



등록특허 10-2585914



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월06일  
(11) 등록번호 10-2585914  
(24) 등록일자 2023년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/045* (2006.01) *A61K 36/48* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01) *A61K 8/34* (2006.01)  
*A61K 8/92* (2006.01) *A61K 8/9789* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)  
*A61Q 19/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/045* (2013.01)  
*A61K 36/48* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7022244
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월22일  
심사청구일자 2020년12월18일
- (85) 번역문제출일자 2019년07월29일
- (65) 공개번호 10-2019-0103255
- (43) 공개일자 2019년09월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/084456
- (87) 국제공개번호 WO 2018/127435  
국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장  
1750059 2017년01월04일 프랑스(FR)
- (56) 선행기술조사문현  
KR1020120043167 A\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문현
- (73) 특허권자  
뻬에르화브르데르모-코스메띠끄  
프랑스, 라보르 81500, 레 카우킬루스
- (72) 발명자  
에르낭데-피쥐오, 에웬  
프랑스, 31270 뀌그노, 뤼 데 뜨루바두르 14  
까스떼-리찌, 나딸리  
프랑스, 31770 꼬로미엘, 알레 드 까르팽뜨라 47  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
한인열

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 주사의 치료를 위한 풍가미아 오일 및 4-t-부틸시클로헥사놀의 조합물을 포함하는 화장 조성물

**(57) 요 약**

본 발명은 풍가미아 (pongamia) 오일 및 4-t-부틸시클로헥사놀의 신규 조합물, 및 붉어짐 (redness)을 다루는 화장 및 피부과학 분야에서의 용도에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 상기 조합물을 포함하는 조성물의 주사를 처치하기 위한 화장 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)  
*A61K 8/34* (2013.01)  
*A61K 8/922* (2013.01)  
*A61K 8/9789* (2017.08)  
*A61K 9/0014* (2013.01)  
*A61P 17/00* (2018.01)  
*A61Q 19/00* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2023.05)  
*A61K 2800/5922* (2013.01)

(72) 발명자

**프와그니, 스페팡**

프랑스, 31600 쏘방, 께맹 데 루께떼 84

**아리에, 마리 프랑고와쓰**

프랑스, 31750 에쓰깔끄앙, 뤼 뒤 그랑 쉬, 13

**브뤼넬, 이베**

프랑스, 81150 마르싸-쉬르-파르, 뤼 데 뜨링까데  
7

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

퐁가미아 오일 및 1,5-펜탄디올에 용해되는 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함하는 주사의 치료 또는 예방 용도의 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 주사는 홍반성 주사, 염증 구진성 주사, 주사비성 주사, 눈 주사로 이루어진 군에서 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 국부 적용에 적합한 형태인, 약학 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물,

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 조성물 총 중량 기준으로 0.01 내지 5 wt%의 퐁가미아 오일을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 조성물 총 중량 기준으로 0.01 내지 5 wt%의, 1,5-펜탄디올에 용해되는 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 퐁가미아 (pongamia) 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 신규 조합물, 및 붉어짐 (redness)을 다루는 화장 및 피부과학 (dermatology) 분야에서의 용도에 관한 것이다.

[0002] 더욱 상세하게는, 본 발명은 상기 조합물을 포함하는 조성물의 주사를 처치하기 위한 화장 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0003] 피부은 인체의 가장 큰 조직으로, 거의 2 m<sup>2</sup> 표면적을 덮고 있다. 피부는 외부로부터의 보호, 온도 조절 및 호르몬 합성을 포함한 다양한 기본 기능을 할 뿐 아니라, 면역 작용도 한다. 피부는 3종의 적재 층들로 이루어 진다: 끊임없이 새로워지는 표피, 진피 및 섬유 구조를 제공하는 하피. 피부색, 조직 및 특성 또한 필연적인 사

회심리학적 기능을 가진다.

[0004] 모든 종류의 민감성 피부는 온도, 한랭, 바람, 자극적 위생용품 또는 세면도구의 변화, 및 부적절한 관리에 신속하고 과도하게 반응한다는 점에서 유사하다. 안면 홍조는 민감성 피부의 전형적인 특징으로, 피부 및 혈관의 과잉 반응에 특징이 있다. 붉어짐은 다소 간간이 일어나지만, 언제나 불쾌하고 당황스럽다.

[0005] 일시적 붉어짐 (flushing)이라고도 불리는 간헐적 붉어짐은 급성 혈관 확장 반응으로 일상적인 또는 약간은 "스트레스" 상황으로 인한 것이고 예컨대 수업 중 호출된 학생, 취업 면접, 감정적 또는 논쟁적 대화, 및 안면에서 혈액 순환을 증가시키는 온도 변화로 인한 것이다. 너무 뜨거운 음식, 알코올 음료 및 소정의 음식 (향신료, 겨자, 등) 또한 붉어짐을 유발시킨다.

