

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 7/075

(11) 공개번호 특1999-0077322
(43) 공개일자 1999년10월25일

(21) 출원번호	10-1998-0705469	(87) 국제공개번호	WO 1997/29733
(22) 출원일자	1998년07월16일	(87) 국제공개일자	1997년08월21일
번역문제출일자	1998년07월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/00714		
(86) 국제출원출원일자	1997년02월13일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 EA 유라시아특허 : 아르메니아 키르기즈 몰도바 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그 루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스 리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아		
(30) 우선권주장	96200409.9 1996년02월16일 EP0(EP)		
(71) 출원인	뉴트로제나 코포레이션 안드레아 엘. 콜비 미국, 캘리포니아 90045, 로스앤젤레스, 웨스트 나인티식스쓰 스트리트 576 0안센 파마슈티카 엔.브이. 디르크 반데 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30존슨 앤드 존슨 컨써머 캄파 니스, 인코포레이티드 안드레아 엘. 콜비 미국 뉴저지 08558 스킨맨 그랜드 뷰 로드 오즈 프랭크 크리스토퍼 벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센 파마슈티카 엔.브이. 내 데 돈커 피트 알. 지. 벨기에왕국 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센 파마슈티카 엔.브이. 내 호 키 미합중국 캘리포니아 90045 로스앤젤레스 아보 비타 5800 뉴트로지나코포레 이션내 페르난데스 칸델라리오 에이. 미합중국 캘리포니아 90045 로스앤젤레스 아보 비타 5800 뉴트로지나코포레 이션내 카우벤베르그 게라드 프란스 마리아 얀 미합중국 뉴저지 08558-9418 스킨맨 그랜드뷰 로드 존슨 앤드 존슨 컨슈머 캄파니즈, 인코포레이티드내		
(72) 발명자			
(74) 대리인	김석중, 최규팔		

심사청구 : 있음

(54) 항진균제 및 항 화합물을 함유하는 조성물

요약

본 발명은 신체 및 모발 세정 제품 등의 조성물, 특히 제1 유효 성분으로서 하나 이상의 에르고스테롤 생합성 억제 항진균제, 및 제2 유효 성분으로서 피리티온염을 포함하는 샴푸에 관한 것이다.

명세서

본 발명은 신체 및 모발 세정 제품 등의 조성물, 특히 제1 유효 성분으로서 하나 이상의 에르고스테롤 생합성 억제 항진균제, 제2 유효 성분으로서 피리티온염 및 담체로서 업계 공지된 신체 또는 모발 세정 제품 성분을 포함하는 샴푸에 관한 것이다.

배경기술

공지의 의약함유 샴푸로는 예를 들면 2% 제형으로 시판되고 국소 적용후 지루성 피부염에 유익한 효과를 나타내는 케토코나졸 샴푸가 있다. 케토코나졸은 로젠베르크 등(Rosenberg et al)에 의해 미국특허 제 4,569,953호에 건선 및 지루성 피부염의 국소적 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다. 래더링(lathering) 및 컨디셔닝(conditioning) 등의 양호한 화장품 속성을 나타내고 분해에 대해 허용가능하게 안정하여 2% 미만의 유효 성분을 함유하도록 제형화되는 케토코나졸 샴푸는 미국 특허 제 5,456,851호에 개시되어 있다. 피부 유지방 조절 작용 외에 항진균 작용을 갖는 엘루비올 샴푸는 WO-93/18743호에 공지되어 있다. 일부 비듬억제용 제형은 유효 성분으로서 콜타르, 황화 셀레늄 또는 피리티온 염, 에컨대 피리티온 아연 또는 나트륨을 함유한다. WO-96/29045호는 전반적으로 두피의 지루성 피부염의 치료용의 그러한 세포 독성 제제 및 항진균제의 조합을 개시하고 있으며, 특히 1.8% 콜타르 및 2% 케토코나졸을 포함하는 미확인 용액을 포함하는 미확인 조성물의 혼합 사용을 개시하고 있다. WO-96/29983호는 약 4 내지 약 12 중량%의 음이온성 계면활성제, 상기 음이온성 계면활성제의 중량부당 적어도 약 0.75 중량부의 농도의 양성 계면활성제 및 11개의 열거된 치료제 중 하나 이상을 포함하는 수용성 중성 세제 조성물을 개시하고 있다. 기타의 다른 비듬 억제 샴푸들은 입을 통해 흡수되거나 또는 피부의 광범위한 영역에 적용되었을 때 독성인 황화 셀레늄을 포함하고 있다.

비듬 제거제를 포함하는 종래 기술의 샴푸는 효율 및 관용성 사이에 최적의 균형이 얻어지는 방식으로 설계되었다; 의약 함유 세제에 있어서 유효 성분의 농도는 가능한 한 많은 사용자들이 효율적으로 치료되고 가능한 한 적은 사용자들이 부작용으로 고통을 받는 방식이다. 그럼에도 불구하고, 이들이 특정 의약 함유 샴푸를 사용한 치료에 반응하지 않기 때문에 종래 기술에 의한 샴푸를 사용하여 아무런 이득을 얻지 못하거나 또는 특정 의약함유 샴푸를 사용한 치료를 견딜 수 없기 때문에, 더욱 악화되는 실질적으로 상당수의 환자들이 남아 있다.

특정의 의약 함유 샴푸에 반응하지 않는 환자의 수는 아주 많을 수 있다(케토코나졸 30% 까지; 황화 셀레늄 40%까지). 결과적으로, 새로운 샴푸를 사용하여 다수의 환자의 대부분에 대하여 효율적인 비듬제거 치료를 제공하는 새로운 샴푸; 즉, 종래의 샴푸 보다 비-반응자들이 더 적은 새로운 샴푸에 대한 아주 절실한 요구가 있다.

