



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0068265
 (43) 공개일자 2010년06월22일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 8/92</i> (2006.01) <i>A61K 8/90</i> (2006.01)
 <i>A61K 8/34</i> (2006.01) <i>A61K 9/107</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7006881</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년08월29일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년03월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SG2007/000284</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/029046
 국제공개일자 2009년03월05일</p> | <p>(71) 출원인
 에이전시 포 사이언스, 테크놀로지 앤드 리서치
 싱가포르 싱가포르 138632 #20-10 콘텍시스 퓨저노폴
 리스 웨이 1</p> <p>(72) 발명자
 김, 상구
 싱가포르 627833 싱가포르 주롱 아일랜드 페섹 로
 드 1</p> <p>(74) 대리인
 남상선</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 91 항

(54) 미용 및 약제용의, 에센셜 오일을 함유하는 당질계 계면활성제 마이크로에멀전

(57) 요약

본 발명은 다양한 식물성 에센셜 오일, 당 기재 계면활성제, 다가 알코올, 및 수성상을 함유하는 열역학적으로 안정하고, 생체적합하며, 환경 친화적이고, 온도-무감성인 마이크로에멀전에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계(sugar-based) 계면활성제;
- (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;
- (c) 에센셜 오일(essential oil), 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및
- (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 국소용 마이크로에멀전.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가 약 1% w/w 내지 약 20% w/w로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가, HLB가 5 내지 16인 수크로오스 에스테르인 마이크로에멀전.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 미리스테이트, 수크로오스 라우레이트, 수크로오스 올레레이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 스테아레이트 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 라우레이트인 마이크로에멀전.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 C₈₋₁₆ 데실 글루코시드, C₈₋₁₆ 코코 글루코시드, C₁₂₋₁₆ 라우릴 글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 약 1% w/w 내지 약 5% w/w로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 다가 알코올이 약 1% w/w 내지 약 10% w/w로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 다가 알코올이 2가 알코올, 3가 알코올, 당 알코올 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 2가 알코올이 글리콜인 마이크로에멀전.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 글리콜이 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 12

제 8항에 있어서, 상기 3가 알코올이 글리세롤인 마이크로에멀전.

청구항 13

제 8항에 있어서, 상기 당 알코올이 소르비톨, 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 식물 추출물로부터 유래된 마이크로에멀전.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 유칼립투스 오일, 라벤더 오일, 티트리(tea tree) 오일, 그린티(green tea) 오일, 로즈마리 오일, 페출리 오일, 시더우드 아틀라스(cedar wood atlas) 오일, 클로브 리프(clove leaf) 오일, 팔마로사 오일, 그레이프프루트 오일, 버거못 칼라브리안(bergamot calabrian) 오일, 파인(pine) 오일, 카다몸(cardamom) 오일, 페퍼민트 오일, 시나몬 리프(cinnamon leaf) 오일, 일랑 일랑(ylang ylang) 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 17

제 1항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 비타민을 추가로 포함하는 마이크로에멀전.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 비타민이 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 19

제 17항에 있어서, 상기 비타민이 비타민 A, 비타민 E, 비타민 K, 이들의 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 20

제 1항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 증점제를 추가로 포함하는 마이크로에멀전.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 증점제가 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 마이크로에멀전.

청구항 22

제 20항에 있어서, 상기 증점제가 크산탄 검, 히드록시에틸셀룰로오스, 카라기난 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 23

제 1항에 있어서, 상기 마이크로에멀전에 실질적으로 알칸올이 없는 마이크로에멀전.

청구항 24

제 1항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 활성제를 추가로 포함하는 마이크로에멀전.

청구항 25

제 1항에 있어서, 상기 활성제가 향균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 항균제가 클로르암페니콜, 합성 및 반합성 페니실린, 베타-락탐, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 매크롤리드 항생제, 아젤라산, 실리실레이트, 펩티드 항균제, 시클로스포린 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 27

제 25항에 있어서, 상기 항생제가 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린, 미노시클린, 독시시클린, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 프로드럭으로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 28

제 25항에 있어서, 상기 항진균제가 클로트리마졸, 미코나졸, 메트로니다졸, 케토코나졸, 에코나졸, 부토코나졸, 옥시코나졸 및 설코나졸로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 29

제 25항에 있어서, 상기 레티노이드가 비타민 A, 레티놀 (시스 또는 트랜스), 레티날 (시스 또는 트랜스), 레티노산 (시스), 트레티노인, 히드록시레트로레티놀, 디데히드로레티노산, 에트레티네이트, 레티닐 팔미테이트, β -카로틴, 타자로틴, 액시트레틴, 아다팔렌 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 마이크로에멀전.

청구항 30

제 25항에 있어서, 상기 살충제가 천연 살충제인 마이크로에멀전.

청구항 31

국소용 치료를 위한 약제를 제조하는데 있어서,

- (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계 계면활성제;
- (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;
- (c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및
- (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 마이크로에멀전의 용도.

청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가 약 1% w/w 내지 약 20% w/w로 존재하는 용도.

청구항 33

제 31항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가, HLB가 5 내지 16인 수크로오스 에스테르인 용도.

청구항 34

제 31항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 미리스테이트, 수크로오스 라우레이트, 수크로오스 올레에이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 스테아레이트 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 35

제 34항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 라우레이트인 용도.

청구항 36

제 31항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 C₈₋₁₆ 데실 글루코시드, C₈₋₁₆ 코코 글루코시드, C₁₂₋₁₆ 라우릴 글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 37

제 31항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 약 1% w/w 내지 약 5% w/w로 존재하는 용도.

청구항 38

제 31항에 있어서, 상기 다가 알코올이 약 1% w/w 내지 약 10% w/w로 존재하는 용도.

청구항 39

제 31항에 있어서, 상기 다가 알코올이 2가 알코올, 3가 알코올, 당 알코올 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 40

제 39항에 있어서, 상기 2가 알코올이 글리콜인 용도.

청구항 41

제 40항에 있어서, 상기 글리콜이 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 42

제 39항에 있어서, 상기 3가 알코올이 글리세롤인 용도.

청구항 43

제 39항에 있어서, 상기 당 알코올이 소르비톨, 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 44

제 31항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 용도.

청구항 45

제 31항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 식물 추출물로부터 유래된 용도.

청구항 46

제 45항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 유칼립투스 오일, 라벤더 오일, 티트리 오일, 그린티 오일, 로즈마리 오일, 페출리 오일, 시더우드 아틀라스 오일, 클로브 리프 오일, 팔마로사 오일, 그레이프프루트 오일, 버거못 칼라브리안 오일, 파인 오일, 카다몸 오일, 페퍼민트 오일, 시나몬 리프 오일, 일랑 일랑 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 47

제 31항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 비타민을 추가로 포함하는 용도.

청구항 48

제 47항에 있어서, 상기 비타민이 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 용도.

청구항 49

제 47항에 있어서, 상기 비타민이 비타민 A, 비타민 E, 비타민 K, 이들의 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 50

제 31항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 증점제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 51

제 50항에 있어서, 상기 증점제가 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 용도.