[0006] 붉어짐을 촉진하고 악화시킬 수 있는 다양한 인자들은, 예컨대 피부 미세순환을 가속시키는 한랭 또는 일광을 포함한 외부 인자들; 내부 인자들, 예컨대 감정, 커피 또는 향신료 섭취; 유전을 포함한다. 붉어짐은 유전적인 특성의 피부인 혈관 반응성 피부, 또는 피부가 더욱 붉어짐에 민감해지는 25세 이상의 피부 노화를 가진 사람에게서 나타날 수 있다.

[0007] 특히 볼에서 붉어짐은 지속적일 수 있다. 이를 홍색증이라 부르는데, 광범위하고 지속적인 붉어짐으로 대부분 적반 (red patches) 형태로 볼에서 나타난다.

[0008] 심한 홍색증은 소 혈관 확장 양상으로 반점이 돋아진다 (blotchy).

[0009] 뾰루지(pimples)가 나타나고 붉어짐이 지속적일 때, 주사라고 부른다. 한때 "주사 여드름"이라고 불렸는데, 붉어지는 것 외에도, 동반되는 뾰루지가 십대의 여드름을 상기시키기 때문이었다.

[0010] 주사는 만성적이고 혈관 이완과 관련된 흔한 진행성 염증 피부질환이다. 안면 소혈관에 영향을 주는 병태이다. 때로 피부가 흰 사람들에 발병되고 상당한 심리에 영향을 주는 결과를 보인다. 이러한 병리 측면적 명명은 질환이 진행되는 동안 특성 안면 색으로 인한 것이다. 일반적으로 안면 양상은 만성적 주정뱅이로 오인되므로, 주사는, 사회적 관점에서, 특히 여성에게는 감당하기 힘든 질환이다. 주사는 꽤 흔한 질환으로, 프랑스 성인 인구의 2-3%에 발병된다. 남성보다 2배 정도로 여성에 특히 발병된다. 주사는 안면 중앙 부위에 발병되고 안면 홍조 또는 상열감 (hot flashes), 안면 홍반, 구진, 농포, 혈관 확장과 때로는 눈 증상 소위 안구 주사로 특징된다. 많은 경우에, 특히 남성에서, 코의 연조직이 부어서 구상 종창 소위 딸기코가 된다. 주사는 반드시 그렇지는 않아도, 갑작스럽게 재발 (flare-ups) 하고 다른 자극 예컨대 온도 변화, 알코올, 향신료, 일광 노출 또는 감정에 의해 악화되어 수년에 걸쳐 진행된다.

[0011] 주사 발생의 기작은 아직 잘 알려지지 않다. 과학자에게 알려진 것은 질환의 원인은 혈관이라는 것이다. 특히 피부가 희고, 회색 눈동자 (fair eyes) 및 금발의 북 유럽인에게서 혈관 기능 이상으로 이해된다. 이러한 지역적 소인은 프랑스에서도 발견되며, 남부에서는 드물고 르와르 북부에서 아주 흔하다. 지중해 다른 쪽, 특히 피부가 어두우면, 이러한 질환은 실제로 존재하지 않는다.

[0012] Wilkin et al., J. Am. Acad. Dermatol. 46(4): 584-587, 2002)에 따르면 임상적 증상에 따라 주사를 4 종류로 분류하는 것이 일반적이다.

[0013] 일차증상 예컨대 일시적 붉어짐, 지속적 홍반, 구진 및 농포, 혈관 확장 및 이차증상 예컨대 작열감 또는 따가움, 반점, 피부 건조증, 부종, 안구 증상, 코모양 변형이 자주 관찰된다. 이러한 증상에 따라, 환자를 다음의 4 가지 종류로 구분할 수 있지만, 환자들은 동시에 하나 이상의 주사 종류에서 특징적인 증상들을 보일 수 있다.

[0014] - 홍반성 혈관 확장성 주사는 주로 일시적 붉어짐 및 지속적 중앙 안면 홍반에 특징이 있다. 혈관 확장 양상이 일반적이지만 진단의 필수적인 것은 아니다. 중앙 안면 부종, 작열감 및 따가움 및 거칠기 또는 각화 또한 보고된다.

[0015] - 염증 구진성 주사는 중앙 안면에 걸친 일시적 구진 및/또는 농포가 있는 지속적 중앙 안면 홍반으로 특징된다. 그러나, 구진 및 농포는 또한 입주위, 코주위 또는 눈주위에서 주기적으로 발생될 수 있다. 이러한 유형의 주사는 여드름과 유사하지만, 면포가 존재하지 않는다. 그러나 주사 및 여드름은 공존할 수 있다. 이러한 유형의 주사 환자는 자주 작열감 및 따가움을 호소한다. 이러한 종류는 때로 모세혈관 확장증을 포함하여 앞의 종류에 앞서 또는 동시에 관찰된다. 후자는 지속적 홍반 및 구진 또는 농포로 가려질 수 있다.

[0016] - 주사비성 주사는 피부 비후, 불규칙한 표면 결절 형성 및 비대를 포함한다. 딸기코가 가장 일반적인 현상이지만, 주사비성 주사는 턱, 이마, 볼 및 귀를 포함한 다른 부위에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 유형의 주

사 환자는 또한 주사비성 영역에서 열린, 과도한 모낭을 가지고, 모세혈관 확장증이 존재한다. 이러한 유형은 자주 1 또는 2 유형에 앞서 또는 동시에 관찰된다. 딸기코의 경우, 이러한 추가적인 징후는 특히 코 부위에 나타날 수 있다.

