(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0049592
(43) 공개일자 2020년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/06 (2006.01) *A61K 8/14* (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/062 (2013.01)
A61K 8/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0133095
(22) 출원일자 2019년10월24일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020180132097 2018년10월31일 대한민국(KR)

(71) 출원인
(주)아모레퍼시픽
서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)
(72) 발명자
김수일
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원
송채연
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원
김미주
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원
(74) 대리인
김영철, 임희택, 김 순 영

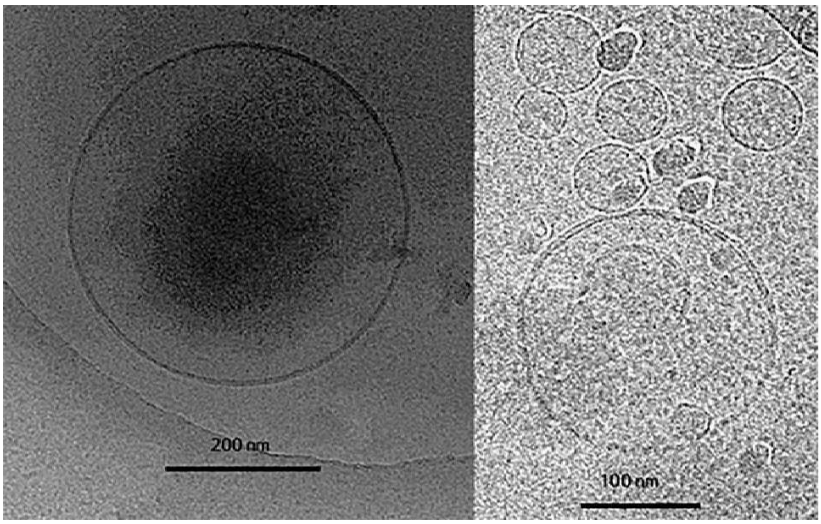
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **나노리포솜을 포함하는 수중유형 화장료 조성물**

(57) 요 약

본 개시에서는 자연 친화적인 성분으로 양친매성 물질인 수첨레시틴과 콜레스테롤, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 조합을 통하여 나노리포솜 제형을 구현하고, 상기 리포솜에 올레아놀릭산과 같은 에탄올 용해성 수난용성 유효성분을 담지하였다. 또한 본 개시에 따라 제조된 나노리포좀은 안정하고 크기가 균일하다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 8/368 (2019.05)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61K 2800/30 (2013.01)
A61K 2800/413 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

수중유형 조성물로서,

상기 수중유형 조성물은 나노리포솜을 포함하고,

상기 나노리포솜은

수첨레시틴, 콜레스테롤, 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드를 포함하는 베지클 (vesicle) 및;

상기 베지클 내에 함유된 유효성분을 포함하는 것인, 수중유형 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유효성분은 에탄올 용해성 수난용성 유효성분인, 수중유형 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 나노리포솜은 크기가 50 내지 300 nm 인, 수중유형 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 나노리포솜은 입도 분포의 PDI값이 0.03 내지 0.2인, 수중유형 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 유효성분은 올레아놀릭산, 센텔라아시아티카 (centella asiatica), 비타민 E, 비타민 C, 아스타잔틴 (Astaxanthin), 세라마이드, 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르 (3,4,5-Trimethoxycinnamate thymol ester), 또는 이들의 입체 이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물로 이루어진 군 중에서 1 이상인, 수중유형 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 수첨레시틴은 함량이 수중유형 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 5 중량%인, 수중유형 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 콜레스테롤은 함량이 수중유형 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 3 중량%인, 수중유형 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 함량이 수중유형 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%인, 수중유형 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 수첨레시틴 대 콜레스테롤 대 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 중량비는 1~5:0.1~3:5~15인, 수중유형 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 유효성분은 함량이 수중유형 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 5 중량%인, 수중유형 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 유효성분 대 베지클의 중량비는 1:18~38인, 수중유형 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 나노리포솜은 베지클에 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상을 더 포함할 수 있는, 수중유형 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상은 함량이 수중유형 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 2 중량%인, 수중유형 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항의 수중유형 조성물의 제조방법으로서,

콜레스테롤, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 및 수첨레시틴을 용해하여 제1상을 제조하는 단계;

에탄올에 수난용성 유효성분을 용해하여 제2상을 제조하는 단계;

상기 제2상에 제1상을 유화하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및

상기 혼합용액을 증류수에 분산시켜 분산액을 제조하는 단계

를 포함하는, 수중유형 조성물의 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 제1상을 제조하는 단계는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 1종 이상을 더 용해하는 단계인, 수중유형 조성물의 제조방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는 나노리포솜을 포함하는 수중유형 조성물과 그의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 화장품 산업에서 주름 개선 성분으로 알려진 올레아놀릭산 (Oleanolic acid)과 같은 유효성분은 물에 거의 녹지 않는 난용성일 뿐만 아니라 제형에 적용하여도 안정도 및 역가 불안정 문제로 인하여 일정 함량이상 포함하는데 한계가 있다. 특히 물의 함량이 많은 가용화 제형에서의 적용은 힘들며 제형 내 안정도를 확보하는데 큰 어려움이 있다.

