

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 7/48

(11) 공개번호 특2000-0016721

(43) 공개일자 2000년03월25일

(21) 출원번호	10-1998-0710328	(87) 국제공개번호	WO 1998/50012
(22) 출원일자	1998년12월16일	(87) 국제공개일자	1998년11월12일
번역문제출일자	1998년12월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1998/02793		
(86) 국제출원출원일자	1998년05월04일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드		
	국내특허 : 아일랜드 브라질 일본 대한민국		
(30) 우선권주장	97201305.6 1997년05월02일 EP0(EP)		
(71) 출원인	기스트-브로카데스 베.파우. 한스 발터 라벤		
	네덜란드 엔엘-2600 엠에이델프트 피. 오. 박스 1위터링스웨그 1		
(72) 발명자	누르담 베르투스		
	네덜란드 엔엘-2692 디에이 에스-그라벤잔데 브레데를란 14		
	에덴스 루포		
	네덜란드 엔엘-3062 제이엘 로테르담 호플란 118		
(74) 대리인	장용식		

**심사청구 : 없음**

**(54) 안정한 비타민 C 농축물**

**요약**

본 발명은 다구획 분배조제기 내에 이용되기에 적절한 안정한 비타민 C 농축물을 개시한다. 이 조성물은 약 5 이상의 pH를 가지며, 바람직하게는 중점제로서 크산탄 및/또는 카르보머를 함유해야 한다.

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 비타민 C의 국소적 적용, 특히 다구획 분배조제 시스템(multicompartment dispensing system)의 이용을 통한 적용에 관한 것이다.

**배경기술**

비타민 C(아스코르브산)는 피부 관리용 화장품에 응용될 때 이로운 성질을 지니는 것으로 판명되었다. 예를 들어, 비타민 C는 피부 내의 콜라겐 합성을 촉진하여 그로써 주름을 감소시키며, 멜라닌의 생성을 억제함으로써 피부-미백 효과를 가지고, 그리고 피부가 자외광에 노출됨으로써 야기되는 피부 손상을 막을 수 있다.

대부분의 화장품은 수성-바탕이므로, 이 비타민의 수성 조제물의 개발에 주요 초점이 맞추어져 왔다. 그러나, 이 점에 관하여 비타민 C가 수성 조제물 내에서 안정하지 못하다는 것이 주요 문제점으로 확인되었다.

비타민 C를 안정화하기 위한 시도는 충분히 공지되어 있다. 비타민 C 조성물을 안정화하기 위한 대부분의 노력은 산소적 분해를 방지하거나 최소화하는 것에 관한 것이다. 이는 항산화제(산화를 방지하기 위한) 및/또는 킬레이터(산화를 촉매하는 금속 이온을 착화하기 위한)(Hajratwala(1985), Rev. Sc. Pharm. of 15 March)와 같은 적절한 안정화제를 첨가함으로써 행해질 수 있다. 더 나아가, 비타민 C 조성물의 pH는, 약 3.5 미만일 때 비타민 C 안정도를 개선하는 역할을 한다(WO 90/12572)는 것이 밝혀졌다. 게다가, 0.85 미만의 수분활성도는 비타민 C를 안정화시킨다는 것이 밝혀졌다(EP 755 674)

산소의 해로운 영향은 비타민 C 조성물의 저장 및 제조에 있어서 거의 산소-프리 조건을 적용함으로써 피할 수 있다. 무산소 조건 하에서는 비타민 C 분해가 훨씬 적게 조사되었지만, 이러한 유형의 분해는 이산화탄소 및 푸르푸랄(furfural)의 형성을 초래할 수 있다는 것이 설명되고 있다(Counsel and Hornig(1981), In: Viramin C, pp 123-137, Applied Science Publishers). 프럭토스 및 프럭토스 유도체는 상기한 조건 하에서 이 푸르푸랄/이산화탄소 생성을 촉진하는 것으로 나타났다(같은 장소에서).

**발명의 상세한 설명**

다실(multichamber) 분배조제 시스템에서의 사용 및 거의 산소-프리 조건 하에서의 포장에 적절한 농축 비타민 C 조성물을 출원인이 개발하는 동안, 광범위한 가스 형성이 비타민 C 조성물의 저장 뿐만 아니라 제조 동안에도 일어난다는 사실이 밝혀졌다.

물론 폐쇄된 용기 내에서의 가스 형성은 바람직하지 못한 상황이다. 가스 형성은 특히 비타민 C 조성물이 산화적 악영향을 최소화하는 밀폐 용기 내에 포장되는 경우에 특히 바람직하지 못하다. 예를 들어, 가스 형성은 그리고 나면 비타민 C 농축물을 함유하는 구획 내에 압력을 야기한다. 비타민 C 농축물이 무공기(airless) 펌프 분배조제 시스템에 연결된 카트리지 내에 포장되는 경우에, 가스 형성은 비타민 C 농축물의 부정확한 투여를 초래할 수 있다. 더 중요한 것은, 만약 비교적 대량의 가스가 형성된다면, 플런저가 카트리지로부터 밀려날 것이며, 비타민 C 농축물은 분배조제기의 바깥 구획 내에서 또는 주위에서 방출될 것이다.