[0017] - 눈 또는 안구 주사: 환자의 눈이 하나 이상의 다음 징후 및 증상을 가지면 눈 주사 진단이 고려된다: 눈물이 나거나 또는 충혈된 양상, 이물감, 작열감 또는 따가움, 건조, 가려움, 광선과민, 통증, 결막 및 눈꺼풀 가장자리의 모세혈관 확장증, 또는 눈꺼풀 및 눈 주위 홍반. 안검염, 결막염 및 눈꺼풀 가장자리의 이상은 관찰 가능한 다른 징후이다. 콩다래끼 또는 다래끼로 나타나는 만성적 포도상구균 감염을 보이는 마이봄선 (Meibomian gland) 기능 이상은 주사-관련 안질환의 일반적인 증상이다.

[0018] 눈 주사의 진단은 자주 피부 징후 및 증상이 또한 발견될 때 결정된다.

[0019] 마지막으로, 다른 드문 형태의 주사, 상세하게는 유파종 주사가 존재한다.

[0020] 빈도에도 불구하고, 원인은 아직 확실하지 않고 여러 인자들이 관여된다. 음식 및 기후 인자들은 이 질환에 중요하게 작용하고 이를 증상에 영향을 미친다. 주사 환자에 있어서, 자주 안면 정맥의 기능 이상이 발견되고, 이는 안면 혈관에서 혈액 정체, 혈관 확장, 부종 및 내피 변화로 이어진다.

[0021] 첫째는 코르티코스테로이드 적용 후에 주사가 악화되고, 둘째는 이러한 타입의 약물의 장기적인 사용으로 질환, 스테로이드성 주사가 나타나는 특히 두 가지 상황에서, 코르티코스테로이드 또한 원인일 수 있다.

[0022] 주사 질환에서, 시토카인 IL-8, IL-1b, TNF- $\alpha$ , 인플라마솜 관련 유전자 (NALP-3 및 CASP-1) 발현이 상당히 증가하고 염증 및 혈관 현상에 연관된 다른 유전자 발현의 증가된다는 알려져 있다 (Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 139, no. 12S page B81 (December 2012)). 따라서 이러한 시토카인은 이러한 병태를 모니터링 및/또는 치료하기 위한 선택적 마커이다.

[0023] 테트라사이클린 유도체를 이용한 구강적 치료는 여러 이유들 특히 상당한 부작용으로 인하여 문제가 있다. 테트라사이클린 예컨대 독시사이클린의 구강 투여는 광선과민증 또는 심지어 광독성 또는 위장병과 관련된다.

[0024] WO2002/074290 출원은 주사 치료를 위한 적어도 하나의 비-스테로이드 소염 화합물, 니트로이미다졸 화합물과 조합될 수 있는 화합물의 국부적 사용을 기술한다. 그러나, 이러한 치료 조합물은 상당한 부작용, 특히 위장 및 신장에 영향을 유발한다고 보고된다 (Edwards, Br. J. Vener Dis., 56, 285-290, 1980).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0025] 따라서 주사 치료에 있어서, 부작용 없이 장기간 사용 가능한 유효한 활성제에 대한 필요성이 대두된다.

### 과제의 해결 수단

[0026] 본 발명의 목적은 유효한 주사 치료를 제공하는 것이다. 바람직하게는, 이러한 치료는 임의의 전신 부작용을 상당히 줄일 수 있도록 국부적으로 적용된다.

[0027] 본 발명은 따라서 주사 예방 및/또는 치료용 풍가미아 오일 및 4-t-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이다.

[0028] 특정 구현예에 의하면, 풍가미아 오일 및 4-t-부틸시클로헥사놀의 조합물은 주사 예방 및/또는 치료 또는 피부 붉어짐 예방 및/또는 치료를 위한 단일 활성제이다.

[0029] 본 발명은 따라서 피부 붉어짐 예방 및/또는 치료용 풍가미아 오일 및 4-t-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이다.

[0030] 피부 붉어짐은 특히 불에 국부적으로 간헐적 붉어짐 (즉 일시적 붉어짐), 또는 특히 불에 국부적인 홍색증일 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 풍가미아 또는 카라냐, 풍가미아 편나타는 콩과 나무이다. 인디아, 인도네시아, 말레이시아, 대만, 방글라데시, 스리랑카, 남중국, 일본, 동아프리카, 북호주 및 남아메리카에 널리 분포된다. 다양한 조건에서 자라고, 5°C 내지 50°C 및 고도 0 내지 1200 m에서 생존한다. 거의 모든 토양에서, 심지어 저 질소 및 고 염분

에서도 자라며, 가뭄에 잘 견딘다. 많은 과학적 명명이 존재하는데, 이는 다양한 형태의 식물이라는 것을 보이는 것이고, 자주 상이한 종으로도 기술된다. 풍가미아는 18 mm까지 자란다. 잎은 기수 우상 복엽으로, 길이는 15에서 20 cm, 복엽은 2 내지 5 쌍으로, 반대측, 부드럽고 광택의 대체로 짙장 모양이다. 꽃은 흰색, 자색 또는 분홍이다. 열매는 목질의 꼬투리로서, 길이는 35에서 50 mm로 구분된다. 씨앗은 독특하고, 압축된 작은 콩 형태이고, 때로 (marrow)에 쌓여있다.