[0003] 또한, 생물학적 세포막과 유사한 리포솜은 양친매성으로 이루어져, 친수성/친유성 물질과 모두 친화력이 우수하여 생체 친화적인 담체로 약물 전달 분야에 많이 활용되어 왔던 기술이다. 이 기술은 최근 화장품 산업에서도 난용성 효능 물질 안정화 및 피부 흡수 촉진 매개체 등으로 다양한 제형으로 연구되고 있었다. 화장품과 같이 피부에 적용하는 제형으로 만들기 위해서는 효율적인 피부 투과 및 흡수를 위하여 입자 크기 제어 등 리포솜의 특성을 잘 이해해야 하며 리포솜을 형성할 수 있는 조건을 최적화할 필요가 있어왔다.

[0004] 기존 나노에멀젼 제조 및 리포솜 제조에 활용하는 고압 유화기술은 고에너지를 필요로 하는 특수 장비로써 일반적으로 제조 비용이 종래의 유화기법 보다 훨씬 부담이 되고, 그 공정 또한 대량 생산이 어렵고, 제조 시간이 오래 결려 경제적인 문제가 있다. 또한, 유기 용매에 피부 친화 성분인 레시틴을 녹여서 리포솜을 제조한 후, 용매를 휘발시켜 만드는 제조법은 실제 산업에서 범용적으로 응용하기에는 안정성 문제 및 대량생산이 어렵다는 문제가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국 특허 공개 제10-2005-0093704호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 개시에서는 올레아놀릭산과 같은 에탄올 용해성이지만 수난용성인 유효성분을 포함하는 안정한 나노리포좀 제형을 구현하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 기술은 나노리포솜을 포함하는 수중유형 조성물로서, 상기 나노리포솜은 수첨레시틴, 콜레스테롤, 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드를 포함하는 베지클 (vesicle) 및; 상기 베지클 내에 함유된 유효성분을 포함하는 수중유형 조성물을 제공할 수 있다.

[0008] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 에탄올 용해성 수난용성 유효성분일 수 있다.

[0009] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포솜은 크기가 50 내지 300 nm일 수 있다.

[0010] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포솜은 입도 분포의 PDI값이 0.03 내지 0.2일 수 있다.

[0011] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 올레아놀릭산, 센텔라아시아티카 (centella asiatica), 비타민 E, 비타민 C, 아스타잔틴 (Astaxanthin), 세라마이드, 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르 (3,4,5-Trimethoxycinnamate thymol ester), 또는 이들의 입체 이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물로 이루어진 군 중에서 1 이상일 수 있다.

[0012] 일 구현예에 있어서, 상기 수첨레시틴은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.1 내지 5 중량%일 수 있다.

[0013] 일 구현예에 있어서, 상기 콜레스테롤은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 3 중량%일 수 있다.

[0014] 일 구현예에 있어서, 상기 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%일 수 있다.

[0015] 일 구현예에 있어서, 상기 수첨레시틴 대 콜레스테롤 대 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 중량비는 1~5:0.1~3:5~15일 수 있다.

[0016] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 5 중량%일 수 있다.

[0017] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분 대 베지클의 중량비는 1:18~38일 수 있다.

[0018] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포솜은 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 (butylated hydroxytoluene), 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트 (pentaerythrityl tetra-di-T-butyl hydroxyhydrocinnamate), 및 토코페롤 (tocopherol)로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상을 더 포함할 수 있다.

[0019] 일 구현예에 있어서, 상기 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상은 함량이 리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 2 중량%일 수 있다.

[0020] 다른 측면에서, 본 명세서에 개시된 기술은 상기 구현예 중 어느 하나의 수중유형 조성물의 제조방법으로서, 콜레스테롤, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 수첨레시틴을 용해하여 제1상을 제조하는 단계; 에탄올에 수난용성 유효성분을 용해하여 제2상을 제조하는 단계; 상기 제2상에 제1상을 유화하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및 상기 혼합용액을 증류수에 분산시켜 분산액을 제조하는 단계를 포함하는, 수중유형 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0021] 일 구현예에 있어서, 상기 제1상을 제조하는 단계는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디

-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 1종 이상을 더 용해하는 단계일 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 명세서에 개시된 기술에 의하면, 수난용성 성분 중 하나인 올레아놀릭산과 같은 유효성분은 지질 베지클(vesicle)에 포함되어 안정한 나노리포솜 제형으로 형성된다. 또한 본 개시에 따르면 크기가 균일하며 안정한 올레아놀릭산과 같은 유효성분을 포함하는 나노리포솜을 얻을 수 있다.

[0023] 또한, 자연친화적 성분인 양친매성 물질 수첨레시틴을 가용화 제형에 유화제로써 활용하여 무점증제 리포솜 워터타입 제형으로의 확장이 가능하다. 본 개시의 수중유형 조성물은 점증제를 이용하지 않고도 제형이 안정화 되었다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 개시의 실시예 1의 장기 입도 데이터 측정 그래프를 도시한 것이다.

