



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0118210
(43) 공개일자 2022년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/14 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 8/31 (2006.01) A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01) A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/891 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/14 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0022078

(22) 출원일자 2021년02월18일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

(주)아모레퍼시픽

서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)

(72) 발명자

강신범

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원

백병열

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영철, 김 순 영

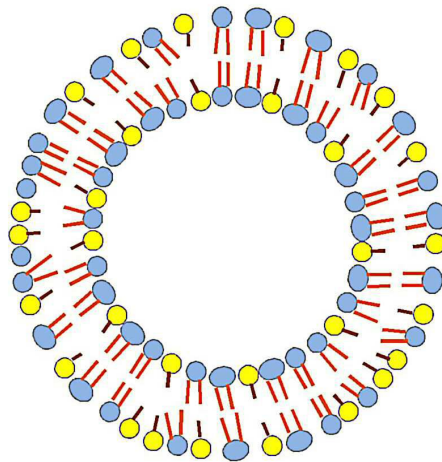
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **트랜스퍼좀을 포함하는 난용성 효능물질 전달체**

(57) 요약

본 명세서는 난용성 효능물질의 전달체에 관한 것이다. 본 발명은 트랜스퍼좀(transfersome)을 포함하여 난용성 효능물질을 고함량으로 포함하고, 이를 안정화시킬 수 있다. 또한 본 발명의 전달체는 작은 입자크기를 가지므로 난용성 효능물질의 체내 전달을 촉진할 수 있다. 따라서, 본 발명의 난용성 효능물질 전달체를 포함하는 화장품 또는 의약 조성물은 효능물질의 효과를 극대화시킬 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 8/31 (2013.01)
A61K 8/553 (2013.01)
A61K 8/63 (2013.01)
A61K 8/86 (2013.01)
A61K 8/891 (2013.01)
A61K 9/1271 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61K 2800/52 (2013.01)

(72) 발명자

송채연

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽
기술연구원

안순애

경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽
기술연구원

명세서

청구범위

청구항 1

인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼좀(transfersome)을 포함하며,

상기 인지질은 포화계 인지질이고,

상기 인지질의 소수성 꼬리(hydrophic tail)부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 서로 다른 탄소수를 갖는 것인,

난용성 효능물질 전달체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 3 이상인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 인지질은 하이드로제네이티드 레시틴(hydrogenated lecithin), 하이드로제네이티드 포스파티딜콜린(hydrogenated phosphatidylcholine), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol), 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamine) 및 포스파티디딜글리세롤(Phosphatidylglycerol)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 PPG계, PEG계, 폴리소르베이트계, 폴리글리세릴계, 당류계 및 생물 계면활성제로 이루어진 군에서 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 피피지-13-데실테트라테세스-24(PPG-13-decyltetradeceth-24), 피이지-60 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG-60 hydrogenated castor oil), 피이지-40 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG-40 hydrogenated castor oil), 폴리소르베이트 20(polysorbate 20), 피피지 폴리글리세릴-6 카프릴레이트(PPG Polyglyceryl-6 Caprylate), 폴리글리세릴-10 스테아레이트(polyglyceryl-10 stearate), 폴리글리세릴-10 라우레이트(polyglyceryl-10 laurate), 이소트리데세스-9(Isotrideceth-9), 수크로스 스테아레이트(sucrose stearate), 소듐 서팩틴(sodium surfactin), 노나데카노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Nonadecanoyl nitrilo triacetic acid), 아라키도노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Arachidonoyl nitrilo triacetic acid), 펜타코사노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosanoyl nitrilo triacetic acid) 및 펜타코사디노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosadiynoyl nitrilo triacetic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제는 이중층 구조내에서 규칙적 또는 불규칙적으로 교차하여 위치하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 이상인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 내지 20인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 상기 이중층 구조내에 포집되는 것인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 전달체는 이중층 구조내에 오일을 더 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 오일은 탄화수소계 오일 및 실리콘계 오일 중 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 오일은 스쿠알란(squalane), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(caprylic/capric triglyceride), 세틸 에틸헥사노에이트(Cetyl Ethylhexanoate), 디부틸 아디페이트(dibutyl adipate), 네오펜틸 글리콜 디헵타노에이트(Neopentyl Glycol Diheptanoate), 부틸렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(butylenes glycol dicaprylate/dicaprate), 페닐 트리메치콘(phenyl trimethicone), 메틸 트리메치콘(methyl trimethicone), 사이클로펜타실록산(cyclopentasiloxane), 사이클로헥사실록산(cyclohexasiloxane), 카프릴릴 메치콘(caprylyl methicone), 디메치콘(dimethicone) 및 트리실록산(trisiloxane)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 인지질 및 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼좀을 포함하며,

