



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0132005
(43) 공개일자 2014년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/353 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7028230
(22) 출원일자(국제) 2013년03월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2013/000150
(87) 국제공개번호 WO 2013/164841
국제공개일자 2013년11월07일
(30) 우선권주장
647/MUM/2012 2012년03월12일 인도(IN)

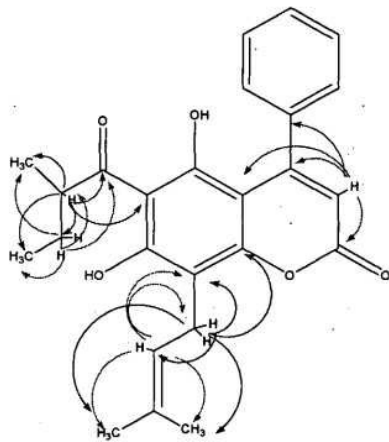
(71) 출원인
피라말 엔터프라이지즈 리미티드
인도, 뭄바이 400 013, 로워 파렐, 간파트라오 카
담 마르그, 피라말 타워
(72) 발명자
샤르마, 소메쉬
인도, 마하라슈트라 400063 뭄바이, 구르가온 (이), 오프. 웨스턴 익스프레스 하이웨이, 니얼 허브 멀티플렉스, 닐론 콤플렉스, 1
수타르, 아쉬쉬
인도, 마하라슈트라 400068 뭄바이, 니얼 다히살 톨 나카 다히살 (이), 팀버 그린 홈스, 에이-703 (뒷면에 계속)
(74) 대리인
성낙훈

전체 청구항 수 : 총 13 항

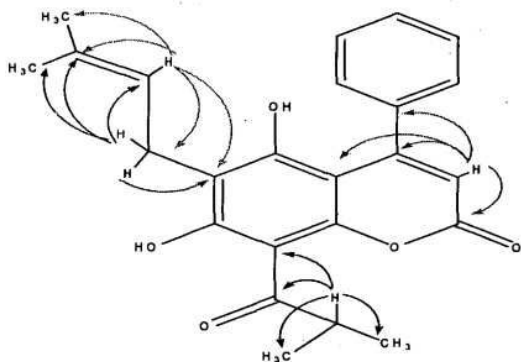
(54) 발명의 명칭 여드름 치료 방법 및 항-여드름 제형

(57) 요약

본 발명은 화학식 I 및 화학식 II의 쿠마린계 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 및 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 활성 성분, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 항-여드름 제형에 관한 것이다.



화학식 I



화학식 II

본 발명은 또한, 다양한 여드름 병태의 예방/치유/치료를 위한 본 발명의 제형의 적용에 관한 것이다.

(72) 발명자

살카르, 카비타

인도, 마하라슈트라, 미라 로드(이스트)-타네, 니
얼 에버샤인 우즈, 베버릴 파크, 애슐리 가든스
씨.에이치.에스., 씨-202

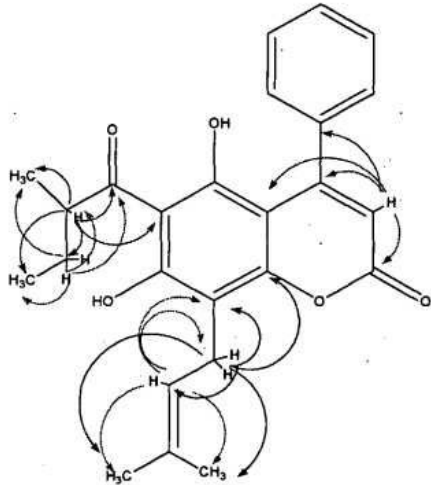
케다르, 산딕

인도, 마하라슈트라 400605 타네, 칼와 (더블유),
올드 뭄바이 푸네 로드, 옴. 에스.브이.피.엠
스쿨, 이리게이션 콜로니, 티3/17

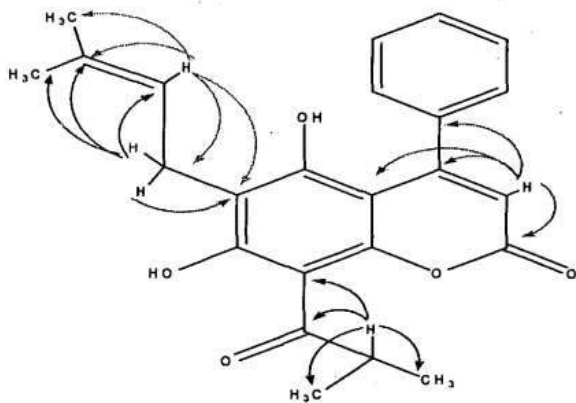
특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 및 화학식 II의 쿠마린계 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 및 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 활성 성분, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 항-여드름 제형으로서,



화학식 I



화학식 II

상기 피토-구성분(들)의 양은 제형의 총 질량에 대해서 0.001% 내지 25%인, 항-여드름 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물이 맘메아 롱기폴리아(*Mammea longifolia*), 맘메아 아메리카나(*Mammea americana*), 맘메아 아프리카나(*Mammea africana*), 및 메수아 페레아(*Mesua ferrea*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 식물 물질로부터 유래되는, 제형.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제형이 파우더, 크림, 연고, 로션, 젤, 케이크(cake), 스틱, 비누, 및 샴푸의 형태인, 제형.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 부형제가 계면활성제, 오일, 왁스, 증점제(gelling agent), 진정제, 보존제, 비히클, 방향제, 및 착색제로