청구항 52

제 50항에 있어서, 상기 증점제가 크산탄 검, 히드록시에틸셀룰로오스, 카라기난 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 53

제 31항에 있어서, 상기 마이크로에멀전에 실질적으로 알칸올이 없는 용도.

청구항 54

제 31항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 활성제를 추가로 포함하는 용도.

청구항 55

제 31항에 있어서, 상기 활성제가 항균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 56

제 55항에 있어서, 상기 항균제가 클로르암페니콜, 합성 및 반합성 페니실린, 베타-락탐, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 매크롤리드 항생제, 아젤라산, 실리실레이트, 펩티드 항균제, 시클로스포린 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 57

제 55항에 있어서, 상기 항생제가 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린, 미노시클린, 독시시클린, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 프로드럭으로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 58

제 55항에 있어서, 상기 항진균제가 클로트리마졸, 미코나졸, 메트로니다졸, 케토코나졸, 에코나졸, 부토코나졸, 옥시코나졸 및 설코나졸로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 59

제 55항에 있어서, 상기 레티노이드가 비타민 A, 레티놀 (시스 또는 트랜스), 레티날 (시스 또는 트랜스), 레티노산 (시스), 트레티노인, 히드록시레트로레티놀, 디데히드로레티노산, 에트레티네이트, 레티닐 팔미테이트, β -카로틴, 타자로틴, 액시트레틴, 아다팔렌 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 용도.

청구항 60

제 55항에 있어서, 상기 살충제가 천연 살충제인 용도.

청구항 61

- (a) 계면활성제 및 임의로 보조-계면활성제를 에센셜 오일과 혼합시켜 오일상을 형성하고;
- (b) 상기 오일상을 물에 첨가시켜 거친 매크로에멀전을 형성하고;
- (c) 상기 거친 매크로에멀전을 진탕 및 교반시켜 자발적으로 마이크로에멀전이 형성되게 하는 것을 포함하여, 국소용 마이크로에멀전을 제조하는 방법

청구항 62

제 61항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이,

- (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의

당질계 계면활성제;

(b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;

(c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및

(d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 방법.

청구항 63

제 61항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가 약 1% w/w 내지 약 20% w/w로 존재하는 방법.

청구항 64

제 61항에 있어서, 상기 당질계 계면활성제가, HLB가 5 내지 16인 수크로오스 에스테르인 방법.

청구항 65

제 61항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 미리스테이트, 수크로오스 라우레이트, 수크로오스 올레레이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 스테아레이트 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 66

제 65항에 있어서, 상기 수크로오스 에스테르가 수크로오스 라우레이트인 방법.

청구항 67

제 61항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 C₈₋₁₆ 데실 글루코시드, C₈₋₁₆ 코코 글루코시드, C₁₂₋₁₆ 라우릴 글루코시드 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 68

제 61항에 있어서, 상기 알킬 폴리글루코시드가 약 1% w/w 내지 약 5% w/w로 존재하는 방법.

청구항 69

제 61항에 있어서, 상기 다가 알코올이 약 1% w/w 내지 약 10% w/w로 존재하는 방법.

청구항 70

제 61항에 있어서, 상기 다가 알코올이 2가 알코올, 3가 알코올, 당 알코올 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 71

제 70항에 있어서, 상기 2가 알코올이 글리콜인 방법.

청구항 72

제 71항에 있어서, 상기 글리콜이 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 73

제 70항에 있어서, 상기 3가 알코올이 글리세롤인 방법.

청구항 74

제 70항에 있어서, 상기 당 알코올이 소르비톨, 만니톨, 자일리톨 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 75

제 61항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w의 양으로 존재하는 방법.

청구항 76

제 61항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 식물 추출물로부터 유래된 방법.

청구항 77

제 76항에 있어서, 상기 에센셜 오일이 유칼립투스 오일, 라벤더 오일, 티트리 오일, 그린티 오일, 로즈마리 오일, 페출리 오일, 시더우드 아틀라스 오일, 클로브 리프 오일, 팔마로사 오일, 그레이프프루트 오일, 버거못 칼라브리안 오일, 파인 오일, 카다몸 오일, 페퍼민트 오일, 시나몬 리프 오일, 일랑 일랑 오일 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 78

제 61항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 비타민을 추가로 포함하는 방법.

청구항 79

제 78항에 있어서, 상기 비타민이 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 방법.

청구항 80

제 78항에 있어서, 상기 비타민이 비타민 A, 비타민 E, 비타민 K, 이들의 유도체 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 81

제 61항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 증점제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 82

제 81항에 있어서, 상기 증점제가 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재하는 방법.

청구항 83

제 81항에 있어서, 상기 증점제가 크산탄 검, 히드록시에틸셀룰로오스, 카라기난 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 84

제 61항에 있어서, 상기 마이크로에멀전에 실질적으로 알칸올이 없는 방법.

청구항 85

제 61항에 있어서, 상기 마이크로에멀전이 활성제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 86

제 85항에 있어서, 상기 활성제가 항균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 87

제 86항에 있어서, 상기 항균제가 클로르암페니콜, 합성 및 반합성 페니실린, 베타-락탐, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 매크롤리드 항생제, 아젤라산, 실리실레이트, 펩티드 항균제, 시클로스포린 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 88

제 86항에 있어서, 상기 항생제가 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린, 미노시클린, 독시시클린, 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 이들의 프로드럭으로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 89

제 86항에 있어서, 상기 항진균제가 클로트리마졸, 미코나졸, 메트로니다졸, 케토코나졸, 에코나졸, 부토코나졸, 옥시코나졸 및 설코나졸로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 90

제 86항에 있어서, 상기 레티노이드가 비타민 A, 레티놀 (시스 또는 트랜스), 레티날 (시스 또는 트랜스), 레티노산 (시스), 트레티노인, 히드록시레트로레티놀, 디데히드로레티노산, 에트레티네이트, 레티닐 팔미테이트, β-카로틴, 타자로틴, 액시트레틴, 아다팔렌 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된 구성원인 방법.

청구항 91

제 86항에 있어서, 상기 살충제가 천연 살충제인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 퍼스널 케어 및 약제학적 용도를 위한 생체적합성 당질계 계면활성제(들)의 도움으로 안정화된, 수성상 및 다가 알코올과 조합된 다양한 에센셜 오일을 함유하는 마이크로에멀전에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 수많은 퍼스널 케어 및 약제학적 산업은 현재 다양한 전달 형태로 고객에게 상품을 제공한다. 한 전형적이고 대중적인 제품은 국소 도포를 위한 크림, 로션 및 겔과 같은 에멀전이다. 미용 및 약제용 에멀전의 고안은 매우 복잡하며 이러한 형태의 결정적인 단점은 열역학적 불안정성에 있는데, 이는 혼화될 수 없는 두 액체상로의 분리를 야기한다 (즉, 상 분리). 일반적으로, 에멀전의 안정성은 입자 크기를 감소시킴에 따라 증가된다. 이와 관련하여, 이러한 단점을 극복하기 위해 신규하고 효과적인 전달 시스템의 개발에 대한 요구가 존재한다.