상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제 중 1 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 서로 다른 탄소수를 포함하는 것인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제는 서로 다른 HLB(hydrophile-Lipophile-balance) 값을 갖는 것인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 1.5 이상인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자 크기는 5 내지 20 nm인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 유용성, 소수성 또는 수불용성 효능물질인, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 피토스테롤(Phytosterol), 파이토스핑고신(phytosphingosine), 살리실로일 파이토스핑고신(salicyloyl Phytosphingosine), 티몰 트리메톡시신나메이트(thymol trimethoxycinnamate), 세라마이드 NP(ceramide NP), 세라마이드 NS(ceramide NS), 세라마이드 AS(ceramide AS), 세라마이드 AP(ceramide AP), 세라마이드 EOP(ceramide EOP), 하이드록시프로필 비스라우라마이드 MEA(hydroxypropyl bislauramide MEA), 하이드록시프로필 비스팔미타마이드 MEA(hydroxypropyl bispalmitamide MEA), 아시아티코사이드(asiaticoside), 아시아틱 애씨드(asiatic acid), 마데카식 애씨드(madecassic acid)

및 페룰릭 에씨드(ferulic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 난용성 효능물질 전달체, 및 난용성 효능물질을 포함하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 조성물은 난용성 효능물질을 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 10 중량%로 포함하는, 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 조성물에 포함되는 난용성 효능물질 총 중량에 대한 난용성 효능물질 전달체 총 중량비는 1:1 내지 100인, 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체에 포함되는 오일은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10 중량%로 포함되는, 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 조성물은 피부 외용제인, 조성물.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 조성물은 화장품 조성물인, 조성물.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 명세서는 난용성 효능물질을 안정화시킬 수 있는 전달체에 관하여 기술한다.

배경 기술

[0002] 화장품 산업 또는 제약 산업에서는 피부 외용 제형에 각질층 투과가 어려운 효능물질을 포함할 경우, 합성 계면활성제 등을 사용하여 효능물질의 피부 흡수를 촉진하여왔다. 또는, 폴리 에틸렌 글리콜과 같은 합성 고분자를 활용한 고분자 나노입자 혹은 양친매성 화합물과 보조안정화제 콜레스트롤을 포함하는 리포솜을 사용하여 효능물질의 피부 투과율을 높이는 방법이 널리 사용된다. 그러나 피토스테롤과 같은 물이 잘 용해되지 않는 난용성 효능물질에 적용시에는 제조즉시 효능물질이 석출되어 안정화에 어려움이 있어, 난용성 효능물질을 효과적으로 안정화시킬 수 있는 전달체의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0003] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-0648535호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 일 관점에서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 난용성 효능물질을 안정화시키고 체내 흡수를 촉진할 수 있는

전달체를 제공하는 것이다.

[0005] 일 관점에서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 난용성 효능물질을 안정화시키고 체내 흡수를 촉진할 수 있는 전달체를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 일 측면에서, 본 발명은 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼좀(transfersome)을 포함하며, 상기 인지질은 포화계 인지질이고, 상기 인지질의 소수성 꼬리(hydrophic tail)부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 서로 다른 탄소수를 갖는 것인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.

