

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 10-2005-0103906
A61K 7/48 (43) 공개일자 2005년11월01일

(21) 출원번호 10-2005-7013381
(22) 출원일자 2005년07월20일
 번역문 제출일자 2005년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/BE2004/000011 (87) 국제공개번호 WO 2004/064798
 국제출원일자 2004년01월20일 국제공개일자 2004년08월05일

(30) 우선권주장 03447019.5 2003년01월28일 유럽특허청(EPO)(EP)
60/319,887 2003년01월20일 미국(US)

(71) 출원인 오리저 인터내셔널 에스.에이.
벨기에, 워털루 비-1410, 케민 데스 로우췌테스, 2

(72) 발명자 마르셀, 알프레드
벨기에, 워털루 비-1410, 케민 데스 로우췌테스 2

(74) 대리인 박경재

심사청구 : 없음

(54) 포유동물의 피부병학적 병변들의 치료 및/또는 예방을 위한비타민 케이1 산화물 또는 그의 유도체를 포함하는조성물의 용도

요약

본 발명은 포유동물의 피부병학적 병변들의 치료 및/또는 예방을 위해 적절한 제약학적 또는 화장품용 담체 또는 희석제 및 충분한 양의 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 적절한 화장품용 담체, 인지질 및 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체를 포함하는 화장품 조성물에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 포유동물의 피부병학적 병변들의 치료 및/또는 예방을 위한 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체를 포함하는 조성물의 용도 및 비타민 K1 산화물을 포함하는 화장품 조성물에 관한 것이다.

배경기술

비타민 K1 (필로퀴논)은 적절한 골 형성 및 혈액 응혈에 필요하고, 두 경우 체내 칼슘 수송에 조력함으로써 이루어진다. 비타민 K (2-메틸 3-피틸-1,4-나프토크논) 및 그의 유도체는 이들의 여러 가지 항염증 또는 피부병학적 용도들에 대한 제약학적 또는 화장품 조성물들에 이미 사용되고 있다.

그러나, 화장용 조성물에 비타민 K1을 혼입시키는 것은 빛 및 UV 광에 노출될 때 특정 조건들에서 불안정하고, 화장용 조성물들의 크림 및 다른 비히클들의 색체를 변형시킬 수 있다.

문헌 US-5 510 391호는 비타민 K를 사용하여 피부의 혈관 질환들을 치료하는 방법을 개시하고 있다. 그러한 질환들은 화학선 및 의원성 자반병, 흑자, 얼굴의 모세관 확장증, 성망상 혈관종 및 얼굴의 성망상 정맥들을 포함한다.

문헌 JP-05320039호는 임의의 용도의 명시 없이 비타민 K1 산화물을 포함하는 화장용 조성물을 개시하고 있다.

문헌 WO94/00135호는 만성 염증 질환의 치료에서 제약학적 조성물의 용도를 개시하고 있고, 상기 조성물은 적어도 2개의 제약학적으로 활성인 시약들을 포함하고, 이들의 조합은 항염증 및 알레르기 효과를 낸다. 상기 문헌은 또한 제품의 안정성 및 효과가 비타민들 및 이들의 유도체들을 동시에 투여함으로써 최적화될 수 있음을 기재한다. 상기 비타민들 중에는 비타민 K1 및 비타민 K1 산화물이 있다.

문헌 GB-744 376호는 유상 비타민 및 물에 분산된 레시틴을 포함하는 안정한 유상 비타민 에멀전을 개시하고 있다. 비타민들은 비타민 A, D, E, K1 또는 비타민 K1 산화물일 수 있다. 상기 문헌은 또한 비타민 K1 산화물 에멀전이 무색 오일이고, 비타민 K1보다 다소 안정하지만, 비타민 K1과 동일한 생화학적 활성을 갖고, 120°C의 온도에서 2시간 동안 가열해도 영향받지 않는 안정한 에멀전을 초래함을 개시하고 있다.

문헌 UW-3 070 499호는 지용성 기질이 특정한 잘 공지된 질병들의 예방 및 치료를 위해 영양상으로 그 용도를 찾을 수 있는 비타민 K1 산화물인 지용성 비타민의 비경구용 수용액을 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 제1 목표는 여러 가지 포유동물의 피부병학적 병변들, 특히 인간의 피부병학적 병변들, 보다 상세하게는 얼굴에 영향을 미치는 병변들의 치료에서 유리한 용도들을 찾게 되는 신규 조성물을 제안하는 것으로, 당업계에 결점들을 제공하지 않는다.