[0032] 풍가미아의 상이한 부분에 대한 피토케미컬 시험은 특정 화합물 예컨대 푸라노플라본, 푸라노플라보놀, 크로메노플라본, 푸라노디케톤의 존재를 보인다.

[0033] 씨앗은 오일 (27-40%), 단백질 (17-20%), 조섬유 (약 14%), 아미노산 및 미량의 에센셜 오일을 함유한다. 다른 화합물들, 예컨대 카란진 및 풍가물을 포함한 플라본, 칼콘, 로테논, 페놀산, 스테롤 또한 발견된다.

[0034] 인도에 있는 나무의 씨앗에서의 오일은 주로 올레산, 리콜레산, 리놀렌산 및 베헨산을 함유한다. 파키스탄의 풍가미아 씨앗 오일은 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리콜레산, 리놀렌산, 아라키드산, 베헨산 및 리그노세르산을 함유한다. 불검화 분량은 상당하다 (5.5%). 이는  $\beta$ -시토스테롤 및 다른 스테롤, 메틸 올레이트, 3'-메톡시푸라노 (2',3' : 7,8) 플라본, 쓴 맛을 내는 카란진 및 풍가물 및 동일 계열의 푸라노플라본에 속하는 다른 소량의 분자들: 풍가핀, 칸존, 풍가글라브론, 란코라틴 B, 이소-풍가플라본, 풍꼴 및 글라브라칼콘을 함유한다. 시간이 경과하면 카란진이 침전하고, 다라서 오일이 오래되면, 덜 함유되지만 풍가물 함량은 시간이 지나도 동일하다.

[0035] 풍가미아 오일은 주로 인도에서 사암과 동물 치료에 있어서 항-기생충 작용, 및 농업에 있어서 해충 및 선충으로부터 곡물을 보호하기 위하여 사용된다 인간 치료에 있어서, 풍가미아 오일은 피부에 적용되어 옴 벌레를 제거한다. 이러한 살비 작용은 매우 개발되어, 오일이 아스코르브산과 조합될 때 더욱 그러하다. 다른 풍가미아 추출물 (오일, 또는 씨앗, 잎 또는 나무 껍질 추출물) 또한 여러 재배 식물에 있어서 해충에 대한 기피 작용을 보이고, 실제로 풍가미아 추출물은 약 40 해충들에 대하여 유효한 것으로 밝혀졌다. 추가로, 풍가미아 오일은 여러 세균 *Bacillus*, *Micrococcus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Sarcina*, *Escherichia* 및 *Xanthomonas*에 대한 항균 작용이 있다.

[0036] 풍가미아 오일에 대하여 확인되는 살비 작용이 주사에 사용하고자 하는 출발점이다. 풍가미아 오일은 소염 작용을 가지거나 염증 관련 모든 피부 질환에서 알려져 있지 않다.

[0037] 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 일시적 수용체 전위 바닐로이드-1 (TRPV1)의 저해제이다. TRPV1은 바닐로이드 계열의 분자들 예컨대 고추에 들어 있는 캡사이신에 의해 활성화되는 이온성 수용체이다. TRPV1은 TRP 계열의 일부이다. 이러한 수용체 계열은 기계, 열 및 소정의 화학적 자극에 민감하다. TRPV1은 비-선택적 양이온 채널 수용체이고, 자극에 반응하여 대부분의 칼슘 이온을 진입시킨다.

[0038] TRPV1은 직경이 작은 감각 신경의 말단에 위치한다. 이들은 피부, 점막 및 소정의 중앙 신경계에서 발현되는 감각 수용체이다. 이들은 통각 열, 낮은 pH, 및 화상에서 합성되는 산화성 리놀레산의 대사물질 및 일반적으로 바닐로이드 계열에 속하는 다른 물질에 의해 활성된다. TRPV1이 자극되면, 수용체가 활성되고 구조 변화되어, 양이온 채널이 개방된다.

[0039] 민감성 피부을 가지는 환자에게서 높은 TRPV1 발현 수준이 보고되지만, 민감성 피부 질환이 없는 사람에게서는 검출되지 않는 수준이 보고된다 (Facer et al., *BMC Neurology*, 2007, 7-11)

[0040] 펜틸렌 글리콜과 함께 제제되는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은, Symsitive® 1609 명으로 판매되고; TRPV1 저해제이고, pH 3 내지 12 및 50°C까지에서 안정하다. 피부의 작은 문제, 예컨대 당김 및 아린감에 유효하다. 그러나, 본 화합물은 소염 작용을 가지거나 염증 관련 모든 피부 질환에서 알려져 있지 않다.

[0041] 놀랍게도, 발명자들은 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물이 극히 유리한 소염 활성을 가진다는 것을 알았다 (실시예 1).