이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인, 제형.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 알킬 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬페놀 폴리에틸렌 옥사이드, 소듐 라우레스 설페이트, 소듐 도데실 설페이트, 알킬 알코올, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 폴리머(폴록사머), 글리세롤, 폴리글리세롤, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜 하이드록시 스테아레이트, 세토마크로골 - 1000, 세토스테아릴 알코올, 폴리알킬 글루코사이드, 세라마이드, 폴리에틸렌 글리콜/알킬 글리콜 코폴리머, 및 폴리에틸렌 글리콜/폴리알킬렌 글리콜 에테르 다이-블록 또는 트리-블록 코폴리머, 페녹시 에탄올 다이아세틸화된 모노글리세라이드, 다이에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 마크로골 에스테르, 마크로골 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 50 스테아레이트, 마크로골 에테르, 세토마크로골 1000, 라우로마크로골, 논옥시놀(nonoxynol), 옥토시놀(octoxinol), 타일록사폴(tyloxapol), 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 수크로스 에스테르, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 트윈 20(tween 20), 및 트윈 80으로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 포함하는, 제형.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 이소프로필 미리스테이트, 미리스틸 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 올레에이트, n-부틸 스테아레이트, n-헥실 라우레이트, n-데실 올레에이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소노닐 스테아레이트, 이소노닐 이소노나노에이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-에틸헥실 라우레이트, 2-헥실데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 팔미테이트, 올레일 올레에이트, 에틸헥실 코코에이트, 다이카프릴릴 카르보네이트, 세테아릴 이소노나노에이트, 올레일 에루케이트, 에루실 올레에이트, 에루실 에루케이트, 옥틸도데카놀, 폴리데센, 스쿠알렌, 다이카프릴릴 에테르, 부틸렌 글리콜 다이카프릴레이트/다이카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 올리브 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 그레이프 시드 오일, 아몬드 오일, 야자 오일, 코코넛 오일, 야자핵 오일, 피마자유, 맥아 오일, 그레이프 시드 오일, 시슬(thistle) 오일, 규소 오일, 라놀린 오일, 아보카도 오일, 및 마카다미아 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 오일을 포함하는, 제형.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 칸데리라 왁스(candelilla wax), 카나우바 왁스, 밀납, 에스파르토 그래스 왁스, 코르크 왁스, 구아루마(guaruma) 왁스, 쌀눈 오일 왁스, 사탕수수 왁스, 베리 왁스, 오우리큐리(ouricury) 왁스, 몬탄(montan) 왁스, 조조바(jojoba) 왁스, 시어 버터, 밀납, 셀락(shellac) 왁스, 경랍(spermaceti), 라놀린(울 왁스), 유로파이기알 그리스(uropygial grease), 세레신(ceresin), 오조세라이트(ozocerite) (지랍), 파라핀 왁스, 해바라기 왁스, 레몬 왁스, 그레이프프루트 왁스, 및 라우렐 왁스(laurel wax)로 이루어진 군으로부터 선택되는 왁스를 포함하는, 제형.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르보폴 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 젤라틴, 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야 검, 산탄 검, 카라기닌, 아가, 알기네이트, 키토산, 및 아카시아로 이루어진 군으로부터 선택되는 증점제를 포함하는, 제형.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 스테아르산, 카프릴산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 세테아릴 알코올, 올레일 알코올, 옥틸 팔미테이트, 옥틸 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 다이카프레이트, 다이카프릴레이트, 및 세틸 팔미테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 진정제를 포함하는, 제형.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 부형제가, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 클로로부탄올, 메타크레솔, 페닐머큐릭 니트레이트, 티오머살, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 및 페놀로 이루어진 군으로부터 선택되는 보존제를 포함하는, 제형.

청구항 11

악화된 부분(inflamed patches), 여드름-후 흉터 및 여드름-후 과다색소침착 흉터로 이루어진 군으로부터 선택되는 1가지 이상의 여드름 병태를 예방/치유/치료하기 위한, 제1항에 따른 제형의 용도.

청구항 12

1가지 이상의 여드름 병태를 예방/치유/치료하는 방법으로서,

상기 방법은 제1항에 따른 제형을 치료적 유효량으로 개체에게 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 제형이 단일 투약량 또는 복수의 투약량으로 또는 매일 상기 개체에게 적용될 수 있는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항-여드름 제형에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 여드름 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 여드름은 보편적인 인간 피부 질환으로서, 지루(seborrhea) (비늘이 있는 적색 피부(scaly red skin)), 면포(comedones) (블랙헤드 및 화이트헤드), 구진(papule) (핀헤드(pinhead)), 농포(pustule) (뽕루지(pimple)), 혹(nodule) (대형 구진) 및 가능하게는 흉터가 있는 피부 영역을 특징으로 한다. 여드름은 대체로 피지 모낭이 밀집되어 있는 피부에 영향을 미친다. 이들 영역으로는 얼굴, 가슴 윗부분 및 등을 포함한다. 종종 여드름은 염증성이지만, 여드름은 비-염증성 형태로도 나타날 수 있다.

[0003] 여드름은 청소년기 동안에 가장 흔히 발생하며, 10대 중 96%가 넘는 개체들이 여드름을 앓으며, 종종 어른이 되어서도 지속된다. 청소년기에, 여드름은 통상 남성 호르몬 증가에 의해 유발되며, 이 남성 호르몬은 남성과 여성에서 사춘기 동안에 누적된다.

[0004] 여드름 흉터는 여드름에 의해 진피 내에서 염증이 발생한 결과이다. 흉터는 스스로 상처를 치유하려는 노력에서 너무 많은 양의 콜라겐이 한 스팟(spot)에 모임으로써 생긴다. 신체적인 여드름 흉터는 종종 "아이스픽(Icepick)" 흉터라고도 한다. 이는 흉터가 피부 표면에 자국(indentation)을 유발하는 경향이 있기 때문이다.