한편, 비듬 또는 지루성 피부염으로 고통을 겪는 환자들 뿐만아니라 의약 함유 샴푸를 승인하는 기관들은 그러한 샴푸들이 충족하여야 하는 갈수록 엄격한 기준을 적용하고 있다. 이들 기준 중에서 가장 중요한 것은: 치료로 인한 더 이상의 질병의 악화가 없는 것; 부작용의 유발 가능성이 가장 낮은 것, 염증, 소양증 및 스케일링(부착성 또는 유리 스케일링) 등의 징후의 부재가 증가되는 것; 개선된 화장품 용인성, 특히 양호한 세정 특성, 냄새 또는 악취의 부재, 옷감의 염색 또는 얼룩의 부재; 및 전체의 컨디셔닝 특성(습윤 및 건조 빚질 특성)들이다. 비듬 또는 지루성 피부염은 간혹 고도의 또는 과도한 지방 또는 피지 생성을 수반하며, 이에 대한 이로온 효과를 갖는 조성물은 비듬의 치료에 있어서 한층 더한 진보를 구성하는 것이 명확하다.

따라서, 지금까지 상기의 요건을 만족시키기 위하여 많은 노력들이 샴푸 기재를 재구성하는데 수반되어 왔다. 그러나, 의약함유 샴푸의 관용성/용인성을 증가시킬 필요성이 여전히 있으며, 즉 새로운 샴푸를 사용하여 더 큰 집단의 환자가 견딜수 있는 새로운 샴푸가 요망된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 신체 및 모발 세정 제품 등의 조성물, 특히 제1 유효 성분으로서 하나 이상의 진균 에르고스테를 생합성 억제 항진균제, 제2 유효 성분으로서 피리티온염 및 담체로서 업계 공지된 신체 또는 모발 세정 제품 성분을 포함하거나, 필수 구성 요소로 포함하거나 또는 이들로 이루어진 샴푸에 관한 것이다. 이하의 기재에 있어서 본 발명은 예를 들어 샴푸를 사용하여 설명할 것이나, 당업자에게 본 발명에 따른 조합이 다른 신체 및 모발 세정 제품으로도 곧바로 이용될 수 있음은 자명하다.

두가지 상이한 작용을 하는 비듬제거제의 조합은 단독의 유효 성분 하나만을 함유하는 종래 기술의 샴푸에 비하여 두가지 뚜렷한 이점을 가진다. 먼저, 비듬 또는 지루성 피부염으로부터 고통을 겪는 증가된 비율의 환자는 본 발명에 따른 샴푸에 반응한다. 두 번째, 일부 조합은 상승적으로 작용을 하고 그 결과로서 하나 또는 모두의 상이한 유형의 제제의 농도는 낮출 수 있으므로 참을성을 증가시킨다. 이하 이러한 성분의 각 부류에 대하여 설명한다.

진균 에르고스테를 생합성을 억제하는 항진균제는 바람직하게는 아졸, 알릴아민 또는 이들의 혼합물이다. 바람직한 아졸은 케토코나졸, 에코나졸, 엘루비올, 마이코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된다. 바람직한 알릴아민은 테르비나핀, 나프티핀 및 이들의 혼합물을 포함하는 군 중에서 선택된다. 아졸 화합물, 케토코나졸, 에코나졸 및 엘루비올은 이들이 피부, 특히 두피의 정상적 플로라에 손상을 주므로 가장 바람직하다. 케토코나졸 및 엘루비올은 이들이 피리티온염(후술함)과 혼합사용될 때 피부사상균 균류에 상호 상승 효과를 나타내므로 특히 바람직하다. 본 발명에 따른 조성물 중 항진균제의 유효량은 약 0.1 % 내지 약 2 % (w/w)이고, 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 1% (w/w)의 범위이다. 추후 설명하겠지만, 이 범위의 하한에서는 샴푸가 저장 동안 항진균 화합물의 분해에 기인한 그의 효능을 잃지 않는 것을 보장하기 위하여 특별한 주의가 기울여져야 한다. 상기 범위 보다 더 높은 농도는 질병의 치료를 더 개선시키지 못하며 전체적으로 이점 보다는 해로운 점이 많다.

두 번째 유효 성분인 피리티온은 약 0.05% 내지 약 2% (w/w), 및 바람직하게는 약 0.3 % 내지 약 1 % (w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 당업자는 특정 피리티온 염 형태의 성질이 %(w/w)로 표시되었을 때 이 양에 대해 영향을 미침을 용이하게 인식할 수 있을 것이다. 따라서, 상기 언급한 양 및 피리티온의 양에 대한 모든 이후의 언급은 피리티온 아연[분자량 = 317.7]로 나타낸다. 피리티온 아연 및 피리티온 나트륨이 바람직한 피리티온 염이다.

바람직하게는, 제1 및 제2 유효 성분들은 피부사상균 균주, 특히 비듬 및 지루성 피부염과 관련된 종, 즉

말레세지아(피티로스포럼) 오발레(Malessezia (Pityrosporum) ovale), 엠. 푸르푸르(M. furfur) 뿐만 아니라 예를 들면, 소포자균증, 두부백선, 어루러기 등과 관련된 에피더모피톤(Epidermophyton), 마이크로스포럼(Microsporum), 트리코피톤(Trichophyton) 등의 기타의 종의 성장의 억제에 상호 상승 작용을 일으키는 양으로 존재한다. 제1 및 제2 유효 성분의 양의 비는 상기 유효 성분 및 표적 종에 따라 다양할 것이다. 특히, 제1 및 제2 유효 성분(항진균제: 피리티온) 사이의 중량 : 중량비는 약 5:1 내지 약 1:5, 특히 바람직하게는 약 2:1 내지 약 1:2의 범위이다. 예를 들자면, 상기한 바와 같이 케토코나졸 및 엘루비올은 피리티온염과 조합하여 사용될 때, 특히 약 2:1 내지 약 1:2의 범위의 중량비, 특히 바람직하게는 약 1:1의 중량비로 사용될 때 피부사상균, 특히 말레세지아(피티로스포럼) 오발레 (Malessezia (Pityrosporum) ovale)에 대하여 상호 상승 효과를 일으킨다. 예기치 않게, 이들 조합은 또한 병원성 효모, 칸디다 알비칸스(Candida albicans)에 대한 상호 상승 효과를 나타낸다.

