

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 8/92 (2006.01) A61Q 17/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월10일 10-0560092 2006년03월06일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7007950	(65) 공개번호	10-2003-0074657
(22) 출원일자	2003년06월13일	(43) 공개일자	2003년09월19일
번역문 제출일자	2003년06월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/014825	(87) 국제공개번호	WO 2002/47642
국제출원일자	2001년12월14일	국제공개일자	2002년06월20일

(30) 우선권주장	00127555.1	2000년12월15일	유럽특허청(EPO)(EP)
	60/255,379	2000년12월15일	미국(US)

(73) 특허권자 프랑케 파트릭
 독일 14167 베를린 맥네어-프로메나데 124

(72) 발명자 프랑케 파트릭
 독일 14167 베를린 맥네어-프로메나데 124

(74) 대리인 유미특허법인

심사관 : 김경미

(54) 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제

요약

본 발명은 유중수적형(water-in-oil) 에멀전인 신규한 저알레르기성 및 비자극성 의료용 피부 보호 제제를 제공한다. 상기 제제는 방향제, 방부제, 착색제, 식물 추출물, PEG, 세틸스테아릴 알코올, 라놀린 알코올, 저급 알코올 및 단백질과 같은 알레르기 잠재물로 알려진 성분들을 포함하지 않으므로, 특히 민감하고 건성인 피부를 갖는 환자들에게 적합하다. 본 발명의 피부 보호 제제는 건성, 민감성 피부의 예방 및 처치에, 또는 습진성 또는 건선성 피부의 치료 또는 치료 보조제로 적합하며, 우수한 미감을 나타낸다. 나아가, 본 발명은 상기 신규한 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제의 제조 방법을 제공한다.

색인어

에멀전, 저알레르기성, 비자극성, 피부 보호 제제, 건성, 민감성, 습진, 건선

명세서

기술분야

본 발명은 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제에 관한 것이다. 본 발명의 제제는 특히 건성, 민감성 피부 처치 및 습진 및 건선과 같은 피부 상태의 치료와 같은 의료 분야에 적용하는데 적합하다. 본 발명의 제제는 상용성이 양호하며, 저알레르기성 및 비자극성인 것으로 알려진 종래의 제제들에 비해 우수하다.

배경기술

인간의 피부는 화학적, 물리적 및 역학적 손상에 대한 장벽 및 보호층으로 작용한다. 이러한 피부 외층-각질층(horny layer)-의 1차적인 기능은, 유해한 외부 물질들이 생체 조직으로 침투하는 것을 막는 동시에, 수분 및 필수 성분들의 손실을 방지하는 것이다. 동 기술분야의 당업자들은 외부의 각질층을 스트라툼 코르네움(SC: *stratum corneum*)이라 칭한다. 상기 SC의 기타 기능으로는 환경의 변화에 대한 정상 상태(steady-state) 조건의 유지, 질환 또는 외부의 자극에 의한 장벽 손상 후의 복구 메카니즘, 및 감염 방지를 위한 항균성 물질의 존재를 보장하는 항상성 메카니즘의 조절이 포함된다. 이러한 기능들을 실현하기 위해서는 각질층인 SC가 수화되어 가요성을 나타내어야 할 필요가 있다.

피부 내 복합 메커니즘을 통해, 상기 SC에 필수적인 수화 상태가 유지된다. 그러나, 많은 인자들의 작용으로 인해 SC 장벽이 손상되고, 수분 손실 속도가 증가한다. 차고 건조한 겨울 날씨, 비누와 뜨거운 물을 사용한 잦은 목욕 및 세제 또는 자극성 화학물질 또는 용매에의 노출을 포함하는 악조건에 피부가 노출됨으로써 피부가 건조해진다. 이처럼 건성 피부 상태를 유발하는 외적 인자들과는 별도로, SC의 비정상 상태 또는 행태의 특성을 나타내는 몇몇 질환들이 알려져 있다. 이들 질환을 예시하면 아토피성 피부염, 건선 및 어린선(ichthyosis)를 들 수 있다.

각질 세포로 알려진 세포군들이 하부층으로부터 지속적으로 충전되는 동안에도, 각질층에서는 표피로부터 이들 세포가 떨어져 나간다. 통상적으로는 상기 세포군의 크기가 작기 때문에 이러한 과정을 인지할 수 없으나, 건성 피부에서는 거대한 이들 세포의 응집체가 비늘 모양 또는 박편으로 떨어진다. 건성 피부는 거칠고 건조한 느낌이 들며, 조각 모양이다. 이러한 피부는 가려움증이 있고 붉은색을 띄며 염증을 일으킬 수 있어, 건성이 심한 피부(건조증)의 사람들은 염증이 있는 부위를 반복적으로 긁게 될 수 있다. 만약 이러한 상태를 치료하지 않으면, 건성이 심한 피부가 갈라지고 출혈이 발생할 수 있다. 두껍고 딱딱한 비늘 모양의 상태가 계속되면, 건선 및 다양한 형태의 어린선이 발생할 수 있다.

피부 보습제는 피부 건조 방지를 보조하는데, 또는 건성 피부를 정상 상태로 회복시키는 것을 보조하는데 사용된다. 이러한 피부 보습제 또는 습윤제(humectant)로 작용하는 몇몇 화합물들이 공지되어 있다. 이들 중에서, 글리세롤(글리세린), 요소(urea), 페트롤레ียม(페트롤륨 젤리), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 라놀린(양모 왁스), 락트산(락테이트) 및 세라마이드가 있다. 피부 보호 제품에서 이들 성분은 효능, 안정성 및 저장 수명(shelf life)을 최대화하기 위해 사용되는 다양한 기타 성분들과 함께 제제화된다. 이 피부 보호 제품은 제품에 대한 사용자들의 주관적인 인상이 특히 중요하다. 따라서, 끈적임/미끈거림, 분포성(distribution)/펼침성(spreading), 흡수성, 냄새(odor) 또는 색과 같이, 제품에 대한 주관적인 성질들을 개선시키기 위한 성분들도 첨가될 수 있다. 일반적으로, 피부 보호 제품은 약 20 내지 50종의 상이한 성분들을 포함하며, 동 기술분야의 당업자들이라면 이 보다 더 적은 성분들로 제제화하는 경우 바람직한 결과를 달성할 수 없음을 경험할 것이다.

이런 피부 보호 제제의 성분들은 소수성 및 친수성 성분으로 이루어지기 때문에, 통상 에멀전 형태로 결합된다. 대체로, 에멀전은 두 가지 기본 형태가 가능하다. 유중수적형(W/O: water-in-oil) 에멀전에서는 수상이 불연속 상을 나타내는 반면, 수중유적형(O/W: oil-in-water) 에멀전에서는 오일상이 불연속 상을 나타낸다.

대부분의 피부 보호 제품은 O/W 에멀전으로 제제화된다. 소비자들을 만족시키는 화장품의 바람직한 성질로 인해, 화장품은 통상 O/W 에멀전인 것이 바람직하다. 그러나, 건성 피부 상태를 치료하거나 또는 개선시키는데 있어서는 통상 O/W 에멀전이 W/O 에멀전에 비해 덜 효과적이기 때문에, 상기 성질들을 소비자가 만족한다 해도 O/W 에멀전을 사용하는 데는 상충된다.