[0005] 착색된 흉터는 통상 결절성 여드름(nodular acne) 또는 낭포성 여드름 (피부 아래에 놓인 통증성 '용기부(bump)')의 결과이다. 이들은 종종 악화된 적색 마크(inflamed red mark)를 남기기도 한다. 종종, 색소침착 흉터는 혹 또는 낭포의 악화를 피함으로써 간단히 방지될 수 있다. 여드름 환자가 낭포 또는 혹을 '터뜨리려고(pop)' 노력하는 경우, 색소침착 흉터는 더욱 심각해지고, 심지어 여드름 부위가 멍들 수 있다. 색소침착 흉터

는 대체로 항상 3개월 내지 2년이 지나면서 회미해지지만, 영원히 남을 수도 있다.

[0006] **여드름의 원인:**

[0007] 여드름은 모낭이 막혀서 생긴다. 과다각질화(hyperkeratinization) 및 케라틴과 피지 (미세면포 (microcomedo))의 플러그 형성은 가장 초기에 발생하는 변화이다. 피지샘의 확장 및 피지 생성의 증가는 부신 피질기능항진(adrenarche)에서 안드로겐 (DHEA-S) 생성의 증가와 함께 발생한다. 미세면포는 확장되어 개방형 면포(open comedone) (블랙헤드) 또는 폐쇄형 면포(closed comedone) (패립종(milia))를 형성할 수 있다. 면포는 피지샘이 피지 - 자연적으로 존재하는 오일 및 죽은 피부 세포 -로 막히게 됨으로써 발생하는 직접적인 결과이다. 이들 조건에서, 자연적으로 발생하는 대체로 공생하는 박테리아인 프로피오니박테리움(프로피오니박테리움) 여드름은 염증을 유발할 수 있으며, 미세면포 또는 면포 주변의 진피에서 염증 병변 (구진, 감염된 농포, 또는 혹)을 형성하여, 적색화를 초래하고 흉터나 과다색소침착을 유발할 수 있다.

[0008] 호르몬적 원인

[0009] 생리 주기 및 사춘기와 같은 호르몬 활성화는 여드름 형성에 기여할 수 있다. 사춘기 동안에, 안드로겐이라고 하는 남성 호르몬의 증가는 여포샘(follicular gland)이 더 크게 성장하여 보다 많은 양의 피지를 만들도록 한다. 아나볼릭 스테로이드(anabolic steroid)의 사용은 유사한 효과를 가질 수 있다. 몇몇 호르몬이 여드름과 연관이 있다: 안드로겐, 테스토스테론, 다이하이드로테스토스테론 (DHT) 및 데하이드로에피안드로스테론 설페이트 (dehydroepiandrosterone sulfate; DHEAS), 뿐만 아니라 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-I).

[0010] 보다 이후의 심상 여드름(acne vulgaris)의 발병은 흔하지 않지만, 이는 주사비(rosacea)에 대한 연령군이며, 유사한 외양을 가질 수 있다. 성인 여성에서 참(true) 심상 여드름은 임신, 및 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome) 또는 희귀한 쿠싱 증후군(rare Cushing's syndrome)과 같은 장애를 비롯한 기저 질환(underlying condition)의 특징일 수 있다. 폐경-관련 여드름은 천연 항-여드름 난소 호르몬의 생성으로 발생하며, 에스트라디올은 폐경 시 낮아진다(fail). 에스트라디올의 결핍은 또한 모발 약화, 일과성 열감(hot flash), 얇은 피부, 주름, 질 건조증을 유발하고, 골연화증(osteopenia)과 골다공증(osteoporosis)에 걸리기 쉽게 할 뿐만 아니라 여드름을 유발한다.

[0011] 유전적 원인

[0012] 여드름이 발병하는 성향은 가족에서도 나타난다. 예를 들어, 여드름이 생긴 남학생에게는 여드름을 가진 다른 가족 구성원이 또한 존재한다. 여드름의 가족력은 여드름의 조기 발생 및 정체성 여드름 병변(etentional acne lesion)의 수 증가와 관련이 있다.

[0013] 심리학적 원인

[0014] 여드름과 스트레스 간의 연관성은 논란이 되고 있지만, 과학적인 연구 결과, "여드름 중증도의 증가"는 "스트레스 수준의 증가와 유의하게 관련이 있는" 것으로 보인다. 국립보건원 (USA)은 스트레스를, 여드름 플레어(acne flare)를 유발할 수 있는 한가지 인자로 열거하고 있다.

[0015] 감염적 원인

[0016] 프로피오니박테리움 아크네스 (*P. acnes*)는 여드름 형성과 관련 있을 수 있는 혐기성 박테리아이다.

[0017] 식이요법

[0018] 고 당부하 지수(high glycemic load) 식이요법 및 우유는 여드름 악화와 관련이 있다.

[0019] **배경 지식**

[0020] 벤조일 퍼옥사이드, 항생제, 레티노이드, 항지루성 의약 및 니코틴아미드를 비롯하여 여러 가지 여드름 치료법이 존재한다. 이들 치료법 외에도, 3% 살리실산 및 10% 황을 포함하는 비누와 같은 케라틴분해성 비누는 여드름 치료에서 보조적인 제제로 사용되며 피부의 유질성(oiliness) 저하에 일조한다. 이용가능한 약물은 4가지 이상의 방식으로 작동하는 것으로 생각된다: 모공(pore)으로 흘러지는 것(shedding)을 정상화하여 막히는 것을 방지함, 프로피오니박테리움 여드름의 살해(killing), 항-염증 효과 및 호르몬 조작(hormonal manipulation).

