고의 항산화제 능력을 제공하는 것으로 확인된 기간에 상응하는 기간인 30분 동안 적용하였다. 그런 다음, 피부를 약 2.7 J cm^{-2} 및 0.45 MED에 상응하는 태양광 시뮬레이션된 자외선에 노출시켜, 피부의 내인성(즉, UV를 조사하지 않는 비히클 치료군 피부) 항산화제 능력을 약 50%로 감소시킨다. 시험 생성물 및 시점 당 4개의 생검을 측정하였다.

카이네틱 매개변수 k 를, 단일지수 1차 붕괴 함수를 이용하여 시간 측정에 따라 ESR 스펙트럼의 진폭의 함수로부터 획득하였다. 카이네틱 매개변수 k 를 비히클 피부 및 UV-치료 피부 및 각각의 시험 생성물에 대해 측정하였다. 모든 값들을 비히클 치료군이지만 자외선 조사를 받지 않은 피부에 대해 정상화하였다.

결과:

생성물 A 및 생성물 B는 둘 다 태양광 자외선 노출의 조건하에 이들의 비히클과 비교해 피부의 항산화제 능력을 상당히 증가시켰다. 생성물 A는 국소 적용 후 30분째에 피부의 항산화제 능력을 $205 \pm 13\%$ 로 증가시켰다. 생성물 B는 피부의 항산화제 능력을 단지 $139 \pm 9\%$ 로 증가시켰지만, 1% α -토코페롤 용액은 어떠한 증가도 나타내지 않았다(0%).

더욱이, 생성물 A는 국소 적용 후 피부의 항산화제 능력만 증가시켰으며, 이는 생성물 A가 태양광 UVR 노출과

함께 피부 상에 국소 적용된 후 산화 촉진 효과(피부의 항산화제 능력을 감소시킴)를 초래하지 않음을 가리킨다.

실시예 6: 전층 피부 모델에서 UV-유도성 피부 손상

도입부:

전층 피부 모델의 사용은 국소 적용 후 항산화제의 효능을 평가할 수 있게 하며, 따라서, 인간에서 효과를 예측 하려는 시도를 위한 가치있는 시험관 내 방법을 나타낸다. 태양광 노출은 유리 라디칼 형성을 초래하며, 이는 궁극적으로 일광 화상 형성, DNA 손상 및 단백질 산화를 비롯한 피부 손상을 유발한다.

물질 및 방법:

전층 인간의 피부 모델 EpiDerm-FT™(EFT-400)를 MatTek Corporation(Ashland, MA)사로부터 입수하였다. 피부 조직을, 200 mJ cm⁻² 시뮬레이션된 태양광 UV(Honle-500 solar lamp; Honle UV America, Marlboro, MA) 또는 거짓(sham) 조사(대조군)으로 조사하기 전 24시간 동안 1 cm² 당 10 µl의 시험 생성물에 국소적으로 노출시켰다. UV 조사 기간 동안, 조직을 2 ml의 인산염 완충 식염수(기저층 구획)을 포함하는 배양 플레이트로 옮긴 다음, 신선한 배양 배지로 되돌리고, 추가적인 24시간 동안 각각의 시험 생성물 10 µl cm⁻²를 재투약하였다. 24시간의 조사 후 기간이 종료할 때, 조건 당 3개의 조직을 면역학 검사 및 p53 면역염색하를 위해 수집하였다. 치료 후, 조직을 10% 중성 완충 포르말린에서 밤새 고정하고, 다음날 PBS로 옮겼다. 그런 다음, 조직을 절단하고(단면을 제공함), 일련의 등급화된 에탄올에서 탈수시킨 다음, 파라핀에서 포매하였다. 5개의 마이크론 섹션을 제조하고, 면역조직화학을 위해 헤마톡실린 및 에오신(&E)으로 염색하거나 염색하지 않은 채로 두었다.