[0042] 본 발명의 목적은 특히 환자의 부작용을 줄이면서 주사의 치료를 제공하는 것이다. 바람직하게는, 이러한 치료는 임의의 전신 부작용을 상당히 줄이도록 국부적으로 적용된다.

[0043] 본 발명은 따라서 주사 치료 및/또는 예방용 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이다.

[0044] 바람직하게는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 트랜스 형태이다.

[0045] 바람직하게는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 펜틸렌 글리콜에 용해된다.

- [0046] 동일하게 바람직하게는, 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 옥틸 도데카놀에 용해된다.
- [0047] 본 발명은 또한 홍반성 주사, 염증 구진성 주사, 주사비성 주사 및 눈 주사로 이루어진 군에서 선택되는 주사의 치료 및/또는 예방용 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이다.
- [0048] 바람직하게는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 트랜스 형태이다.
- [0049] 본 발명은 또한 염증 질환 치료 및/또는 예방용 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이다.
- [0050] 본 발명은 또한 주사 치료 및/또는 예방용 의약품 제조에 있어서 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0051] 바람직하게는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 트랜스 형태이다.
- [0052] 본 발명은 또한 염증 질환 치료 및/또는 예방용 의약품 제조에 있어서 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물의 용도에 관한 것이다.
- [0053] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조합물은 국소적으로 적용된다.
- [0054] 따라서, 본 발명의 하나의 구현예에 의하면 조합물은 국부 적용에 적합한 형태로 제공된다.
- [0055] 국부 적용이란 피부, 점막 및/또는 피부 부속기관에 대한 적용을 의미한다.
- [0056] 주사 또는 염증 질환의 "치료" 또는 "치료하는"이란 주사 또는 염증 질환의 진행 및/또는 이의 증상을 줄이고 및/또는 억제하는 것이다.
- [0057] 주사 증상이란 지속적 붉어짐, 작열감 및 따가움, 뜨겁게 달아오름 또는 혈관 확장을 의미한다.
- [0058] 바람직하게는, 본 발명은 또한 붉어짐의 완화 및/또는 방지를 위한 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물의 용도에 관한 것이다. 사용은 바람직하게는 국소 경로를 통하고 화장적 용도이다.
- [0059] 붉어짐이란 특히 볼에 집중되는 특히 피부 붉어짐, 간헐적 피부 붉어짐 (즉 일시적 붉어짐)을 의미한다.
- [0060] 본 발명은 따라서 피부 붉어짐 완화 및/또는 예방 목적의 화장 방법에 관한 것이고 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물의 국부 적용을 포함한다.
- [0061] 이러한 화장 방법에서, 피부 붉어짐은 볼에 집중된다.
- [0062] 본 발명은 또한 피부 붉어짐 완화 및/또는 예방 목적의 화장 조성물에 관한 것이고 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물 및 화장적으로 허용 가능한 특히 국부 적용에 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0063] 바람직하게는 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 펜틸렌 글리콜에 용해된다.
- [0064] 바람직하게는, 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 옥틸 도데카놀에 용해된다.
- [0065] 본 발명의 일 구현예에서, 화장 조성물은 피부과학적으로 또는 기능성 화장적으로 허용 가능한 부형제가 옥틸 도데카놀, 1,5-펜탄디올 및 적어도 하나의 식물성 오일에서 선택되는 용매를 포함한다 것에 특징이 있다. 바람직하게는 용매는 옥틸 도데카놀 또는 1,5-펜탄디올이다.
- [0066] 본 발명에서, "화장적으로, 피부과학적으로 또는 기능성 화장으로 허용 가능한"이란 화장료, 피부과 조성물 또는 기능성 화장료 조성물 제조에 유용한 것으로, 일반적으로 안전하고, 무-독성이고, 생물학적 또는 달리 바람직하고, 특히 국부 적용에 의한 치료 또는 화장 용도에서 허용되는 것이다.
- [0067] 본 발명에 의한 피부과, 화장료 및 기능성 화장료 조성물은 통상 알려진 국부 투여 형태이고, 즉 로션, 품, 젤, 분산액, 에멀션, 스프레이, 세럼, 마스크 또는 크림과 특히 활성제 특성 및 접근성을 개선하기 위하여 피부 침투시키는 부형제의 형태이다. 바람직하게는, 크림, 에멀션일 수 있다.
- [0068] 본 발명은 따라서 본 발명의 일 구현예에 의한 피부과학적 또는 기능성 화장료 조성물에 관한 것으로, 국부 적용에 적합한 형태인 것을 특징으로 한다.
- [0069] 이들 조성물은 일반적으로, 본 발명에 의한 조합물의 화합물들 외에도, 통상 물 또는 용매, 예컨대 알코올, 에테르 또는 글리콜에 기초한 생리적으로 허용 가능한 매질을 함유한다. 또한 계면활성제, 촉화제, 방부제, 안정제, 유화제, 점증제, 겔화제, 습윤제, 완화제, 미량원소, 에센셜, 향료, 염료, 소광제, 화학적 또는 광물 필터,

보습제 또는 지열수 등을 함유한다.