도 2는 본 개시의 실시예 1의 나노리포솜을 cryoTEM으로 관찰한 이미지를 도시한 것이다.

도 3은 본 개시의 실시예 4의 장기 입도 데이터 측정 그래프를 도시한 것이다.

도 4는 본 개시의 실시예 4의 가혹 조건에서의 입도 데이터 측정 그래프를 도시한 것이다.

도 5는 본 개시의 실시예 5의 장기 입도 데이터 측정 그래프를 도시한 것이다.

도 6는 본 개시의 실시예 5의 나노리포솜을 cryoTEM으로 관찰한 이미지를 도시한 것이다

도 7는 본 개시의 실시예 5의 가혹 조건에서의 입도 데이터 측정 그래프를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 일 측면에서, 본 명세서에 개시된 기술은 나노리포솜을 포함하는 수중유형 조성물로서, 상기 나노리포솜은 수첨레시틴, 콜레스테롤, 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드를 포함하는 베지클 (vesicle) 및; 상기 베지클 구조 내에 함유된 유효성분을 포함하는 수중유형 조성물을 제공할 수 있다.

[0026] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 에탄올 용해성 수난용성 유효성분일 수 있다.

[0027] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포솜은 크기가 50 내지 300 nm일 수 있다. 바람직하게는, 상기 나노리포솜은 크기가 100 내지 200 nm일 수 있다. 다른 측면에서 상기 나노리포솜은 크기가 50 nm 이상, 60 nm 이상, 70 nm 이상, 80 이상, 90 nm 이상, 95 nm 이상, 100 nm 이상, 105 nm 이상, 110 nm 이상, 115 nm 이상, 120 nm 이상, 125 nm 이상, 130 nm 이상, 135 nm 이상, 140 nm 이상 또는 145 nm이상이며, 300 nm 이하, 280 nm 이하, 260 nm 이하, 240 nm 이하, 220 nm 이하, 210 nm 이하, 200 nm 이하, 195 nm 이하, 190 nm 이하, 185 nm 이하, 180 nm 이하, 175 nm 이하, 170 nm 이하, 165 nm 이하, 160 nm 이하 또는 155 nm 이하일 수 있다.

[0028] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포솜은 입도 분포의 PDI 값이 0.03 내지 0.2일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 PDI 값은 0.03 이상, 0.04 이상, 0.05 이상, 0.06 이상, 0.07 이상, 0.08 이상, 0.09 이상, 0.1이상, 또는 0.11 이상이며, 0.2 이하, 0.19 이하, 0.18 이하, 0.17 이하, 0.16 이하, 0.15 이하, 0.14 이하, 0.13 이하, 또는 0.12 이하일 수 있다.

[0029] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 일반적으로 화장료에 사용되는 유효성분이면 모두 해당되나, 예를 들어 올레아놀릭산, 센텔라아시아티카 (centella asiatica), 비타민 E, 비타민 C, 아스타잔틴 (Astaxanthin), 세라마이드, 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르 (3,4,5-Trimethoxycinnamate thymol ester), 또는 이들의 입체 이성질체, 염, 수화물 또는 용매화물로 이루어진 군 중에서 1 이상일 수 있고 이에 한하지 않는다. 상기 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르 (3,4,5-Trimethoxycinnamate thymol ester)는 시중에서 멜라솔브™라는 상품명으로 시판되고 있다.

[0030] 본 명세서에서 "입체 이성질체"는 광학 이성질체(optical isomers), 예를 들어, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0031] 본 명세서에서 "본래 순수(essentially pure)"란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체와 관련하여 사용한 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 입체 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.

[0032] 본 명세서에서 "염"은 의약, 화장품 및 식품에서 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 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. 또한, 상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

[0033] 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 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전으로 인지되는 것을 의미한다.

[0034] 본 명세서에서 "수화물(hydrate)"은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

[0035] 본 명세서에서 "용매화물"은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[0036] 일 구현예에 있어서, 상기 수첨레시틴은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.1 내지 5 중량%일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 수첨레시틴은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.1 중량% 이상, 0.12 중량% 이상, 0.14 중량% 이상, 0.16 중량% 이상, 0.18 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.22 중량% 이상, 0.24 중량% 이상, 0.26 중량% 이상, 0.28 중량% 이상, 또는 0.29 중량% 이상이며, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.55 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.48 중량% 이하, 0.46 중량% 이하, 0.44 중량% 이하, 0.42 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.38 중량% 이하, 0.36 중량% 이하, 0.34 중량% 이하, 0.32 중량% 이하, 또는 0.31 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 수첨레시틴은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 약 0.3 중량%일 수 있다.

[0037] 일 구현예에 있어서, 상기 콜레스테롤은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 3 중량%일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 콜레스테롤은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 0.02중량% 이상, 0.03 중량% 이상, 0.04 중량% 이상, 0.05 중량% 이상, 0.06 중량% 이상, 0.07 중량% 이상, 0.08 중량% 이상, 또는 0.09 중량% 이상이며, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1.5 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.3 중량% 이하 또는 0.2 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 콜레스테롤은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 약 0.1 중량%일 수 있다.