면역염색 전, 슬라이드를 탈파라핀화하고, PBS에서 재수화하였다. 0.05% 시트라콘산 무수물에서 슬라이드를 98 °C로 45분 동안 가열함으로써, 항원 회복(antigen retrieval)을 수행하였다. 냉각 후, 검체를 PBS 중의 10% 노르말 염소세럼/1% BSA를 사용하여 실온에서 1시간 동안 블라킹하였다. 일차 항체(항p53, 클론 D07; Dako Denmark사에서 입수함)를 1% BSA/PBS에서 희석시키고, 1:25 희석률에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 일차 항체로 인큐베이션한 후, 슬라이드를 5X TBS로 2회, 1X TBS로 1회 세정하였다. 이차 항체(염소 항마우스 488, AlexaFluor; Molecular Probes사에서 입수함)를 1% BSA/PBS에서 1:400으로 희석시키고, 검체와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 일차 항체로 인큐베이션한 후, 슬라이드를 1X TBS로 2회 행구고, DAPI(0.1 µg/mL)로 염색하였다. 검체를 1X TBS에서 세정하고, Immu-Mount™(Thermo Scientific)에서 마운팅하였다. 면역염색 후, 10개의 랜덤 필드를 20X 대물렌즈를 사용하여 포착하였다. 상피 세포 내에 함유된 p53-양성 세포를 점수화하고 계수하였다. 생성물 A만이 본 발명에 따른 조성물이다.

결과:

무치료 피부에 UV를 조사하면, 조직의 기저층에서 일광 화상 세포(농축 핵 및 호산성 세포질을 가진 세포)가 형성되었다(도 4). 상피 내에서의 최소의 혈관형성 또한, H&E 염색 후 면역조직 분석에 의해 증거가 되었다. 일광 화상 세포가 없으며, 3개의 조직 중 하나에서 일부 최소의 혈관형성을 제외하고는 정상적인 조직은, 피부를 생성물 A로 전처리한 경우 관찰되었다(도 4). 이러한 관찰은, 생성물 A가 산화적 스트레스 유도성 손상으로부터 피부를 보호하는 데 일조함을 가리킨다.

생성물 A는 UV-노출 후 무치료 피부와 비교해 상피 세포를 p53 유도로부터 상당히 보호하였다(도 5). 생성물 A는 p53 양성 세포의 %를 약 13% 감소시켰다. p53은 전사 인자로서 작용하는 종양 억제 단백질이며, UV 또는 화학적으로 유도되는 유전독성 스트레스에 대한 세포 반응에서 필수적인 역할을 한다. 과도한 DNA 손상을 겪은 세포에서 세포 주기를 차단함으로써, p53은 복구가 되지 않는 한, 손상된 DNA의 복제를 방지한다. 수리(reparation)가 성공적이지 않은 경우, p53은 세포자살을 유도한다. 생성물 A를 사용하는 경우 관찰된 p53 발현 감소는, 피부에 항산화제를 국소적으로 보충한 결과 DNA 손상이 덜 발생한 것과 연관있을 수 있다. p53은 또한, 일광 화상 세포의 형성에 필수적이다.

실시예 7: 인간에서 UV-유도성 피부 손상

도입부:

본 연구의 목적은, 인간에서 태양광 시뮬레이션된 자외선 조사 전 4일 동안 그리고 조사 후 2시간째에 1회 적용

된 경우, UV-유도성 홍반을 감소시키는 항산화제 생성물의 잠재성을 측정하는 것이었다.

[0376]

물질 및 방법:

[0377]