[0003] 최근, 통상적인 에멀전에 대한 강력한 대안으로서 그리고 미용 및 약물 전달 시스템을 위한 잠재적인 후보로서 마이크로에멀전에 대한 관심이 증가되었다. 마이크로에멀전은 매크로에멀전과 달리 광학적으로 투명하고, 열역학적으로 안정하며, 낮은 점도를 지니고, 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화된 오일상과 수성상의 등방성 나노분산액이다. 마이크로에멀전의 구조는 별개의 세 유형으로 분류된다: (a) 수성상이 연속적인 오일상에 분산된 유중수 에멀전; (b) 오일상과 수성상의 마이크로도메인이 대략 같은 부피로 시스템에 상호분산된 (interdispersed) 2연속(bicontinuous) 마이크로에멀전; 및 (c) 오일상이 연속적인 수성상에 분산된 수중유 마이크로에멀전.

[0004] 미용 및 약제 용도에서 잠재적인 향산화제 및 항균제로서 이용될 수 있는 천연 에센셜 오일에 대한 소비자의 관심이 증가하고 있는데, 그 이유는 합성 첨가제의 가능한 부작용에 대한 염려가 증가되었기 때문이다. 일반적으로, 에멀전은 퍼스널 케어 용도와 경구 또는 국소용 약제학적 용도의 로션, 얼굴 토너, 샴푸, 피프 및 비누를 제조하는데 이용된다. 이러한 이점은 보통 피부에 희석된 오일을 도포함에 의해 달성된다. 대부분의 에센셜 오일은 이들을 대두유, 스윗 아몬드유, 캐스터유, 및 살구씨유와 같은 담체 오일로 희석시킨 다음 이 블렌드(blend)를 흡수를 위해 피부에 도포시킴에 의해 이용된다. 마이크로에멀전 전달 시스템을 포함하는 에센셜 오일-기체 제형의 연구는 이들의 심리적 및 물리적 치료 이익으로 인해 광범위하게 연구되어 왔다.

[0005] 미국특허 4,568,480호는 추가의 계면활성제를 또한 함유할 수 있는 알콕실화된 페놀 유도체를 지니는 다양한 방향 및 향미 오일을 함유하는 마이크로에멀전의 제조를 기재한다. 이러한 마이크로에멀전은 5 내지 70 중량%, 바람직하게는 10 내지 30 중량%의 알콕실화된 페놀 유도체 에스테르, 약 0 내지 40 중량%의 오일상, 약 30 내지 90 중량%의 물 및 0 내지 40 중량%의 임의의 추가의 알콕실화된 포스페이트 에스테르를 함유한다.

[0006] 미국특허 5,468,725호는 물, 하나 이상의 소수성 방향 오일, 적어도 하나 이상의 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 및 저급 알칸올이 거의 또는 전혀 없는 양쪽성 계면활성제를 함유하는 알코올이 없는 투명 퍼프

제형을 기재한다. 미국특허 5,707,610호는 소듐 도데실 설페이트 및 소듐 테트라데실 설페이트와 같은 음이온성 계면활성제와 함께 소듐 벤조에이트, 약 카르복실산, 방향제를 포함하는 항균성 경구 위생 조성물을 기재한다. 미국특허 6,323,171호는 0.1 내지 3 중량%의 에센셜 오일, 펄프, 또는 탄화수소 성분과 함께 유지 제거제로서 하나 이상의 에톡실화된 비이온성 계면활성제, 예컨대 플루라파세아[®] (BASF), 트윈[®] (ICI), 및 네오들[®] (Shell)과 항균제로서 양쪽성 계면활성제의 혼합물을 0.1 내지 20 중량%의 범위로 포함할 수 있는 경질 표면을 세정하고 소독하기 위한 마이크로에멀전 형태의 다용도 액체 클리너를 기재한다. 미국특허 6,902,756호는 친수성 친지성 밸런스 (HLB)가 9 내지 18인 적어도 2개의 비이온성 식품 등급 계면활성제, 예컨대 트윈[®], 스판[®], 글리코스퍼스[®], 및 ICI에서 제조된 폴리알도[®] 시리즈와 함께 적어도 30 중량%의 향미 오일을 함유하는 투명한 음료의 향미 효과를 위한 투명하고, 열역학적으로 안정하며 농축된 수중유 마이크로에멀전의 제조를 기술한다.

[0007] 종래 제형에서 에센셜 오일을 적용하는 것은 다소의 단점을 지닌다. 오일상의 비교적 높은 함량으로 인해, 피부는 더 끈적하고 기름진 느낌을 받게 되고 (특히 지성 피부), 이의 피부 흡수 및 반감기는 비교적 충분치 않다. 또한, 미용 및 약물 전달 비허클로서 통상 이용되는 에센셜 오일을 함유하는 마이크로에멀전 제형은 또한 주로 유착(coalescence) 및 스텔침전에 의해 열역학적으로 불안정하다. 소적 크기는 훨씬 커서 전형적으로 1 내지 20 μm 범위인데, 이는 탁하거나 유백색의 용액을 초래한다. 작은 입자 크기를 수득하는 것은 보다 안정하고 세련된 에멀전 제품을 위해 중요한 하나의 문제이다. 소적 크기를 요망되는 수준으로 감소시키기 위해, 고전단 믹서 또는 고압 균질화기에 의한 특수한 외부 에너지가 요구된다. 수성상 용액으로의 수불용성 또는 수난용성 미용 및 약제 성분의 불충분한 용해성도 또한 미용 및 약제 전달 시스템에서의 결정적인 기술적 장벽이다. 수중유 마이크로에멀전이 보통 제형에서의 요망되는 농도를 수득하기 위해 이용되어 왔다.