상기 W/O 에멀전은 건선 치료시 대체 요법으로서 적합하여, 스테로이드 감량 효과(steroid-sparing effect)를 제공한다고 제안된 바 있다(Watsky 외, 1992, *Cutis* 50, 1992). 미국 특허 제5,561,166호(Sattler 외)에는 요소 및 락트산의 염을 포함하는 건성 피부 치료용 W/O 조성물이 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 제5,552,147호 공보에는 인지질의 보조 하에 페트롤륨 젤리 내에 분산된 알파 수산화 카르복시산 에멀전을 포함하는 화장품 조성물이 기재되어 있다.

피부 보호제품과 연관된 일반적인 문제점은, 이런 피부 보호제품이 소비자 또는 환자들에 대해 역효과를 초래한다는 것이다. 이처럼 바람직하지 않은 효과들로는 자극(주관적 및 객관적), 알레르기성 접촉 피부염, 광접촉 피부염 및 즉시형 접촉 반응(intermediate contact reaction)이 포함된다("Dry Skin and Moisturizers: Chemistry & Function", p.403, Eds.

Loden & Maibach, 2000). 상기한 문맥 상, 자극성 반응(irritant reaction)과 알레르기성 반응은 이들 간의 상이한 특성 및/또는 행동 방식으로 인해 구별되는 것으로 이해된다고 간주한다. 동 기술분야의 당업자들에게 패치 테스트(patch test)와 같은 특정 기술이 공지되어 있으며, 이 기술은 상기한 두 가지 유형의 반응을 구별하는데 사용될 수 있다(이를테면, "Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology", pp.6-10, Eds. de Groot, Weyland and Nater, Elsevier, 1994 참조).

가장 빈번히 관찰되는 부작용으로는 알레르기성 접촉 피부염이 있다. 통상, 이 반응은 제품에 존재하는 방향제(fragrance) 및 방부제에 의해 나타난다. 기타 알레르기 반응의 근원으로는 라놀린 및 그의 유도체와 같은 보습제, 코카미도프로필 베타인과 같은 유화제(emulsifier) 및 피부연화제(emollient)가 있다.

피부 보호 제제에 사용되는 통상의 다양한 성분들이 자극성 잠재물 또는 알레르기성 감작 잠재물(allergenic sensitization potential)로 알려져 있고, 소비자 또는 환자의 알레르기 반응 속도가 지난 몇 년간 큰 폭으로 증가해 왔어도, 여전히 이들 성분은 오늘날 피부 보호제품 시장에서 다수의 제품들에 사용되고 있다. 몇몇 피부 보호 제제는 특정 향원 및/또는 자극물이 낮다고 한다. 미국 특허 제5,863,546호 공보에는 본 발명의 피부 보호 제제와는 유의한 차이가 있으며, 특정 향원 및 자극물을 포함하지 않는 화장료 조성물이 기재되어 있다.

종래 기술로는 자극성 및 알레르기성 성분을 포함하지 않으면서 바람직한 성질, 특히 의료상의 피부 보호 분야에서 바람직한 성질을 유지하는 피부 보호 제제를 제공하는데 실패해 왔다. 이는, 이런 자극성 및 알레르기성 성분들을 확실히 포함하지 않으면 건성 피부의 효과적인 보습이나 제제의 안정성과 같은 바람직한 성질이 저하되고, 바람직한 미감이 환자/소비자 관점에 따르기 때문일 수 있다.

따라서, 물리적/미생물학적 안정성을 나타내고, 환자/소비자의 주관적 미감에 부합하면서, 동시에 건성, 민감성 피부를 효과적으로 보습하는 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제가 요구되는 실정이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은, 공지된 피부 보호 제제의 상기한 문제점을 해결하기 위해 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제를 제공하는 것이다. 상기 본 발명의 제제가 저알레르기성 및 비자극성인 것과는 별도로, 상기 제제는 건성, 민감성 피부를 효과적으로 보습하고, 안정하며, 환자/소비자를 만족시킨다. 본 발명의 제제는 건선 및 습진의 치료 또는 이들의 치료 보조와 같은 의료상의 피부 치료에 적합하다.

본 발명의 제제는 향수 또는 향수 대체물(방향제), 방부제, 착색제, 식물 추출물, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 세틸스테아릴 알코올, 저급 알코올, 단백질(proteins) 및 알레르기성 잠재물로 알려진 물질들을 포함하지 않으므로, 특히 민감성 피부의 환자에게 적합하다. 그러나, "알레르기성 잠재물로 알려진 물질들을 포함하지 않음(free from ingredients with known allergic potential)"이란, 제제 내에 이 같은 물질들이, 예를 들면 기타 성분들 중의 오염물로서 매우 제한된 양으로 존재한다 해도, 의도적으로 이 물질들이 포함되지 않음을 의미하는 것으로 간주한다. 상기 성분들의 알레르기성 및/또는 자극성 잠재물은 통상 그 농도에 좌우된다고 알려져 있으므로, 이 성분들이 매우 제한된 양으로 존재하는 것은 본 발명의 영역에 포함되는 것으로 간주한다.

본 발명의 제제는 오일상 내에 분산된 수상을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 오일상은 세테아릴 옥타노에이트, 디카프릴일 에테르, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트 및 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트를 포함한다.

본 발명의 한 실시 태양에서, 상기 제제는 비교적 적은 성분들을 포함하며, 바람직하게는 15종 미만, 가장 바람직하게는 12종 또는 13종 미만의 성분들을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시 태양에서, 상기 제제의 수상은 성분이 정제된 물, 마그네슘 설페이트, 락트산 및 소듐 락테이트를 포함한다. 또한, 상기 수상은 추가로 글리세린을 포함할 수 있다.

본 발명의 일 구현예에서, 상기 제제의 오일상은 추가로 페트롤레이텀 및 밀랍 왁스(cera alba)를 포함할 수 있다. 또한, 상기 오일상은 에틸헥실글리세린을 추가로 포함할 수 있고, 이 대안으로서, 상기 수상은 추가로 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다.

본 발명의 제2 구현예로서, 상기 오일상은 추가로 에틸헥실글리세린을 포함할 수 있다. 제2 구현예에서, 수상은 추가로 요소(urea)를 포함할 수 있다.

아울러, 본 발명은 본 발명의 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제의 제조 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 건성, 민감성 피부의 예방 및 치료용, 또는 습진성 또는 건선성 피부의 치료용 제제는 물론, 1종 이상의 약리학적으로 활성이 있는 화합물, 비타민 또는 비타민 유사물, 및/또는 일광차단제(sunscreen)를 추가로 포함하는 제제를 제공한다.