[0021] 그러나, 이용가능한 치료는 여드름을 치료하는 데 오랜 시간이 걸린다. 이 외에도, 이러한 치료는 여드름을 완전히 치유하지 못하며 피부에 자국이나 흉터를 남기기도 한다.

[0022] 따라서, 효과적인 여드름 치료를 제공할 수 있는, 식물 유래의 피토-구성분(피토-구성분)을 함유하는 항-여드름

제형이 요구되고 있다.

발명의 내용

목적

선행 기술분야의 문제점들 중 하나 이상을 완화하거나 또는 유용한 대안을 적어도 제공하는 것을 목적으로 하는 본 발명의 목적들 중 일부는 본원 하기에 기술된다:

본 발명의 목적은, 여드름, 여드름-후 흉터 및 여드름-후 과다색소침착 흉터의 치료에 유용한, 식물 유래의 활성 성분을 1종 이상 포함하는 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은, 피부 흉터를 완벽히 제거하거나 또는 약화시키는, 식물 유래의 활성 성분을 1종 이상 포함하는 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 보다 다른 목적은, *프로피오니박테리움 아크네스*에 대한 높은 저해 활성을 나타내는, 식물 유래의 활성 성분을 1종 이상 포함하는 제형을 제공하는 것이다.

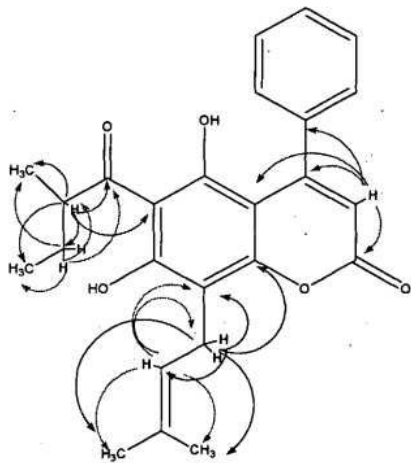
본 발명의 보다 또 다른 목적은, 식물 유래의 활성 성분을 이용한 여드름 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가적인 목적은, 기름기가 없고 피부에 무광택 또는 끈적거리는 액체막(liquid film)을 형성하지 않는 제형을 제공하는 것이다.

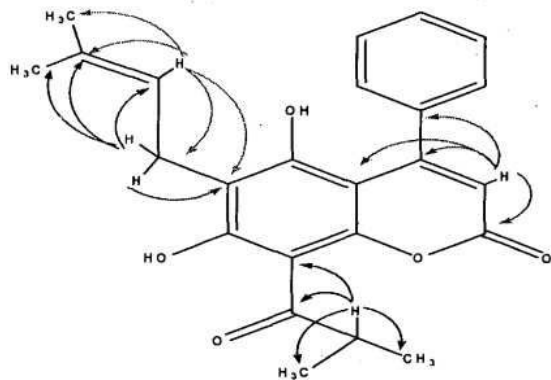
본 발명의 보다 추가적인 목적은 열적으로 안정한 제형을 제공하는 것이다.

요약:

본 발명의 일 측면에 따르면, 화학식 I 및 화학식 II의 쿠마린계 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 및 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 활성 성분, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 항-여드름 제형을 제공하는 것이며:



화학식 I



화학식 II

여기서, 상기 피토-구성분(들)의 양은 제형의 총 질량을 기준으로 0.001% 내지 25%이다.

