(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월15일
(11) 등록번호 10-1866923
(24) 등록일자 2018년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 407/14 (2006.01) *A61K 8/49* (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01) *C07D 407/12* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0089285
(22) 출원일자 2011년09월02일
심사청구일자 2016년09월01일
(65) 공개번호 10-2013-0025768
(43) 공개일자 2013년03월12일
(56) 선행기술조사문헌
Bulletin of the Korean Chemical Society. Vol. 32, No. 4, pp. 1411-1414 (2011.04.20. 공개)*
KR1020040000638 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
(주)아모레퍼시픽
서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)
(72) 발명자
노호식
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, 아모레퍼시픽기술연구원 (보라동)
김연준
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, 아모레퍼시픽기술연구원 (보라동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영철, 임희택, 김 순 영

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **피부 미백 효과를 나타내는 신규 코지산 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물 및 이들을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 개시한다. 또한 본 발명은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법을 개시한다.

(72) 발명자

신송석

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, 아모레퍼시픽기술연구원 (보라동)

박영호

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, 아모레퍼시픽기술연구원 (보라동)

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

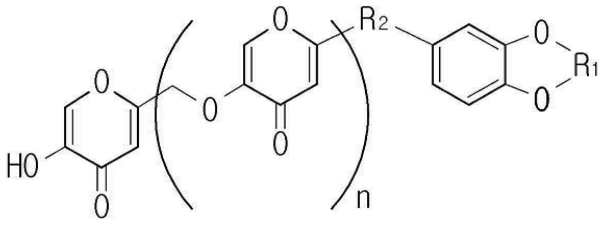
삭제

청구항 3

아래 화학식 1의 코지산 유도체, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 색소 침착을 억제하는 피부 미백용 조성물로서,

상기 코지산 유도체, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은 조성물 전체 중량을 기준으로 0.001 중량 내지 20 중량%로 포함하는 피부 미백용 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이고, R_2는 $-CH_2OC(O)-$ 또는 $-CH_2OC(O)CH=CH-$이며, n은 1, 2 또는 3의 정수이다.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 3 항에 있어서,

조성물은 화장품 조성물인 피부 미백용 조성물.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

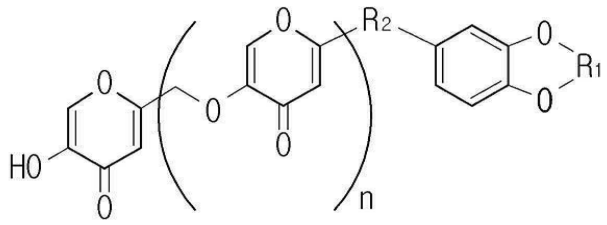
조성물은 약학 조성물인 피부 미백용 조성물.

청구항 8

코지산 2 위치의 하이드록시 메틸기의 하이드록시기를 할로겐 원소로 치환한 할로겐화 코지산; 및

벤조산염 또는 신남산염을 반응시키는 단계를 포함하는 아래 화학식 1의 코지산 유도체, 이의 입체 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이고, R_2는 $-CH_2OC(O)-$ 또는 $-CH_2OC(O)CH=CH-$이며, n은 1, 2 또는 3의 정수이다.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

할로겐화 코지산의 할로겐은 플루오르, 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 제조 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

벤조산염 또는 신남산염의 염은 칼륨, 나트륨, 리튬 및 세슘으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 피부 미백 효과를 나타내는 신규 코지산 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 멜라닌은 표피층에서 자외선을 차단하여 진피 아래 피부 기관을 보호하고, 생체 자유 라디칼을 흡수함으로써 피부를 보호하는 역할을 한다. 또한 멜라닌은 피부의 색깔을 결정하는 주요 인자이므로, 과잉으로 존재하는 경우 기미, 주근깨, 점 등 피부 색소 침착의 원인이기도 하다.

[0003] 멜라닌은 피부의 기저층에 존재하는 멜라노사이트에서 만들어지는데, 자외선이나 염증 등의 자극에 의해서 생성이 촉진된다고 알려져 있다. 따라서 외부 자극을 줄이고 신호 전달을 차단하거나, 멜라닌 생성 효소인 티로시나제의 합성 억제 또는 활성 저해를 통해 멜라닌의 생성을 감소시킬 수 있다.

[0004] 코지산은 티로시나제의 분해를 촉진하거나 당화를 조절하여 멜라닌 생성을 조절함으로써 피부 미백 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 하지만 더 우수한 피부 미백 효과, 인체 안전성 및 제형 안정성을 가지는 물질에 대한 요구가 있는 바, 코지산을 기반으로 피부 미백 효과를 가지는 새로운 물질에 대한 연구가 계속되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Rho et al., Bull. Korean Chem. Soc. 2007, 28, 471.