아주 진한 비타민 C 조제물에서, 수상(aqueous phase)은 용해된 비타민 C로 포화될 것이고, 덧붙여 상당 부분의 비타민 C 결정체를 포함할 것이다. 다구획 분배조제기로부터 일정한 투여량을 보장하기 위하여, 이들 결정체들을 수상 내에 균질하게 현탁시키는 것이 중요하다. 그러므로, 안정한 비타민 C 농축물은 어떠한 가스도 생성해서는 안되며, 동시에 존재하는 어떠한 비타민 C 결정도 침전되어서는 안된다.

본 발명은 이를 달성하기 위한 몇가지 해결책을 제공한다. 더욱이 본 발명은 안정한 비타민 C 농축물의 무산소 조건을 유리하게 이용하여 산화되기 쉬운 다른 활성 성분들을 산소의 해로운 영향으로부터 보호한다.

본 발명은, 무산소 조건 하에서 저장하기에 적당한, 적어도 약 5 바람직하게는 적어도 6의 pH를 가지는, 그리고 비타민 C, 선택적으로는 다른 산소-민감성 화합물 및 증점제를 포함하는 수성 비타민 C 농축물을 개시한다. 바람직하게는, 증점제는, 아크릴 및 메타크릴 중합체(카르보머, Carbomers)와 크산탄(xanthans)으로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 농축물 내의 비타민 C 농도는 5 내지 70%, 바람직하게는 10 내지 60%, 더 바람직하게는 20 내지 60% 범위일 수 있다.

본 발명은 더 나아가 1차 및 2차 수성 조성물을 따로따로 함유하는 다구획 분배조제 시스템을 개시하는데, 여기에서 1차 조성물은 적어도 약 5의 pH를 가지며 비타민 C 및 증점제를 포함하는 조성물이며, 1차 및 2차 조성물은 분배조제 시에 혼합되어서 최종 조성물을 생성하고, 그리고 상기 최종 조성물은 비타민 C를 희석된 형태로 이용하는데 효과적이다.

본 발명은 비타민 C 조성물, 특히 높은 비타민 C 농도를 함유하는 조성물로서, 무산소 조건 하에서 오랜 시간 동안 최소한의 또는 낮은 양의 가스 형성으로 저장될 수 있는 조성물을 개시한다.

본 발명에 의하면, 실온에서 저장되는 동안 뿐만 아니라 비교적 상승된 온도에서 비타민 C 농축물이 제조되는 동안에도 가스 형성이 일어난다는 것이 나타나 있다. 이러한 가스 형성 현상은 특히 비교적 높은 비타민 C 농도 및 비교적 낮은 pH를 갖는, 특정 증점제와 결합한 조성물에서 관찰되었다.

비타민 C 농축물의 조제 및/또는 저장 동안 가스 형성을 최소화하기 위하여, 본 발명은 비타민 C 농축물의 pH가 너무 낮아서는 안된다는 것, 즉 약 5보다 낮아서는 안되며, 바람직하게는 비타민 C 농축물의 pH가 6과 8 사이여야 한다는 것을 개시한다.

본 발명은 더 나아가 본 발명의 비타민 C 농축물의 제조 동안 가스 형성을 최소화하기 위하여 상기 농축물은 상승된 온도에 노출되어서는 안된다는 것을 개시한다. 바꾸어 말하면, 비타민 C 농축물의 제조 과정은 보통의 온도에서, 바람직하게는 50°C를 넘지 않는 온도, 더 바람직하게는 40°C를 넘지 않는 온도에서 수행되어야 한다는 것이다. 특히, 비타민 C 또는 선택적으로 합체된 다른 활성 성분 중 어떤 것의 분해 또는 산화를 최소화하기 위하여 상승된 온도는 피해야 한다.

본 발명은 조성물의 총무게의 약 70%만큼 높은 비타민 C 농도를 갖는 비타민 C 농축물을 개시한다. 바람직하게는, 농축물 내의 비타민 C 농도는 5 내지 70%이고, 더 바람직하게는 10 내지 60%, 가장 바람직하게는 약 20 내지 60%이다. 본 발명의 비타민 C 농축물은 다실 분배조제 시스템에서의 사용에 특히 적합하다.

pH, 사용되는 킬레이터 및/또는 증점제의 유형, 그리고/또는 비타민 C 농도 등과 같은 비타민 C 농축물의 특정 특성에 따라서, (일부의) 비타민 C가 조성물 내에서 침전되는 상태가 발생할 수 있다. 그 결과, 비타민 C 농축물은 현탁액의 형태이다. 비타민 C의 부분적인 결정 특성은, 결정이 일반적으로 향상된 안정성을 보이므로 불리한 점이라기 보다는 유리한 점이다.

그러므로, 본 발명에 따르면, 비타민 C 농축물은, 초기에, 비타민 C 농축물의 제조 과정 동안, 또한 그 농축물을 저장하는 동안 가스 형성을 최소화할 수 있고 또한 비타민 C 결정과 같은 입자 물질의 침강을 방지할 수 있는 증점제를 추가로 포함한다. 바꾸어 말하면, 비타민 C 현탁액을 안정화시키기 위하여, 3차원 망상조직을 제공하는 현탁제인 증점제를 특히 큰 결정이 존재하는 경우에 유리하게 이용한다.