본 발명의 다른 목적은 치료상 유효량의 본 발명에 따른 피부 보호 제제를 국소적으로 투여함으로써 건성, 민감성 피부의 예방 및 처치 방법, 또는 습진성 피부 및 건선성 피부의 치료 보조 방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 우수한 성질을 나타내는 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제를 제공한다. 본 발명의 제제에 관해서는 이하에 더욱 상세하게 기재하며, 본 발명의 제제는 특히 의료상 피부 보호 및 건성, 민감성 피부의 처치에 적합하다. 본 발명의 제제는 향수 또는 향수 대체물, 방부제, 착색제, 식물 추출물, PEG, 세틸스테아릴 알코올, 라놀린 알코올, 저급 알코올 및 단백질과 같은 성분들을 포함하지 않아도, 의도하지 않게 바람직한 많은 성질들을 유지한다.

본 발명의 피부 보호 제제는 피부 보호 제제에 통상 사용되는 많은 성분들이 존재하지 않아도, 최대의 피부 내성을 갖는 데 큰 효과가 있다. 본 제제에 있어서, 본 발명자들은 피부 내성이 입증되고 물리화학적, 미생물학적 안정성이 높은 원료를 선택하였다. 본 발명자들은 각 성분의 성질들에 초점을 두고, 미적 성질, 촉감 및 극성(polarity)에 기초하여 피부 지질 혼합물을 선택하였다. 아울러, 종래 기술의 문제점을 극복하기 위해, 알레르기성 또는 자극성 잠재물로 알려진 물질들을 제거하여 선택된 성분들만을, 바람직하게는 다관능성을 갖는 선택 성분들 및 생분해성 유화제를 사용하였다. 이런 제제는 높은 분산도를 나타내며, 기후 영역 IV에서 적용하는데 적합하다.

상기 제제가 의료용으로 적합하다 해도, 본 발명의 피부 보호 제제는 우수한 흡수성, 덜 끈적임, 향 및 덜 번들거림과 같은 바람직한 화장료의 성질을 나타낸다. 이는 본 발명의 구현예에서 수행한 감각 평가 결과에 의해 입증된다(표 3 참조).

아울러, 본 발명의 제제는 우수한 물리적/미생물학적 안정성을 나타내며(표 4 참조), 유럽 연합(EU) 및 미국의 화장료 기본 요건을 충족시킨다. 본 제제는 물리화학적으로 안정하며, 미생물학적 안정성 측면에서 USP(United States Pharmacopeia) 요건에 부합된다. 본 제제는 방부제를 전혀 포함하지 않아도, 그 저장 수명이 적어도 약 2년 정도로 예상할 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 피부 보호 제제는 반고형 제제(크림)의 형태일 수 있으며, 특히 상기 제제는 안면에 국소적으로 적용하는데 적합하다. 이 같은 제제는 W/O 에멀전인 것이 바람직하다.

하기 표는 본 발명의 바람직한 제제의 성분을 나타내며, 각 성분은 독립적으로 하기 표에 주어진 범위에 따라 존재하며, 중량(% w/w)으로 표시된다.

(A) 오일상		바람직한 함량	더욱 바람직한 함량	가장 바람직한 함량
페트role이텀	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
세테아릴 옥타노에이트	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
디카프릴일 에테르	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
카프릴산/카프르산 트리글리세라이드	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
밀랍 왁스(cera alba)	0.5-4%	1.0-2.5%	1.5-2.5%	1.75-2.25%
폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트	3-6%	4-5%	4.25-4.75%	4.4-4.6%
폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트	0.5-3%	1-2%	1.25-1.75%	1.4-1.6%
에틸헥실글리세린	0-1%	0-0.8%	0.2-0.6%	0.25-0.5%
(B) 수상				
글리세린	0-7%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
마그네슘 설페이트	0.2-2%	0.5-1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
락트산	0-2%	0.05-1.5%	0.05-0.5%	0.05-0.25%
소듐 락테이트	0.5-6%	1-5%	1.5-2.5%	1.6-2.0%
정제수	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가

본 발명의 제2 구현예에서, 상기 반고형(크림) 제제는 하기의 성분들을 포함하고, 각 성분은 독립적으로 하기 표에 주어진 범위에 따라 존재하며, 중량%(% w/w)으로 표시된다.

(A) 오일상		바람직한 함량	더욱 바람직한 함량	가장 바람직한 함량
페트롤레이텀	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
세테아릴 옥타노에이트	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
디카프릴일 에테르	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
카프릴산/카프르산 트리글리세라이드	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
밀랍 왁스(cera alba)	0.5-4%	1.0-2.5%	1.5-2.5%	1.75-2.25%
폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트	3-6%	4-5%	4.25-4.75%	4.4-4.6%
폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트	0.5-3%	1-2%	1.25-1.75%	1.4-1.6%
(B) 수상				
글리세린	0-7%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
마그네슘 설페이트	0.2-2%	0.5-1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
락트산	0-2%	0.05-1.5%	0.05-0.5%	0.05-0.25%
소듐 락테이트	0.5-6%	1-5%	1-3%	1-2.5%
프로필렌 글리콜	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
정제수	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가

상기 제제는 W/O 에멀전인 것이 바람직하다. 또한, 상기 제제는 특히 안면에 적용되는 것이 바람직하다.

본 발명의 제3 구현예에서, 피부 보호 제제의 형태는 전신에 대해 국소적으로 적용되는 반액상(로션) 제제(바람직하게는 W/O)인 것이 바람직하다. 각 성분은 독립적으로 하기 표에 주어진 범위에 따라 존재하며, 중량%(% w/w)으로 표시된다.

(A) 오일상		바람직한 함량	더욱 바람직한 함량	가장 바람직한 함량
세테아릴 옥타노에이트	1-8%	2-5%	3.5-5%	4.5-5%
디카프릴일 에테르	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
카프릴산/카프르산 트리글리세라이드	6-20%	8-15%	12-15%	14-15%
폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트	1-4%	1.5-3%	1.75-2.25%	1.9-2.1%
폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트	2-6%	3-5%	3.5-4.5%	3.75-4.25%
에틸헥실글리세린	0-1%	0-0.8%	0.2-0.6%	0.25-0.5%
(B) 수상				
글리세린	0-6%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
마그네슘 설페이트	0.25-2%	0.5-1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
락트산	0-2%	0.05-1.5%	1-1.4%	1.2-1.3%
소듐 락테이트	0.5-7%	1-5%	3-4.5%	3.25-4.25%
요소	0.5-12%	0.5-10%	3-7%	4-6%
정제수	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가	100%까지 첨가

상기한 제제의 성분에 주어진 퍼센트 또는 퍼센트 영역은 본 발명의 사상에서 벗어나지 않는 약간의 변형(예를 들면, 성분의 순도를 다양화함으로써)으로 간주된다.

그러나, 본 발명의 피부 제제에 사용되는 성분들은 양질이며 고순도인 것이어야 한다.

본 발명의 저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제는 건성, 민감성 피부 치료용 일용 피부 보호 제제(daily skin care treatment)는 물론 피부유연제(emollient)로서, 습진성 및 건성성 피부의 치료 또는 이들의 치료 보조에 적합하다.

또한, 본 발명의 제제는 추가로 일광차단제(sunscreen), 비타민 E, 비타민 K, 칼시포트리올, 타칼시톨과 같은 비타민 또는 비타민 유사체, 또는 코르티코이드, 항진균제, 면역억제제, 살리실산, 알파-하이드록시산 또는 베타-하이드록시산 또는 리놀렌산과 같이 약리학적으로 활성이 있는 화합물로부터 선택되는 1종 이상의 성분들을 포함할 수 있다.