- [0035] 전형적으로, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 *맘메아 롱기폴리아(Mammea longifolia)*, *맘메아 아메리카나(Mammea americana)*, *맘메아 아프리카나(Mammea africana)*, 및 *메수아 페레아(Mesua ferrea)*로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 식물 물질로부터 유래된다.
- [0036] 전형적으로, 상기 제형은 파우더, 크림, 연고, 로션, 젤, 케이크(cake), 스틱, 비누 및 샴푸 형태이다.
- [0037] 전형적으로, 부형제는 계면활성제, 오일, 왁스, 증점제 (gelling agent), 진정제, 보존제, 비히클, 방향제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.
- [0038] 전형적으로, 부형제는 알킬 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬페놀 폴리에틸렌 옥사이드, 소듐 라우레스 설페이트, 소듐 도데실 설페이트, 알킬 알코올, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 폴리머 (폴록사머), 글리세롤, 폴리글리세롤, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜 하이드록시 스테아레이트, 세토마크로골 - 1000, 세토스테아릴 알코올, 폴리알킬 글루코사이드, 세라마이드, 폴리에틸렌 글리콜/알킬 글리콜 코폴리머, 및 폴리에틸렌 글리콜/폴리알킬렌 글리콜 에테르 다이-블록 또는 트리-블록 코폴리머, 페녹시 에탄올 다이아세틸화된 모노글리세라이드, 다이에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 마크로골 에스테르, 마크로골 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 50 스테아레이트, 마크로골 에테르, 세토마크로골 1000, 라우로마크로골, 노옥시놀(nonoxynol), 옥토시놀(octoxinol), 타이록사폴(tyloxapol), 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 수크로스 에스테르, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 트윈 20(tween 20) 및 트윈 80으로 이루어진 군으로부터 선택되는 계면활성제를 포함한다.
- [0039] 전형적으로, 부형제는 이소프로필 미리스테이트, 미리스틸 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 올레에이트, n-부틸 스테아레이트, n-헥실 라우레이트, n-데실 올레에이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소노닐 스테아레이트, 이소노닐 이소노나노에이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-에틸헥실 라우레이트, 2-헥실데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 팔미테이트, 올레일 올레에이트, 에틸헥실 코코에이트, 다이카프릴릴 카르보네이트, 세테아릴 이소노나노에이트, 올레일 에루케이트, 에루실 올레에이트, 에루실 에루케이트, 옥틸도데카놀, 폴리데센, 스쿠알렌, 다이카프릴릴 에테르, 부틸렌 글리콜 다이카프릴레이트/다이카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 올리브 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 포도씨 오일, 아몬드 오일, 야자 오일, 코코넛 오일, 야자핵 오일, 피마자유, 맥아 오일, 그레이프 시드 오일, 시슬(thistle) 오일, 규소 오일, 라놀린 오일, 아보카도 오일 및 마카다미아 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 오일을 포함한다.
- [0040] 전형적으로, 부형제는 칸데리라 왁스(candelilla wax), 카나우바 왁스, 밀납, 에스파르토 그래스(esparto grass) 왁스, 코르크 왁스, 구아루마(guaruma) 왁스, 찔눈 오일 왁스, 사탕수수 왁스, 베리 왁스, 오우리큐리(ouricury) 왁스, 몬탄(montan) 왁스, 조조바(jojoba) 왁스, 시어 버터, 밀납, 셸락(shellac) 왁스, 경랍(spermaceti), 라놀린 (울 왁스), 유로파이기알 그리스(uropygial grease), 세레신(ceresin), 오조세라이트(ozocerite) (지랍(earth wax)), 파라핀 왁스, 해바라기 왁스, 레몬 왁스, 그레이프프루트 왁스 및 라우렐 왁스(laurel wax)로 이루어진 군으로부터 선택되는 왁스를 포함한다.
- [0041] 전형적으로, 부형제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르보폴 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 젤라틴, 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야 검, 산탄 검, 카라기닌, 아가, 알기네이트, 키토산 및 아카시아로 이루어진 군으로부터 선택되는 증점제를 포함한다.
- [0042] 전형적으로, 부형제는 스테아르산, 카프릴산, 올레산, 팔미트산, 라우르산, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 세테아릴 알코올, 올레일 알코올, 옥틸 팔미테이트, 옥틸 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 다이카프레이트, 다이카프릴레이트 및 세틸 팔미테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 진정제를 포함한다.
- [0043] 전형적으로, 부형제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 클로로부탄올, 메타크레솔, 페닐머큐릭 니트레이트, 티오머살, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드, 소르브산, 포타슘 소르베이트 및 페놀로 이루어진 군으로부터 선택되는 보존제를 포함한다.
- [0044] 제형은 악화된 부분(inflamed patches), 여드름-후 홍터 및 여드름-후 과다색소침착 홍터로 이루어진 군으로부터 선택되는 1가지 이상의 여드름 병태를 예방/치유/치료하는 데 전형적으로 사용된다.

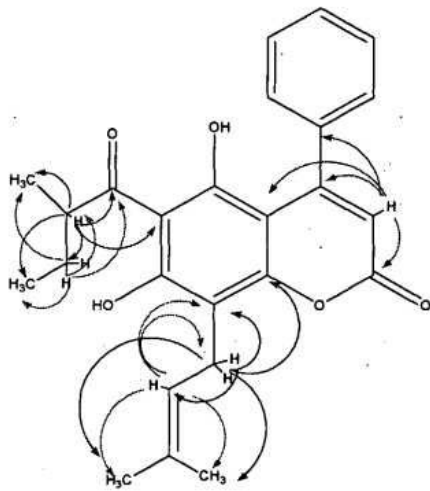
[0045] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 1가지 이상의 여드름 병태를 예방/치유/치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 제1항에 따른 제형을 치료적 유효량으로 개체에게 적용하는 단계를 포함한다.

[0046] 전형적으로, 제형은 단일 투약량 또는 복수의 투약량으로 또는 매일 상기 개체에게 적용될 수 있다.

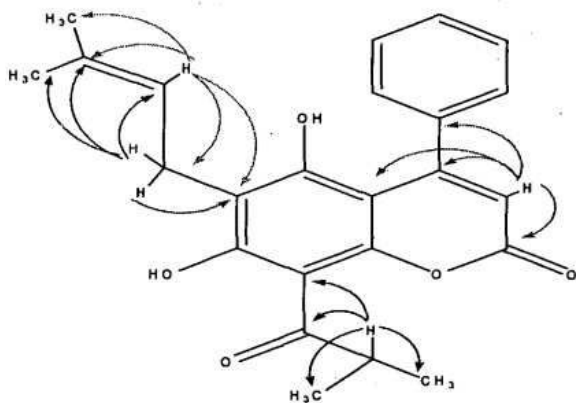
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 여드름의 치료 또는 예방을 위한 신규 항-여드름 제형을 개발하고자 하는 노력에서, 본 발명의 발명자들은 프로피오니박테리움 아크네스에 대해 화학식 I 및 화학식 II의 쿠마린계 화합물/피토-구성분을 사용한 광범위한 실험들을 수행하였다. 놀랍게도, 발명의 이들 피토-구성분/화합물이 증강된 항-여드름 활성을 나타내는 것을 확인하였다. 상세하게는, 본 발명의 화합물은 매우 낮은 농도에서 여드름 병태에 대해 효과적임을, 즉, 이들 화합물(들)이 50 ng/ml 내지 500 ng/ml의 함량에서 효과적임을 확인하였다.