본 발명의 비타민 C 농축물 내에서 사용되는 증점제는 바람직하게는 Carbopol Ultrez 10, Carbopol ETD 2020, Carbopol ETD 2050과 같은 아크릴 및 메타크릴 중합체(카르보머)와 크산탄으로 이루어진 군에서 선택된다. 상기 증점제는 크산탄인 것이 더 바람직하고, 가장 바람직하게는 Ketrol BT와 같은 염수-내성 크산탄이다.

망상조직-형성 현탁제의 존재로 인하여, 비타민 C 결정은 조성물 내에서 안정하게 현탁된 채로 남는다.

증점제가 본 발명의 조성물 내에 가해질 때의 농도는 사용되는 증점제의 유형에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 농도는 약 0.1 내지 약 5%로 변할 수 있다.

카르보머 증점제는 염에 대하여 다소 민감한데, 바람직하게는 비교적 높은 농도, 예를 들어 약 2 내지 약 5%로 사용된다. 염수-내성 크산탄은 대략 0.2-0.3%의 농도에서 적절한 점도를 제공한다.

본 발명의 비타민 C 농축물은, 조성물의 제조 과정 동안 산소의 해로운 효과에 대하여 비타민 C를 보호하

는 한 가지 이상의 항산화제 및/또는 킬레이트제를 부가적으로 함유할 수 있다.

그 제조 후에는, 본 발명의 비타민 C 농축물은 밀폐 용기 내에 저장되어서 산소성 분해의 발생을 방지할 수 있다. 무산소 조건은 불활성 가스(질소와 같은) 블랭킷 하에서 용기를 채움으로써, 또는 진공 하에서 저장함으로써, 또는 비타민 C 함유 용기를 다른 액체 내의 전체적으로 침지시킴으로써 보장될 수 있다. 후자의 상황에서 비타민 C 함유 용기의 벽을 통한 산소의 침투는 극히 작다.

본 발명의 비타민 C 농축물은 다구획 분배조제 시스템 내에서 사용될 때 특히 적절하다. 상기 다구획 분배조제 시스템은 한 구획에는 본 발명에 따른 비타민 C 농축물인 1차 조성물을 포함하고, 분리된 구획에는 적절한 2차 조성물을 포함한다. 전달(delivery) 시에, 상기 1차 및 2차 조성물을 원래 장소에서 또는 분배조제 시스템 내에서 혼합된다. 양 조성물의 혼합함으로써, 비타민 C를 희석된 형태로 함유하는, 덧붙여 국소적 사용 등과 같은 직접 적용에 적절한 최종 조성물이 생성된다.

2차 조성물의 성질은 원하는 최종 조성물의 특성에 따라, 즉, 원하는 적용에 따라 달라질 것이다. 따라서 2차 조성물은 1차 조성물, 즉, 비타민 C 농축물과 결합할 때, 비타민 C의 직접 투여에 적절한 최종 조성물의 생성을 가능하게 해야한다.

본 발명은 또한 비타민 C 농축물 내의 2차 활성 성분의 존재에 주목하고 있다.

상기 2차 활성 성분의 특성에 따라서, 상기 성분은 수상에 용해시킴으로써, 또는 비타민 C 농축물 내의 불용 물질의 현탁액을 조제함으로써, 또는 소수성 화합물의 경우에 에멀션을 제조함으로써 비타민 C 농축물에서 조제될 수 있다.

1차 조성물, 즉, 비타민 C 농축물 내에서 조제되는 2차 활성 성분의 예들은 산화되기 쉬운 활성 성분들이다. 고농도의 비타민 C 존재로 인하여, 1차 조성물은 본질적으로 산소가 없다. 산소에 민감한 물질의 전형적인 예로는  $\alpha$ -토코페롤 C(비타민 E), 레티놀(비타민 A), 고도불포화지방산(리놀레산,  $\gamma$ -리놀레산 또는 아라키돈산) 또는 왕달맞이꽃유, 보라지(borage)종자유, 홍화유, 해바라기종자유 또는 어떤 미생물적으로 생산된 기름과 같은 상기 지방산을 높은 수준으로 합체시킨 트리글리세리드와 같은 유용성(oil-soluble) 화합물이 포함된다.

이들 물질들을 비타민 C의 고농축 용액에 균질하게 합체시키기 위하여는, 안정한 수중유 에멀션은 크산탄 또는 카르보머-형 증점제와 결합하여 적절한 유화제를 사용하여 제조되어야한다. 어떤 폴리글리세릴 지방산 에스테르와 같은 유화제는 이러한 목적에 아주 유용하다. 적당한 온도, 예를 들어 25 내지 50°C에서 에멀션을 제조하는 것에 주의해야한다. 본 발명에 따른 비타민 C 농축물에서 증점제의 존재는 더 나아가 상 분리가 생기는 것을 방지한다는 점에서 에멀션을 유리하게 안정화시킨다.

상기 언급한 유용성(oil-soluble) 화합물과는 별도로, 안정한 비타민 C 용액은 또한 글루타치온 또는 치오타우린과 같은 산화-민감성 수용성 화합물을 보호하는데에도 사용될 수 있다.