연령이 25세 내지 65세인, Fitzpatrick 피부 포토타입 II 또는 III의 11명의 여성을 등록하였다. 증양선에서 측면으로 하부 등은 일광 화상, 흉터, 활성 피부염, 고르지 않은 피부 톤 및/또는 과도한 털이 없었기 때문에, 이 부분을 시험 영역으로서 선택하였다. 개체들에게, 시험 기간 동안 태양광에의 노출을 최소화하고, 모든 선베이딩, 수용 및 태닝 베드 사용을 자제해 줄 것을 지시하였다. 단일 포트 제논 arc 태양광 시뮬레이터(300 W)를 전체 스펙트럼 자외선(Solar Light Company, Philadelphia, PA)의 소스로서 사용하였다. 이 장비는 자연 일광과 유사한 자외선 범위에서 스펙트럼 출력을 제공하였다. WG320 및 UG11 필터를 사용하여, 파장 범위가 290 nm 내지 400 nm인 전체 스펙트럼의 자외선을 제공하였다. 태양광 시뮬레이터는 적절한 워업 기간이 제공되었으며, 이후, 방사선 방출에 있어서 유의미한 시간-경과적인 변동이 없을 것으로 예상되었다. 태양광 시뮬레이터는 노출 면에서 양호한 빔 균일성을 가졌다. 태양광 시뮬레이터가 적절한 스펙트럼의 자외선을 전달하는 것을 확실히 하기 위해, 이의 스펙트럼 출력을 정확하게 보정된 분광복사기를 사용하여 쿼터별로(quarterly) 측정한다. 시험 기간 전과 후에, 적절한 검출기가 갖추어진 UV 강도 미터(모델 PMA2100, Solar Light Company, Philadelphia, PA)를 사용하여 워업 후에 램프 출력을 측정하였다.

[0378]

각각의 개체의 최소 홍반 선량(MED)을 시간별로 정해진 자외선광 노출의 단계적 순서에 의해 측정하였으며, 이들은 각각 이전의 노출보다 25% 증가하여 변화였다. MED는 무처리 피부에서 최소의 인지가능한 홍반을 형성하기에 충분한 자외선광 조사의 선량 또는 시간 간격으로서 정의되었다. 조사 후 대략 24시간째에, MED 시험 부위를 하기의 홍반 점수 척도에 따라 홍반에 대해 평가하였다:

[0379]

0 반응 없음

[0380]

0.5 불분명한 반응, 거의 인지 불가능한 홍반, 명확하게 규정되는 경계가 없음

[0381]

1 약하지만 명확한 홍반, 명확하게 규정되는 경계가 있음

[0382]

2 중간 정도의 명확하게 규정된 홍반

[0383]

3 강한 홍반, 부종

[0384]

4 물집 또는 수포형성

[0385]

개체들의 등에는 11 cm x 5 cm로 경계를 지운 2개의 시험 부위가 있었다. 하나의 부위는 4일 연속으로 하루에 1회 대략 2 mg cm^{-2} 생성물 A(표 3)를 치료받았으며, 반면, 다른 부위는 치료하지 않은 채로 두었으며 UV-조사 대조군으로서 작용하였다. 시험 부위는 랜덤화하였다.

[0386]

마지막 적용 후 대략 30분째에, 치료한 시험 부위 및 대조군 부위를 5개의 서브-부위로 나눈 다음, 각각 개체에 대해 예정된 MED로 1회, 1.5회, 2회, 2.5회 또는 3회 조사하였다. 조사를 완료한 지 2시간 후, 생성물 A를 적절한 시험 부위에 대략 2 mg cm^{-2} 으로 재적용하며, 한편 대조군 부위는 치료하지 않은 채로 두었다.

[0387]

조사 후 대략 24시간째에, 시험 부위를 상기 기술된 바와 같이 홍반 점수 척도를 이용하여 시각적으로 평가하였다. 또한, 고정된 광 하에서 60 mm 렌즈가 갖추어진 Nikon D-90 digital SLR을 사용하여 디지털 사진을 촬영하였다. 홍반 수준을 측정하기 위해, 피부 색상 판독은 Smart Probe 400 색도계(IMS Testing Group, Milford, CT)를 사용하여 기계적으로 수행하였다. $L^*a^*b^*$ 색 표시 시스템의 a^* -값은 적색-녹색 색상 축에서 색 변화를 가리킨다. a^* 값이 클수록, 평가받는 개체의 적색이 더욱 강해진다. 따라서, a^* -값은 피부 표면 상의 적색화(홍반)의 측정값으로서 사용되었으며, 여기서 증가는 홍반의 증가를 가리킨다. 색채 측정은 3회 중복으로 수행하였으며, 평균을 데이터 지점으로서 사용하였다.