[0048] 예비 발견들을 추가로 고려하여, 본 발명자들은 항-여드름 제형을 개발하였으며, 이 제형은 화학식 I 및/또는 화학식 II의 쿠마린계 화합물/ 피토-구성분 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체 및 유도체, 뿐만 아니라 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다:



화학식 I



화학식 II

[0049]

[0050] 전형적으로, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 쿠마린계 화합물/ 피토-구성분의 함량은 제형의 총 질량을 기준으로, 0.001% 내지 25%의 범위로 유지된다.

[0051] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들)은 맘메아 롱기폴리아(*Mammea longifolia*), 맘메아 아메리카나(*Mammea americana*), 맘메아 아프리카나(*Mammea africana*), 및 메수아 페레아(*Mesua ferrea*)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 식물 물질로부터 유래된다.

[0052] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물(들)은 선행 기술의 합성 과정을 이용해 합성적으로 또는 반-합성적으로(semi-synthetically) 유도된다.

[0053] 맘메아 롱기폴리아

- [0054] 설명: 매우 예쁘고 윤기가 있는 잎을 가진 큰 나무이다. 잎 - 두껍고 가죽 같으며 (thickly coriaceous), 16-20 cm x 5-6.5 cm, 장란형이며(oblong), 무디며(obtuse), 반들반들하고(glabrous), 잎꼭지(petioles)의 길이는 6 mm이다. 열매 - 2.5 cm 길이이며, 비스듬하게 타원형이며, 단일 종자이다. 꽃 - 많으며, 떨어진 잎의 엽액으로부터 소엽(tubercle) 상에 짧은 다발을 이루며, 오렌지 레드 색상을 띄며; 수술은 많고, 암꽃에는 존재하지 않으며 짧다. 건조된 꽃눈은 열은 갈색을 띄며 둥근 모양이다. 작은 꽃들은 나무 등치 및 성숙한 가지에서 송이송이 핀다.
- [0055] 과: 클루시아과(Clusiaceae)
- [0056] 동의어: 오크로카푸스 롱기폴리우스(*Ochrocarpus longifolius*)
- [0057] 화학적 구성분: 맘메아 롱기폴리아의 꽃눈은 0.50% 내지 1.5%의 휘발성 오일 및 5% 내지 6%의 올레오레신(oleoresin)을 포함하는 것으로 보고된 바 있다. 세스퀴테르펜은 오일의 주 구성분인 한편, 주요 화합물은 b-카르요필렌(b-caryophyllene) (28.25%), d-카디넨(d-cadinene) (14.22%), a-코파엔(a-copaene) (5.24%), 리나롤(linalool) (3.46%), a-후물렌(a-humulene) (4.63%), 및 a-무우롤렌(a-murolene) (3.35%)이다. 미정제 약물(꽃눈)의 메탄올계 추출물을 피토케미칼 스크리닝(Phytochemical screening)하여, 글리코사이드, 환원당, 페놀수지류, 탄닌, 4가지의 알킬화된 쿠마린 - 수란긴 A 및 B (Surangin A and B), 스쿠알렌, 사이클로아르테놀; 캄페스테롤(campesterol), 스티그마스테롤(stigmasterol) 및 비시토스테롤(bsitosterol), 플라바노이드(flavanoid), 사포닌 및 휘발성 오일의 존재를 확인하였다.
- [0058] 용도: 맘메아 롱기폴리아는 그람-양성 유기체 및 그람-음성 유기체 모두에 대해 항균 활성을 나타낸다. 이 식물로부터 분리한 비텍신(Vitexin) 및 메조-이노시톨은 나병(leprosy)의 치료에 긍정적인 효과를 나타내었다. 맘메아 롱기폴리아로부터 분리한 쿠마린인 수란긴 B(Surangin B)는 항진균제 활성 및 구충제 활성을 가지는 것으로 확인되었다.
- [0059] **맘메아 아메리카나**
- [0060] 설명: 물레나무과 교목(mamme tree)은 높이가 18 m 내지 21 m이며, 둘레가 1.9 m 내지 1.2 m에 달한다. 나무의 직립지(upright branch)는 타원형 헤드(oval head)를 형성한다. 이의 진녹색 나뭇잎은 꽤 밀집되어 있으며, 반대쪽은 가죽같은 타원형의 잎을 가진다. 꽃은 짧은 줄기에서 하나씩 또는 2개 내지 3개씩 무리를 이루어 핀다. 하나의 꽃에, 암술, 수술 또는 둘 다가 존재할 수 있으며, 따라서, 하나의 나무에서 수꽃, 암꽃 또는 양성꽃(hermaphrodite flower)이 존재할 수 있다.
- [0061] 과: 클루시아과
- [0062] 동의어: 물레나무과(mamey), 마미 애플(mamme apple), 마미(mamme), 마미-애플(mammy-apple), 남아메리카 살구(South American apricot), 열대 살구(tropical apricot), 맘메아 에마르기나타(*Mammea emarginata*).
- [0063] 지리학적 출처 및 분포도: 서인도 제도 및 북쪽 남아메리카 토종이다.
- [0064] 화학적 구성분: 페닐 쿠마린, 산톤, 트리테르페노이드, 지방 및 플라보노이드.
- [0065] 용도: 맘메아 쿠마린은 살충제, 항산화제, 항암제, 항-HIV 제제, 항진균제, 항균제, 및 항생제 활성과 같은 광범위한 생물활성을 나타낸다.
- [0066] **맘메아 아프리카나**
- [0067] 설명: 높이가 50 피트 내지 100 피트인 큰 삼림수로서, 나무껍질은 종종 황색이며 열은 아린(scale) 및 수지성의 황색 수액(resinous yellow sap)을 가진다.
- [0068] 과: 클루시아과
- [0069] 동의어: 오크로카푸스 아프리카나(*Ochrocarpus africana*)
- [0070] 지리학적 출처 및 분포도: 식물은 열대 아프리카에 광범위하게 분포되어 있다.
- [0071] 화학적 구성분: 5,-7-다이하이드록시-8-(12-메틸-부틸)-4-N-펜틸 쿠마린, 메숙산톤 B(Mesuxanthone B)이다.
- [0072] 용도: 전형적으로 말라리아, 당뇨병, 내부열, 위통, 류마티스 통증, 음, 기침, 고혈압 및 미생물 감염의 치료에 사용된다. 이는 또한, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에 대한 항균 활성을 가진다.