본 발명의 다른 목표는 보다 안정하고, 당업계에 현재 이미 사용되는 황색 크림 및 비히클들을 제공하지 않고, 따라서 소비자의 의복을 더럽히지 않는 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목표는 빛 또는 UV-광선에 민감하지 않고, 따라서 햇빛에 노출된 후 소비자의 피부 민감성 또는 알레르기 등의 부작용들을 감소시키거나 또는 제거하는 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 최종 목표는 당업계의 공지된 조성물에 비추어 유사하거나 또는 개선된 활성(피부 및 우수한 습기-결합 능력을 통한 증진된 침투를 포함함)을 갖는 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 요약

본 발명의 제1 국면은 멍(가능하게는 성형 수술과 연관됨), 작은 파열된 혈관들, 성망상 정맥들, 정맥류, 얼굴 위의 반점들, 얼굴, 몸 및 다리 위의 임의의 자반들(화학선 자반병 및 레이저 피부 치료후 자반병을 포함함), 화학적 필링 후 피부의 과민증, Shambourg병 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 포유동물(인간을 포함함)의 피부병학적 병변들의 치료 및/또는 예방을 위해 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체 및 적절한 담체를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.

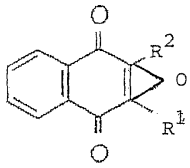
유리하게는, 본 발명에 따른 조성물의 사용은 피부병학적 병변들에 도포될 때 다른 유리한 관련 치료 효과들, 예를 들면 인간의 피부에 따른 국소 항염증 효과들을 제공하기도 한다.

바람직하게는, 본 발명에 따라 사용된 조성물은 적절한 제약학적 또는 화장용 담체 또는 희석제를 포함하는 제약학적 조성물 또는 화장용 조성물의 형태이다.

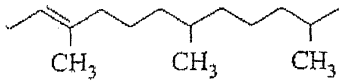
유리하게는, 화장용 조성물은 충분한 양의 침투제, 예를 들면 인지질을 추가로 포함하고, 바람직하게는 상기 침투제는 이후 기재되는 나노졸 형태이다.

화장용 조성물의 예들은 크림, 겔, 로션 및/또는 액체의 형태일 수 있다.

조성물 중에 존재하는 비타민 K1 산화물은 다음 화학식(I) 유도체를 갖는다:



여기서, R1은 알킬기, 바람직하게는 3 내지 20개의 탄소를 포함하는 알킬 사슬, 바람직하게는 12개의 탄소의 알킬 사슬이고, 바람직하게는 분지되고, 보다 바람직하게는 화학식 II



를 갖고, 여기서, R2는 H 또는 알킬기, 바람직하게는 에틸 또는 메틸기이다.

유리하게는, 조성물 중에 존재하는 비타민은 R1이 화학식 II이고, R2가 메틸기인 화학식 I(비타민 K1 산화물)을 갖는다.

유리하게는, 본 발명에 따른 조성물에서, 본 발명의 화합물(비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체)은 나노-크기 지질 입자들(이하 나노솜이라 칭함), 바람직하게는 약 50 내지 약 400 나노미터의 직경을 갖는 지질 입자들, 보다 바람직하게는 약 100 내지 약 350 나노미터, 약 120 내지 약 300 나노미터, 약 155 나노미터 내지 약 200 나노미터, 보다 바람직하게는 약 180 나노미터(±30 나노미터)의 직경을 갖는 지질 입자들로 존재한다.

지질 나노솜의 안정성은 약 180 나노미터의 적절한 치수를 갖는 입자들로 얻어지고, 조성물의 나노솜들의 80% 이상(바람직하게는 전부)은 약 180 나노미터와 동일한 크기에 도달해야 한다. 그러한 크기의 차이가 30%를 초과하는 경우, 불안정해지게 될 보다 큰 나노솜의 형성을 의미하는 용융 공정이 발생할 것이고, 이는 브레이킹에 의해 추가로 파괴될 것이다. 이는 화합물(비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체) 지질 멤브레인의 가능한 분산 및 나노솜 장점들의 상실을 초래한다.