[0070] 전형적으로, 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 지방 알코올, 3 내지 20개의 탄소원자들을 가지는 알칸 디올, 또는 식물성 오일 유형의 용매에 수용되고 용해된다.

[0071] 본 발명은 따라서 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이고, 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 지방 알코올, 3 내지 20개의 탄소원자들을 가지는 알칸 디올, 또는 식물성 오일 유형의 용매에 용해된다. 상기 언급된 용도 또한 이러한 조합물에 적용된다.

[0072] 화장적으로, 피부과학적으로 또는 기능성 화장적으로 허용 가능한 부형제는 따라서 적어도 하나의 지방 알코올 및/또는 3 내지 20개의 탄소원자들을 가지는 적어도 하나의 알칸 디올, 및/또는 적어도 하나의 식물성 오일을 포함한다.

[0073] 알칸 디올은 따라서 1,2-프로필렌 글리콜, 2-메틸프로판-1,3-디올, 1,2-부틸렌 글리콜, 1,3-부탄디올, 1,2-펜탄디올, 1,3-펜탄디올, 1,5-펜탄디올, 2,4-펜탄디올, 2-메틸-펜탄-2,4-디올, 1,2-헥산디올, 1,6-헥산디올, 1,2-옥탄디올, 디프로필렌 글리콜, 바람직하게는 1,2-부틸렌 글리콜, 1,2-펜탄디올 및 디프로필렌 글리콜로 이루어진 군에서 선택된다.

[0074] 특히 펜틸렌 글리콜로 알려진 1,5-펜탄디올이다.

[0075] 지방 알코올은 데카놀, 데세놀, 옥타놀, 옥테놀, 도데카놀, 도데세놀, 옥타디에놀, 데카디에놀, 도데카디에놀, 올레일 알코올, 리시놀레일 알코올, 에루실 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 아라키딜 알코올, 니놀레일 알코올, 니놀레닐 알코올, 헥실데카놀, 옥틸도데카놀(특히 2-옥틸-1-도데카놀), 세테아릴 알코올 및 베헤닐 알코올로 이루어진 선형 또는 분지형 지방 알코올의 군에서 선택된다.

[0076] 바람직하게는, 옥틸 도데카놀이다.

[0077] 본 발명 따라서 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 관한 것이고, 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 옥틸 도데카놀, 1,5-펜탄디올 및 적어도 하나의 식물성 오일에서 선택되는 용매에 용해된다.

[0078] 식물성 오일은 아몬드 오일, 땅콩 오일, 아르간 오일, 아보카도 오일, 홍화씨 오일, 코코넛 오일, 유채씨 오일, 목화씨 오일, 밀 씨눈 오일, 아마인오일, 옥수수 오일, 님 오일, 개암 오일, 호도 오일, 커널 오일, 카네이션 오일, 올리브 오일, 팜 오일, 호박씨 오일, 포도씨 오일, 피마자 오일, 라이스 오일, 참깨 오일, 콩기름, 해바라기 오일, 미세조류 오일로 이루어준 군에서 선택된다.

[0079] 화장적으로, 피부과학적으로 또는 기능성 화장적으로 허용 가능한 부형제는 또한 펀솔브 (Finsolv) TN, 또는 미리톨을 포함한다.

[0080] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조성물은 아벤수 ( $\text{Av}^{\text{E}}\text{ne}$  water)를 더욱 포함한다.

[0081] 이를 조성물은 보완 또는 잠재적으로 상승 효과를 주는 다른 활성체를 더욱 포함한다.

[0082] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조성물은 조성물 총 중량 기준으로 0.01 내지 5 wt%, 바람직하게는 0.05 내지 2 wt%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 1 wt% 풍가미아 오일을 함유한다. 바람직하게는 조성물은 오일 조성물 총 중량 기준으로 0.1 wt% 풍가미아를 포함한다. 동일하게 바람직하게는, 조성물은 오일 조성물 총 중량 기준으로 0.5 wt% 풍가미아를 포함한다.

[0083] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조성물은 조성물 총 중량 기준으로 0.01 내지 5 wt%, 바람직하게는 0.05 내지 2 wt%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 1 wt% 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함한다. 바람직하게는 조성물은 조성물 총 중량 기준으로 0.1 wt% 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함한다. 동일하게 바람직하게는, 조성물은 조성물 총 중량 기준으로 0.5 wt% 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함한다.

[0084] 본 발명에 의한 피부과학적, 기능성 화장료 또는 화장 조성물 및 조합물은 풍가미아 오일 및 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 포함하되 4-*t*-부틸시클로헥사놀:풍가미아 오일 중량비는 1:10 내지 10:1, 특히 1:1, 및 더욱 특히 1:5이다.

[0085] 본 발명 따라서 주사 치료 및/또는 예방용 조합물 또는 피부과학적 또는 기능성 화장료 조성물에 관한 것이고 4-*t*-부틸시클로헥사놀:풍가미아 오일 중량비는 1:10 내지 10:1, 특히 1:1, 또는 더욱 특히 1:5이다.