[0038] 일 구현예에 있어서, 상기 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여, 0.1 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.3 중량% 이상, 0.4 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 0.6 중량% 이상, 0.7 중량% 이상, 0.8 중량% 이상, 또는 0.9 중량% 이상이며, 10 중량% 이하, 9 중량% 이하, 8 중량% 이하, 7 중량% 이하, 6 중량% 이하, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량% 이하, 2.5 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1.8 중량% 이하, 1.6 중량% 이하, 1.5 중량% 이하, 1.4 중량% 이하, 1.3 중량%이하, 1.2 중량% 이하, 또는 1.1 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 약 1 중량% 일 수 있다.

[0039] 일 구현예에 있어서, 상기 수첨레시틴 대 콜레스테롤 대 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 중량비는 1~5:0.1~3:5~15일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 중량비는 2~4:0.5~1.5:7~12일 수 있다. 바람직하게는, 상기 중량비는 약 3:1:10일 수 있다.

[0040] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 5 중량%일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 유효성분은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 0.02 중량% 이상, 0.03 중량

% 이상, 또는 0.04 중량% 이상이며, 5 중량% 이하, 4 중량% 이하, 3 중량% 이하, 2 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.2 중량% 이하, 0.16 중량% 이하, 0.12 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.09 중량% 이하, 0.08 중량% 이하, 0.07 중량% 이하, 또는 0.06 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 유효성분은 함량이 나노리포솜 총 중량에 대하여 약 0.05 중량%일 수 있다.

[0041] 일 구현예에 있어서, 상기 유효성분 대 베지클의 중량비는 1:18~38일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 중량비는 1:23~33, 1:25~31 또는 1:27~29일 수 있다. 바람직하게는, 상기 중량비는 약 1:28일 수 있다.

[0042] 일 구현예에 있어서, 상기 나노리포좀은 베지클에 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상을 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 나노리포솜은 토코페롤을 더 포함할 수 있다.

[0043] 일 구현예에 있어서, 상기 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상은 함량이 리포솜 총 중량에 대하여 0.01 내지 2 중량%일 수 있다. 다른 측면에서, 상기 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상은 함량이 리포솜 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 0.03 중량% 이상, 0.05 중량% 이상, 0.06 중량% 이상, 0.07 중량% 이상, 0.08 중량% 이상, 또는 0.09 중량% 이상이며, 2 중량% 이하, 1.5 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 또는 0.2 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 상기 함량은 약 0.1 중량% 일 수 있다.

[0044] 일 구현예에 있어서, 상기 수중유형 조성물은 점증제를 포함하지 않을 수 있다. 본 개시의 수중유형 조성물은 잔탄검과 같은 점증제를 사용하지 않고도 제형이 안정화될 수 있다.

[0045] 다른 측면에서, 본 명세서에 개시된 기술은 상기 구현예 중 어느 하나의 수중유형 조성물의 제조방법으로서, 콜레스테롤, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 수첨레시틴을 용해하여 제1상을 제조하는 단계; 에탄올에 수난용성 유효성분을 용해하여 제2상을 제조하는 단계; 상기 제2상에 제1상을 유화하여 혼합용액을 제조하는 단계; 및 상기 혼합용액을 증류수에 분산시켜 분산액을 제조하는 단계를 포함하는, 수중유형 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0046] 일 구현예에 있어서, 상기 제1상을 제조하는 단계는 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 및 토코페롤로 이루어진 군 중에서 1종 이상을 더 용해하는 단계일 수 있다. 바람직하게는, 상기 제1상을 제조하는 단계는 토코페롤을 더 용해하는 단계일 수 있다.

[0048] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명할 것이다.

[0050] **리포솜의 제조**

표 1

[0051]

No.	성분	함량 (중량%)
1	콜레스테롤	0.1
2	카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	1
3	수첨 레시틴	0.3
4	에탄올	3
5	올레아놀릭산	0.05
6	글리세린	10
7	1,2-헥산디올	1
8	에틸헥실글리세린	0.05
9	D.I. water	To 100
	총합	100

[0052] 표 1의 1번 내지 3번 성분을 아지믹서 30 rpm으로 70℃이상에서 분산시켜 용해하여 제1상을 제조하였다. 80℃이상의 온도에서 수첨레시틴이 완전히 용해되었는지 확인하였다. 이어서, 50℃에서 에탄올에 올레아놀릭산을 용해한 후 6번 내지 8번 성분을 추가로 아지믹서 30 rpm으로 50℃이상에서 분산시켜 용해하여 제2상을 제조하였다. 그 다음, 제2상에 제1상을 호모 믹싱으로 유화하였고, 10000 rpm, 70 ℃에서 10분간 진행하여 혼합 용액을 제조하였다. 상기 혼합 용액을 50 ℃에서 증류수에 서서히 투입하면서 호모속도 5000 rpm으로 10분 이상 분산시켜, 올레아놀릭산을 포함하는 리포솜이 분산된 용액을 제조하였다. 일반적으로 연화제 (emollients), 친유성 담체, 피부 침투 강화제, 가용화제로 활용되는, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드는 친수기 및 친유기를 모두 포함하므로 올레아놀릭산과 같은 에탄올 용해성 수난용성 유효성분을 포함하는 제형 안정도에 기여할 수 있다.