본 발명에 따른 샴푸는 추가로 황화 셀레늄, 피록톤 또는 시클로피록스 올라민 등의 비듬 억제제를 포함할 수도 있다.

본 발명에 따른 샴푸는 당업계 공지된 샴푸 기재를 사용하여 편리하게 제조할 수 있으며; 당업계 공지된 샴푸 성분들은 하나 이상의 계면 활성제, 발포제, 최종 제형에 실온에서 4,000 내지 9,000 mPa.s 범위의 점도를 부여하기에 충분한 증점제, 보존제, 산화방지제, 샴푸에 약 4 내지 약 10의 범위의 pH를 제공하기에 충분한 산 또는 염기 또는 완충액을 포함한다. 단독의 성분은 두 개 이상의 기능, 예컨대 계면활성제 및 발포제 또는 산화방지제 및 완충액의 기능을 가질 수 있다.

본 발명에 따른 샴푸에 사용하기 위한 적합한 계면활성제는 소듐 C₁₄₋₁₆올레핀 설포네이트, 소듐 라우릴 설페이트, TEA 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 코카미도프로필아민 옥사이드, 라우릴 아민 옥사이드, 라우라미드 DEA, 코카미도프로필 베타인, 라우릴 디메틸 베타인, 코코디메틸 설포-프로필 베타인, 소듐 코코일 사르코시네이트, 디소듐 올레아미도 MIPA 설포속시네이트, 디소듐 코카미도 MIPA 설포속시네이트, 디소듐 라우레스 설포속시네이트, 코코암포카르복시-글리시네이트, 디소듐 올레아미도 MEA 설포속시네이트, 아민 글리시네이트, 아민 프로피오네이트 및 아민 술탄인 및 이들의 혼합물을 포함하는 군 중에서 선택될 수 있다. 바람직하게는 둘 이상의 계면활성제의 혼합물, 특히 소듐 라우레스 설페이트 및 소듐 코코일 사르코시네이트, 또는 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, TEA 라우릴 설페이트 및 코카미도프로필 베타인을 본 발명의 샴푸에 사용해도 좋다. 본 발명에 따른 샴푸에 있어서, 계면활성제의 전체량은 약 36% 내지 약 45%(w/w)의 범위일 수 있다. 바람직하게는, 양성 계면활성제의 양은 계면활성제의 총량의 15 중량% 미만이다.

상기 및 이후의 설명에 있어서, 용어 'MEA'는 식 RCO-NH-CH₂CH₂-OH의 모노에탄올아미드를 의미하고, 용어, 'DEA'는 RCO-N(CH₂CH₂-OH)₂의 디에탄올아미드를 의미하며, 'TEA'는 트리에탄올암모늄을 의미하고; 용어, 'MIPA'는 식 RCO-NH-CH₂-CHOH-CH₃의 모노-이소프로판올 아미드를 의미하는데, 여기서 각각의 RCO-기는 C₁₃₋₁₉ 알킬카르보닐 또는 C₁₃₋₁₉알켄카르보닐 기 등의 지방산 잔기이다.

본 발명에 따른 샴푸에 사용하기에 적합한 발포제(발포 부스터 및 안정화제)는 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 올레아미드 MEA, 올레아미드 DEA 및 이들의 혼합물을 포함하는 지방산 모노 및 디알킬아미드류의 군 중에서 선택될 수 있다. 발포제는 약 1 내지 약 10% (w/w), 바람직하게는 약 2 내지 약 6% (w/w), 특히 바람직하게는 약 4 내지 약 5%(w/w)의 범위로 존재한다. 이들 성분들은 또한 전형적으로 조성물 상에 증점 효과도 가진다.

본 발명의 샴푸에 사용하기 위한 적합한 보존제는 피부학상 허용되는 보존제, 예컨대 테트라소듐 EDTA, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 이미다졸리디닐 우레아, 페녹시에탄올, 퀴터니움 15, 시트르산, 바람직하게는 이들 상호간의 조합물이 있다. 테트라소듐 EDTA 및 시트르산은 또한 킬레이트제로서 작용한다.

미국 특허 제 5,456,851호에 기재된 바와 같이, 케토코나졸의 농도가, 또는 임의의 기타의 항진균제의 문제로 인하여, 상기한 바와 같은 범위의 하한일 경우, 부틸화 히드록시톨루엔('BHT'), 부틸화 히드록시아니솔('BHA'), 아스코르브산, 및 N-아세틸-시스테인으로 이루어진 군 중에서 선택된 주의깊게 조절된 양의 산화방지제의 첨가는 2년 동안 주위온도에서 저장하는 동안의 성능의 지표로 여겨지는, 13주 동안 50 °C에서 가속화된 노화(aging) 동안 분해에 대하여 샴푸에 존재하는 케토코나졸 또는 기타의 아졸을 효과적으로 안정화시킨다. 효율적인 안정성은 약 10% 이하의 저장 동안 유효 성분의 손실로 여겨진다. 가장 효율적인 것으로 밝혀진 BHT 또는 BHA의 비율은 약 0.01 내지 약 1%(w/w)의 범위 이내이다. 상기 양보다 큰 비율은, 비록 가속 노화 기간을 13주 이상으로 연장한다 하더라도 BHT 또는 BHA 그 자체도 역시 분해되기 때문에 더 많은 비율의 BHT 또는 BHA가 더욱 효율적인 경향이 있긴 하나, 13주 가속 노화 기간 동안 효율적으로 케토코나졸을 안정화시키지 않는다. 그러나, 13주 동안 50 °C에서 안정성 시험은 실온에서 2년 동안의 정상적인 저장수명 보관 동안 제품 안정성을 예측하기에 아주 충분하다는 점은 정부의 규제 기관 및 제약 및 화장품 산업에서 잘 인식되고 있다. 안정성의 이유로 인하여(즉, 피부 감각에 대한 가능성을 최소화하기 위하여) 가능한 한 소량의 BHT 또는 BHA를 사용하는 것이 바람직하다는 점도 마찬가지로 중요하다.