[0008] 마이크로에멀전 시스템이 매크로에멀전에 비해 매우 양호한 이점을 지닌다고 해도, 이들에게는 여전히 해결해야 할 여러 문제가 있다. 문헌[M.A. Thevenin *et al.*, "Sucrose esters/cosurfactant microemulsion system for transdermal delivery: assessment of biocontinuous structures," *International Journal of Pharmaceutics*. 137, 177-186 (1996)]은 보조-계면활성제로서의 알칸올과 함께 오일상으로서 세테아릴 옥타노에이트 및 물을 함유하는 국소용 마이크로에멀전을 제형화하기 위한 수크로오스 에스테르의 성능을 기술한다. 수크로오스 에스테르-기재 마이크로에멀전에 이용된 보조-계면활성제로서의 알칸올의 많은 양 및 비교적 좁은 마이크로에멀전 도메인이 실제 적용에 다소의 제한을 지닐 수 있다. 미국특허 4,568,480호에 개시된 마이크로에멀전은 종종 피부에 알레르기 반응을 일으키는 비교적 높은 함량의 계면활성제 및 보조-계면활성제를 이용하여 제조되고, 이들의 물리적 안정성은 50 내지 70°C 범위의 높은 온도에서 낮을 수 있다. 미국특허 5,468,725호 및 5,707,610호에 개시된 마이크로에멀전의 에센셜 성분으로서 강력한 세척 효과를 지니는 통상적인 음이온성 계면활성제의 이용은 pH-의존적인 민감성을 포함하는 다른 활성 성분의 불안정성 및 탈활성화로 인해 중대한 단점이 된다. 상기 개시된 미국특허 6,323,171호 및 6,902,756호는 복잡한 계면활성제 시스템을 이용할 뿐만 아니라 잠재적으로 독성이고 불안정하며 환경에 유해할 수 있다. 비이온성 계면활성제에 의해 안정화된 마이크로에멀전은 온도가 증가함에 따라 계면활성제 용해성이 감소하므로 온도에 매우 민감한데, 이것은 종종 상 역전 현상을 나타낸다. 비이온성 계면활성제에 의한 이러한 상 역전 현상은 미용 및 약제 전달 시스템으로서 마이크로에멀전의 개발에 다소의 문제점을 초래할 수 있다.

[0009] 상기를 고려할 때, 요구되는 것은 생체적합하고, 무독성이며, 임상적으로 허용되는 마이크로에멀전 제형을 이용한 물질이고, 마이크로에멀전 자체는 광범한 범위의 온도에서 온도-무감성(temperature-insensitive)이어야 한다. 본 발명은 상기 및 기타 요구를 충족한다.

발명의 내용

[0010] **발명의 개요**

[0011] 본 발명은 열역학적 안정성, 광학적 투명성 및 온도-무감성을 갖는 마이크로에멀전을 제공한다. 유리하게는, 마이크로에멀전이 자발적으로 형성되고 제조 및 사용이 간단하고 용이하다.

[0012] 이와 같이, 일 구체예에서, 본 발명은,

[0013] (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계 계면활성제;

[0014] (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;

- [0015] (c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및
- [0016] (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 국소용 마이크로에멀전을 제공한다.
- [0017] 특정 양태에서, 본 발명은 비타민 A, 비타민 E, 비타민 K, 이들의 유도체 또는 이들의 조합물과 같은 비타민을 추가로 포함할 수 있다.
- [0018] 다른 양태에서, 본 발명은 항균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 또는 이들의 조합물과 같은 활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 마이크로에멀전은 긴 반감기를 보장하는 우수한 열역학적 안정성을 지니고 넓은 온도 범위에 걸쳐서 온도-무감성이다.
- [0020] 특정 양태에서, 본 발명은 실질적으로 알칸올을 함유하지 않는, 당질계 계면활성제 마이크로에멀전 제형이다.
- [0021] 또 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0022] (a) 계면활성제 및 임의로 보조-계면활성제를 에센셜 오일과 혼합시켜 오일상을 형성하고;
- [0023] (b) 오일상을 물에 첨가시켜 거친 매크로에멀전을 형성하고;
- [0024] (c) 거친 매크로에멀전을 진탕 및 교반시켜 자발적으로 마이크로에멀전이 형성되게 하는 것을 포함하여, 국소용 마이크로에멀전을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0025] 여전히 또 다른 구체예에서, 본 발명은 국소용 치료를 위한 약제를 제조하는데 있어서,
- [0026] (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계 계면활성제;
- [0027] (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;
- [0028] (c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및
- [0029] (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 마이크로에멀전의 용도를 제공한다.
- [0030] 본 발명은 피부 노화, 감염 또는 질환과 같은 피부 문제를 케어하고 치료하는데 적용될 수 있다.
- [0031] 상기 및 기타 양태, 이점 및 구체예가 첨부된 도면 및 후속하는 상세한 설명에 의해 보다 자명해질 것이다.
- [0032] **도면의 간단한 설명**
- [0033] 도 1은 안정한 마이크로에멀전 도메인(domain)을 예시하는 본 발명의 마이크로에멀전의 준삼원상 평형도를 도시한다.
- [0034] 도 2는 안정한 마이크로에멀전 도메인을 예시하는 트리아세틴을 함유하는 마이크로에멀전의 준삼원상 평형도를 도시한다.
- [0035] 도 3은 25℃ 내지 70℃ 범위의 온도에서 수중유 마이크로에멀전의 Z-평균 입자 크기를 도시한다.
- [0036] **발명의 상세한 설명**
- [0037] **I. 총론**
- [0038] 본 발명은 미용 및 약제학적 용도에서 생체적합하고, 열역학적으로 안정하며, 온도-무감성인 국소용 마이크로에멀전에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 마이크로에멀전은 실질적으로 알칸올을 함유하지 않으며 개선된 피부 마일드니스(mildness) 및 감소된 피부 자극을 지닌다. 유리하게는, 수중유 마이크로에멀전은 특히 수불용성 비타민과 같은 수불용성 또는 수난용성 성분에 유용하다. 마이크로에멀전은 열역학적으로 안정하고 매우 낮은 계면 장력으로 인해 부드러운 진탕과 교반에 의해 자발적으로 형성된다. 특정 양태에서, 평균 마이크로에멀전 소적 직경은 약 10 내지 100 nm이다.
- [0039] **II. 마이크로에멀전**
- [0040] 일 구체예에서, 본 발명은,
- [0041] (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계

계면활성제;

[0042] (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;

[0043] (c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물의 균으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및

[0044] (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 국소용 마이크로에멀전을 제공한다.

[0045] 본 발명은 열역학적으로 안정하고 넓은 온도 범위 (예컨대 5 내지 70°C)에 걸쳐 온도-무감성이다.

[0046] 특정 예에서, 본 발명에 사용된 주요 계면활성제로서의 계면활성제는 일반적으로 수크로오스 에스테르라 불리는 수크로오스 지방산 에스테르이고, 이것은 친수성기로서 수크로오스 및 소수성기로서 지방산을 지니는 비이온성 계면활성제이다.

[0047] 특정 예에서, 표면-활성제 ("계면활성제"로도 불림)는 마이크로에멀전의 형태에서 조성물 중 오일과 물의 계면에 수크로오스 지방산 에스테르 잔기를 포함한다. 계면활성제의 친수성/친지성 밸런스(HLB)는 물 또는 오일 쪽으로의 에멀전화제의 친화성을 나타낸다. HLB 점수는 1 (완전히 친지성) 내지 20 (완전히 친수성)의 범위이고, 10은 양 특성의 동등한 평형을 나타낸다. 친지성 에멀전화제는 유중수 (w/o) 에멀전을 형성하고; 친수성 계면활성제는 수중유 (o/w) 에멀전을 형성한다. 두 에멀전화제의 블렌드의 HLB는 에멀전화제 "A"의 중량 분획 \times 이의 HLB 값 + 에멀전화제 "B" \times 이의 HLB 값이다 (가중된 평균). 본 발명에 따른 표면 활성제는 조성물의 수성상 및 오일상을 포함하는 에멀전화를 안정화시키기 위해 적합한 HLB 값을 갖는다.