[0053] 또한, 수첨레시틴은 일반적으로 수중 부분에서 고온 수화공정을 통하여 계면활성제로 사용하는 경우가 많으나, 본 개시에서는 베지클을 형성하는데 활용하였다.

[0055] **제형 안정도 확인**

[0056] 하기 표 2, 3과 같이 실시예 1 내지 5 및 비교예 1 내지 4를 제조하여 제형의 안정도를 비교하였다. 실시예 2 내지 4 올레아놀릭산의 역가 안정도를 확인하기 위해 실시예 1의 조성에 부틸레이티드 하이드록시톨루엔, 펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트, 또는 토코페롤을 더 첨가한 것이고, 실시예 5는 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르 (3,4,5-trimethoxycinnamate thymol ester)의 역가 안정도를 확인하기 위해 유효성분으로 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르를 첨가한 것이다.

표 2

[0057]

성분	실시예 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
콜레스테롤	0.1	0.1			0.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	1	1	1	3	1
수첨레시틴	0.3	0.1	0.3	0.1	0.1
에탄올	3	3	3	3	
올레아놀릭산	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
글리세린	10	10	10	10	10
1,2-헥산디올	1	1	1	1	1
에틸헥실글리세린	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
D.I.water	To 100				

표 3

[0058]

성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
콜레스테롤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	1	1	1	1	1
수첨레시틴	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
부틸레이티드 하이드록시톨루엔		0.05			
펜타에리스리틸 테트라-디-티-부틸 하이드록시하이드로신나메이트			0.05		
토코페롤				0.1	
에탄올	3	3	3	3	3
올레아놀릭산	0.05	0.05	0.05	0.05	
3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르					0.1
글리세린	10	10	10	10	10
1,2-헥산디올	1	1	1	1	1
에틸헥실글리세린	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
암모늄아클릴로일 다이메틸타우레이트/ 브이피코폴리머					0.3
D.I.water	To 100				

[0059] 실시예 1 내지 5 및 비교예 1 내지 4의 제형안정도를 실온조건, 냉장조건, 45℃조건, 순환조건에서 각각 확인하였다. 순환조건은 -10℃에서 45℃까지 12시간씩 순환시키면서 제형안정도를 확인한 결과이다. 각 5개의 온도범위에서 총 8주 동안, 2주 간격으로 안정도를 확인하였으며, 각각의 샘플을 꺼내 실온에서 4시간 동안 온도 평형을 이루게 한 후 육안으로 제형 안정도를 확인하였다. 결과는 아래 표 4에 나타내었다.

표 4

[0060]

항목	Z-Ave (d.nm)	PDI	실온				냉장				45℃				순환			
			익일	1주	2주	4주	익일	1주	2주	4주	익일	1주	2주	4주	익일	1주	2주	4주
실시예 1	94.82	0.187	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
실시예 2	163.3	0.161	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	분리	양호	양호	양호	분리
실시예 3	192.6	0.249	양호	양호	양호	분리	양호	양호	양호	분리	양호	양호	양호	분리	양호	양호	양호	분리
실시예 4	167.7	0.1	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
실시예 5	189.8	0.064	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
비교예 1	139.2	0.081	양호	양호	분리	분리	양호	양호	분리	분리	양호	분리	분리	분리	양호	분리	분리	분리
비교예 2	121.6	0.105	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호	분리	분리	양호	양호	분리	분리
비교예 3	169.2	0.124	양호	분리	분리	분리	양호	양호	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리
비교예 4	X	X	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리	분리

[0061] 실시예 1, 4 및 5에서 제형 안정도가 좋았으며, 실시예 4는 실시예 2 내지 4 중 가장 장기의 역가 안정도를 확보한 것을 확인할 수 있었다. 이는 항산화 성분인 토코페롤이 첨가되어 올레아놀릭산의 기능성 역가를 확보한 것으로 보인다. 비교예 4의 경우 에탄올이 첨가되지 않은 것으로 제조 직후에 석출되었음을 확인하였고 이에 따라 초기 입도데이터를 측정할 수 없었다. 비교예 2의 결과를 통하여 콜레스테롤 존재 유무에 따른 제형 안정도를 확인할 수 있었다. 콜레스테롤이 존재하여야 45℃및 순환 조건에서 안정도가 더 좋음을 알 수 있었다.

[0062] 실시예 1에 따라 제조된 나노리포솜의 장기 입도 변화를 표 6과 도 1에 나타내었다. 하기 결과로부터 실시예 1은 D+58일 까지 실온조건에서 입도 변화가 크게 변화하지 않아 안정한 제형임을 확인할 수 있었다. 또한 PDI 값이 작아 입도 분포가 고르게 유지됨도 확인할 수 있었다. 또한, 실시예 1의 cryoTEM 이미지를 도 2에 도시하였다. 도 2로부터 나노리포솜의 베지클 (vesicle)구조를 확인할 수 있었다. 리포솜 입자의 크기는 100 내지 200 nm로 확인되었다.