샴푸 사용자들은 샴푸가 약간 점성일 것을 예상하므로 점도를 실온에서 4,000 내지 9,000 mPa.s의 범위로 부여하는 하나 이상의 증점제들 간혹 제형에 포함시킨다. 적합한 증점제로는 제조의 말기에 수산화 나트륨 또는 염화 나트륨을 첨가함으로써 점도가 부여되는 Carbopol™1342 등의 카보머 또는 폴리카르복실산이 있다. 기타 적합한 증점제는 상기한 발포제, 바람직하게는 코카미드 MEA가 있다.

샴푸는 추가로 폴리쿼터니움-7 등의 컨디셔너 또는 유사한 양이온성 4급 폴리머, 예컨대 4급 실리콘 폴리머; 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 진주박 및(또는) 하나 이상의 방향제 및 하나 이상의 착색제를 함유해도 좋다.

본 발명에 따른 샴푸의 pH는 피부학적으로 허용되는 산, 염기 및 완충액을 사용하여 편리하게 설정할 수

있다. 이 pH는 약 4 내지 약 10의 범위일 수 있으며, 바람직하게는 약 6.5 내지 약 8의 범위, 특히 바람직하게는 약 6.9 내지 약 7.4이다.

일부의 피리티온염, 뿐만 아니라 일부의 제1 유효 성분은 대략 중성의 pH(pH 6 내지 8)일 때 제한된 수용도를 가진다. 이들 제제를 샴푸 전반에 걸쳐서 균질하게 분포되도록 유지하기 위해서는, 예컨대, Avicel RC-591™(소듐 CMC 및 미세결정 셀룰로오스의 혼합물) 등의 현탁제를 첨가해도 좋다. 그러나, 몇몇의 샴푸 기재 성분은 이들 스스로 상당량의 현탁 성질을 가지고 있으므로 본 발명 샴푸에 특정 현탁제의 포함은 전적으로 선택적이다.

샴푸의 성분들은 통상의 양으로, 예컨대

- (a) 계면활성제 36% 내지 45%,
- (b) 발포제 2% 내지 6%,
- (c) 항진균제 0.1% 내지 2%,
- (d) 피리티온염 0.05% 내지 2%,
- (e) 증점제 0.2% 내지 1.3%,
- (f) BHT 또는 BHA 0.01% 내지 1%,
- (g) 적절한 저장수명을 제공하기 위한 최종 조성물의 분해를 지연시키기에 충분한 양의 보존제,
- (h) 바람직한 범위의 pH를 산출하는 산, 염기 또는 완충액 및
- (i) 100% 까지(즉, 100%를 만들기 위해 충분한 양)의 물로 사용된다.

실시예

이하, 본 발명에 따른 샴푸의 일반적인 제조 공정을 제시한다. 각각의 성분들의 적합한 양은 선행 기재 사항으로부터 및 후술하는 표에 나타난 예시적인 제형으로부터 유도될 수 있다.

용기를 1.64% Carbopol 1342 원액 (분말화 폴리머를 고루 분할되게 유지시키고 진공에 의해 분말을 물의 흐름 내로 끌어당김으로서 작용하는 Quadro 분산기를 사용하여 제조함) 및 탈이온수로 충전시키고, 약 70 °C까지 가열시켰다. 두 계면활성제, 예컨대 소듐 라우레스 설페이트 및 소듐 코코일 사르코시네이트를 첨가하고 이어서 발포제, 코카미드 MEA 및 진주박 (에틸렌 글리콜 디스테아레이트)를 첨가하여 이들이 완전히 용해될 때까지 혼합하였다. 이어서 BHT를 첨가하고 혼합물을 이들이 완전히 용해될 때까지 교반시켰다. 이 용액을 약간 냉각시키고 이때 항진균제 성분을 잘 교반하면서 첨가하였다. (항진균제는 pH가 약간 산성일 때 첨가하여 용해를 촉진시킨다.) 이어서, 피리티온염을 혼합물 중에 분산시키고 균질하게 분산될 때까지 교반시켰다. 혼합물을 약 40 °C까지 냉각시키고 이 온도에서 컨디셔너 (폴리쿼터니움-7)를 첨가하고, 보존제 쿼터니움-15 및 테트라소듐 EDTA, 착색제 및 방향제 및 용액을 증점시키기 위한 NaCl을 첨가하였다. 용액의 pH는 25% NaOH 수용액을 사용하여 6.9 내지 7.4로 조정하고 탈이온수를 첨가하여 최종 부피를 만들었다. 유사한 샴푸 제형은 유사한 공정을 사용하여 제조할 수 있으며 이는 당업자에게 명백할 것이다.