상기 코르티코이드 군은 메틸프레드니졸론 아세포네이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루코르톨론 피발레이트/헥사노에이트/모노하이드레이트, 플루코르티부틸, 베타메타손 및 이들의 유도체, 클로베타졸, 트리암시놀론 아세토나이드, 텍사메타손, 프레드니졸론 및 클로코르톨론 피발레이트와 같은 하이드로코르티손 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 항진균제 군으로는 케토코나졸, 이소코나졸, 미코나졸 및 클로트리마졸을 포함하나 이에 제한되지 않으며; 상기 면역억제제 군으로는 아스코마이신 및 그의 유도체, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드 및 그의 유사체를 들 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

또한, 본 발명은 강력하고 용이하게 적용할 수 있는 상기 피부 보호 제제의 제조 방법을 제공한다. 상기 피부 보호 제제의 제조는 세테아릴 옥타노에이트, 디카프릴일 에테르, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 폴리글리세릴-3-디이소스테

아레이트, 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트, 페트롤레이텀, 밀랍 왁스(cera alba) 및 에틸헥실글리세린과 같은 오일상의 성분들을 전 성분이 완전히 용융될 때까지 교반하면서 용융시켜 오일상을 제조함으로써 달성된다. 상기 오일상으로 선택된 성분들은 상기한 바와 같이 바람직한 오일상에 따라 좌우된다.

상기 수상으로서, 개개의 혈관 내에서 정제수를 가열하고, 상기 수상의 소기 조성물에 따라 마그네슘 설페이트, 소듐 락테이트, 락트산 및 선택적으로 글리세린, 요소 및 프로필렌 글리콜과 같은 수상 성분들을 첨가한다(예를 들면, 상기한 바를 참조). 이 성분들을 교반과 함께 용해한 다음, 이어서 결과 용액의 pH 수치가 약 4.4 내지 4.8이 되도록 락트산으로 조정한다. 상기 오일상 및 수상이 각각 용융 및 용해되는 동안, 이들을 약 75 내지 85°C로 가열하는 것이 바람직하다.

상기 오일상 및 수상을 조합하기 전, 상기 오일상을 필터 유닛이 0.1 mm인 미립자 여과용 필터 카트리지에 통과시켜 여과한다. 이어서, 상기의 용융된 오일상을 가열시킨 수상으로 이동시켜 에멀전을 제조하고, 교반 및 균질화 공정을 수행하면서, 상기 에멀전을 진공 조건 하에서, 바람직하게는 -0.6 bar 내지 -0.9 bar에서 실온으로 냉각시킨다.

75 내지 85°C에서 약 40/분으로 교반하면서 상기 오일상을 수상으로 이동시키고, 이를 3000/분으로 균질화하면서 약 58 내지 62°C의 온도로 냉각시키고, 4000/분으로 교반 및 균질화하면서 약 38 내지 42°C의 온도로 더욱 냉각하고, 최종적으로 이를 교반하면서 약 23 내지 27°C의 온도로 냉각하는 것이 바람직하다. 이러한 냉각 공정 이후, 본 발명에 따라 제조된 반고형 또는 반액상 W/O 에멀전을 적절한 용기에 붓는다.

삭제

실시예

본 발명은 실시예를 통해 더욱 상세하게 서술된다. 본 실시예는 본 발명의 영역을 제한하지 않는다.

실시예 1: 반고형 제제 A의 제조

60 l 스테인리스 스틸 팬, 무한 가변 앵커형 교반기, 호모지나이저 및 프로세스 제어 시스템, pH미터, 무한 가변 교반기가 장착된 스테인리스 스틸 용융 팬, 스테인리스 스틸 연고 저장 용기 및 0.1 mm 미립자 여과용 스테인리스 스틸 소결 필터 카트리지가 장착된 연고 혼합기 및 호모지나이저(homogenizer)(상표명 Becomix^(R)RW 60, 독일의 Berents 시판)를 사용하여 본 발명에 따른 반고형 제제(이하, 제제 A라고 칭함)를 50 kg의 배치 사이즈로 제조하였다.

수상의 제조 시, 상기 연고 혼합기/호모지나이저를 33.7 kg의 정제수, 1.5 kg의 글리세린, 0.5 kg의 마그네슘 설페이트 및 0.992 kg의 소듐 락테이트로 충전하고, 모든 성분들이 완전히 용해될 때까지 80±2℃에서 (40/분) 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물의 pH 수치를 확인하고, 0.058 kg의 락트산을 사용하여 pH 수치가 약 4.6이 되도록 조정하였다.

1.5 kg의 페트role이텀, 1.5 kg의 세테아릴 옥타노에이트, 1.5 kg의 디카프릴일 에테르, 4.0 kg의 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 1.0 kg의 밀랍 왁스, 2.25 kg의 폴리글리세릴-3-다이소스테아레이트, 0.75 kg의 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트 및 0.15 kg의 에틸헥실글리세린으로 용융 용기를 충전하고, 용융되지 않은 물질이 육안으로 관찰되지 않을 때까지, 80±2℃에서 교반과 함께 이들을 완전히 용융시켜 상기 오일상을 제조하였다. 그리고, 수상을 첨가하기 전, 필터 유니트가 0.1 mm인 필터 미립자 여과용 필터를 사용하여 상기 오일상을 스테인리스 스틸 필터 카트리지를 통과시켜 여과하였다.

이어서, 80±2℃에서 (40/분) 교반과 함께 연고 혼합기/호모지나이저 내에서 상기 오일상을 수상으로 옮겨 에멀전을 제조하였다. 이런 다음, 결과 혼합물을 교반 및 균질화하면서(3000/분, 사이클) 이를 60±2℃로 냉각시켰다. 이어서, 40±2℃로 냉각시키는 도중, 이 에멀전을 추가로 교반 및 균질화하였다(4000/분, 사이클). 그리고, 상기 에멀전의 온도가 25±2℃일 때까지 계속 교반하였다. 냉각 공정 중에 -0.6 및 0.9 bar 사이의 진공 조건을 적용하였다.

이렇게 하여 얻은 크림의 외형적 균일성을 현미경으로 확인하였다. 균일성 시험을 수행한 이후, 상기 생성물을 벌크 용기에 충전하였다.

실시예 2: 반고형 제제 B의 제조

수상에 4 kg의 프로필렌글리콜을 첨가하고, 오일상에 에틸헥실글리세린을 첨가하지 않은 것을 제외하고는, 상기 제형 A에서와 동일한 방법으로 제형 B를 제조하였다.

실시예 3: 반액상 제제 C의 제조

실시에 1 및 실시예 2에서의 제제 A 및 제제 B와 근본적으로 동일하게 반액상 제제 C를 제조하였다. 제조 공정 상의 차이는 하기와 같다.