[0063] 나노리포솜의 장기 입도 변화 측정방법은 다음과 같다. 안정도 확인과 마찬가지로 5개의 온도범위에서 총 8주 동안 2주 간격으로 입자 크기를 확인하였으며, 각각의 샘플을 꺼내 실온에서 4시간 동안 온도 평형을 이루게 한 후 Zetasizer를 이용하여 입자 크기를 측정하였다 (Nano-ZS, Malvern Instruments, UK.17).

표 5

[0064]

실시예 1의 장기 입도 변화		
실시예 1(실온)	Z-Ave (d.nm)	PDI
D+1	94.82	0.187
D+7	106.1	0.129
D+15	107.2	0.097
D+22	114	0.112
D+32	117.2	0.091
D+43	121.2	0.145
D+58	121.4	0.135

[0065] 실시예 1에 따라 제조된 나노리포솜의 가혹조건에서의 사이즈 및 PDI값을 하기 표 6에 나타내었다. D+32 지점에서의 가혹조건인 냉장, 냉동, 45℃, 순환 조건에서도 큰 입도차이를 나타내지 않았고, PDI 값도 여전히 작아 입자 크기가 변하지 않고 균일함을 알 수 있었고, 따라서 나노리포솜 제형이 안정하게 제조되었음을 확인하였다. 육안평가 및 표 6을 통하여 올레아놀릭 산의 석출이 없음을 확인하였고, 따라서 올레아놀릭산이 나노리포솜 안에 안정화되었음을 알 수 있다.

표 6

[0066]

실시예 1의 가혹 조건에서의 사이즈 및 PDI		
D+32 실시예 1	Z-Ave (d.nm)	PDI
실온	117.2	0.091
냉장	102.2	0.113
냉동	96.11	0.094
45℃	123.9	0.112
순환	123.9	0.12

[0067] 실시예 4에 따라 제조된 나노리포솜의 장기 입도 변화를 표 7과 도 3에 나타내었다. 실온조건에서 D+64까지 입자크기가 일정하게 유지되는 것을 확인하였다. 실시예 4 실온조건에서의 Z-Ave값을 보았을 때 입자사이즈 160 내지 170nm 수준으로 장기적으로 입도변화가 없음을 확인하였다.

표 7

[0068]

실시예 4의 장기 입도 변화		
실시예 4(실온)	Z-Ave (d.nm)	PDI
D+1	167.7	0.1
D+4	160.1	0.06
D+7	161.3	0.058
D+15	170	0.124
D+22	173.1	0.118
D+36	163.2	0.089
D+64	159.4	0.101

[0069] 실시예 4에 따라 제조된 나노리포솜의 가혹조건에서의 사이즈 및 PDI값을 하기 표 8 및 도 4에 나타내었다. 가혹조건에서도 크기 변화 없이 안정함을 확인하였다.

표 8

[0070]

실시예 4의 가혹 조건에서의 사이즈 및 PDI		
D+22 실시예 4	Z-Ave (d.nm)	PDI
실온	173.1	0.118
37℃	174.5	0.12
45℃	179.5	0.07
60℃	182.3	0.056
냉장	168.9	0.09
냉동	164.7	0.105
순환	175.1	0.06

[0071] 실시예 5에 따라 제조된 나노리포솜의 장기 입도 변화를 표 9 및 도 5에 나타내었다. 실온조건에서 D+64까지 입자크기가 일정하게 유지되는 것을 확인하였다. 실시예 5 실온조건에서의 Z-Ave값을 보았을 때 입자사이즈 180 내지 200nm 수준으로 장기적으로 입도변화가 없음을 확인하였다. 또한, 실시예 5의 cryoTEM 이미지를 도 6에 도시하였다. 도 6으로부터 나노리포솜의 베지클 (vesicle)구조를 확인할 수 있었다. 리포솜 입자의 크기는 150 내지 200 nm로 확인되었다

표 9

[0072]

실시예 5의 장기 입도 변화		
실시예 5(실온)	Z-Ave (d.nm)	PDI
D+1	189.8	0.064
D+4	188.6	0.052
D+7	190.5	0.095
D+15	189.7	0.089
D+22	191.4	0.07
D+36	194.4	0.09
D+64	190.7	0.076

[0073] 실시예 5에 따라 제조된 나노리포솜의 가혹조건에서의 사이즈 및 PDI값을 하기 표 10 및 도 7에 나타내었다. 가혹조건에서도 크기 변화 없이 안정함을 확인하였다.

표 10

[0074]

실시예 5의 가혹 조건에서의 사이즈 및 PDI		
D+22 실시예 5	Z-Ave (d.nm)	PDI
실온	191.4	0.07
37℃	197.6	0.089
45℃	192.8	0.073
60℃	190.5	0.095
냉장	190.6	0.073
냉동	189.6	0.067
순환	189.7	0.089

[0075] 실시예 2 내지 5 각각의 2주, 4주, 8주, 16주, 24주 경과후에도 유효성분(올레아놀릭산, 3,4,5-트리메톡시 신나메이트 티몰 에스테르)이 역가를 유지하는지 고성능 액체 크로마토그래피 (high performance liquid chromatography, HPLC)를 사용하여 확인하였다. 그 결과를 하기 표 11에 나타내었다. 실시예 2 내지 5의 유효성분의 역가가 잘 유지되고 있음을 확인할 수 있었다.