(비특허문헌 0002) Kang et al., Chem. Pharm. Bull. 2003, 51, 1085.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 코지산(kojic acid) 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공하고자 한다.

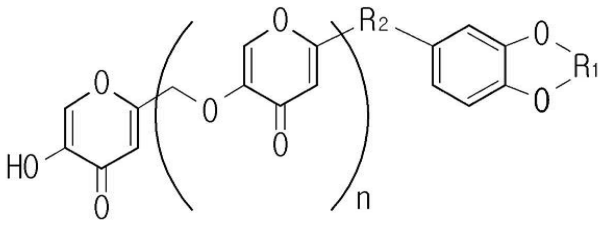
[0007] 본 발명은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공하고자 한다.

[0008] 또한 본 발명은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일측면은 아래 화학식 1의 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

화학식 1

[0010] 

[0011] 상기 화학식 1에서 R_1은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이고, R_2는 $-CH_2OC(O)-$ 또는 $-CH_2OC(O)CH=CH-$이며, n은 1, 2 또는 3의 정수이다.

[0012] 본 발명의 다른 일측면은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 일측면은 코지산 2 위치의 하이드록시 메틸기의 하이드록시기를 할로겐 원소로 치환한 할로겐화 코지산; 및 벤조산염 또는 신남산염을 반응시키는 단계를 포함하는 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법을 제공하고자 한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명의 일측면에 따른 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은 색소 침착을 억제하여 우수한 피부 미백 효과를 가진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명자들은 코지산 유도체를 합성하고, 그 코지산 유도체가 색소 침착을 억제할 수 있음을 밝혀내어 본 발명을 완성하였다.

[0016] 본 명세서에서 "피부"라 함은, 동물의 체표를 덮는 조직을 의미하는 것으로서, 얼굴 또는 바디 등의 체표를 덮는 조직뿐만 아니라, 두피와 모발을 포함하는 최광의의 개념이다.

[0017] 본 명세서에서 "이성질체"는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른 이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.

[0018] 본 명세서에서 "본래 순수(essentially pure)"란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체와 관련하여 사용한 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체를 예로 들 수 있는 구체적인 화합물이 약 90% 이상, 바람직하게는 약 95% 이상, 보다 바람직하게는 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 99% 이상, 보다 더욱 더 바람직하게는 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능"이란 통상의 의약적 복용량(medicinal dosage)으로 이용할 때 상당한 독성 효과를 피함으로써, 동물, 더 구체적으로는 인간에게 사용할 수 있다는 정부 또는 이에 준하는 규제 기구의 승인을 받을 수 있거나 승인받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는 것을 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일측면에 따른 염을 의미한다. 상기 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로파이온산, 헥사노산, 시클로펜테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산, 2- 히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.

[0021] 본 명세서에서 “프로드럭(prodrug)”은 어떤 약물을 화학적으로 변화시켜 물리적, 화학적 성질을 조절한 약물을 의미하며, 그 자체는 생리 활성을 나타내지 않지만 투여 후 체내에서 화학적 혹은 효소의 작용에 의해 원래의 약물로 바뀌어 약효를 발휘할 수 있다.

[0022] 본 명세서에서 “수화물(hydrate)”은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

[0023] 본 명세서에서 “용매화물”은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[0024] 본 발명의 일측면은 상기 화학식 1에서 R_1은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$이고, R_2는 $-CH_2OC(O)-$ 또는 $-CH_2OC(O)CH=CH-$이며, n은 1, 2 또는 3의 정수인 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다. 본 발명의 다른 일측면은 상기 화학식 1에서 R_1은 $-CH_2-$이고, R_2는 $-CH_2OC(O)CH=CH-$이며, n은 1인 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[0025] 본 발명의 일측면은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다. 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물은 색소 침착을 억제하는 효과가 뛰어나므로, 상기 조성물은 우수한 피부 미백 효과를 가질 수 있다.

[0026] 본 발명의 일측면에 따른 조성물은 조성물 전체 중량을 기초로 0.001 중량% 내지 20 중량%, 구체적으로 0.01 중량% 내지 10 중량%, 더 구체적으로 0.1 중량% 내지 5 중량%의 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 범위로 포함할 경우 본 발명의 의도한 효과를 나타내기에 적절할 뿐만 아니라, 조성물의 안정성 및 안전성을 모두 만족할 수 있으며, 비용 대비 효과의 측면에서도 상기 범위로 포함하는 것이 적절할 수 있다. 구체적으로, 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물이 0.001 중량% 미만인 경우 충분한 피부 미백 효과를 얻을 수 없고, 20 중량%를 초과하는 경우 안전성 및 제형 안정성이 낮아질 수 있다.