- [0073] **메수아 페레아**
- [0074] **설명:** 높이가 18 m 내지 30 m에 달할 수 있는 중간 크기 내지 큰 크기의 나무로서, 적갈색 내지 회색 나무껍질을 가지고 있으며 이는 얇은 조각으로 벗겨지며, 나무는 매우 견고하다.
- [0075] **과:** 클루시아과
- [0076] **동의어:** 나가쏘르(Nagassor), 메수아 나가싸리움(*Mesua nagassarium*)
- [0077] **지리학적 출처 및 분포도:** 인도, 버마, 태국, 인도차이나 및 뉴기니아와 같은 열대 국가에 광범위하게 분포되어 있다.
- [0078] **화학적 구성분:** 리놀레산, 올레산, 스테아르산, 및 아라키돈산, 메수올(mesuol), 메수아긴(mesuagin), 맘메이신(mammeisin), 맘메이긴(mammeigin), 메수온 4-알킬쿠마린 페루올 A 및 B(mesuone 4-alkylcoumarins ferruols A and B), 루페올-형 트리테르페노이드 구티페롤(lupeol-type triterpenoid guttiferol), 메수악산톤 A 및 B(mesuaxanthones A and B), 페락산톤 1,7-다이하이드록시산톤(ferraxanthone 1,7-dihydroxyxanthone), 1,5-다이하이드록시-3-메톡시산톤, 1,6-트리하이드록시산톤, 1,5-다이하이드록시산톤, 1-하이드록시-7-메톡시산톤 및 β -시토스테롤(-sitosterol)이다. 수술(Stamens)은 α 및 β -아미린, β -시토스테롤, 비플라보노이드-메수아페론 A 및 B, 메수안산(mesuanic acid), 1,5-다이하이드록시산톤, 육산톤 7-메틸 에테르(euxanthone 7-methyl ether) 및 β -시토스테롤을 제공한다.
- [0079] **용도:** 소독제, 설사약, 혈액 청정제, 해충제(worm control), 강장제 성질의 구풍제(tonic properties carminative), 거담제, 강심제(cardiotonic), 이뇨제 및 해열제로서 사용된다.
- [0080] 전형적으로, 제형은 파우더, 크림, 연고, 로션, 젤, 케이크, 스틱, 비누 및 샴푸로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태이다.
- [0081] 전형적으로, 약학적으로 허용가능한 부형제는 계면활성제, 오일, 왁스, 증점제 (gelling agent), 진정제, 보존제, 비히클, 방향제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.
- [0082] 전형적으로, 계면활성제는 알킬 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬페놀 폴리에틸렌 옥사이드, 소듐 라우레스 설페이트, 소듐 도데실 설페이트, 알킬 알코올, 세토스테아릴 알코올, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 블록 폴리머 (폴록사머), 글리세롤, 폴리글리세롤, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜 하이드록시 스테아레이트, 폴리알킬 글루코사이드, 세라마이드, 폴리에틸렌 글리콜/알킬 글리콜 코폴리머, 및 폴리에틸렌 글리콜/폴리알킬렌 글리콜 에테르 다이-블록 또는 트리-블록 코폴리머, 페녹시 에탄올 다이아세틸화된 모노글리세라이드, 다이에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 마크로콜 에스테르, 마크로콜 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 50 스테아레이트, 마크로콜 에테르, 세토마크로콜 1000, 라우로마크로콜, 논옥시놀, 옥토시놀, 타일록사폴, 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 수크로스 에스테르, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 트윈 20, 트윈 80 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0083] 전형적으로, 오일은 이소프로필 미리스테이트, 미리스틸 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 올레에이트, n-부틸 스테아레이트, n-헥실 라우레이트, n-데실 올레에이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소노닐 스테아레이트, 이소노닐 이소노나노에이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-에틸헥실 라우레이트, 2-헥실데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 팔미테이트, 올레일 올레에이트, 에틸헥실 코코에이트, 다이카프릴릴 카르보네이트, 세테아릴 이소노나노에이트, 올레일 에루케이트, 에루실 올레에이트, 에루실 에루케이트, 옥틸도데카놀, 폴리데센, 스쿠알렌, 다이카프릴릴 에테르, 부틸렌 글리콜 다이카프릴레이트/다이카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 올리브 오일, 해바라기 오일, 대두 오일, 땅콩 오일, 포도씨 오일, 아몬드 오일, 야자 오일, 코코넛 오일, 야자핵 오일, 피마자유, 맥아 오일, 그레이프 시드 오일, 시슬 오일, 규소 오일, 라놀린 오일, 아보카도 오일 및 마카다미아 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.
- [0084] 전형적으로, 왁스는 칸데리라 왁스, 카나우바 왁스, 밀납, 에스파르토 그래스 왁스, 코르크 왁스, 구아루마 왁스, 쌀눈 오일 왁스, 사탕수수 왁스, 베리 왁스, 오우리큐리 왁스, 몬탄 왁스, 조조바 왁스, 시어 버터, 밀납, 셀락 왁스, 경랍, 라놀린 (울 왁스), 유로파이기알 그리스, 세레신, 오조세라이트 (지랍), 파라핀 왁스, 해바라기 왁스, 레몬 왁스, 그레이프프루트 왁스 및 라우렐 왁스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0085] 전형적으로, 증점제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 소듐 카르복시 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르보폴 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 젤라틴, 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야 검, 산탄 검, 카라기닌, 아가, 알기네이트, 키토산 및 아카시아를 포함한다.