샴푸 공정은 일반적으로 만족스러운 반면, 케토코나졸을 샴푸 기재에 용해시키는 단계에서의 공정 동안 핑크색을 형성하는 결점이 있으며; 최종 제품에 있어서 pH를 6.9 내지 7.4로 조정할 때 색은 사라지거나 또는 옅어질 수 있으나, 최종 제품을 스트레스(승온에서) 하에 안정성 시험할 때 핑크색이 다시 나타날 수 있다. 이 문제의 연구는 예기치 않게 온도가 아니라 유효 성분이 용해되는 pH 범위가 결정적인 것임을 밝혀 내었고; 약간의 산성인 조건조차도 일부 색 형성을 유발하는 것으로 나타났다. 염기성 조건하에서 케토코나졸의 용해율은 느린 반면, 색형성 방지 및 충분히 신속한 용해를 사이의 만족할 만한 타협은 케토코나졸을 6.9 내지 7.3의 pH 범위에서 케토코나졸을 용해시킴으로써 얻을 수 있다. 개선된 공정에 의해 얻을 수 있는 샴푸는 몇가지 이점을 가지고 있는데: 이들은 더 이상의 인공 색소를 요하지 않고; 이들은 시간에 따라 색이 변화하지 않기 때문에 개선된 장기간 안정성을 가지며; 동시에 맑고 흰 제제를 제조하는 것이 가능하다.

이하, 착색제가 없는 두 개선된 샴푸 제조 공정을 나타낸다.

실시예 A:

백색-진주박 케토코나졸 함유 샴푸 (Ref. #780-135)

성분	백분율
정제수	50.72
카보폴 1342 NF	0.60
소듐 라우레스 설페이트	30.00
소듐 코코일 사르코시네이트	10.00
코카미드 MEA	4.00
에틸렌 글리콜 디스테아레이트	1.25
수산화나트륨	0.23
BHT	0.10
케토코나졸	1.00
테트라소듐 EDTA	0.50

향수 오일	0.30
쿼터니움-15	0.05
폴리쿼터니움-7	1.00
염화나트륨	0.25
	100.00

백색 진주박 케토코나졸 함유 샴푸의 제조공정의 설명

1. 정제수를 용기 중에 부하시킨다. 균질화기를 작동시킨다. 프로펠러 속도를 10 rpm으로 설정한다. 0.6 바아의 내부 압력에서 혼합을 개시한다.
2. 용기의 저면에서 카보폴 1342를 충전한다. 내부압력을 0.3 바아로 조절한다. 10 rpm에서 20분 동안 혼합을 계속한다.
3. 용기의 저면에서 소듐 라우레스 설페이트 및 소듐 코코일 사르코시네이트를 충전한다. 63 °C 내지 67 °C까지 가열을 개시한다. 내부압력을 0.6 바아로 및 프로펠러 속도를 10 rpm으로 유지시킨다.
4. 균질화기를 정지시킨다. 용기를 대기압으로 환원시키고 온도가 63 °C 내지 67 °C에 도달할 때까지 10 rpm에서 혼합을 계속한다.
5. 63 °C 내지 67 °C에서, 용기의 압력을 0.6 바아로 조절한다. 균질화기를 작동시키고 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다. 코카미드 MEA를 첨가한다.
6. 온도를 63 °C 내지 67 °C로 유지시킨다. 균질화기를 정지시키고 미용해 입자가 없을 때까지 10 rpm으로 혼합을 계속한다.
7. 내압을 0.5 바아로 되게한다. 에틸렌 글리콜 디스테아레이트를 용기의 저면으로부터 첨가한다. 온도를 63 °C 내지 67 °C로 유지시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도로 5 분 동안 혼합을 계속한다.
8. 10 rpm의 프로펠러 속도 및 0.6 바아의 내부압력에서 혼합을 계속한다. 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 7.0 내지 7.3으로 조정한다. 혼합을 5 분 동안 계속한다.
9. 균질화기를 작동시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도 및 0.6 바아의 내부압력으로 혼합을 계속한다. BHT 및 케토코나졸을 흡인에 의해 첨가한다.
10. 온도를 63 °C 내지 67 °C로 유지시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도 및 1000 rpm의 균질화기로 40 내지 60 분 동안 혼합을 계속한다. 15 분 간격으로 시료를 취하여 체질 및 현미경을 통하여 체크한다.
11. 균질화기를 정지시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다. 40 °C 내지 45°C까지 냉각을 개시한다.
12. 40 °C 내지 45°C에서, 테트라소듐 EDTA, 쿼터니움-15 및 향수 오일을 맨호울을 통해 첨가한다. 10 rpm의 프로펠러를 통해서만 혼합을 계속한다. 냉각을 계속한다.
13. 25 °C 내지 30 °C에서, 폴리쿼터니움-7을 맨호울을 통해 첨가한다. 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다.
14. 내부 압력을 0.8 바아로 되게 한다. 염산을 흡인에 의해 첨가하여 원하는 pH로 조정한다(필요시).
15. 용기를 대기압으로 되게 한다. 균질화기를 정지시키고 10 rpm의 프로펠러로 10 분 동안 혼합시킨다.

백색 진주박 케토코나졸 함유 샴푸에 대한 안정성 시험

제조 공정을 약간 변화시켜 3개의 배치를 제조하였다. 시료들을 안정성 시험 기기 상에 위치시켰다.