[0388]

결과:

[0389]

11명의 개체(연령은 45 ± 12 세임) 모두를 검사하고 시험을 완료하였다. 3 이상의 홍반 점수를 비롯하여 부작용은 관찰되지 않았다. 이들의 MED 범위는 12.7 mJ cm^{-2} 내지 48.1 mJ cm^{-2} 였으며; 평균은 $24.1 \pm 11.1 \text{ mJ cm}^{-2}$ 였다.

[0390]

1 MED 내지 3 MED로 조사한 후 24시간째에 시각적으로 평가하여 측정한 바와 같이, 생성물 A를 사용하는 경우 태양광 UV 유도성 피부 홍반이 무치료 피부 부위와 비교해 23%(11명 개체의 평균) 이하 감소한 것으로 관찰되었

다(도 6). 마찬가지로, 1 MED 내지 3 MED로 조사한 후 24시간째에 색채계로 측정된 바와 같이, 생성물 A를 사용하는 경우 a^* -값이 무치료 피부 부위와 비교해 113%(11명 개체의 평균) 이하 감소한 것으로 관찰되었다(도 6).

[0391] 몇몇 개체들의 경우 하부 등에서 치료 부위 및 무치료 연구 부위의 사진을 도 7에 도시한다. 사진은 고정된 광하에 촬영하였다.

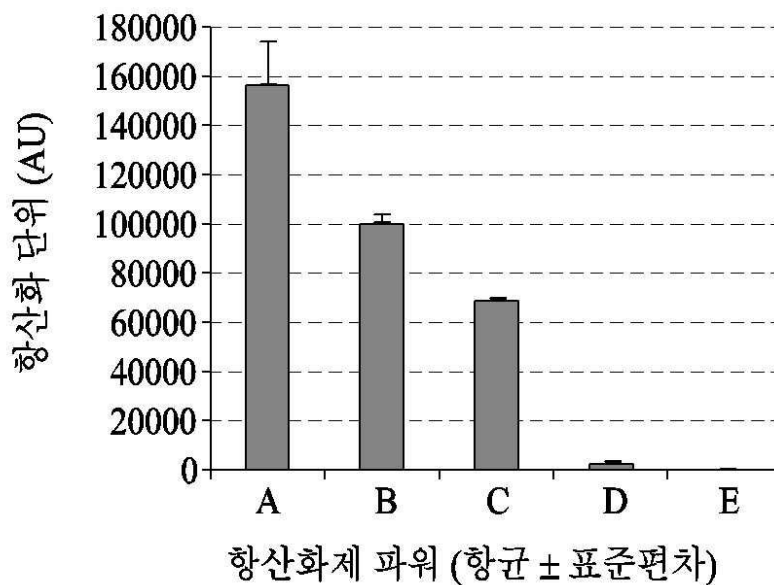
[0392] **등가사항**

[0393] 본 발명의 하나 이상의 구현예들에 대한 상세한 사항은 상기 첨부된 상세한 설명에 나타나 있다. 본원에서 기술되는 것들과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 시행 또는 실험에 사용될 수 있긴 하지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 기술된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점들은 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다. 명세서 및 첨부된 청구항에서, 단수형은 문맥상 다르게 명시되지 않는 한 복수형을 포함한다. 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 용어 및 과학적 용어들은 본 발명이 속한 당해 기술 분야의 당업자에게 보편적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 인용되는 모든 특허 및 공개들은 원용에 의해 포함된다.