유리하게는, 나노솜의 확장 구조는 셀 멤브레인 및 그에 따른 나노솜이 피부에 용이하고 신속하게 침투할 수 있고, 화합물(비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체)의 화장용 및 치료 특성들을 개선시킬 수 있는 동일한 물리-화학적 특성들을 갖는다. 더욱이, 나노솜들 내의 화합물(비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체)의 통합은 적은 기질을 사용하면서 치료 및 화장 효율을 증진시킬 것이다.

나노솜들은 인지질들, 바람직하게는 포스파티딜콜린의 단일 또는 다중-지질층으로 이루어진다. 바람직하게는, 나노솜들은 인지질들, 바람직하게는 포스파티딜콜린의 단일 지질 단일층들이다.

본 발명에 따른 조성물에서, 화합물(비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체)은 상기 피부병학적 병변들의 효과를 치료 또는 감소시키기에 충분한 양으로 존재한다. 바람직하게는, 상기 충분한 양은 전체 조성물의 0.5중량% 내지 약 10중량%, 바람직하게는 전체 조성물의 약 5중량%로 포함된다(조성물의 전체 중량%는 100%임).

본 발명에 따른 조성물은 유리하게는 다른 효율적인 화장용 또는 제약학적 화합물들, 예를 들면 다른 비타민들(나노솜들로 존재할 수 있고, 바람직하게는 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체를 포함하는 것들과 동일한 크기를 갖는 것들)을 포함한다. 바람직한 비타민들은 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체에 의해 상승 활성을 유리하게 제공하는 비타민 A, 비타민 C 및 비타민 E이다. 비타민 C 및 E는 철이 3가 형태(제2 철)로 변환되는 것을 피하면서 2가 형태(제1 철)를 유지할 수 있게 한다.

본 발명에 따른 조성물에서, 비타민 A(순수한 레티놀)는 화장용으로 보다 안정한 비타민 A의 에스테르 형태로 존재할 수 있다. 에스테르 유도체들을 사용함으로써, 효능이 감소된다.

더욱이, 눈 근처에 사용할 때, 레티놀의 가능한 자극하는 부작용이 일어질 수 있고, 특히, 화장 조성물이 장기간 동안 사용될 때 그러하다. 따라서, 레티놀은 제품이 피부 상에 직접적으로 도포될 때만, 피부각질층을 통해 서서히 레티놀을 전달하는 마이크로 입자들의 중합체 시스템 내로 도입되는 것이 바람직하다. 중합체 구는 피부의 표면 상에 남겨질 것이다. 황산

바륨, 마이카 및 이산화 티탄(이 광물질은 피부로 침투할 수 없고, 무딘 효과에 의한 통상의 광의 변화를 보여줌)에 의한 가능한 유연한 광 효과를 감소시키기 위해, 상기 화합물의 농도는 본 발명에 따른 화장 조성물 중에서, 특히 수 개월에 걸쳐 치료가 이루어져야 하는 경우에 감소될 수 있다.

다른 활성 성분들은 비타민 활성을 개선시키는 성분들이고, 바람직하게는 상기 화합물들은 다음 바람직한 중량%를 갖는 다음 성분들: 피토나디온(약 0.5 내지 약 2중량%), 토코페릴 아세테이트(약 1중량%), 아스코르빅 팔미테이트(약 0.5중량%), 레티닐 팔미테이트(약 0.5중량%) 및 토코페롤(약 0.2%)로 구성된 군으로부터 선택된다.

조성물(본 발명의 화장용 조성물)에 포함된 다른 유리한 화합물들은 물(용매), 레티놀, 프로필렌 글리콜(보습 성분), 트리에탄올아민(중화제), 레시틴(수화를 개선시킴), 카르바머(중점 성분), 에틀시디글리콜(침투제), 일부 특정 지질들, 예를 들면 인지질들(침투제), EDTA(착물화제), C12-C15 알킬 벤조에이트, 카프릴릭 카프릭 트리글리세리드류, 파라피넴 리키덤, 시클로메티콘, 글리세린, 소듐 PCA, 마이카, 황산 바륨, 이산화 티탄, 폴리소르베이트 20, 아크릴레이트 공중합체, 페녹시에탄올, 아크릴레이트 C10-C30, 알킬 교차 중합체, 프로필 파라벤, 멘틸 파라벤, 알콜(보존제), 프로필렌 글리콜(보습제), BHT 또는 BHA(항산화제), ... 등이다.