참조 번호	공정 변화	색
#780-134	66°C 및 pH 5.6에서 케토코나졸을 첨가하고 80분 동안 혼합시킴	핑크색
#780-135	66°C 및 pH 7.0에서 케토코나졸을 첨가하고 80분 동안 혼합시킴	백색
#780-137	40°C 및 pH 7.0에서 케토코나졸을 첨가하고 40분 동안 혼합시킴	백색

참조 번호	공정 변화	케토에세이	색
#9601001	67°C 및 pH 5.0에서 케토코나졸을 첨가하고 80분 동안 혼합시킴	1.03%	밝은 핑크색
#9601002	67°C 및 pH 7.2에서 케토코나졸을 첨가하고 80분 동안 혼합시킴	1.07%	백색
#9601003	케토코나졸을 67°C에서 80분 동안 계면활성제계 중에 용해시켰다. NaOH를 첨가하고 15 분 동안 혼합한(pH=12.5)후, 카보폴 층을 첨가하였다.	1.07%	백색
#9601004	케토코나졸을 67°C에서 80분 동안 계면활성제계 중에 용해시켰다. 카보폴층에 곧바로 이어서 NaOH를 첨가하고 40 분 동안 혼합하였다.	1.05%	백색

실시에 B:

투명한 케토코나졸 함유 샴푸 (Ref. #780-115)

성분	백분율
정제수	42.22
소듐 라우레스 설페이트	45.00
소듐 코코일 사르코시네이트	5.00
코카미드 MEA	3.50
BHT	0.10
케토코나졸	1.00
테트라소듐 EDTA	0.50
향수 오일	0.30
퀴터니움-15	0.05
폴리퀴터니움-7	1.00
염산 (6N)	0.35
염화나트륨	1.00
	100.00

투명 케토코나졸 함유 샴푸의 제조공정의 설명

1. 정제수를 용기 중에 부하시킨다. 균질화기를 작동시킨다. 프로펠러 속도를 10 rpm으로 설정한다. 0.6 바아의 내부압력에서 혼합을 개시한다.
2. 용기의 저면에서 소듐 라우레스 설페이트 및 소듐 코코일 사르코시네이트를 충전한다. 63 °C 내지 67 °C까지 가열을 개시한다. 내부압력을 0.6 바아로 및 프로펠러 속도를 10 rpm으로 유지시킨다.
3. 균질화기를 정지시킨다. 용기를 대기압으로 환원시키고 온도가 63 °C 내지 67 °C에 도달할 때까지 10 rpm에서 혼합을 계속한다.
4. 63 °C 내지 67 °C에서, 용기의 압력을 0.6 바아로 조절한다. 균질화기를 작동시키고 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다. 코카미드 MEA를 첨가한다.
5. 온도를 63 °C 내지 67 °C로 유지시킨다. 균질화기를 정지시키고 미용해 입자가 없을 때까지 10 rpm으로 혼합을 계속한다.
6. 균질화기를 작동시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도 및 0.6 바아의 내부압력으로 혼합을 계속한다. BHT 및 케토코나졸을 흡인에 의해 첨가한다.
7. 온도를 63 °C 내지 67 °C로 유지시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도 및 1000 rpm의 균질화기에서 40 내지 60 분 동안 혼합을 계속한다. 15 분 간격으로 시료를 취하여 체질 및 현미경을 통하여 체크한다.
8. 균질화기를 정지시킨다. 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다. 40 °C 내지 45°C까지 냉각을 개시한다.
9. 40 °C 내지 45°C에서, 테트라소듐 EDTA, 퀴터니움-15 및 향수 오일을 맨호울을 통해 첨가한다. 10 rpm의 프로펠러를 통해서만 혼합을 계속한다. 냉각을 계속한다.
10. 25 °C 내지 30 °C에서, 폴리퀴터니움-7을 맨호울을 통해 첨가한다. 10 rpm의 프로펠러 속도로 혼합을 계속한다.
11. 내부 압력을 0.8 바아로 되게 한다. 염산을 흡인에 의해 첨가하여 원하는 pH로 조정한다(필요시).
12. 용기를 대기압으로 되게 한다. 균질화기를 정지시키고 10 rpm의 프로펠러로 10 분 동안 혼합시킨다.

투명 황색 케토코나졸 함유 샴푸에 대한 안정성 시험

제조 공정을 약간 변화시켜 2 개의 배치를 제조하였다. 시료들을 안전성 시험 기기 상에 위치시켰다.

참조 번호	공정 변화	색
#780-115	66°C 및 pH 8.2에서 케토코나졸을 첨가하고 40분 동안 혼합시킴	투명의 밝은 황색
#780-138	40°C 및 pH 8.2에서 케토코나졸을 첨가하고 40분 동안 혼합시킴	투명의 밝은 황색

상기한 바의 일반적이고 개선된 공정에 따라서 본 발명에 따른 다음의 샴푸 조성물들을 제조할 수 있다; 이하의 모든 양은 중량부이다.

본 발명에 따른 제형들은 비듬, 지루성 피부염 등의 질환의 치료, 건선의 제어, 두피의 오일 또는 피지 생성의 감소 등의 질환 및 불쾌감의 치료에 유용하다. 이 제형들은 감염된 신체부에 규칙적인 간격으로, 특히 1 주일에 약 1회 내지 하루에 약 1회 국소적으로 적용될 수 있다. 이들은 바람직하게는 치료의 개시 시에는 보다 자주, 예컨대 1주일에 4 내지 7회 및 원하는 효과가 얻어지고 재발이 방지될 때의 나중의 단

계에서는 덜 빈번히(예컨대, 일주일에 1 또는 2회) 사용하는 것이 좋다.