[0027] 본 발명의 일측면은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 피부 미백용 화장품 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 뛰어난 피부 미백 효과를 나타낼 수 있으며, 구체적으로 기미, 주근깨, 점과 같은 피부 색소 침착을 예방 또는 개선할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 용액, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 유상에 수상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 고체, 겔, 분말, 페이스트, 포말(foam) 또는 에어로졸 조성물의 제형으로 제공될 수 있다. 이러한 제형의 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0029] 본 발명에 따른 화장품 조성물은 상기한 물질 이외에 주 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서, 바람직하게는 주 효과에 상승 효과를 줄 수 있는 다른 성분들을 포함할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 화장품 조성물의 피부 미백 효과를 상승시킬 수 있는 알부틴, 아스코르브산 유도체를 더 포함할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 화장품 조성물은 보습제, 에몰리언트제, 계면 활성제, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, pH 조정제, 유기 및 무기 안료, 향료, 냉감제 또는 제한(制汗)제를 더 포함할 수 있다. 상기 성분의 배합량은 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 당업자가 용이하게 선정 가능하며, 그 배합량은 조성물 전체 중량을 기준으로 0.01 내지 5 중량%, 구체적으로 0.01 내지 3 중량%일 수 있다.

[0030] 본 발명의 다른 일측면은 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물은 뛰어난 피부 미백 효과를 나타낼 수 있으며, 구체적으로 기미, 주근깨, 점, 피부 색소 침착을 개선 또는 치료할 수 있다.

[0031] 본 발명의 일측면에 따른 약학 조성물은 경구, 비경구, 직장, 국소, 경피, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 피하 등으로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 제형은 정제(錠劑), 환제(丸劑), 연질 및 경질 캅셀제, 과립제(顆粒劑), 산제, 세립제, 액제, 유탁제(乳濁濟) 또는 펠렛제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여를 위한 제형은 용액제, 현탁제, 유액제, 겔, 주사제, 점적제, 좌제(坐劑), 패취 또는 분무제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 제형은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 계면 활성제, 부형제, 수화제, 유화 촉진제, 현탁제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제, 착색제, 향신료, 안정화제, 방부제, 보존제 또는 기타 상용하는 보조제를 적당히 사용할 수 있다.

[0032] 본 발명의 일측면에 따른 약학 조성물의 유효 성분은 투여 받을 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 이의 1일 투여 용량은 예를 들어 0.1mg/kg/일 내지 100mg/kg/일, 보다 구체적으로는 5 mg/kg/일 내지 50 mg/kg/일이 될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 일측면은 코지산 2 위치의 하이드록시 메틸기의 하이드록시기를 할로겐 원소로 치환한 할로겐화 코지산; 및 벤조산염 또는 신남산염을 반응시키는 단계를 포함하는 상기 코지산 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드럭, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

[0034] 본 발명의 일측면에서, 할로겐화 코지산의 할로겐은 플루오르, 브롬, 염소 및 요오드로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함한다.

[0035] 본 발명의 일측면에서, 상기 벤조산염 또는 신남산염은 벤조산염 또는 신남산염의 유도체를 포함하며, 구체적으로 3,4-(메틸렌디옥시)-벤조산의 염, 3,4-(에틸렌디옥시)-벤조산의 염, 3,4-(메틸렌디옥시)-신남산의 염 및 3,4-(에틸렌디옥시)-신남산의 염으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 다른 일측면에서, 상기 벤조산염 또는 신남산염의 염은 금속염을 포함하며, 구체적으로 칼륨, 나트륨, 리튬 및 세슘으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함한다.

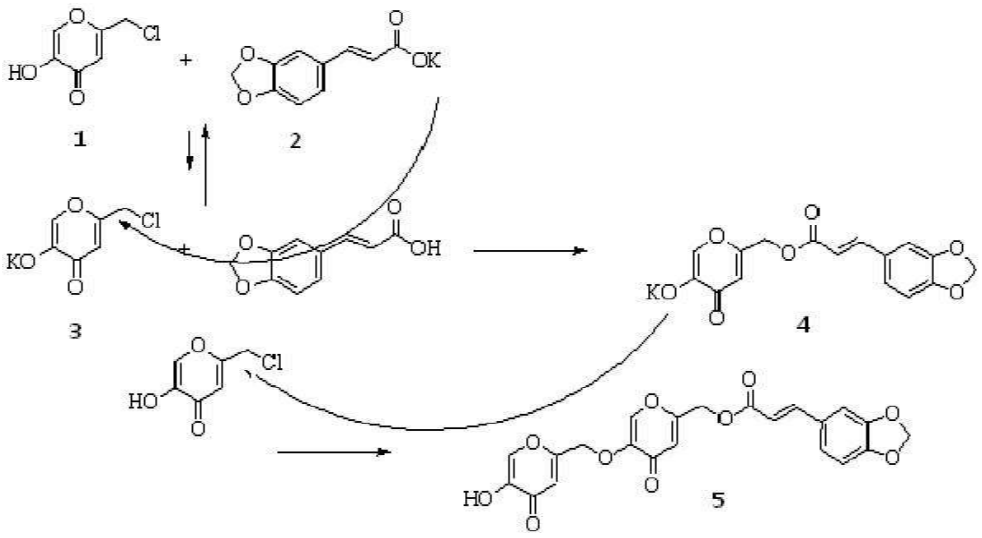
[0036] 이하, 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0037] [실시예] 코지산 유도체의 제조