[0086] 전형적으로, 진정제는 스테아르산, 카프릴산, 올레인산, 팔미트산, 라우르산, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 세테아릴 알코올, 올레일 알코올, 옥틸 팔미테이트, 옥틸 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 프로필렌 글리콜, 다이카프레이트, 다이카프틸레이트 및 세틸 팔미테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0087] 전형적으로, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 클로로부탄올, 메타크레솔, 페닐머큐릭 니트레이트, 티오머살, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드, 소르브산, 포타슘 소르베이트 및 페놀로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0088] 전형적으로, 방향제는 사이트러스 머스크(citrus musk), 플로럴 우디(floral woody), 사이트러스 머스크 우디(citrus musk woody), 프레쉬 부케(fresh bouquet), 머스크(musk), 플로럴 머스크(floral musk), 라벤더 오일, 자스민 오일, 로즈 오일, 삼목유(cedarwood oil), 백단유(sandalwood oil), 오렌지 오일 및 레몬 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이다.

[0089] 이제 본 발명은 하기의 비-한정적인 실시예를 참조로 기술될 것이다.

[0090] **실시예 1**

[0091] 크림 형태의 제형을 하기의 성분들을 사용하여 제조하였다:

표 1

Sr. No.	성분	함량 (% w/w)
1	맘메아 A/AB (화학식 I)	5
2	세토스테아릴 알코올	11.56
3	세토마크로골 - 1000	3.21
4	소르비탄 모노-올레에이트	1.60
5	글리세롤 모노스테아레이트	2.25
6	이소프로필 미리스테이트	1.92
7	스테아르산	1.92
8	소듐 메틸 파라벤	0.20
9	소듐 프로필 파라벤	0.02
10	페녹시 에탄올	0.50
11	소듐 EDTA	0.02
12	카르보폴 - 940	0.20
13	소듐 라우릴 설페이트	0.75
14	시메티콘(Simethicone)	1.00
15	프로필렌 글리콜	7.74
16	탈염수	q.s.

[0093] **절차**

[0094] 제1 단계에서, 5 gm의 맘메아 A/B (화학식 I)를 3 ml의 프로필렌 글리콜에서 혼합하여, 맘메아 A/B의 현탁액을 제조하였다.

[0095] 제2 단계에서, 11.56 ml의 세토스테아릴 알코올, 3.21 gm의 세토마크로골 - 1000, 1.60 gm의 소르비탄 모노-올레에이트, 2.25 ml의 글리세롤 모노스테아레이트 및 1.92 gm의 이소프로필 미리스테이트를 개별적으로 용융시켰다.

[0096] 제3 단계에서, 0.20 gm의 소듐 메틸 파라벤 및 소듐 프로필 파라벤과 0.75 gm의 소듐 라우릴 설페이트를 ...ml의 탈염수와 함께 혼합하였다.

[0097] 제4 단계에서, 0.20 gm 카르보폴 - 940을 탈염수와 혼합하고, 혼합물이 팽창하도록 유지시켰다. 여기에, 0.02 gm의 소듐 EDTA 및 1 gm의 시메티콘을 첨가하였다.

- [0098] 모든 단계의 내용물과 잔여량의 프로필렌 글리콜 및 탈염수를 55℃에서 혼합하고, 균질화한 다음, 냉각되도록 방치하여, 본 발명의 항-여드름 크림을 수득하였다.
- [0099] 본 명세서 전체에서, 단어 "~을 포함하다", 또는 "~을 포함한다"나 "~을 포함하는"과 같은 이의 변형된 표현은 언급된 구성원, 정수 또는 단계, 또는 구성분들, 정수들 또는 단계들의 그룹을 포함함을 함축하는 것으로 이해될 것이며, 임의의 다른 구성분, 정수 또는 단계, 또는 구성분들, 정수들 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않는다.
- [0100] "적어도" 또는 "적어도 하나"의 표현의 사용은, 하나 이상의 구성분 또는 성분 또는 함량의 사용을 제시하며, 본 발명의 구현예에서 사용되어 원하는 목적이나 결과 중 1가지 이상을 달성할 수 있다.
- [0101] "값의 범위가 명시된 곳은 어디든지, 명시된 범위의 최저 수치와 최고 수치 각각의 최대 10% 미만 및 초과 값이 본 발명의 범위에 포함된다".
- [0102] 본 발명의 특정한 특징에 대해 본원에서 상당히 강조하고 있지만, 여러 가지 변형이 이루어질 수 있으며, 다수의 변화들이 본 발명의 원칙을 벗어나지 않으면서 바람직한 구현예에서 이루어질 수 있음을 알 것이다. 본 발명의 특성 또는 바람직한 구현예에서의 이들 변형 및 기타의 변형들은 본원의 개시내용을 통해 당해 기술분야의 당업자에게 명확해 것이며, 이로써 전술한 내용은 본 발명의 예시일 뿐 한정적인 것이 아닌 것으로 해석해야 함을 명확히 이해해야 한다.