본 발명에 사용된 인지질들은 비타민, 특히 비타민 K1 산화물 또는 그의 유도체 및 비타민 A의 피부 침투를 개선시킨다.

본 발명은 그의 바람직한 실시예의 비제한적인 예시로 제공된 바의 다음 실시예들에서 보다 상세히 개시될 것이다.

실시예

실시예 1: 멍들에 대한 프로토콜

연구 목적으로, 3개의 조성물들(크림 화장용 조성물들)이 상이한 농도의 비타민 K1 및 비타민 K1 산화물을 갖는 여러 비히클들 중에 사용되었다. 연구는 12명의 인간 자원자들(6명의 남성 및 6명의 여성)에 대해 이중 맹시시험으로 수행되었다. 연구 목적은 멍을 없애는데 있어서 비타민 K1 산화물 대 비타민 K1의 양호하거나 또는 적어도 유사한 활성을 나타내는 것이었다.

12명의 인간 자원자들은 시험 목표 및 과정에 대한 정보를 미리 받았다. 4개의 반상 출혈들이 각각의 환자(각각의 상완에 대해 2)에 대해 감소되고, 각각의 크림 화장용 조성물의 효능은 각각의 반상 출혈의 감소 시간의 관찰로 평가되었다. 각각의 환자는 매일 검사받았으며, 동시에 사진을 찍었다. 어떠한 다른 크림도 도포되지 않았고, 환자들은 임의의 다른 투약도 허용되지 않았다(어떠한 아스피린이나, 항염증 활성 화합물도 없음). 크림들은 1일 2회 도포되었다.

재료들 및 방법

표 1은 4개의 상이한 크림제들 및 이들의 함량들을 제공한다.

표 1

크림제들	
크림 1	5% 비타민 K1 없는 크림
크림 2	2% 비타민 K1 겔 (나노좀 입자들)
크림 3	5% 비타민 K1 산화물 크림
크림 4	어떠한 치료도 목격되지 않음

멍들의 감소에 대한 다음의 정량적인 매일의 결과들은 다음 표 2에 제공되고, 상이한 환자들에 따라 비타민 K1에 비교하여 비타민 K1 산화물의 유리한 효과들을 보여준다.

표 2

크림 1 크림 2 크림 3 크림 4

환자	5% 비타민 K1	2% 비타민 K1 나노좀 입자들	5% 비타민 K1 산화물	치료 없음
A1	11	9	11	10
A2	11	8	10	11
A3	13	10	10	13
A4	10	11	13	13
A5	11	11	9	14
A6	13	11	11	13
B1	12	9	10	12
B2	12	11	11	13
B3	13	11	10	12
B4	12	10	10	13
B5	12	12	10	13
B6	12	11	9	11
전체	142	124	124	148
평균	11.83	10.33	10.33	12.33

실시에 2: 성망상 정맥들에 대한 프로토콜

동일한 연구가 성망상 정맥들 또는 다리 및 얼굴 위의 작은 파열된 혈관들을 나타내는 10명의 인간 환자들에 대해 수행되었다.

치료는 하루에 크림을 2회 도포하면서 4주 동안 행해졌다.

비타민 산화물 그룹은 비타민 K1을 포함하는 다른 제형에 비해 최상의 결과를 보인다.

조성물(본 발명에 따른 화장용 조성물)은 피부 세척후 아침 저녁으로 1일 2회 얇게 도포될 수 있고; 껴이 흡수될 때까지 피부에 부드럽게 마사지되는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 조성물은 수술 및 의료적 성형 수술 전후에 예비 피부 케어제로서 10 내지 15일 동안 사용하도록 권장된다.

본 발명에 따른 조성물은 모든 다른 비용 또는 화장용 피부 케어 제품들 전에 도포되는 것이 바람직하고, 이들 제제들을 위한 베이스로서 사용될 수 있고; 상기 조성물은 일부 과민성으로 인해 상처, 점막 또는 눈에 직접적으로 도포되지 않아야 한다.