[0048] 본 발명의 하나 이상의 구체예에 따르면, 표면-활성제는 약 9 내지 약 14 또는 이를 초과하는 친수성 친지성 밸런스(HLB)를 갖는데, 이것은 대부분의 오일 및 소수성 용매에 요구되는 HLB 이다 (주어진 오일의 O/W 에멀전을 안정화시키는데 요구되는 HLB). 따라서, 하나 이상의 구체예에서, 조성물은 약 9 내지 14 또는 이를 초과하는 HLB 값을 갖는 단일 표면 활성제를 함유하고, 하나 이상의 구체예에서, 조성물은 하나를 초과하는 표면 활성제를 함유하고 HLB 값의 가중된 평균은 약 9 내지 약 14 또는 이를 초과한다.

[0049] 특정 양태에서, 당질계 계면활성제는 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 바람직하게는 약 5% w/w 내지 약 15% w/w로 존재한다. 일 양태에서, 당질계 계면활성제는 친수성 및 친지성 밸런스(HLB)가 5 내지 16인 수크로오스 에스테르이다. 다른 특정 양태에서, 계면활성제 시스템은 7 내지 16 및 바람직하게는 15 또는 이를 초과하는 HLB 값을 지닌다. 본 발명의 마이크로에멀전은, 예를 들어 한 계면활성제가 5의 값을 갖고 또 다른 것이 16의 값을 갖는 것과 같이, 상이한 HLB 값을 갖는 당질계 계면활성제의 혼합물을 지닐 수 있다. 이러한 모든 조합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0050] 적합한 수크로오스 에스테르는 수크로오스 미리스테이트, 수크로오스 라우레이트, 수크로오스 올레레이트, 수크로오스 팔미테이트, 수크로오스 스테아레이트 또는 이들의 조합물을 포함한다. 바람직하게는, 수크로오스 에스테르는 수크로오스 라우레이트이다. 당업자는 본 발명에 사용하기 적합한 다른 수크로오스 에스테르를 알고 있을 것이다.

[0051] 특정 양태에서, 당 계면활성제는 알킬 폴리글루코시드이다. 알킬 폴리글루코시드는 알킬 사슬의 길이 및 이에 결합된 글루코오스 유닛의 평균 수, 즉 중합화도를 특징으로 한다 (참조, Rybinski *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, **37**, 1328-1345). 알킬 폴리글루코시드는 아크조 노벨 (Stenungsund, Sweden), 바스프, 행켈 (Dusseldorf, Germany), ICI (Middlesborough, U.K.), SEPPIC, 및 유니온 카바이드 (Danbury, USA)로부터 시판된다. 적합한 알킬 폴리글루코시드는 C₈₋₁₆ 데실 글루코시드, C₈₋₁₆ 코코 글루코시드, C₁₂₋₁₆ 라우릴 글루코시드 및 이들의 조합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 확실히 하기 위해, 알킬 폴리글루코시드 분자는 "C₈₋₁₆" 또는 글루코오스 유닛이 8 내지 16개인 중합화도와 같이, 폴리글루코시드 유닛의 탄소 사슬 분포 (예컨대 복잡분산)에 결합된 알킬 작용기, 예컨대 "데실"로 구성된다. 바람직한 양태에서, 알킬 폴리글루코시드는 약 1% w/w 내지 약 5% w/w으로 존재한다.

[0052] 특정 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 보조-계면활성제를 포함한다. 조성물에 사용된 바람직한 보조-계면활성제는 FDA에 의해 GRAS (일반적으로 안전한 것으로 인지됨, Generally Recognized As Safe)로서 고려된다. 적합한 보조-계면활성제로는 다가 알코올, 예를 들어 2가 알코올, 3가 알코올 또는 당 알코올이 있으나 이로 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 다가 알코올을 약 1% w/w 내지 약 10% w/w의 양으로 함유한다.

[0053] 한 바람직한 양태에서, 2가 알코올은 글리콜이다. 적합한 글리콜은 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 이들

의 조합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 바람직한 양태에서, 보조-계면활성제는 프로필렌 글리콜이다. 다른 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 글리세롤과 같은 3가 알코올을 포함한다.