비타민 C의 전달에 사용되는 분배조제 시스템은 중요하지 않다. 어떠한 시스템도 비타민 C 농축물과 2차 조성물 분리되어 담길 수 있다면 사용될 수 있다.

다구획 분배조제 시스템의 이용은, 더 나아가 고습도의 환경하에서도 매우 낮은 산소 침투율을 가짐으로써 산소의 침투와 빛의 영향을 최소화하는 불투명 물질로 만들어진 구획 내에 비타민 C 농축물을 포장할 선택권을 제공한다. 바람직한 포장 물질에는 PVdC, EVOH 및 알루미늄-코팅된 중합체(Food Manufacture, June 1991, pp49-53 참조)가 포함된다.

그러나, 비타민 C의 산화를 최소화하는 그러한 차단성 플라스틱과 또한 추가의 어떤 산소 민감성 화합물의 사용은 본질적인 것은 아니다. 본 발명에 따른 비타민 C 농축물은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 염화폴리비닐 등과 같은 비-차단성 플라스틱으로 만들어진 구획 내에 혼합될 때, 놀랍게도 안정하다. 2차 조성물 내의 비타민 C 함유 구획의 전체적인 침지는 아주 우수한 보호를 제공하므로 비타민 C 농축물의 변색이 방지될 수 있다.

만약 더 큰 부피의 분배조제기(dispenser)에 적용된다면, 생물학적으로 유효한 화합물을 분배조제하기 위한 에어-프리 로션 펌프의 사용이 유리하다.

바람직한 다구획 분배조제 시스템은 다른 크기의 두 개의 구획을 함유하는 분배조제기이다. 그러한 분배조제기는 두 개의 다른 조성물을 동등하지 않은 양으로 분배조제하는 것을 가능하게 한다. 바람직하게는, 본 발명의 비타민 C 농축물은 더 작은 것에 넣고 적절한 2차 조성물은 상기 분배조제기의 보다 큰 구획에 넣는다.

바람직한 단일-사용 다구획 분배조제 시스템은, 두 개의 실 중 하나에 압력을 가함으로써 두 개의 실을 분리하는 가열밀봉이 파괴될 수 있는, 유연성 있는 포장용기이다. 사용 직전에, 밀봉은 깨어지고, 두 개의 실에 존재하는 조성물은 혼합된다. 적용시에는, 패키지는 예를 들어 찢어서 개봉해야하고, 압착에 의해 비워져야 한다.

원하는 적용에 따라서, 최종 조성물 내의 원하는 비타민 C 농도는 약 0.1% 내지 약 15% 범위일 수 있다. 다실 분배조제기 내에서 사용되기 위한 비타민 C 농축물 내의 비타민 C 농도는, 최종 조성물 내에서 요구되는 비타민 C 농도, 그리고 비타민 C 농축물과 적절한 2차 조성물이 분배조제되는 비율 양자에 의존한다. 예를 들어, 최종 조성물 내의 원하는 비타민 C 농도가 5%이고, 분배조제 비율이 화장품 조성물 10에 대해 비타민 C 농축물 1의 비율일 때, 본 발명에 따른 1차 조성물 내의 비타민 C 농도 50%이다.

비타민 C 농축물과 2차 조성물 사이의 비율은 1:1에서부터 1:50(v/v)까지, 더 바람직하게는 1:2에서 1:20까지 다양할 수 있으며, 가장 바람직한 비율은 1:4 내지 1:10이다.

결정은, 비타민 C 농축물과 적절한 2차 조성물과의 혼합 후에 생성되는 최종 조성물 내에서, 특히 비타민 C 농축물이 2차 조성물 내에서 1회 이상 희석될 때 빠르게 용해되므로, (일부의) 비타민 C의 결정형태는 다실 분배조제 시스템 내에 유리하게 적용될 수 있다.

본 발명에 따른 비타민 C 농축물을 포함하는 다실 분배조제 시스템은 특히 약제학적 및/또는 미용 영역, 예를 들어 피부 미백, 자외선 차단 및/또는 피부 개선, 예를 들어 주름방지 등에서 비타민 C의 국소적 적용에 적절하다.

### 실시에

#### 실시에 1

상이한 비타민 C 조성물들의 가스 생성

상이한 증점제들(0.6% 히드록시에틸셀룰로스(Natrosol, Hercules), 2.2% Carbopol Ultrez 10(BF Goodrich) 또는 0.4% Magnafloc LT26(Allied Colloids)), 그리고 킬레이터(0.2% Dequest 2010(Boucuillon, Belgium) 또는 2mM EDTA)를 함유하는 비타민 C 조성물(50% w/w)를 제조하였다. 모든 조성물은 5mM의 중아황산염 최종 농도를 함유하였다. 조성물은 모든 구성성분을 65°C의 온도에서 수상 내에서 약 1시간 동안 교반하여 증점제를 용해시킴으로써 제조하였다.

샘플 3, 5, 6, 10, 및 13의 제조 동안은 침전이 형성되었다.