비타민 K1에 비해 비타민 K1 산화물의 개선된 안정성은 화장용 조성물의 조성물을 예상 외로 감소시킨다. 발명자들은 빛의 존재 하에 (가능하게는 비타민 A의 부가에 의해 개선됨), 비타민 K1이 메나디온(비타민 K3) 및 알레르기성 부작용을 유도하는 1,4-나프토퀴논으로 변환되는 것을 관찰하였다. 비타민 K1 산화물의 그러한 변환은 빛의 존재 하에 관찰되지 않았고, 이들 부작용들은 본 발명에 따른 화장용 조성물이 포유 동물의 피부에 도포될 때 제공되지 않는다.

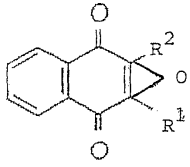
더욱이, 비타민 K1과 대조적으로, 비타민 K1 산화물 및 레티놀(또는 레티놀 팔미테이트)의 혼합은 발색단기의 형성을 허용하지 않는다.

나노좀들에 활성 성분들, 특히 비타민 K1 산화물 및 그의 유도체를 도입하는 것은 비타민들의 침투 및 흡수를 유리하게 개선시키고, 필요한 비타민의 농도를 감소시키고, 약 12 시간 동안 비타민의 시스템 방출을 제공하고, 따라서 당업계의 현행 조성물들에 비교한 바 조성물의 단가를 감소시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

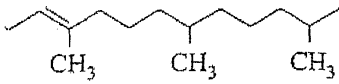
적절한 양의 제약학적 또는 화장용 담체(또는 희석제) 및 충분한 양의 화학식 I



(여기서, R1은 알킬기이고, R2는 H 또는 알킬기임)의 화합물을 포함하는 조성물의 용도.

청구항 2.

제1항에 있어서, R1이 화학식 II



의 알킬 사슬이고, R2가 메틸인 용도.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물이 직경이 약 50 내지 약 400 나노미터로 구성된 나노-크기 지질 입자들로 존재하는 것인 용도.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 나노-크기 지질 입자들은 약 180 나노미터 직경을 갖는 것인 용도.

청구항 5.

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 나노-크기 지질 입자들은 인지질 층들로 이루어진 것인 용도.

청구항 6.

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 충분한 양의 화합물 및 적절한 화장용 담체를 포함하는 화장용 조성물인 용도.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 충분한 양의 화합물은 조성물의 약 0.5중량% 및 약 10중량%로 구성된 것인 용도.

청구항 8.

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 화장용 조성물은 크림, 겔, 로션 또는 액체의 형태인 용도.

청구항 9.

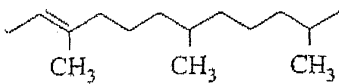
상기 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 추가로 다른 비타민들, 바람직하게는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 비타민들을 추가로 포함하는 것인 용도.

청구항 10.

적절한 화장용 담체 및 인지질들 및, 멍, 피부의 혈관계 질환, 성망상 정맥들, 정맥류, 얼굴 위의 반점들, 얼굴, 몸 및 다리 위의 자반들, 화학적 필링 후 과민증, Shambourg병 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 포유동물의 피부병학적 병변들의 치료 및/또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물(R1은 알킬기이고, R2는 H 또는 알킬기임)을 포함하는 화장용 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 화학식 I의 화합물에서, R1이 화학식 II



의 알킬 사슬이고, R2가 메틸인 화장용 조성물.

청구항 12.

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 화합물이 직경이 약 50 내지 약 400 나노미터로 구성된 나노-크기 지질 입자들로 존재하는 것인 화장용 조성물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 화합물이 약 180 나노미터 직경의 나노-크기 지질 입자들로 존재하는 것인 화장용 조성물.

청구항 14.

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 나노-크기 지질 입자들은 인지질 층으로 이루어진 것인 화장용 조성물.

청구항 15.

제10항 내지 제14항중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 조성물의 약 0.5중량% 내지 약 10중량%를 포함하는 조성물 중의 백분율로 존재하는 것인 화장용 조성물.

청구항 16.

제10항 내지 제15항중 어느 한 항에 있어서, 상기 화장용 조성물은 크림, 겔, 로션 또는 액체의 형태인 화장용 조성물.