- [0054] 다른 특정 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 당 알코올을 포함한다. 적합한 당 알코올은 소르비톨, 만니톨, 자일리톨 또는 이들의 조합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0055] 특정 구체예에서, 본 발명은 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일, 또는 이들의 조합물을 포함하는 마이크로에멀전을 제공한다. 일 양태에서, 오일은 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w의 양으로 존재한다.
- [0056] 바람직하게는, 에센셜 오일은 식물 추출물로부터 유래된다. 본 발명의 마이크로에멀전에 사용하기 적합한 오일의 비제한적인 예로는 유칼립투스 오일, 라벤더 오일, 티트리(tea tree) 오일, 그린티(green tea) 오일, 로즈마리 오일, 페룰리 오일, 시더우드 아틀라스(cedar wood atlas) 오일, 클로브 리프(clove leaf) 오일, 팔마로사 오일, 그레이프프루트 오일, 버거못 칼라브리안(bergamot calabrian) 오일, 파인(pine) 오일, 카다몸(cardamom) 오일, 페퍼민트 오일, 시나몬 리프(cinnamon leaf) 오일, 및 일랑 일랑(ylang ylang) 오일 또는 이들의 혼합물이 있으나 이로 제한되지 않는다. 특정 양태에서, 본 발명에 사용된 오일상은 보통 스템 증류에 의해 식물의 다양한 부분으로부터 추출된 천연 에센셜 오일을 포함한다.
- [0057] 일 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 비타민을 추가로 포함한다. 특정 바람직한 양태에서, 비타민 A, E 및 K와 같은 수난용성 비타민 및 이들의 유도체가 본 발명에 특히 적합하다. 일 양태에서, 비타민은 0.01% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 존재한다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 본 발명과 관련하여 유용한 항산화제 또는 라디칼 스캐빈저를 포함하며, 아스코르브산 (비타민 C) 및 그의 염, 토크페롤 (비타민 E) 및 토크페롤 소르베이트와 같은 그의 유도체, 토크페롤의 다른 에스테르, 부틸화된 히드록시 벤조산 및 그의 염, 6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산, 갈릭산 및 그의 알킬 에스테르, 특히 프로필 갈레이트, 우릭산 및 그의 염과 알킬 에스테르, 소르브산 및 그의 염, 지방산의 아스코르빌 에스테르, 아민 (예컨대 N,N-디에틸히드록실아민, 아미노-구아니딘), 설프히드릴 화합물 (예컨대 글루타티온), 및 디히드록시 푸마르산 및 그의 염뿐만 아니라 EDTA, BHT 등이 이용될 수 있다.
- [0059] 특정 구체예에서, 본 발명은 증점제를 추가로 포함하는 마이크로에멀전을 제공한다. 적합한 증점제로는 예를 들어 크산탄 검, 히드록시에틸셀룰로오스, 카라기난 또는 이들의 조합물이 있다. 일 양태에서, 증점제는 예를 들어 0.01% w/w 내지 5% w/w의 양으로 존재한다. 다른 양태에서, 증점제는 국소용의 요망되는 점도를 개선시키기 위해 0.1 내지 5% w/w의 양으로 적용될 수 있다.
- [0060] 바람직하게는, 증점제는 실제로 다른 성분에 대해 화학적으로 비활성이다. 증점제는 합성 또는 천연 발생일 수 있다. 일부 구체예에서, 증점제는 히드로콜로이드, 예를 들어, 아가, 알기네이트, 아라비노크실란, 카라기난, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 셀룰로오스, 커들란, 젤라틴, 젤란, β-글루칸, 구아르 검, 검 아라빅, 로커스트 빈 검, 펙틴, 전분, 카보머, 또는 크산탄 검이다. 일부 구체예에서, 증점제는 천연 검, 예를 들어 검 아라빅, 트라가칸트 검, 크산탄 검, 카라기난 (알기네이트 검), 펙틴 또는 구아르 검이다. 일부 구체예에서, 증점제는 크산탄 검이다.
- [0061] 특정 바람직한 양태에서, 본원에 개시된 마이크로에멀전은 실질적으로 알칸올을 함유하지 않는다. 본원에서 사용된 "실질적으로 알칸올을 함유하지 않는다"라는 것은 약 2.0% 미만 또는 약 0%를 언급한다.
- [0062] 특정 양태에서, 추가의 활성 성분을 지니거나 지니지 않는 본 발명의 마이크로에멀전은 "미용" 피부 질환, 예컨대 피부 노화, 주름, 과다색소침착 (기미, 갈색반, 주근깨 등), 비늘 피부 및 다른 바람직하지 않은 피부 특성을 치료하기 위한 "코스메슈티컬" 제조물 (치료 이익이 있는 미용 제품)로서의 추가 용도에 적합하다.
- [0063] 특정 양태에서, "미용 활성제"라는 용어는 미용 조성물의 일차적 기능 또는 기능들을 수행하도록 작용하는 주요 성분 또는 성분들을 언급한다. 임의의 미용 활성제가 본 발명의 문맥에서 "활성제"로 고려된다. CTFA 코스메틱 인그레디언트 핸드북은 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한, 피부 관리 산업에서 일반적으로 사용되는 매우 다양한 비제한적인 미용 활성제를 기술한다. 이러한 성분 부류의 예는 연마제, 흡수제, 미적 성분들, 예컨대 방향제, 안료, 색소/착색제, 에센셜 오일, 아스트리젠트, 클로브 리프 오일, 멘톨, 캄포르, 유칼립투스 오일, 유계놀, 메틸 락테이트, 위치 하젤 증류물, 항-여드름제, 항-미생물제 (예컨대 요오도프로필 부틸카르바메이트), 항산화제, 생물학적 첨가제, 미용 아스트리젠트, 미용 살생물제, 환원제, 격리제, 피부 표백제 및 미백제 (예컨대 히드로퀴논, 코직산, 아스코르브산, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 글루코사민), 피부-컨디셔닝제 (예컨대 습윤제, 기타 및 밀폐제 포함), 피부 완화 및/또는 회복제 (예컨대 판테놀 및 유도체 (예컨대

대, 에틸 판테놀), 알로에베라, 판토텐산 및 이의 유도체, 알란토인, 비사볼롤, 및 디포타습 글리시르히지네이트), 및 비타민 및 이들의 유도체를 포함한다.

- [0064] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 마이크로에멀전은 활성제를 추가로 포함한다. 적합한 활성제는 항균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0065] 바람직한 특정 양태에서, 항균제는 클로르암페니콜, 합성 및 반합성 페니실린, 베타-락탐, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 매크롤리드 항생제, 아젤라산, 실리실레이트, 펩티드 항균제, 시클로스포린 또는 이들의 조합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0066] 다른 특정 양태에서, 항생제는 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린, 미노시클린, 독시시클린, 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0067] 특정 바람직한 양태에서, 항진균제는 클로트리마졸, 미코나졸, 메트로니다졸, 케토코나졸, 에코나졸, 부토코나졸, 옥시코나졸 또는 설코나졸을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0068] 다른 특정 구체예에서, 레티노이드는 비타민 A, 레티놀 (시스 또는 트랜스), 레티날 (시스 또는 트랜스), 레티노산 (시스), 트레티노인, 히드록시레트로레티놀, 디데히드로레티노산, 에트레티네이트, 레티닐 팔미테이트, β -카로틴, 타자로틴, 엑시트레틴, 아다팔렌 또는 이들의 조합물을 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0069] 바람직한 특정 양태에서, 살충제는 천연 살충제이다.
- [0070] 다른 특정 구체예에서, 마이크로에멀전은 건선 및 다른 피부 염증 질환을 치료하는데 이로인, 오메가-3 및 오메가-6 지방산 (예컨대, 리놀레산 및 리놀렌산, 감마-리놀레산 (GLA), 에이코사펜타에노산 (EPA) 및 도코사헥사에노산 (DHA))을 함유하는 다중불포화된 지방산과 같은 피부 보호 및 재생용 항산화제를 전달하는데 적합하다. 유사하게, 연화제 및 실리콘 오일은 피부에 대해 수분-보유 및 피부 보호 효과를 나타낸다. 따라서, 피부 보호 조성물이 제공되며, 여기서 소수성 용매는 완화제, 실리콘 오일 및 불포화된 지방산이 풍부한 오일의 균으로부터 선택된 용매를 충분히 또는 부분적으로 포함하여 항산화제 스캐빈저 제제 및 비히클 성분의 상승적인 치료 효과를 제공한다.
- [0071] **III. 제조**
- [0072] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본원에 개시된 마이크로에멀전을 제조하는 방법을 추가로 제공한다. 본 발명은,
 - [0073] (a) 계면활성제 및 임의로 보조-계면활성제를 에센셜 오일과 혼합시켜 오일상을 형성하고;
 - [0074] (b) 오일상을 물에 첨가시켜 거친 매크로에멀전을 형성하고;
 - [0075] (c) 거친 매크로에멀전을 진탕 또는 교반시켜 자발적으로 마이크로에멀전이 형성되게 하는 것을 포함하여, 국소용 마이크로에멀전을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0076] 이 구체예에서, 상기 방법은 계면활성제 및 임의로 보조-계면활성제를 에센셜 오일과 혼합시켜 오일상을 형성하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 오일은 지속적인 부드러운 교반하에 계면활성제 혼합물에 첨가된다. 이러한 양태에서, 제형 중 오일상은 연속하는 수성상에 분산된다. 바람직하게는 이중-여과된 (0.45 μ m, 밀리포어) 탈이온화된 물을 수상으로서 이용한다. 투명한 1상 용액이 둘 이상의 상을 나타내는 불투명한 혼합물(즉, 거친 매크로에멀전)로 변할 때까지 계면활성제와 오일의 혼합물을 수상에 첨가한다. 안정한 마이크로에멀전이 자발적으로 형성되며 부드러운 수동 진탕 또는 교반에 의해 단시간 내에 평형에 도달한다. 이후, 각각의 상 용액을 광학 현미경 및/또는 교차-편광된 광에 의해 조사하여 이것이 등방성인지 액체 결정질 상인지를 결정할 수 있다. 이것은 교차된 위치에 놓인 편광, 예컨대 한 트랜스미터-리시버 쌍이 "수직으로 편광되고" 다른 쌍이 "수평으로 편광되어" 이후 가장 어두운 매트릭스 양상을 제공하는 평면 편광으로 조작될 수 있다.
- [0077] 이제 도 1로 돌아가서, 여기에 개시된 대로, 본 발명의 마이크로에멀전은 준삼원상 평형도를 제공한다. 이러한 양태에서, 마이크로에멀전은 수크로오스 모노라우레이트, 에센셜 오일 및 탈이온수를 함유한다. 안정한 마이크로에멀전 도메인은 중량 기준으로 상부 경계 곡선 (예컨대 유칼립투스 오일-기재 마이크로에멀전) 위의 어두운 영역("ME")에 나타난다. 일 양태에서, 이러한 어두운 영역은 본 발명의 성분들의 바람직한 중량 백분율을 나타낸다.
- [0078] 유사하게, 도 2로 돌아가서, 준삼원상 평형도는 수크로오스 모노라우레이트, 오일상으로 에센셜 오일과 트리아