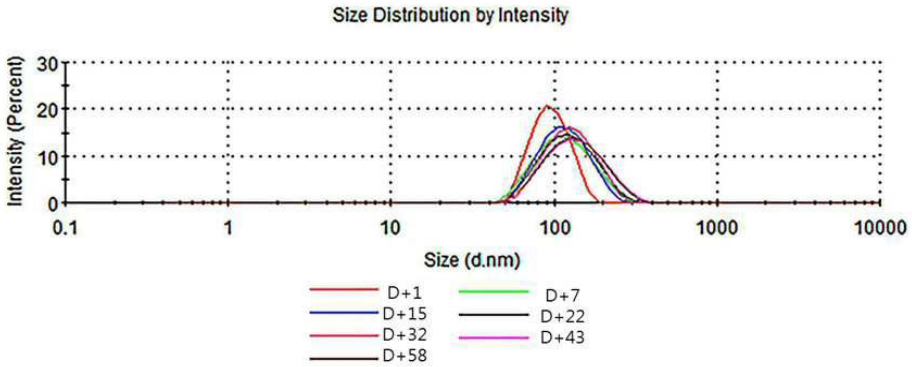
표 11

[0076]

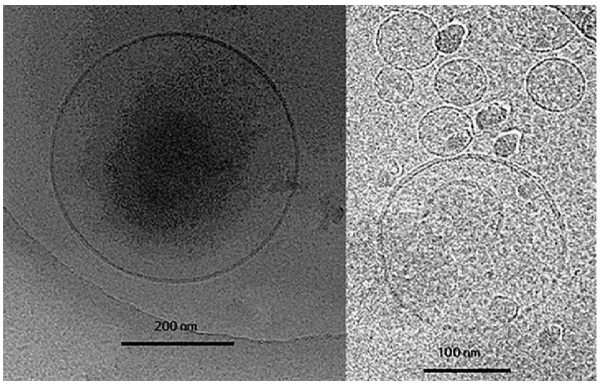
샘플	초기값 (%)	2주/ 초기값 대비	4주/ 초기값 대비	8주/ 초기값 대비	16주/ 초기값 대비	24주/ 초기값 대비
실시예 2	0.0524	0.0525/100.19	0.0546/104.20	0.0567/108.21	0.0527/100.57	0.0639/121.95
실시예 3	0.0517	0.0522/100.97	0.0532/102.90	0.0560/108.32	0.0525/101.55	0.0534/103.29
실시예 4	0.0541	0.0546/100.92	0.0549/101.48	0.0583/107.76	0.0549/101.48	0.0549/101.48
실시예 5	0.1005	0.0993/98.80	0.1001/99.60	0.1000/99.50	0.0999/99.40	0.0999/99.40