제제 C를 50 kg의 배치 사이즈로 제조하기 위해, 연고 혼합기/호모지나이저를 28.35 kg의 정제수, 1.5 kg의 글리세린, 0.5 kg의 마그네슘 설페이트, 1.867 kg의 소듐 락테이트 및 2.5 kg의 요소로 충전하고, 모든 성분들을 완전히 용해될 때까지 80±2℃에서 교반하였다(40/분). 이어서, 상기 혼합물의 pH 수치를 확인하고, 0.633 kg의 락트산을 사용하여 이 pH 수치가 약 4.2가 되도록 조정하였다.

용융 용기를 2.5 kg 세테아릴 옥타노에이트, 1.5 kg 디카프릴일 에테르, 7.5 kg 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 1.0 kg 폴리글리세릴-3-다이소스테아레이트, 2.25 kg 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트 및 0.15 kg 에틸헥실글리세린으로 충전하고, 용융되지 않은 채 잔존하는 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때까지 80±2℃에서 교반과 함께 이를 완전히 용융시켜 오일상을 제조하였다.

미립자를 여과한 뒤, 실시예 1에 기재한 바와 같은 에멀전이 형성되도록 두 상을 혼합하였다. 균질성 시험을 수행한 후, 상기 결과 로션을 벌크 컨테이너에 부었다.

실시예 4: 미생물학적/물리화학적 안정성

실시에 1 내지 3에서 제조된 제제 A, 제제 B 및 제제 C에 대하여 하기의 안정성 시험을 수행하였다:

- a) 주위 습도, 4℃, 25℃, 30℃, 40℃, 50℃에서 5 개월간 저장;
- b) 2 주간 -4℃/50℃ 사이클 시험;
- c) USP(United States Pharmacopeia) 규정에 따른 미생물 유발 시험.

상기 제제들을 2 내지 25 kg의 배치 사이즈로 폴리에틸렌(PE) 용기(HDPE/LDPE)에 포장하여, 이들의 pH 수치, 점도(abs.), 현미경 및 육안 관별 사진, 요소 함량(제제 C) 및 용기 물질과의 친화성과 같은 매개 변수들을 시험하였다.

이들 시험 결과를 통해, 실시예 1 내지 3의 제제 A 내지 C는 모든 시험 조건 하에서 물리화학적으로 안정하며, USP에서 요구하는 미생물학적 안정성에 부합되는 것으로 나타났다.

실시예 5: 감각 및 자극 위험성(HRIPT-시험)

인간에게 반복적인 삽입 패치 시험(HRIPT: Human repeated insult patch test)으로서, 40일간 무작위적으로, 대조군과 함께, 이중맹검(double-blind) 연구를 수행하여, 본 발명의 피부 보호 제제의 감각 및 자극 잠재성을 평가하였다. 상기 연구는 18 내지 65세 사이의 58명의 건강한 남녀 자원자(ITT 경우: n=58)를 대상으로 실시하였으나, 이들 중 3명의 자원자가 낙오하고 55명의 자원자가 본 실험을 완수하였다(VC 경우: n=55).

유발기(제1일 내지 제20일제)에, 상기 자원자들의 등에 실시예 1 내지 3에서 제조된 실험 제제 75 μl를 사용하여, 제1일, 제3일, 제5일, 제8일, 제10일, 제12일, 제15일, 제17일, 제19일 제에 9회의 폐색 처리를 24 시간 동안 실시하였다. 또한, 시험 제제를 적용하지 않은 미처리 실험 집단을 대조군으로 하였다. 자원자들의 등에 폐색 처리한 후 24 시간(시험실 제거 1/2 시간 후; 제2일, 제4일, 제6일, 제9일, 제11일, 제13일, 제16일, 제18일, 제20일 제에; 9회 판독) 및 48시간(시험실 제거 1/2 시간 후; 제3일, 제5일, 제10일, 제12일, 제17일, 제19일 제에; 6회 판독) 동안, 자원자들의 피부 반응 평가를 6점 육안 평가하였다.

6점 육안 평가	
----------	--

0	음성/반응 없음
0.5	부정 홍반(equivocal erythma)
1	홍반
2	홍반 및 경화(부종)
3	홍반, 경화(부종) 및 소포
4	홍반, 경화(부종) 및 수포 및/또는 확장됨

24시간 및 48시간 동안 평균 누적 자극 지수(M.C.I.I.: mean cumulative irritation index)를 관독하여, 각각 (M.C.I.I./24 시간) 및 (M.C.I.I./48 시간)을 계산하였다.

무-처리 기간(15일간; 제21일-제35일; 미처리) 이후, 자원자들 등에 미처리한 시험 부위에 24시간 동안 시험 제제를 적용하여 폐색성 유발 시험을 수행하였다. 상기 시험 제제를 동일한 적용한 뒤 24시간, 48시간, 72시간 및 96시간째의 상태를 6점 육안 평가하였다(시험기; 5일간, 제36일-제40일).

결과:

감작: ITT-집단 및 VC-집단 양쪽 모두에서 감작이 발생한 경우가 없음.

자극: 미처리한 실험군과 비교하여, ITT-집단 및 VC-집단 모두에서 유의한 자극 잠재성을 관찰할 수 없었다.

아울러, 상기 연구 기간 동안 상기 시험 제제와 관련하여 유해한 사례 또는 대단히 유해한 사례가 관찰되지 않았다.

실시예 6: 자극 잠재성

본 실험의 일차 목적은, 건성 및 민감성 피부를 갖는 특정 환자군/소비자군을 대상으로 특정 방법(안면 또는 신체에 각각 1일 2회 적용)에 따라 본 발명에 따른 피부 보호 제제를 4주의 기간 동안 사용하는 경우, 상기 피부 보호 제제의 피부 내성을 평가하기 위한 것이다. 본 실험의 이차 목적은 제제 A 및 제제 B를 눈 주위에 사용하는 경우 이들의 자극 잠재성을 평가하고, 각질측정법(corneometry)에 의해 측정된 전체 시험 제제의 수화 효과를 평가하고, 전체 시험 제제들에 대한 자원자들의 통상의 화장품 수용성을 평가하고, 끝으로 시험 제제 A 및 B의 메이크업 파운데이션(make-up foundation)으로서의 화장품 허용성을 평가하기 위한 것이다.

본 연구는 단일 중심의 무작위 실험이며, 시험 제제 A, 시험 제제 B 및 안면에 적용하는 상업 제품에 대한, 그리고 시험 제제 C 및 신체에 적용하기 위한 상업 제품에 대한 개인 간 치료 비교를 이중맹검으로 실시하도록 고안되었으며, 28일간 연속하여 수행하였다.

본 실험을 위하여, 낮은 코르네오미터(corneometer) 수치(≤70)에 의해 검증된 건성 피부를 갖고, 특별한 포함/배제 기준에 부합되는 18세 내지 65세 사이의 건강한 남녀 자원자들을 채택하였다. 또한, 자원자들의 50%가 아토피성 피부병의 병력이 없고, 디프겐(Diepgen)의 아토피 점수에 따른 아토피성 소질(atopic diathesis)이 있는 건강한 개인들이었다. 자원자들의 나머지 50%는 아토피성 소질이 없었다. 전체 치료군에 자원자 모두를 대상으로 각각의 시험 제제들을 사용하여 28일 동안 지속적으로 하루 2회 가정에서 안면 및 신체를 치료하였다.