세틴의 혼합물 및 수성상으로서 탈이온화된 물을 함유하는 마이크로에멀전을 예시한다. 안정한 마이크로에멀전 도메인은 중량 기준으로 상부 경계 곡선 (예컨대 유칼립투스 오일-기재 마이크로에멀전) 위의 어두운 영역 ("ME")에 나타난다. 일 양태에서, 이러한 어두운 영역은 본 발명의 성분들의 바람직한 중량 백분율을 나타낸다.

[0079] 특정 구체예에서, 본 발명은 양호한 생물학적 적합성을 지니는 미용 및 약제학적 용도에서 크림, 젤, 또는 스프레이 형태로써 피부 표면으로의 국소 전달 시스템으로서 적용될 수 있다. 본 발명은 또한 피부 노화 및 질환을 야기하는 자유 라디칼을 감소시키기 위한 피부 항산화제 및 다양한 감염성 병원체의 성장을 억제하기 위한 항균제(들)로서 이용될 수 있다.

[0080] 특정 예에서, 마이크로에멀전은 pH-조정제, 예를 들어, 산, 염기, 완충용 쌍 또는 완충제를 함유한다. 일부 구체예에서, pH-조정제는 완충제, 예를 들어 요망되는 pH를 안정하게 유지하는 완충용 쌍이다. 선택된 완충제 또는 선택된 완충용 쌍은 포함된 활성 성분에 의존적일 것이다. 적합한 완충제는 요망되는 pH이거나 이에 가까운 pKa 값을 지닐 것이다. 마이크로에멀전의 pH는 제형에 포함된 활성제에 의존적일 것이다. 최종 pH는 활성제의 화학적 및 물리적 안정성을 촉진할 것이다.

[0081] **IV. 용도**

[0082] 여전히 또 다른 구체예에서, 본 발명은 국소용 치료를 위한 약제를 제조하는데 있어서,

[0083] (a) 수크로오스 에스테르, 알킬 폴리글루코시드 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 20% w/w 이하의 당질계 계면활성제;

[0084] (b) 10% w/w 이하의 다가 알코올;

[0085] (c) 에센셜 오일, 약제학적으로 허용되는 오일 및 이들의 조합물의 군으로부터 선택된 10% w/w 이하의 오일; 및

[0086] (d) 95% w/w 이하의 물을 포함하는 마이크로에멀전의 용도를 제공한다.

[0087] 특정 구체예에서, 마이크로에멀전은 항균제, 항생제, 항진균제, 레티노이드, 살충제 및 이들의 조합물과 같은 활성제를 추가로 포함한다.

[0088] 특정 구체예에서, 마이크로에멀전은 여드름, 주름 및 흉터의 치료에 유용하다. 유용한 항-여드름 활성제의 예는 레소르시놀, 황, 살리실산 및 살리실레이트, 알파-히드록시산, 비스테로이드 항-염증제, 벤조일 퍼옥사이드, 레티노산, 이소레티노산 및 다른 레티노이드 화합물, 아다팔렌, 타자로틴, 아젤라산 및 아젤라산 유도체, 항생제, 예컨대 에리트로마이신 및 클린다마이신, 아염염 및 착물, 및 이들의 조합물을 치료적으로 효과적인 농도로 포함한다.

[0089] 특정 구체예에서, 마이크로에멀전은 항-주름/항-위축 활성제, 예컨대 황-함유 D 및 L 아미노산 및 이들의 유도체와 염, 특히 N-아세틸 유도체; 티올; 히드록시산 (예컨대 알파-히드록시산, 예컨대 락트산 및 글리콜산 및 이들의 유도체와 염; 또는 베타-히드록시산, 예컨대 살리실산 및 살리실산염과 유도체), 우레아, 히알루론산, 피트산, 리포산; 리소포스파티드산, 피부 필링제 (예컨대 페놀, 레소르시놀 등), 비타민 B3 화합물 (예컨대 니아신아미드, 니코틴산 및 니코틴산염과 에스테르, 니코틴산의 비-혈관확장 에스테르 (예컨대 토크페릴 니코티네이트), 니코티닐 아미노산, 카르복실산의 니코티닐 알코올 에스테르, 니코틴산 N-옥사이드 및 이나신아미드 N-옥사이드 포함), 비타민 B5 및 레티노이드 (예컨대 레티놀, 레티날, 레티노산, 레티닐 아세테이트, 레티닐 팔미테이트, 레티닐 아스코르베이트)에 유용한 비히클이다. 건조, 비늘 피부(건조증) 및 비늘증의 경우, 상기 제제는 이러한 상태와 관련된 가려움의 일시적인 경감에 의해 증상을 완화시킬 수 있다.

[0090] 본 발명은 또한 본 발명의 마이크로에멀전을 이환 영역에 국소적으로 도포함에 의해 피부 질환을 치료적으로 및 예방적으로 처치하는 방법을 제공한다. 본 발명에 의한 치료에 적합한 예시적인 피부 질환으로는 발진, 습진, 접촉 피부염, 여드름 (보통 여드름 및 장미 여드름 포함), 진균 감염, 세균 감염 등이 있다.