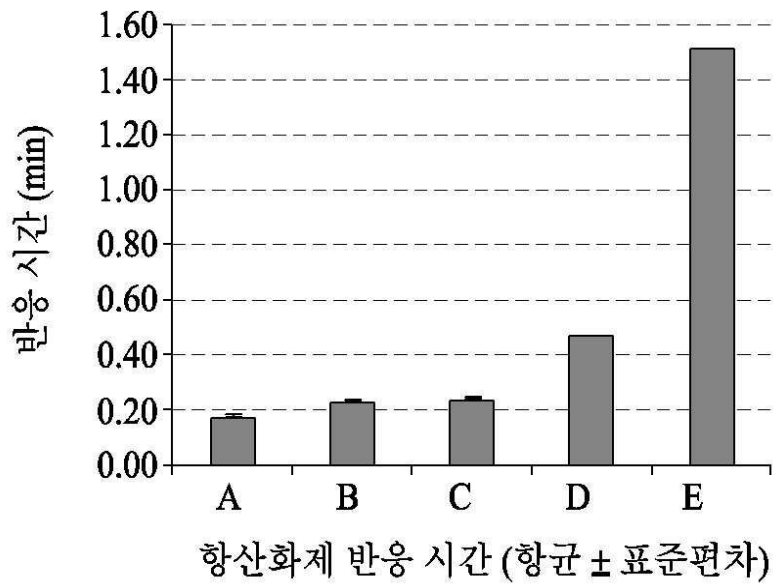
[0394] 전술한 상세한 설명은 단지 예시를 목적으로 제시되었으며, 본 발명을 개시되는 정확한 형태로 제한하려는 의도가 아니며, 그보다는 본원에 첨부된 청구항에 의해 제한되는 것이다.