[0038] 할로겐화 코지산과 신남산 금속염, 구체적으로 코질 클로라이드(kojyl chloride)와 3,4-(메틸렌디옥시)-신남산(3,4-(methylenedioxy)-cinnamic acid)의 칼륨염을 반응시켜 본 발명에 따른 코지산 유도체를 제조하였다. 구체적인 메커니즘 및 반응식은 아래와 같다.

[0039] 먼저 코질 클로라이드 (1)와 신남산의 칼륨염(2) 간에 프로톤(proton) 교환이 이루어진다. 이후 신남삼의 칼륨염에서 코질 클로라이드의 칼륨염(3)으로의 친핵성 첨가 반응(nucleophilic addition)이 일어난다. 이와 같은 반응을 통해 생성된 화합물(4)이 다시 코질 클로라이드와 친핵성 첨가 반응을 하여 본 발명에 따른 코지산 유도체(5)가 생성된다.

[0040] [반응식 1]



[0041]

[0042] 수득한 화합물 5의 NMR 데이터는 아래와 같다.

[0043] ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): d 9.21 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 6.55 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.88 (s, 2H). ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ 173.5, 172.7, 165.6, 162.1, 161.4, 149.5, 148.0. 146.1, 145.9, 145.7, 143.3, 139.9, 128.2, 125.3, 114.5, 114.1, 112.8, 108.4, 106.7, 101.5, 67.0, 61.0.

[0044] [실험예] 색소 침착 억제 효과 평가

[0045] 코지산과 상기 실시예에서 얻은 화합물 5의 코지산 유도체에 대해, B16 멜라노마 세포주로 당업계의 통상적인 방법을 사용하여 색소 침착 억제 효과를 평가하였다. 그 결과는 아래 표와 같다.

표 1

[0046]

시료	색소 침착 IC_{50}
코지산	1.80 mM
화합물 5	45.23 μM

[0047] 상기 결과에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 코지산 유도체의 색소 침착 억제 효과는 매우 우수하며, 이는 종래 피부 미백 효과가 있다고 알려진 코지산에 비해서도 뛰어난 효과이다. 따라서 본 발명에 따른 코지산 유도체는 뛰어난 피부 미백 효과를 가짐을 알 수 있다.

[0048] 본 발명의 일측면에 따른 조성물의 제형예를 아래에서 설명하나, 다른 여러 가지 제형으로도 응용 가능하며, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0049] [제형예 1] 화장수

[0050] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 화장수를 제조한다.

표 2

[0051]

성분	함량(중량%)
실시예	2.0
글리세린	3.0
부틸렌글리콜	2.0
프로필렌글리콜	2.0
카르복시비닐폴리머	0.1
PEG 12 노닐페닐에테르	0.2
폴리솔베이트 80	0.4
에탄올	10.0
트리에탄올아민	0.1
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[0052] [제형예 2] 크림

[0053] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 크림을 제조한다.

표 3

[0054]

성분	함량(중량%)
실시예	2.0
폴리솔베이트 60	1.5
솔비탄세스퀴올리에이트	0.5
PEG 60 경화피마자유	2.0
유동파라핀	10.0
스쿠알란	5.0
카프릴릭/카프락트리글리세라이드	5.0
글리세린	5.0
부틸렌글리콜	3.0
프로필렌글리콜	3.0
트리에탄올아민	0.2
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[0055] [제형예 3] 젤

[0056] 아래 표에 기재된 조성으로 통상의 방법에 따라 젤을 제조한다.

표 4

[0057]

성분	함량(중량%)
실시예	0.5
에틸렌디아민초산나트륨	0.05
글리세린	5.0
카르복시비닐폴리머	0.3
에탄올	5.0
PEG 60 경화피마자유	0.5
트리에탄올아민	0.3
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량

[0058] [제형예 4] 연고

[0059] 아래 표에 기재된 조성으로 통상적인 방법으로 연고를 제조한다.

표 5

[0060]

성분	함량(중량%)
실시예	0.1
글리세린	8.0
부틸렌글리콜	4.0
유동파라핀	15.0
베타글루칸	7.0
카보머	0.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	3.0
스쿠알란	1.0
세테아릴 글루코사이드	1.5
소르비탄 스테아레이트	0.4
세테아릴 알코올	1.0
밀납	4.0
방부제, 색소, 향료	적량
정제수	잔량