작은 용기를 진공하에서 샘플 물질로 채우고 플러그로 폐쇄하였다. 샘플을 실온(RT) 또는 40°C의 온도에서 저장하였다. 샘플을 가스 생성에 관하여 육안으로 관찰하였다. 결과는 표 1에 나타나 있다.

가스 생성 결과는 pH 및 증점제가 가스 생성에 현저한 효과를 갖는다는 것을 분명하게 나타낸다. Natrosol이 증점제로서 적용될 때 샘플 제조 동안 과잉의 바람직하지 않은 가스 생성이 관찰되었다. Carbopol Ultrez 10이 사용될 때 샘플 제조 동안 거의 아무런 가스 생성도 관찰되지 않았다. Carbopol을 함유하는 샘플은 또한 최상의 결과, 즉, 저장 동안 가장 낮은 가스 생성을 나타내었다. 또한 가스 생성은 pH가 증가함에 따라 감소한다는 사실이 모든 실험으로부터 명백하게 되었다.

이들 실험을 기초로 하여, Carbopol이 가스 생성과 비타민 C 분해를 최소화하는 적절한 증점제라는 결론을 얻을 수 있다. 최적의 결과를 위하여, 이러한 Carbopol 함유 조성물은 최소한 6.0의 pH 값을 가져야 한다. 더욱이, 만약 이 조성물이 상당한 가열 없이 제조될 수 있다면 유리할 것이다.

[표 1]

가스 생성						
샘플	pH	증점제	킬레이터	가스 생성		
				RT에서 저장시	40°C에서 저장시	
1	5.0	Natrosol	EDTA	++	+++	
2	5.0	Natrosol	Dequest	++/-	+++	
3	5.5	Natrosol	Dequest	+0	+++	
4	5.5	Natrosol	EDTA	++/-	++	
5	6.0	Natrosol	EDTA	+0	+	
6	7.0	Natrosol	EDTA	+0	+/-	
7	5.0	Carbopol	EDTA	+0	+++	

8	5.5	Carbopol	EDTA	0	++
9	6.0	Carbopol	EDTA	0	+
10	7.0	Magnafloc	EDTA	0	0
11	5.0	Magnafloc	EDTA	+/-	++++
12	5.5	Magnafloc	EDTA	+/-	+++
13	6.0	Magnafloc	EDTA	0	+++
0-> ++++ 가스 생성 없는 것에서 부터 높은 가스생성을 나타냄					

## 실시예 2

가스 생성의 출처 및 성질

다음의 세가지 용액을 만들었다:

1. 40% 비타민 C, pH 3.6.
2. 0.4% 히드록시에틸셀룰로스를 포함하는 40% 비타민 C, pH 3.6.
3. 0.4% 히드록시에틸셀룰로스, pH 3.6.

이 용액들을, 저장 동안 가스 생성이 일어나는 경우 움직일 수 있게 된 플런저로 폐쇄한 용기 내에서 40 °C에서 저장하였다. 샘플을 육안으로 관찰하였고, 가스 생성이 일어나는 경우에, 가스를 가스 크로마토 그래피로 분석하였다.

결과는, 용액 1 및 2가 가스 생성을 증명하였고, 3은 그렇지 않았다. 가스 크로마토그래피 분석은 생성된 가스가 이산화탄소(CO<sub>2</sub>)였다는 것을 증명하였다. 따라서 적용된 저장 조건 하에서 적어도 일부의 비타민 C가 탈카르보닐화를 겪었다는 결론에 이를 수 있다.

## 실시예 3

선택된 증점제를 갖는 비타민 C 현탁액의 안정도

실시예 1에서 기록된 데이터로부터, 다음을 추론할 수 있다:

- Natrosol 그리고 더 적은 정도로는 Magnafloc이 가스 생성을 촉진하고 따라서 비타민 C를 파괴한다;
- 중성이나 염기성 pH 값에서 가스 생성은 최소화될 것이다;
- 샘플을 65°C까지 가열하여 증점제의 용해를 용이하게 하면 가스 생성이 일어나고 비타민 C가 파괴된다;
- 진한 비타민 C 용액은 용액의 pH 값이 7까지 증가될 때 아스코르브산(나트륨)의 현탁액을 형성하기 쉽다.

이는 비타민 C의 최대 안정도는 중성 pH 값에서, 높은 비타민 C 농도에서(그래서 일부 비타민 C가 침전됨), 그리고 최소한의 가열만을 수반하는 생성 과정과 결합할 때 얻을 수 있다는 것을 의미한다.

다른 증점제를 진한 비타민 C 조성물 내에서의 그 유용성에 대해 시험하였고, 두가지의 생성물 카테고리, 즉, 크산탄과 카르보머가 최종 시험을 위하여 선택되었다. 더 상세한 비교를 위하여, 한가지의 크산탄(염수-내성, Keltrol BT, Kelco) 및 두가지의 카르보머(Carbopol Ultrez 10 및 ETD 2050(양자 모두 BF Goodrich로부터 입수))를 다음 비타민 C 조성물로 시험하였다.

제트-분쇄에 의해 약 5미크론의 입자크기로 미분(微粉)화한 아스코르브산 나트륨(Roche) 56%(w/w), 순수 글리세롤 20%(w/w), 중아황산 나트륨 0.1%(w/w), EDTA 0.1%(w/w), 탈염수.