도면

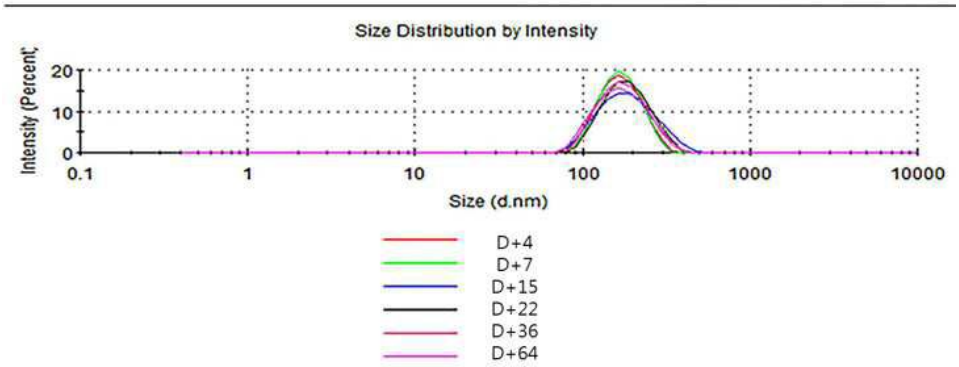
도면1



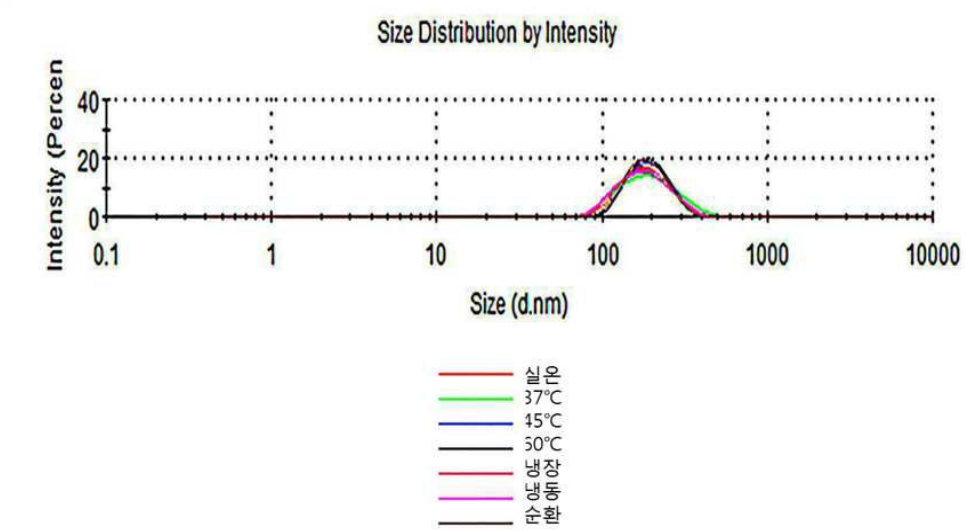
도면2



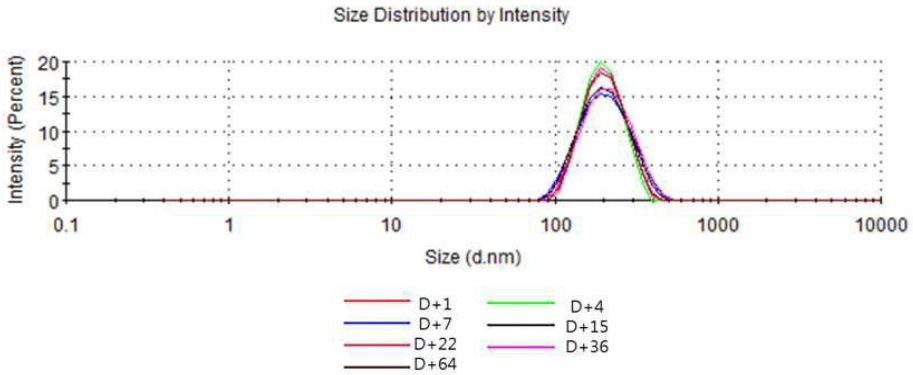
도면3



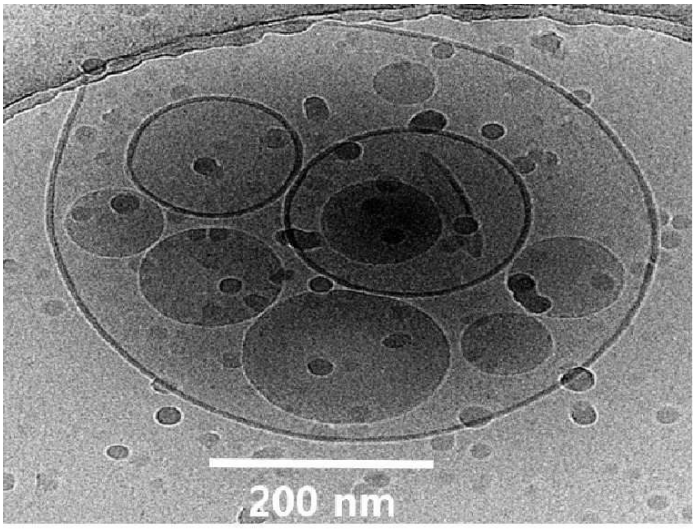
도면4


Size Distribution by Intensity
Intensity (Percen
40
20
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Size (d.nm)
실온
37℃
45℃
50℃
냉장
냉동
순환

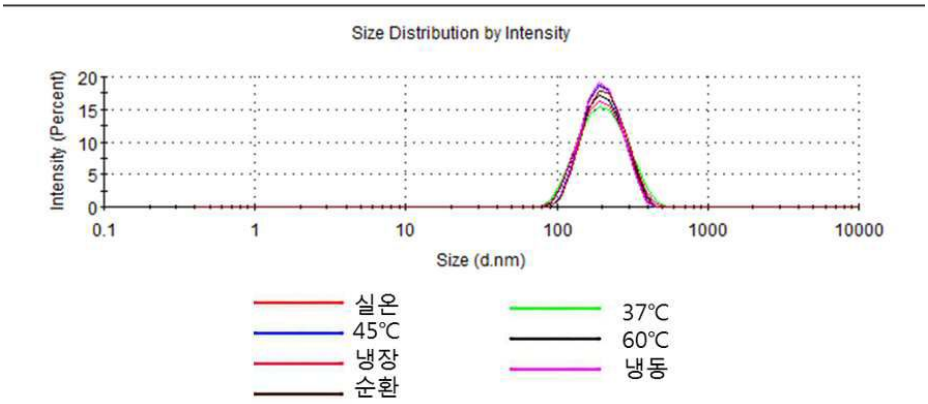
도면5


Size Distribution by Intensity
Intensity (Percent)
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Size (d.nm)
D+1
D+4
D+7
D+15
D+22
D+36
D+64

도면6


200 nm

도면7


Size Distribution by Intensity
Intensity (Percent)
20
15
10
5
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Size (d.nm)
실온
45℃
냉장
순환
37℃
60℃
냉동