[0091] 여드름은 여드름 병변이 존재하거나 존재할 것 같은 영역의 피부에 마이크로에멀전을 도포함에 의해 치료적으로 및 예방적으로 처치된다. 마이크로에멀전은 일반적으로 이것이 부분적으로 또는 완전히 흡수되고/거나 흡착될 때까지 피부에 문질러 발라진다. 마이크로에멀전은 필요에 따라 하루에 1회, 2회, 3회, 4회 이상 도포될 수 있거나, 건강관리사의 지시에 따른다.

[0092] **V. 실시예**

[0093] 하기 예는 본 발명을 추가로 설명한다.

[0094] 실시예 1은 순수한 에센셜 오일을 오일상으로서 함유하는 알칸올을 함유하지 않는 여러 마이크로에멀전 제형을 예시한다.

성분	중량 퍼센트				
C1216*	14%	8%	8%	4%	4%
프로필렌 글리콜	14%	8%	8%	4%	4%
유칼립투스 오일	7%	-	-	-	-
그린티 오일	-	4%	-	-	-
카다뎀 오일	-	-	4%	-	-
로즈마리 오일	-	-	-	2%	-
패츨리 오일	-	-	-	-	2%
물	100% 가 되게 하는 양				

[0095]

[0096] *C1216은 친수성 및 친지성 밸런스(HLB) = 16인 수크로오스 모노라우레이트의 상표명 (RYOTO[®], 미쯔비시-카가쿠 코.로부터 시판됨)이다.

[0097] 실시예 2는 에센셜 오일과 약제학적으로 허용되는 오일의 혼합물을 오일상으로서 지니는 알칸올을 함유하지 않는 여러 마이크로에멀전 제형을 예시한다.

성분	중량 퍼센트				
C1216	8.5%	6.0%	9.0%	4.0%	
프로필렌 글리콜	8.5%	6.0%	9.0%	4.0%	
클레이 세이지 오일	1.5%	-	-	-	
유칼립투스 오일	-	1.5%	-	-	
라벤더 오일	-	-	1.0%	-	
티트리 오일	-	-	-	-	1.0%
트리아세틴	1.5%	1.5%	1.0%	1.0%	
물	100% 가 되게 하는 양				

[0098]

[0099] 도 3에는 25 내지 70°C 범위의 온도에서 수크로오스 모노라우레이트, 오일상으로서 에센셜 오일과 트리아세틴의 혼합물 및 수성상으로서 탈이온화된 물을 함유하는 수중유 마이크로에멀전의 Z-평균 입자 크기가 도시되어 있다. 유리하게는, 이러한 제형의 소적 크기가 온도의 변화에 덜 민감하였다.

[0100] 실시예 3은 수난용성 비타민을 항산화제로서 지니는 마이크로에멀전을 예시한다.

성분	중량 퍼센트					
수크로오스 라우레이트	9.0%	9.0%	8.0%	9.0%	9.0%	8.0%
프로필렌 글리콜	9.0%	9.0%	8.0%	9.0%	9.0%	8.0%
유칼립투스 오일	0.5%	0.5%	1.0%	-	-	-
티트리 오일	-	-	-	0.5%	0.5%	1.0%
트리아세틴	0.5%	0.5%	1.0%	0.5%	0.5%	1.0%
비타민 E	0.1%	-	0.01%	0.01%	-	0.01%
비타민 E 아세테이트	-	0.1%	-	-	0.1%	-
물	100% 가 되게 하는 양					

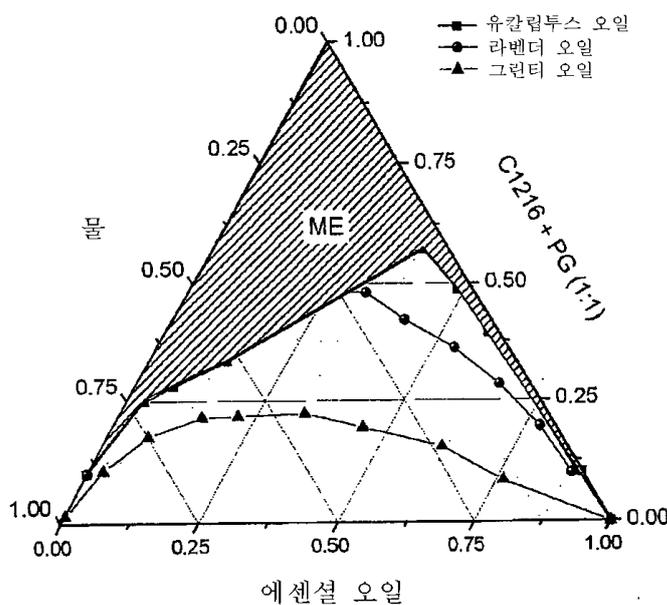
[0101]

[0102] 실시예 1, 2 및 3에 언급된 본 발명의 마이크로에멀전의 물리적 안정성도 5000 x g에서 30분 동안의 원심분리 시험과 다양한 저장 온도에서 (5 내지 70℃) 24시간 동안의 동결-해동 시험에 의해 조사하였다. 시험된 모든 마이크로에멀전은 70℃ 이하에서 온도-무감성이었고 실온에서 6개월 넘게 입자의 상 변화 및/또는 상 분리 없이 안정하였다.

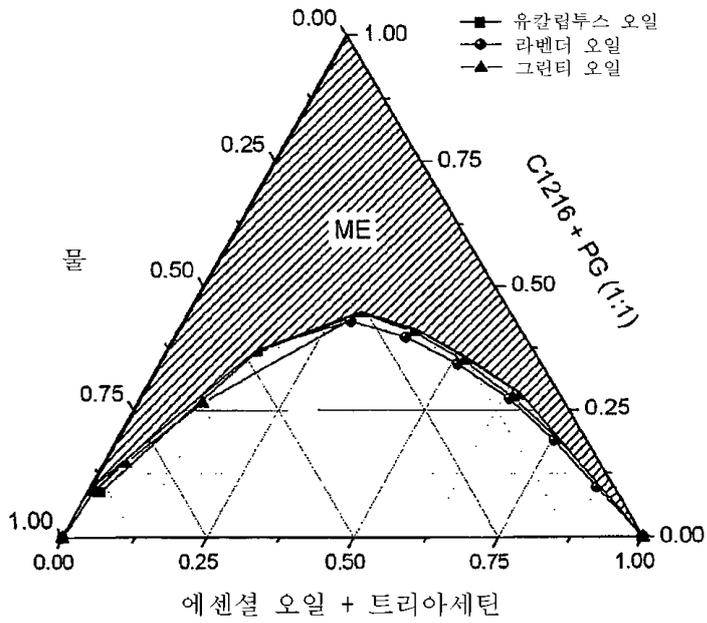
[0103] 본 명세서에 인용된 모든 공개문헌 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개문헌 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함된다고 지시된 바와 같이 본원에 참조로서 포함된다. 이해를 명확히 하기 위해 상기 발명을 예시 및 실시예에 의해 다소 상세히 기재하였으나, 본 발명의 교시에 비추어 특정 변형 및 개질이 첨부된 청구범위의 정신 또는 범위를 벗어나지 않으며 이루어질 수 있음이 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