도면

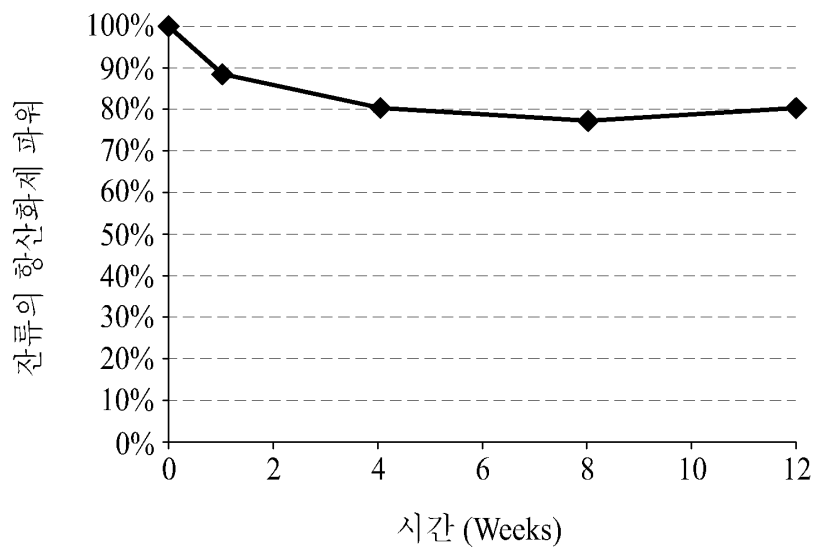
도면1a



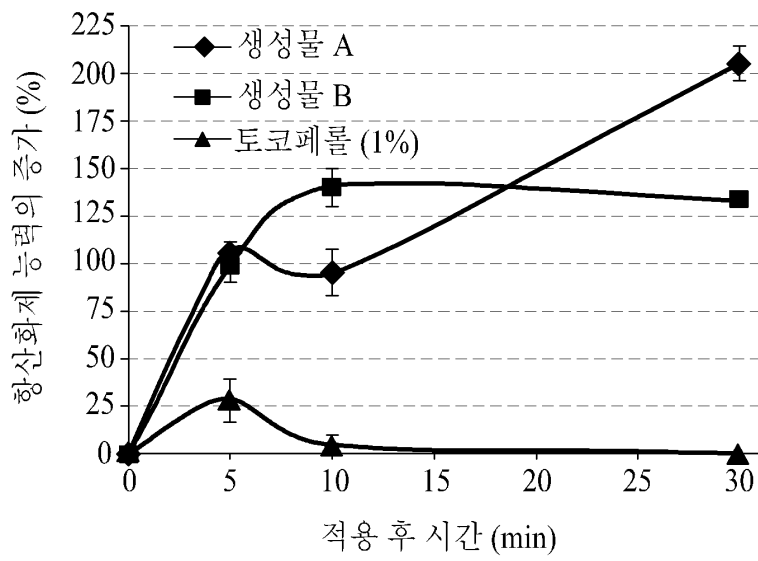
도면1b



도면2

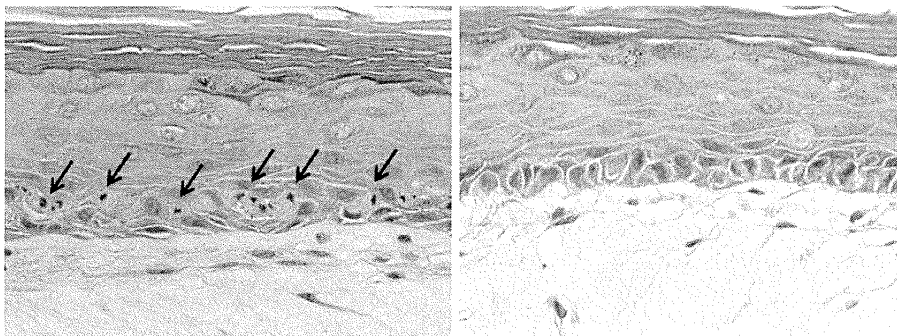


도면3

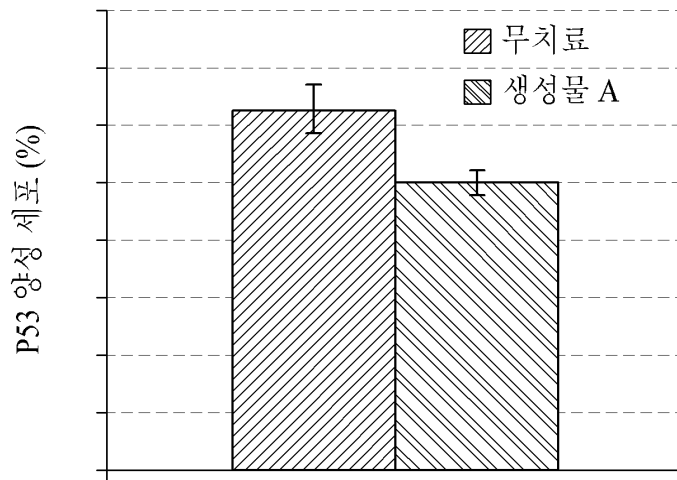


피부의 항산화제 능력은 생성물 A 및 B의 적용 후 증강된다

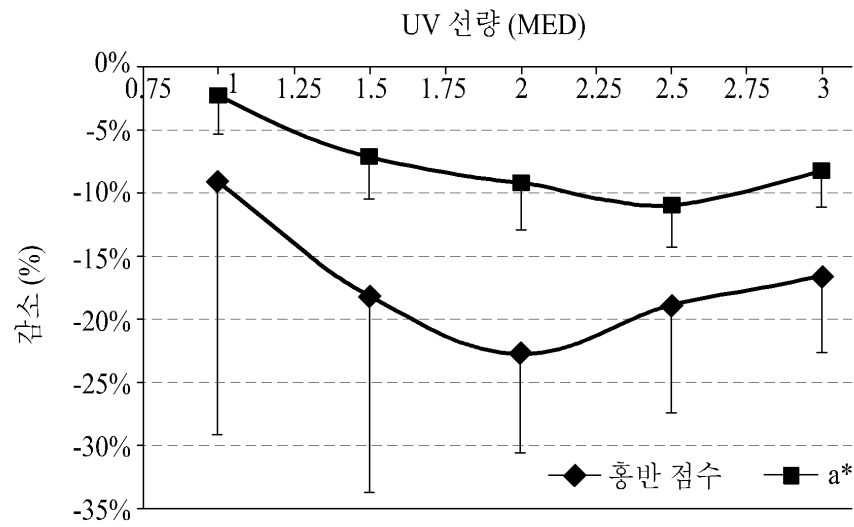
도면4



도면5



도면6



도면7