안면에 적용한 시험 제제들의 수화력을 측정하기 위해, 양쪽 광대뼈에 1일 내지 29일 동안 적용하였다. 상기 제제들을 신체에 적용한 경우에는, 1일 내지 29일에 동안 선별적으로 양쪽 전방 각각에 각질 측정법을 수행하였다.

5점 평가법(자극, 홍반 및/또는 낙설(scaling)의 징후 없음/상기 징후가 의심됨/상기한 징후가 약간 나타남/상기 징후가 나타남/상기 징후가 심하게 나타남)을 사용하여 선별적으로 제1일, 제8일, 제15일 및 제29일 제에 임상 평가를 수행하였다. 육안으로 실시한 5점 평가 결과를 통해, 본 연구의 1차 변수인 4개의 자극군을 갖는 자극 생성 프로파일이 나타났다.

제8일, 제15일 및 제29일 제에 5점 평가법을 사용하여 주관적인 증상을 통한 주관적인 평가(임의의 긍정적인 답변이 있는 경우에 한해, 따가움/화끈거림/가려움의 느낌이 없음/상기한 느낌이 의심됨/상기한 느낌이 약간 있음/상기한 느낌이 나타남/상기한 느낌이 강함)를 수행하였다. 또한, 제1일 및 제29일 제에 발생한 주관적인 안구의 증상에 대해, 5점 평가법을 사용하여 안구의 결점막(conjunctival mucosa) 및 주관적인 증상은 물론 안구의 전면 및 후면을 평가하였다.

또한, 제29일 제에 자원자들을 대상으로 감각성 프로파일 및 전체 화장품에 대한 수용성에 관한 설문 평가(매개 변수: 분포성/펼침성, 흡수성, 피부상에서의 느낌, 끈적임, 미끈거림, 번들거림(oily shine), 냄새 및 색; 5점 평가)를 수행하였다.

결과:

표 1은 참고 제품과 비교하여 본 발명의 세 개의 구현예(제제 A, 제제 B 및 제제 C)의 수화 효과를 각질측정법으로 측정된 것을 나타낸 것이다.

표 1: 각질측정법에 의한 수화 효과 측정

수화 효과 (각질측정법)	29일째의 수화력 향상도(%) 서브그룹 I (아토피성 대상)	29일째의 수화력 향상도(%) 서브그룹 II (비아토피성 대상)	29일째의 수화력 향상도(%) 서브그룹 I+II
제제 A (크림)	43.1	21.0	32.1
제제 B (크림)	31.2	39.1	35.1

제제 C (우유)	38.6	45.7	42.2
참조 제품 [§]	37.1	22.2	29.7

양쪽 광대뼈(제제 A 및 제제 B) 및 양쪽 전방 하각(제제 C)을 각각 각질측정법으로 측정함.

§ 상업적으로 시판되는 W/O 에멀전

요컨대, 시험 제제 A, B 및 C를 28일 간 적용하는 경우, 두 서브그룹(아토피성 및 비아토피성 대상) 평균으로 수화력이 32% 내지 42% 범위로 현저히 향상되었다.

제제 A, 제제 B 및 제제 C의 피부 내성 연구 결과를 표 2에 요약하였다. 표 2(a) 및 2(b)는 각각 피부 및 눈 검사 결과를 나타낸다.

표 2: 내성 연구 결과(자극 잠재성)

표 2(a): 피부 검사

피부 검사(ITT)	안면용 제제		신체용 제제
	제제 A	제제 B	제제 C
(1) 자극성 프로파일: 객관적인 징후	1/20명의 환자:	1/20명의 환자:	-
(2) 시험 제제와 연관된 치료 또는 이와 연관될 수 있는 치료의 부분적 중지 또는 일시적 중지	중등 정도의 자극성 및 14일째 치료 중지	약간의 자극성; 치료량을 저감함	-
자극성의 객관적 징후: (1)+(2)	5%	5%	-
(3) 자극성 프로파일, 객관적 증상	1/20명의 환자: 약간의 가려움증	2/20명의 환자: 약간의 가려움증 1/20명의 환자: 약간의 가려움증	2/19명의 환자: 약간 따가움
주관적인 자극성 징후: (3) 중등 정도의 또는 중증의 반응	-	-	-
자극성 점수 합계 평균	0.10±0.10	0.10±0.10	0.00±0.00
결론	매우 양호한 자극성 프로파일	우수한 자극성 프로파일	우수한 자극성 프로파일

표 2(b): 눈 검사(Ophthalmological Investigation)

눈 검사	안면용 제제		신체용 제제
	제제 A	제제 B	제제 C
객관적인 눈 증상	1/20명의 환자: 좌안에 중등 정도의 결막 알레르기 발생 및 우안에 약한 결막 알레르기 발생*	-	신체용 제제로는 눈 주위에 시험하지 않음
주관적인 눈 증상	1/20명의 환자: 중등 정도의 주관적인 증상*	1/20명의 환자: 좌안에 약간의 가려움으로 눈물이 남*	
눈 증상으로 인해 적용이 방해받음 또는 적용이 중지됨	-	-	
결론	상기 제제들을 눈 주위에 적용 시, 내성이 우수함		

* 이하의 연구를 통해 상기 증상들이 제제 A 및 제제 B에 의해 유발된 것이 아님이 밝혀졌다.

상기 결과로부터 명백하게 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 시험용 피부 제제 모두가 매우 양호한 또는 대단히 우수한 자극성 프로파일을 나타내었다.

또한, 제제 A, 제제 B 및 제제 C의 화장료 허용성과 관련한 설문 결과를 표 3(a)-(i)에 나타낸다. 설문을 통해 하기의 매개 변수들을 시험하였다: 전체 화장료의 질(표 3(a)); 분포성/펼침성(표 3(b)); 흡수성(표 3(c)); 피부상에서의 느낌(표 3(d)); 끈적임(표 3(e)); 미끈거림(표 3(f)); 번들거림(표 3(g)); 냄새(표 3(h)); 색(표 3(i)).

표 3: 감각 평가 연구 결과

전체 수치를 자원자들의 %로 나타낸다.