- [0086] 본 발명은 또한 피부 붉어짐 치료 및/또는 예방용 조합물 또는 화장 조성물에 관한 것이고, 4-*t*-부틸시클로헥사놀:퐁가미아 오일 중량비는 1:10 내지 10:1, 특히 1:1, 또는 더욱 특허는 1:5이다.
- [0087] 본 발명은 또한 피부 붉어짐 완화 및/또는 예방용 조합물 또는 화장 조성물에 관한 것이고, 4-*t*-부틸시클로헥사놀:퐁가미아 오일 중량비는 1:10 내지 10:1, 특히 1:1, 또는 더욱 특허는 1:5이다.
- [0088] 이러한 조성물은 당업자에게 알려진 공정으로 제조될 수 있다.
- [0089] 하기 실시예들은 제한없이 본 발명을 기술한다.
- [0090] 실시예 1: 퐁가미아 오일 및 펜틸렌 글리콜 중의 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물에 대한 약물 테스트
- [0091] 본 연구의 목적은 주사 환경에 있는 정상 인간 표피 각질형성세포의 염증 반응에 대한 퐁가미아 오일 및 펜틸렌 글리콜 중 4-*t*-부틸시클로헥사놀의 조합물의 영향을 평가하는 것이다.
- [0092] 주사 환경은 3종의 작용제 혼합물로 재현된다; Steinhoff et al. 2013, JAAD에서 기술되는 바와 같이, TNF 활성자, 톨-유사 수용체 (TLR2) 활성자 및 TRP 활성자 (TRPV1, TRPA1), LL37 웨티드에서 선택되는 염증 중개자, 내재면역 중개자 및 세균 성분.
- [0093] 프로토콜
- [0094] 퐁가미아 오일을 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (0.001%에 해당) 취하고, 펜틸렌 글리콜 4-*t*-부틸시클로헥사놀을 300  $\mu\text{M}$  (4-*t*-부틸시클로헥사놀의 47  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에 해당, 따라서 0.0047%) 취한다. 양성 대조군으로서 IKK 억제제를 10  $\mu\text{M}$  취한다.
- [0095] 주사 환경에 있는 인간 표피의 각질형성세포를 25 시간 동안 화합물에 노출시킨다.
- [0096] 이어 배양 상층액을 제거하고, 원심분리하고,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 동결한다. IL8 생성은 제공업자의 지시 (R&D Systems)에 따라 ELISA로 측정한다. 다양한 시험 화합물에 노출된 후 IL8 분비의 억제 비율을 계산한다. 통계 분석은 일원배치 분산 분석 (ANOVA)에 이어 두네트 검정으로 진행된다.
- [0097] 7회 독립적인 실험 후 평균하였다.
- [0098] 결과
- [0099] 아래 표에 결과를 요약한다:

표 1

		[IL8] ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	SEM	% inh	<i>p</i>
비히클 (DMSO)	대조	69.1	5	-	-
비히클 (DMSO)	주사	3267.0	177	-	###
IKK	10 $\mu\text{M}$	515.2	41	86	***
퐁가미아 오일	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	2739.5	173	16	*
PG4B	300 $\mu\text{M}$	2381.8	242	28	**
PG4B + 퐁가미아 오일	300 $\mu\text{M}$ +10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1667.0	199	50	***

- [0101] Inh: 억제PG4B: 펜틸렌 글리콜 4-*t*-부틸시클로헥사놀
- [0102] \**p*<0.05, \*\**p*<0.01, \*\*\**p*<0.001 대 주사 그룹, ###*p*<0.001 대 대조.
- [0103] 각질형성세포가 주사 환경에 있을 때, 매우 투명한 IL8 분비액이 관찰되고, 대조 조건 (0.1% DMSO)의 69  $\pm$  5  $\text{pg}/\text{mL}$ 에서 3267  $\pm$  177  $\text{pg}/\text{mL}$ 로 진행된다. NF- $\hat{\text{B}}$  경로를 차단하는 기준 억제제 IKK는, 이러한 IL8 분비 (86% 억제)를 강력하게 억제하고, 따라서 사용된 약물 테스트의 유효성을 확인한다.
- [0104] 펜틸렌 글리콜 중 300  $\mu\text{M}$ 의 4-*t*-부틸시클로헥사놀은 통계적으로 유의하게 IL8 생성을 억제한다. 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 퐁가미아 오일은 IL8 분비를 덜 억제하지만, 여전히 통계적으로 유의하다. 한편, 사기와 동일한 농도의 펜틸렌 글리콜 4-*t*-부틸시클로헥사놀 및 퐁가미아 오일의 조합물은 화합물들이 개별적으로 처리된 것 이상으로 IL8 분비를 억제하고, 여기에서 펜틸렌 글리콜 4-*t*-부틸시클로헥사놀 (*p*<0.05) 또는 퐁가미아 오일 (*p*<0.001)이다. 따

라서, 발명자들은 펜틸렌 글리콜 4-t-부틸시클로헥사놀 및 풍가미아 오일의 조합물으로 IL8 생성 억제에 대한 실질적 상승 효과를 보인다. 이러한 활성으로, 본 조합물은 잠재적 진정 특성을 가진다.