Keltrol BT를 첨가하기 위하여, 건조한 생성물은 실온에서 균질화함으로써 아스코르브산염 현탁액에 용해 시켜서 최종 농도 0.25%(w/w)로 하였다.

Carbopol Ultrez 10 또는 ED 2050을 첨가하기 위하여, 2%(w/w) 모액을 50% 글리세롤 수용액 내에서 제조하였다. 이들 모액을 희석시키고, 실온에서 균질화하여 Carbopol 최종 농도 0.8%(w/w)(그리고 20% 글리세롤)가 되게 하였다. 증점제를 첨가한 후, 8N 수산화나트륨을 첨가하여 현탁액의 pH 값을 pH 7.0에 맞추었다.

이 세 현탁액의 Brookfield 점도(25°C, 50rpm, 스피들 SC4-29)는 Carbopol 물질에 대하여 대략 10.000cP였고, Keltrol 물질에 대하여는 대략 6.000cP였다.

가스 형성 및 입자 침적

안정화된 비타민 C 농축물을 유리 용기에 붓고 밀폐하여 폐쇄하고 40°C에서 어두운 곳에 저장하였다.

저장 1달 후, 세 제조물 중 어디에서도 가스 형성이 관찰되지 않았다. 극소의 침강이 Carbopol Ultrez 10 및 ETD 2050으로 안정화된 농축물에서 관찰될 수 있었다. Keltrol BT를 함유하는 농축물은 어떠한 침강도 보이지 않았다.

## 비타민 C 안정도

두 비타민 C 현탁액의 안정성을 측정하기 위하여, 양쪽의 생성물을 고밀도 폴리에틸렌(HDPE, 벽두께 1mm)으로 만들어진 작은(4.5ml 함량) 실린더("카트리지") 내로 주입하고, 폴리에틸렌 플런저로 폐쇄하였다. 폐쇄 후에는, 잔여 공기 방울이 작은 실린더 내에 전혀 존재하지 않았다. 실린더에 채워진 이들 비타민 C의 일부는 -20°C에서 냉동상태로 보관하고, 그 나머지는 40°C에서 어두운 곳에 저장하였다.

저장 6 주 후에, 샘플 모두에 대해 L-아스코르브산 잔여 수준을 분석하였다. 분석은 Boehringer의 L-아스코르브산 테스트를 사용하여 수행하였다.

얻어진 데이터(표 2)에 따르면, 40°C에서 6주 후의 비타민 C 수준은 냉동 상태로 보관된 샘플에서 측정된 비타민 C 수준과 거의 동일하였다. 놀랍게도, 이 현저한 안정도는 크산탄과 같은 탄수화물계 증점제로써 얻어질 수 있으며, 실시예 1에서 사용된 탄수화물계 Natrosol 증점제에 대하여 관찰된 것과 같은 가스 문제는 발생하지 않았다.

[표 2]

안정화제	6주간 저장한 후의 L-아스코르브산 수준(g/kg 생성물)	
	-20°C에서 저장시	40°C에서 저장시
	Carbopol Ultrez 10	샘플 1 : 510 샘플 2 : 510
Ketrol BT	샘플 1 : 510 샘플 2 : 510	샘플 1 : 500 샘플 2 : 500
Carbopol ETD 2050	샘플 1 : 510 샘플 2 : 510	샘플 1 : 500 샘플 2 : 500

## 실시예 4

### 폴리우레탄 용기 내에서의 비타민 C 안정도

Carbopol Ultrez 10으로 안정화된 비타민 C 농축물을 실시예 3에서 설명된 방법에 따라서 제조하였다. 그 농축물을 어떤 잔여 공기 방울 존재 없이 실시예 3에서도 설명된 바와 같은 반-투명 카트리지 내로 채우고, 폴리우레탄 플런저로 폐쇄하여서 농축물 표면과 플런저 사이의 모든 공기를 밀어 내도록 하였다.

이들 것 제조하여 포장한 농축물 중에서, 2개의 카트리지를 -20°C에서 어두운 곳에서 저장하였고, 또 2개의 카트리지는 20°C에서 어두운 곳에서 저장하였고, 그리고 또 2개의 카트리지는 40°C에서 저장하였고, 또 2개의 카트리지는 45°C에서 어두운 곳에 저장하였다.

마지막의 2개의 카트리지를 표준의 상업적으로 입수가 가능한 피부 크림으로 채워진 작은 비이커 내에 주입하였다. 두 카트리지를 모두 크림 내로 완전하게 잠기게 하였다. 카트리지를 주입한 후, 비이커를 약 1mm 직경의 구멍을 함유하는 밀폐 뚜껑으로 폐쇄하였다. 이 장치는 대기와 직접 접촉을 보장하지만 크림으로부터 물이 증발되는 것은 제한한다. 크림과 카트리지가 든 비이커를 40°C에서 어두운 곳에서 다시 보관하였다.