표 3(a): 제제 A 내지 C의 화장료 질에 대한 전체적인 의견

전체적인 의견	우수함	매우 양호함	양호함	수용할 수 있음	불량	언급 없음
---------	-----	--------	-----	----------	----	-------

제제 A(크림)	16	42	32	5	5	0
제제 B(크림)	15	10	45	5	10	15
제제 C(로션)	26	16	37	5	11	5

표 3(b): 분포성/펼침성

분포성/펼침성	매우 용이함	용이함	다소 용이함	어려움	매우 어려움
제제 A(크림)	16	26	26	5	26
제제 B(크림)	30	0	30	20	20
제제 C(로션)	11	5	16	11	58

표 3(c): 흡수성

흡수성	매우 신속함	신속함	꽤 신속함	느림	매우 느림	언급 없음
제제 A(크림)	26	11	26	11	26	0
제제 B(크림)	30	15	10	15	25	5
제제 C(로션)	21	0	11	21	47	0

표 3(d): 피부상에서의 느낌

피부상에서의 느낌	너무 가벼움	가벼움	적당함	무거움	너무 무거움
제제 A(크림)	11	5	26	21	37
제제 B(크림)	10	5	30	25	30
제제 C(로션)	5	5	11	21	58

표 3(e): 끈적임

끈적임	전혀 끈적이지 않음	약간 끈적임	다소 끈적임	꽤 끈적임	끈적임
제제 A(크림)	26	5	37	11	21
제제 B(크림)	15	10	45	15	15
제제 C(로션)	0	0	26	32	42

표 3(f): 미끈거림

미끈거림	전혀 미끈거리지 않음	약간 미끈거림	다소 미끈거림	꽤 미끈거림	미끈거림
제제 A(크림)	11	5	32	42	11
제제 B(크림)	15	0	20	55	10
제제 C(로션)	5	5	26	63	0

표 3(g): 번들거림

번들거림	전혀 번들거리지 않음	약간 번들거림	다소 번들거림	꽤 번들거림	번들거림	언급 없음
제제 A(크림)	21	5	21	37	16	
제제 B(크림)	15	0	25	20	40	
제제 C(로션)	16	0	11	37	32	5

표 3(h): 냄새

냄새	없음	매우 약하게 있음	약하게 있음	적당히 있음	강함	매우 강함
제제 A(크림)	53	16	21	0	5	5
제제 B(크림)	40	35	15	5	5	0
제제 C(로션)	58	21	16	5	0	0

표 3(i): 색

색	매우 산뜻함	산뜻함	불쾌함	관심없음	언급없음
제제 A(크림)	16	53	16	16	0
제제 B(크림)	20	45	15	20	0
제제 C(로션)	16	53	26	5	0

실시예 7: 광독성(Phototoxicity)

본 발명의 피부 보호 제제의 광독성을 평가하기 위해, 실시예 1 및 실시예 2의 반고형 제제의 광독성을 5일 연속하여 시험하였다. 상기 연구는 상기 시험 제제 A 및 B에 대한 개인 내 치료 비교 및 개인 간 치료 비교를 위한 단일 센터의 무작위성 이중맹검 연구로서 고안되었다. 특별한 포함/배제 기준에 부합하는 18 내지 50세 사이의 12명의 건강한 남녀 자원자를 상기 연구 대상으로 하였다. 하루 24 시간 동안, 중복 폐색 조건으로 상기 대상의 등에 50 µl의 각 시험 제제를 적용하였다. 제제를 적용하지 않은 처음의 중복 시험 영역(UV 방사선이 있는/없는 빈 시험 공간)이 대조군으로 사용되었다. 제1일 및 제2일 제에, 상기 자원자 등 위 6개의 작은 시험 영역에 UV A/B를 방사하여 최소 홍반량(MED: minimal erythema dose)을 측정하였다. 제1일 제에, 자원자들의 등 중간 양쪽 면에 시험 영역을 고안하여, 이중의 상기 시험 제제가 있는 시험 공간을 적용하였다. 제2일 제에, 24시간 뒤 상기 시험 공간을 제거하고, 상기 시험 영역(20 J/cm² UVA + 0.75 × MED UVA + UVB)을 상기 자원자들의 등 중간 왼쪽에 조사하였다. 5 점 육안 평가법을 이용하여, 상기와 같이 수행한 지 1시간 뒤(제2일), 24시간 뒤(제3일), 48시간 뒤(제4일) 및 72시간 뒤(제5일)의 피부 반응을 평가하였다:

5점 육안 평가	
0	홍반이 없음
0.5	부정(不定) 홍반 (분명하게 정의되지 않는 경계를 나타내며, 약간 인식할 수 있을 정도의 홍반)
1	분명하게 정의되는 경계가 있으며, 정도가 약하기는 하지만 확실한 홍반(MED)
2	중등 정도의 분명히 정의되는 홍반
3	침윤성(infiltration)이 있거나 없는 중증의 홍반
4	소포 또는 수포성 반응이 있는 중증의 홍반

시험 중 광독성 반응을 경험한 자원자들의 수를 통해 상기 시험 제제들의 광독성 잠재력을 측정하였다.

결과: 상기 시험 인구 내에서 피부용 제제 A 및 B의 광독성이 관찰되는 경우가 없었다.

실시예 8: 광감작 위험도

본 연구의 1차 목적은, Kaidbey 및 Kligman(Kaidbey & Kligman, 1980, *Contact Dermatitis* 6, 161-169)의 변형 방법을 사용하여, 특별 포함/배제 기준에 부합되고, Fitzpatrick 피부형 I, II 또는 III형을 나타내는 18세 및 65세 사이의 건강한 남녀 자원자(n=25)에 대한 본 발명의 피부 제제의 광감작 잠재성을 평가하는 것이다. 본 연구의 2차 목적은 상기 제제들의 광감작 잠재성을 평가하는 것이다.

본 연구는 상기 제제 A 및 B(크림)을 포함하는 시험 제제들에 대한 개인 내 치료 비교 및 개인 간 치료 비교를 위한 단일 센터의 무작위성 이중맹검 연구로서 고안되었고, 6주 연속 수행되었다. 본 연구에서 상기 시험 제제를 적용하지 않은 미처리 시험군을 대조군으로 포함하였다.

유발기 중에, 상기 자원자들의 등 좌측에 상기 제제들이 포함된 일련의 시험용 반창고 및 상기 제제들을 포함하지 않는 한 개의 시험용 반창고를 부착하였다. 시험기 중에, 상기 자원자들의 등 각 측부에 두 개의 시험용 반창고를 부착하였다. 이런 다음, 등 우측에만 방사선을 조사하였다. 자원자들에 있어서, 유도기 및 시험기 중의 시험 군에 대한 상기 시험 제제들의 배분은 동일하였다. 각 제제를 적용할 때, 폐색 조건 하에서 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일, 제18일 및 제36일 제에 자원자들의 등에 50 µl의 시험 제제를 적용하였다.

먼저 선택한 자원자들의 등 부위에 쏠라 시뮬레이터(solar simulator)를 사용하여 UVA/UVB를 증가시키면서 자외선을 조사하여, 각 대상의 MED를 측정하였다. 조사한 지 24시간 후에 평가를 수행하였다. MED는 육안으로 볼 수 있고, 분명하게 나타나는 홍반을 유발하는데 필요한 최소량(mJ/cm²)이다.

유발기(20일간; 제1일 내지 제20일)에는, 자원자들의 등 좌측에 24시간 동안 일련의 시험 제제를 제1일, 제4일, 제8일, 제11일, 제15일 및 제18일 제에 6회 폐색 적용하였다. 24시간 후, 폐색 처리를 제거하고, 제2일, 제5일, 제9일, 제12일, 제16일 및 제19일 제에 쏠라 시뮬레이터를 사용하여 전 시험군을 3×MED UVA/UVB에 연속 적용하였다. 방사선 조사 24시간 후, 6점 육안 평가법에 따라 그 결과를 평가하였다.