[0105] 실시예 2: 본 발명에 의한 예시적 조성물:

[0106]	풍가미아 오일	0.1 내지 1%
[0107]	펜틸렌 글리콜 중 4-t-부틸시클로헥사놀	0.1 내지 1%
[0108]	수산화나트륨	0.1 내지 0.5%
[0109]	카프릭 카프릴릭/트리글리세리드	1 내지 5%
[0110]	폴록사마	0.5 내지 2%
[0111]	벤조산	0.1 내지 0.2%
[0112]	소듐 EDTA	0.05 내지 0.6%
[0113]	C12-C15 벤조에이트	1 내지 10%
[0114]	아크릴레이트 / C10-30 알킬 크로스 폴리머	0.1 내지 2%
[0115]	카보머	0.05 내지 0.3%
[0116]	클로페네신	0.1 내지 0.3%
[0117]	C14-22 알킬 알코올	0.1 내지 2%
[0118]	아벤수	qs

[0119] 실시예 3: 본 발명에 의한 예시적 조성물:

[0120]	풍가미아 오일	0.1 내지 1%
[0121]	펜틸렌 글리콜 중 4-t-부틸시클로헥사놀	0.1 내지 1%.
[0122]	수산화나트륨	0.1 내지 0.5%
[0123]	토코페릴 아세테이트	0.1 내지 2%
[0124]	옥틸 도데카놀	2 내지 15%
[0125]	헥스페리딘 메틸 칼콘	0.05 내지 0.5%
[0126]	글리세린	3 내지 10%
[0127]	소듐 EDTA	0.05 내지 0.6%
[0128]	아크릴레이트 / C10-30 알킬 크로스 폴리머	0.1 내지 2%
[0129]	헥산디올 카프릴릴 글리콜 트로포론	0.2 내지 4%
[0130]	염료	qs
[0131]	아벤수	qs

[0132] 실시예 4: 본 발명에 의한 예시적 조성물:

[0133]	풍가미아 오일	0.1 내지 1%
[0134]	펜틸렌 글리콜 중 4-t-부틸시클로헥사놀	0.1 내지 1%.
[0135]	아크릴레이트 폴리머	1 내지 2%
[0136]	C12-C15 벤조에이트	2 내지 10%
[0137]	부틸 메톡시 디벤조일메탄	1 내지 4%
[0138]	세트리모늄 브로마이드	0.01 내지 0.5%

[0139]	포타슘 세틸 포스페이트	1 내지 5%
[0140]	코코-카프릴레이트/카프레이트	2 내지 10%
[0141]	덱스크란 황산	0.2 내지 0.5%
[0142]	디카프릴릴 탄산염	2 내지 10%
[0143]	소듐 EDTA	0.05 내지 0.6%
[0144]	에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐	1 내지 5%
[0145]	글리세린	3 내지 10%
[0146]	시어 버터	1 내지 4%
[0147]	메티콘	0.5 내지 4%
[0148]	메틸 글루세스	1 내지 4%
[0149]	산화티타늄	0.2 내지 2%
[0150]	펜틸렌 글리콜	1 내지 5%
[0151]	솔비톨	1 내지 5%
[0152]	글리세릴 스테아레이트	1 내지 3%
[0153]	토코페릴 글루코시드	0.01 내지 0.5%
[0154]	에틸헥실 트리아존	1 내지 5%
[0155]	향료	qs
[0156]	염료	qs
[0157]	아벤수	qs
[0158]	<u>실시예 5: 본 발명에 의한 예시적 조성물:</u>	
[0159]	퐁가미아 오일	0.1 내지 1%
[0160]	펜틸렌 글리콜 중 4-t-부틸시클로헥사놀	0.1 내지 1%.
[0161]	C12-C15 벤조에이트	2 내지 10%
[0162]	알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트	1 내지 3%
[0163]	부틸 메톡시 디벤조일메탄	1 내지 4%
[0164]	카보머	0.05 내지 0.3%
[0165]	세트리모늄 브로마이드	0.01 내지 0.5%
[0166]	포타슘 세틸 포스페이트	1 내지 5%
[0167]	코코-카프릴레이트/카프레이트	2 내지 10%
[0168]	덱스크란 황산	0.2 내지 0.5%
[0169]	디카프릴릴 탄산염	2 내지 10%
[0170]	소듐 EDTA	0.05 내지 0.6%
[0171]	에틸헥실옥시페놀 메톡시페닐	1 내지 5%
[0172]	에틸헥실 살리실레이트	2 내지 5%
[0173]	글리세린	3 내지 10%
[0174]	메티콘	0.5 내지 4%

[0175]	메틸 글루세스	1 내지 4%
[0176]	산화티타늄	0.2 내지 2%
[0177]	펜틸렌 글리콜	1 내지 8%
[0178]	솔비톨	1 내지 5%
[0179]	글리세릴 스테아레이트	1 내지 3%
[0180]	토코페릴 글루코시드	0.01 내지 0.5%
[0181]	에틸헥실 트리아존	1 내지 5%
[0182]	향료	qs
[0183]	염료	qs
[0184]	아벤수	qs