다양한 온도에서 저장한 16주 후에, 모든 카트리지의 내용물을 색깔 발달과 L-아스코르브산의 함량에 대하여 판단하였다. Boehringer 시험으로 측정된 L-아스코르브산 수준을 통하여, 모든 샘플 내의 L-아스코르브산 잔여 함량은, 16주 동안 냉동 보관한 카트리지 내에서 측정된 L-아스코르브산 수준의 95% 이상이라는 것을 알 수 있다.

비타민 C 함량의 이러한 최소한의 차이에도 불구하고, 포장된 농축물의 색깔 발달의 차이는 명백하다(표 3).

[표 3]

샘플 nr.	저장 온도	L-아스코르브산 수준	색깔
1	20°C	100%	매우 옅은 노랑
2			
1	20°C	100%	분홍
2			
1	40°C	100%	갈색을 띠
2			
1	40°C (침몰)	100%	옅은 노랑
2			
1	45°C	94%	갈색
2			

이 실시예는 공기에 오래 노출되면 HDPE 카트리지 내에 포장된 비타민 C 농축물의 균질한 변색이 일어난다는 것을 증명한다. 저장 온도가 높으면 높을수록, 변색을 더 강하다. 유리 밀봉된 농축물은 그러한 변색이 진행되지 않았으므로, 이 변색은 명백하게 카트리지의 플라스틱 벽을 통하여 산소가 서서히 확산되는 것의 결과이다.

화장품 크림 내에 단순히 침몰시키는 것만으로 이 확산 현상을 최소화하기에 적당한 사실이 명백하다.

#### 실시예 5

비타민 C는 비타민 A와 비타민 E를 안정화시킨다

다음 실험은 본 발명에 따른 비타민 C 농축물이 비타민 E와 비타민 A와 같은 산소-민감성 화합물에 대한 우수한 담체라는 사실을 예시한다.

비타민 C 농축물을 다음 성분들을 혼합함으로써 제조하였다: 탈염수 200그램, 글리세롤 188그램, 아스코르브산 나트륨(Roche) 152그램, Dequest 2010(Monsanto) 1.3ml, Keltrol BT(Kelco) 3.6그램, 그리고 중아황산나트륨 0.6그램. 다양한 성분들을 완전하게 용해시킨 후, 물을 더 첨가하여 최종 중량 600g을 얻었다.

8N 수산화나트륨을 첨가함으로써, 용액의 pH 값을 7.0에 맞춘다. 비교적 낮은 atm코르브산나트륨의 농도로 인하여, 투명한 용액이 얻어졌다.

비교 물질로서, 똑같은 조제물을 제조하되, 아스코르브산나트륨을 첨가하지 않고, 대신에 탈염수를 가하였다.

비타민 E와 비타민 A 양자는 모두 유용성(oil-soluble) 화합물이므로, 이들 비타민들을 수성인 비타민 C 농축물과 비타민 C가 없는 비교 액체에 균질하게 혼합시키기 위하여 유화제가 첨가되어야 한다.

이 목적으로, 비타민 E(DL- $\alpha$ -토코페롤, BASF) 100그램과 비타민 A(대략 10%의 활성성분을 함유하는 레티놀 10 CM, BASF) 100그램을, 45°C 온도에서 그리고 질소 가스 블랭킷 하에서 노란 빛을 사용하여, 각각 3그램의 Tween 80(ICI)과 소르비탄 모노스테아레이트(ICI) 2그램으로 각각 균질화시켰다. 그리고 나서 각 유화제-오일 혼합물 20그램을 수성 비타민 C 농축물 180그램에, 그리고 비교액체 180그램에 가하고 45°C로 가열하고, 완전하게 균질화하였다. 생성된 수중유 에멀션을 시약 튜브(폐쇄되었으나 위에 상당한 공간이 있음)나 또는 실시예 3에서 설명된 HDPE 카트리지(폐쇄되었고 위에 공간도 없음) 내에 채웠다.

시약 튜브와 카트리지를 22°C 또는 40°C에서 어두운 곳에서 인큐베이트하였다. 인큐베이트 0, 7, 그리고 18일 후, 비타민 E 및 비타민 A 수준을 다양한 샘플 내에서 측정하였다. 분석은 필수적으로 E. Doughty 외(Food Beverage, Vol 15, No 5, p 4 및 5)에 의해 설명된 HPLC에 의해 행해진다. 상기 에멀션을 그 용기로부터 제거하고 샘플을 취하기 전에 균질화하였다.

샘플 대략 400mg을 100ml 부피 플라스틱 내로 주입하고, 그 후 물 10ml를 가하였다. 이어서 에탄올 60ml를 가하고 그 혼합물을 10분 동안 주의하여 균질화하였다. 마지막으로 에탄올을 100ml에 가하고 그리고 나서 또 균질화하였다. 생성된 일부 액체는 원심분리하고, 맑은 액체 샘플을 Beckman Ultrasphere ODS, 5미크론, 250×4.6mm 칼럼을 갖는 HPLC 장치에 주입하였다. 사용된 용리액은 메탄올-물(98+2 v/v) 혼합물이다. 비타민 A를 325nm 파장에서 검출하였고 비타민 E를 290nm 파장에서 검출하였다. t=0일에서의 농도는 모든 샘플로부터의 평균을 나타내고, 다른 숫자들은 모든 샘플로부터의 평균을 나타내고, 다른 숫자들은 두 측정치의 평균값을 나타낸다.