무-처리 기간(15일간; 제21일 내지 제35일) 이후 시험기(5일간; 제36일 내지 제40일)에는, 자원자들 등 양측의 미처리한 부위에 시험 제제를 24시간 동안 2회 연속 폐색 적용하였다(시험 적용). 이어서, 상기 시험군을 10 J/cm² UVA + 0.75 × MED(UVA/UVB)로 등 우측에 조사하였다(제37일 제 시험 조사). 시험 조사 1 시간 뒤, 추가로 시험 조사 24시간, 48시간 및 72시간 후, 6점 육안 평가법에 의해 그 결과를 평가하였다.

유발기 및 시험기 중에, 하기 6점 육안 평가법을 사용하였다:

6점 육안 평가	
0	홍반이 없음
0.5	부정(不定) 홍반
1	분명하게 정의되는 경계가 있는 확실한 홍반(MED)
2	침윤/구진(papules)이 있는 홍반
3	소포 또는 수포성반응이 있는 홍반

4	패치한 부위의 경계 상에 침식형 소포성 반응 및/또는 용기형 분포성을 나타내는 흉반
---	--

결과: 상기 조건 하의 임의의 자원자들에 있어서, 실시예 1 및 실시예 2의 피부용 제제 A 및 B(안면용 제제)의 광감작 경우가 관찰되지 않았다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

a) 방향제, 방부제, 착색제, 식물 추출물, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 세틸스테아릴 알코올, 라놀린 알코올, 저급 알코올 및 단백질을 포함하지 않고;

b) 오일상 내에 분산된 수상을 포함하며, 상기 오일상은 세테아릴 옥타노에이트, 디카프릴일 에테르, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트 및 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트를 포함하는 저알레르기성(hypoallergenic) 및 비자극성 피부 보호 제제.

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 제제의 전체 성분이 15종 미만인 피부 보호 제제.

청구항 3.

제1항에 있어서,

상기 수상의 성분이 정제수, 마그네슘 설페이트, 락트산 및 소듐 락테이트를 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수상이 글리세린을 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 5.

제1항에 있어서,

상기 오일상이 에틸헥실글리세린을 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 6.

제1항에 있어서,

상기 오일상이 페트롤레이텀(petrolatum) 및 밀랍 왁스(cera alba)를 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 7.

제6항에 있어서,

상기 오일상이 에틸헥실글리세린을 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 8.

제6항에 있어서,

상기 수상이 프로필렌 글리콜을 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수상이 요소를 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 10.

중량 퍼센트(% w/w) 범위로 나타낸 하기 성분을 포함하는 반고형 피부 보호 제제:

(1) 오일상:

- a) 페트롤레이텀 2-5%
- b) 세테아릴 옥타노에이트: 2-5%
- c) 디카프릴일 에테르: 1-3%
- d) 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드: 5-10%
- e) 밀랍 왁스: 1.0-2.5%
- f) 폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트: 4-5%
- g) 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트: 1-2%
- h) 에틸헥실글리세린: 0-0.8%

(2) 수상:

- a) 글리세린: 0-5%
- b) 마그네슘 설페이트: 0.5-1.5%
- c) 락트산: 0.05-1.5%

- d) 소듐 락테이트: 1-5%
- e) 정제수: 100%까지 첨가.

청구항 11.

중량 퍼센트(% w/w) 범위로 나타낸 하기의 성분들을 포함하는 반고형 피부 보호 제제:

(1) 오일상:

- a) 페트롤레이텀: 2-5%
- b) 세테아릴 옥타노에이트: 2-5%
- c) 디카프릴일 에테르: 1-3%
- d) 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드: 5-10%
- e) 밀랍 왁스: 1.0-2.5%
- f) 폴리글리세릴-3-다이소스테아레이트: 4-5%
- g) 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트: 1-2%

(2) 수상:

- a) 글리세린: 0-5%
- b) 마그네슘 설페이트: 0.5-1.5%
- c) 락트산: 0.05-1.5%
- d) 소듐 락테이트: 1-5%
- e) 폴리프로필렌 글리콜: 5-10%
- f) 정제수: 100%까지 첨가.

청구항 12.

중량 퍼센트(% w/w) 범위로 나타낸 하기의 성분들을 포함하는 반액상 피부 보호 제제:

(1) 오일상:

- a) 세테아릴 옥타노에이트: 2-5%
- b) 디카프릴일 에테르: 1-3%
- c) 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드: 8-15%

- d) 폴리글리세릴-3-디이소스테아레이트: 1.5-3%
- e) 폴리글리세릴-2-디폴리하이드록시스테아레이트: 3-5%
- f) 에틸헥실글리세린: 0-0.8%

(2) 수상:

- a) 글리세린: 0-5%
- b) 마그네슘 설페이트: 0.5-1.5%
- c) 락트산: 0.05-1.5%
- d) 소듐 락테이트: 1-5%
- e) 요소: 0.5-10%
- f) 정제수: 100%까지 첨가.

청구항 13.

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제제가 1종 이상의 약리학적으로 활성이 있는 화합물, 비타민 또는 비타민 유사체, 및/또는 일광차단제를 추가로 포함하는 피부 보호 제제.

청구항 14.

제13항에 있어서,

상기 약리학적으로 활성이 있는 화합물이 코르티코이드, 항진균제, 살리실산, 알파-하이드록시산 또는 베타-하이드록시산, 및/또는 리놀렌산이고; 상기 비타민이 비타민 E 또는 비타민 K이며; 상기 비타민 유사체가 칼시포트리올(Calcipotriol) 또는 타칼시톨(Tacalcitol)인 피부 보호 제제.

청구항 15.

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제제가 건성, 민감성 피부의 예방 및 처치, 또는 습진성 피부 및 건선성 피부의 치료에 사용되는 피부 보호 제제.

청구항 16.

a) 제1항, 제5항, 제6항, 제7항, 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 오일상의 성분들을 용융함으로써 오일상을 제조하고;

b) 정제수를 가열하고, 교반과 함께 결과 용액의 pH 수치가 4.4 내지 4.8이 되도록 락트산으로 조정하면서 제3항, 제4항, 제8항, 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 수상의 성분들을 정제수에 용해하여 수상을 제조하고;

c) a)단계에서 제조된 용융된 오일상을 (b)단계의 가열된 수상으로 이동시켜 유중수적형(water-in-oil) 에멀전을 제조하고, 교반 및 균질화 처리와 함께, 상기 에멀전을 -0.6 내지 -0.9 bar의 진공 하에 실온으로 냉각시키는 단계를 포함하는

저알레르기성 및 비자극성 피부 보호 제제의 제조 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서,

상기 (a)단계 및 (b)단계가 75 내지 85℃의 온도에서 수행되며,

상기 (c) 단계가, 75 내지 85℃에서 40/분으로 교반하면서 (a)단계의 오일상을 (b)단계의 수상으로 이동시키고, 상기 에멀전을 3000/분으로 교반 및 균질화하면서 58 내지 62℃로 냉각시키고, 상기 에멀전을 4000/분으로 교반 및 균질화하면서 38 내지 42℃로 더욱 냉각시키고, 상기 에멀전을 교반하면서 23 내지 27℃로 더욱 냉각시키고, 상기 에멀전을 적절한 용기에 담은 과정을 포함하는 제조 방법.