실시에 1: 정상 모발용 샴푸 제형

성 분	(a)	(b)
소듐 라우레스 설페이트	30	30
소듐 코코일 사르코시네이트	10	10
코카미드 MEA	4	4
케토코나졸 USP	0.5	1
피리티온염	0.5	1
글리콜 디스테아레이트	1.25	1.25
폴리쿼터니움-7	1	1
카보폴™ 1342	0.6	0.6
테트라소듐 EDTA	0.5	0.5
향수 오일	0.5	0.5
염화나트륨	0.3	0.3
수산화나트륨 25%	0.92	0.9
부틸화 히드록시톨루엔	0.1	0.1
쿼터니움-15	0.05	0.05
착색제	0.001	0.001
충분량의 탈이온수	100까지	100까지

실시에 2: 오일성 모발용 샴푸 제형

성 분	(a)	(b)	(c)
소듐 라우레스 설페이트	33.33	33.33	33.33
소듐 코코일 사르코시네이트	11	11	11
코카미드 MEA	4	4	4
케토코나졸 USP	0.5	0.75	1.2
피리티온염	0.5	0.25	0.8
글리콜 디스테아레이트	1.25	1.25	1.25
폴리쿼터니움-7	0.6	0.6	0.6
카보폴™ 1342	0.75	0.75	0.75
테트라소듐 EDTA	0.5	0.5	0.5
향수 오일	0.5	0.5	0.5
염화나트륨	0.3	0.3	0.3
수산화나트륨 25%	1.18	1.243	1.18
부틸화 히드록시톨루엔	0.1	0.1	0.1
쿼터니움-15	0.05	0.05	0.05
착색제	0.0053	0.0053	0.0053
충분량의 탈이온수	100까지	100까지	100까지

실시에 3: 건조 또는 손상된 모발용 샴푸 제형

성 분	(a)	(b)	(c)
소듐 라우레스 설페이트	30	30	30
소듐 코코일 사르코시네이트	10	10	10
코카미드 MEA	4	4	4
케토코나졸 USP	0.75	0.33	1
피리티온염	0.25	0.67	1
글리콜 디스테아레이트	1.25	1.25	1.25
폴리쿼터니움-7	5	5	5
카보폴™ 1342	0.5	0.5	0.5
테트라소듐 EDTA	0.5	0.5	0.5
향수 오일	0.5	0.5	0.5
염화나트륨	0.4	0.4	0.3
수산화나트륨 25%	0.7333	0.733	1.19
부틸화 히드록시톨루엔	0.1	0.1	0.1
쿼터니움-15	0.05	0.05	0.05

착색제	0.0018	0.0018	0.0018
충분량의 탈이온수	100까지	100까지	100까지

상기 실시예 1-3에 나타난 모든 제형에 있어서, 수산화나트륨의 비율을 약간씩 변화시켜 6.9 내지 7.4의 목적하는 pH 농도를 얻고, 염(NaCl)의 비율을 변화시켜 목적하는 점도를 얻었다. 개선된 공정에 따라 제조되고 착색제가 생략된 제형들은 회색 진주박 외양을 갖는다.

실시예 4: 피리티온 아연 및 케토코나졸의 조합(참조번호 #822-076)

성분	백분율
정제수	44.30
소듐 라우레스 설페이트	15.00
소듐 라우릴 설페이트	10.00
TEA 라우릴 설페이트	12.00
오마딘 아연(48%)	2.10
케토코나졸	1.00
메틸파라벤	0.20
프로필파라벤	0.05
코카미드 MEA	5.00
에틸렌 글리콜 디스테아레이트	1.25
폴리쿼터니움-7	3.00
이미다졸리디닐 우레아	0.50
코카미도프로필 베타인	5.00
시트르산	0.35
방향제	0.25
	100.00

실시예 5: 피리티온 아연 및 엘루비올의 조합(참조번호 #822-075)

성분	백분율
정제수	44.30
소듐 라우레스 설페이트	15.00
소듐 라우릴 설페이트	10.00
TEA 라우릴 설페이트	12.00
오마딘 아연(48%)	2.10
엘루비올	1.00
메틸파라벤	0.20
프로필파라벤	0.05
코카미드 MEA	5.00
에틸렌 글리콜 디스테아레이트	1.25
폴리쿼터니움-7	3.00
이미다졸리디닐 우레아	0.50
코카미도프로필 베타인	5.00
시트르산	0.35
방향제	0.25
	100.00

상기 실시예 4 및 5에 나타난 제형에 있어서, 시트르산의 비율을 약간씩 변화시켜 6.9 내지 7.4의 목적하는 pH 농도를 얻었다. 개선된 공정에 따라 제조된 제형들은 백색 진주박 외양을 갖는다.

실시예 6: 피티로스포르ם 오발레(*Pityrosporum ovale*) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 대한 샴푸의 MIC

실시예 4 및 5의 샴푸, 유효 성분이 없는 샴푸 기재, 및 각각 두 유효 성분 중 하나만을 함유하는 두 개의 샴푸 기재를 피티로스포르ם 오발레 ATCC 번호 42132, 44337, 44340, 44342 및 44343의 다섯 균주 및 칸디다 알비칸스 H 29의 한 균주에 대하여 이들의 시험관내 활성에 대하여 연구하였다. 샴푸들을 Tween 80 (2 ml/l) 및 글리세릴 모노스테아레이트 (2.5 g/l)를 첨가한 배양 배지, 진단용 감도 시험 아가 (Diagnostic Sensitivity Test agar; DST; 영국 옥소이드 소재) 내에 직접 희석시켜 배양 배지 중의 샴푸의 농도가 0.1 내지 40%가 되게 하였다. 결과적으로, 최소 억제 농도(MIC) 값은 전체 샴푸에 대한 것이며 유효 성분만의 것은 아니다. MIC는 성장의 전체 억제가 관찰되는 샴푸의 최소 농도이다. 미생물들을 10^7 세포/ml(*P. ovale*) 및 10^6 세포/ml(*C. albicans*)의 농도로 아가 배지 중에 첨가하였다. 플레이트들을 37 °C에서 배양시키고 1, 2 및 3일 후에 판독하였다. 모든 샴푸들은 2회 시험하였다.