표 4에 나타난 데이터는 비타민 A와 비타민 E 양자의 분해에 대한 카트리지 내의 비타민 C 농축물의 보호 효과를 보여준다.

[표 4]

샘플	저장 조건	온도 °C	비타민 E 농도 (그램/100그램 에멀션)		
			0	7일 후	18일 후
			1	vit C/카트리지	22
2	비교/카트리지	22	9.1	9.0	8.6
3	비교/시험관	22	9.1	8.9	9.2
4	vit C/카트리지	40	9.1	9.1	9.3
5	비교/카트리지	40	9.1	8.5	8.2
6	비교/시험관	40	9.1	9.5	8.5
			비타민 A 농도 (그램/100그램 에멀션)		
			0	7일 후	18일 후
			7	vit C/카트리지	22
8	비교/카트리지	22	0.93	0.83	0.91
9	비교/시험관	22	0.93	0.78	0.69

10	vit C/카트리지	40	0.93	0.96	0.95
11	비교/카트리지	40	0.93	0.93	0.78
12	비교/시험관	40	0.93	0.79	0.60

#### 실시에 6

비타민 C와 다른 피부 미백제를 함유하는 에멀션의 제조

리놀레산 또는 리놀레산 에스테르 또는 이 고도불포화 지방산을 높은 수준으로 포함하는 트리글리세리드와 같이 관련된 고도불포화 화합물은 비타민 C 처럼 피부 미백에 효과적이라고 주장되고 있다. (예로서 J05194176 참조) 그러므로 본 발명에 따른 비타민 C 농축물을 이들 피부 미백 불포화 화합물과 결합시키는 것이 유리할 것이다. 비타민 C에 의해 발휘되는 안정화 효과(예로서 J.Biol.Chem. 259, 4177-4182, 1984) 때문만이 아니라, 피부 미백 상승 효과 때문에도 그러하다.

리놀레 산을 비타민 C 농축물에 혼합시키기 위하여, 안정한 수중유 에멀션을 제조해야한다. 어떠한 산화 반응을 최소화하기 위하여, 그러한 에멀션은 과도한 가열없이 제조되는 것이 바람직하다. 적절한 유화제는 Nikkol(Japan)로부터의 Decaglyn 생성물 범위와 같이 폴리글리세릴 지방산 에스테르들의 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 안정한 에멀션을 제조하기 위하여, 우선 25%(w/w)의 아스코르브산 나트륨을 함유하는 pH 7의 용액을 제조하였다. 이 용액을 실온에서 크산탄 Keltrol BT와 혼합시켜서 크산탄 최종 농도 0.7%에 도달하게 한다. 그리고 나서 5ml의 데카글리세릴 모노이소스테아레이트(Decaglyn 1-IS)를 35°C에서 20ml의 리놀레 산(Edenor SB, Henkel, Germany)과 혼합하였다. 마지막으로, 80ml의 아스코르브산나트륨/Keltrol 용액과 20ml의 리놀레산/유화제 혼합물을 35°C에서 수분간 격렬하게 혼합하였다. 이로써 안정한 에멀션을 생산하였다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

적어도 약 5의 pH를 가지며, 아크릴 중합체, 메타크릴 중합체, 및 크산탄으로 이루어진 군에서 선택되는 증점제와 비타민 C를 포함하는 수성 비타민 C 조성물.

##### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 증점제는 크산탄, 바람직하게는 염수 내성 크산탄인 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 비타민 C는 5 내지 70%(w/w), 바람직하게는 10 내지 60%, 더 바람직하게는 20 내지 60%의 비타민 C 농도를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 2차 활성 성분을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 2차 활성 성분은 비타민 E 또는 비타민 A 또는 그 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 6

제 4 항에 있어서, 상기 2차 활성 성분은 리놀레산 또는 그 에스테르, 또는 그것을 포함하는 트리글리세리드인 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, 상기 조성물이 에멀션인 것을 특징으로 하는 조성물.

##### 청구항 8

보통의 온도, 바람직하게는 50°C를 넘지 않는 온도, 더욱 바람직하게는 40°C를 넘지 않는 온도를 이용하는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 비타민 C 조성물의 제법.

##### 청구항 9

1차 및 2차 수성 조성물을 분리하여 함유하는 다구획 분배 조제 시스템에 있어서,

상기 1차 조성물은 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 조성물이고,

상기 1차 및 2차 조성물은 분배조제 시 혼합될 때 최종 조성물을 생성하고,

상기 최종 조성물은 비타민 C를 희석된 상태로 적용하는 데에 효과적인 것을 특징으로 하는 다구획 분배 조제 시스템.

##### 청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 1차 조성물은 무산소 조건 하에서 포장되는 것을 특징으로 하는 분배조제

시스템.

**청구항 11**

제 9 항에 있어서, 상기 1차 조성물을 함유하는 구획이 2차 조성물 내에 잠기는 것을 특징으로 하는 분배조제 시스템.

**청구항 12**

비타민 C의 국소적 적용을 위한, 제 9 항 내지 제 11 항중 어느 한 항의 분배조제 시스템의 사용.