1% 케토코나졸 및 1% 피리티온 아연(ZPT)을 함유하는 실시예 4의 샴푸

	P. ovaleATCC 42132	P. ovaleATCC 44337	P. ovaleATCC 44340	P. ovaleATCC 44342	P. ovaleATCC 44343	C. albicansH. 29
샴푸 기재	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
기재 + 1% 케토코 나졸	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
기재 + 1% ZPT	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	5.0%
기재 + 1% 케토코 나졸 + 1% ZPT	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

1% 케토코나졸 + 1% ZPT를 포함하는 기재는 1% 케토코나졸 또는 1% ZPT를 포함하는 기재 보다 5 배 더 효과가 있었으며, 이는 상승 효과를 나타낸다.

1% 엘루비올 및 1% 피리티온 아연(ZPT)을 함유하는 실시예 5의 샴푸

	P. ovaleATCC 42132	P. ovaleATCC 44337	P. ovaleATCC 44340	P. ovaleATCC 44342	P. ovaleATCC 44343	C. albicans H. 29
샴푸 기재	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	10.0%	20.0%
기재 + 1% 엘루비올	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
기재 + 1% ZPT	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	5.0%
기재 + 1% 엘루비올 + 1% ZPT	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%

1% 엘루비올 + 1% ZPT를 포함하는 기재는 1% 엘루비올 또는 1% ZPT를 포함하는 기재 보다 10 배 더 효과가 있었으며, 이는 상승 효과를 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a-1) 제1 유효 성분으로서 하나 이상의 진균 에르고스테롤 생합성을 억제하는 항진균제,

(a-2) 제2 유효 성분으로서 피리티온염 및

(b) 담체로서 당업계에 공지된 신체 또는 모발 세정 제품 성분을 포함하는

신체 또는 모발 세정 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 진균 에르고스테롤 생합성을 억제하는 항진균제가 케토코나졸, 에코나졸, 엘루비올, 마이코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 아졸 화합물이거나 또는 테르비나핀, 나프티핀 및 이들의 혼합물을 포함하는 군 중에서 선택되는 알릴아민인 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 피리티온염이 피리티온 아연 또는 피리티온 나트륨인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및 제2 유효 성분이 피부사상균의 성장의 억제에 상호 상승 효과를 일으키는 양으로 존재하는 조성물.

청구항 5

전항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 유효 성분이 약 0.1 % 내지 약 2 %(w/w)의 범위에 걸친 양으로 존재하고, 상기 제2 유효 성분이, 피리티온 아연의 총량을 기준으로 표시하여, 약 0.05% 내지 약 2% (w/w)의 범위에 걸친 양으로 존재하는 조성물.

청구항 6

전항 중 어느 한 항에 있어서, 샴푸로서 제형화된 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 당업계에 공지된 샴푸 성분들은 하나 이상의 계면 활성제, 발포제, 실온에서 4,000 내지 9,000 mPa.s 범위의 점도를 최종 제형에 부여하기 위해 충분한 증점제, 보존제, 산화방지제, 샴푸에 약 4 내지 약 10의 범위의 pH를 제공하기 위해 충분한 산 또는 염기 또는 완충액을 포함하는 샴푸.

청구항 8

제7항에 있어서,

소듐 C₁₄₋₁₆올레핀 설페이트, 소듐 라우릴 설페이트, TEA 라우릴 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 코

카미도프로필아민 옥사이드, 라우릴 아민 옥사이드, 라우라미도 DEA, 코카미도프로필 베타인, 라우릴 디메틸 베타인, 코코디메틸 설포프로필 베타인, 소듐 코코일 사르코시네이트, 디소듐 올레아미도 MIPA 설포숙시네이트, 디소듐 코카미도 MIPA 설포숙시네이트, 디소듐 라우레스 설포숙시네이트, 코코암포카르복시-글리시네이트, 디소듐 올레아미도 MEA 설포숙시네이트, 아민 글리시네이트, 아민 프로피오네이트 및 아민 술탄인 및 이들의 혼합물을 포함하는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 샴푸.

청구항 9

제7항에 있어서, 발포제가 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 올레아미드 MEA, 올레아미드 DEA 및 이들의 혼합물로 이루어진 지방산 모노 및 디알킬아미드류의 군 중에서 선택되는 샴푸.

청구항 10

제7항에 있어서, 산화방지제가 약 0.01 내지 약 1%(w/w)의 양으로 사용되는 부틸화 히드록시톨루엔 또는 부틸화 히드록시아니솔인 샴푸.

청구항 11

제7항에 있어서, 추가로 컨디셔너를 포함하는 샴푸.

청구항 12

제7항에 있어서, 추가로 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 진주박을 포함하는 샴푸.

청구항 13

제7항에 있어서, 추가로 하나 이상의 방향제 및 하나 이상의 착색제를 포함하는 샴푸.

청구항 14

- (a) 증점제 및 탈이온수의 용액을 가열하고,
- (b) 계면활성제 발포제 및 임의로 진주박과 (a)의 용액을 혼합시키고,
- (c) BHT를 (b)의 용액과 혼합하고,
- (d) 항진균제를 (c)의 용액과 혼합하고,
- (e) 피리티온염을 (d)의 용액 중에 분산시키고,
- (f) (e)의 용액을 약간 냉각시키고, 여기에 보존제, 필요한 점도까지 점도를 부여하는 염화 나트륨 및 임의로 컨디셔너, 방향제 및 착색제와 혼합하고,
- (g) 산, 염기 또는 완충제를 (f)의 용액에 첨가하여 4 내지 10의 범위의 pH를 얻고,
- (h) 탈이온수를 (g)의 용액에 100%까지 첨가하는 단계들을 포함하는 전항 중 어느 한 항에 정의된 바의 샴푸 조성물을 제조하는 방법.