[0007] 일 측면에서, 본 발명은 난용성 효능물질, 및 상기 난용성 효능물질 전달체를 포함하는 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0008] 일 관점에서, 본 발명은 난용성 효능물질의 전달체를 제공한다. 본 발명의 일 실시예에 따른 전달체는 난용성 효능물질을 고함량으로 안정화시킬 수 있으며, 리포솜과 비교하여 약 10배 이상의 작은 입자 크기를 가진다. 따라서 본 발명의 전달체를 사용하면 난용성 효능물질의 체내 흡수를 촉진할 수 있다. 따라서, 본 발명의 난용성 효능물질 전달체를 포함하는 화장품 또는 의약 조성물은 효능물질의 효과를 극대화시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 본 발명의 비교예인 리포솜의 형태를 개략적으로 나타낸 도이다.
 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 트랜스퍼솜의 구(spherical) 형태를 개략적으로 나타낸 도이다.
 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 트랜스퍼솜의 원판상(discoidal) 형태를 개략적으로 나타낸 도이다.
 도 4는 본 발명의 비교예인 리포솜들의 입자 크기 분포를 나타낸 도로, 메인 피크(main peak)가 크기 155nm에서 나타난다.
 도 5는 본 발명의 일 실시예인 구 형태의 트랜스퍼솜들의 입자 크기 분포를 나타낸 도로, 메인 피크가 크기 9.5nm에서 나타난다.
 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조예 1의 효능 만족도 평가 결과를 나타낸 도이다.
 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조예 2의 효능 및 효과 평가 결과를 나타낸 도이다.
 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조예 2의 효과 추가 평가 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 이하, 첨부한 도면들을 참조하여, 본 출원의 실시예들을 보다 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 본 출원에 개시된 기술은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 단지, 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 당업자에게 본 출원의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 도면에서 각 구성요소를 명확하게 표현하기 위하여 구성요소의 폭이나 두께 등의 크기를 다소 확대하여 나타내었다. 또한, 설명의 편의를 위하여 구성요소의 일부만을 도시하기도 하였으나, 당업자라면 구성요소의 나머지 부분에 대하여도 용이하게 파악할 수 있을 것이다. 해당 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 출원의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 본 출원의 사상을 다양한 다른 형태로 구현할 수 있을 것이다.

[0011] 본 명세서에서 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다", "함유하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성성분 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것으로, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성성분 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 배제되지 않는다.

[0012] 본 발명의 일 실시예는 트랜스퍼솜(transfersome)을 포함하는 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.

[0013] 구체적으로, 본 발명은 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼솜을 포함하며, 상기 인지질은 포화계 인지질이고, 상기 인지질의 소수성 꼬리(hydrophic tail)부와 및 단일 사슬

비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 서로 다른 탄소수를 갖는 난용성 효능물질 전달체를 제공할 수 있다.

- [0014] 본 명세서에서 상기 "소수성 꼬리부"는 인지질 또는 단일 사슬 비이온 계면활성제의 주요(Major) 꼬리부로, 상기 주요 꼬리부는 인지질 또는 단일 사슬 비이온 계면활성제의 꼬리부 중 주요 지방산을 의미한다.
- [0015] 본 명세서에서 상기 용어 "트랜스퍼좀(transfersome)"은 친수성 머리부와 소수성 꼬리부를 갖는 양친매성 물질을 2종 이상 포함하고, 상기 2종 이상의 양친매성 물질의 각 소수성 꼬리부가 규칙적 또는 불규칙적으로 교차하여 배열된 이중층 구조를 포함하는 구조체를 의미한다. 상기 트랜스퍼좀은 포함되는 양친매성 물질들의 종류, 크기, 제조방법 등에 따라 다양한 성질을 가질 수 있다.
- [0016] 첨부된 도 1 내지 도 3은 종래 효능성분의 전달체로 사용되어 온 리포좀(도 1)과 본 발명의 트랜스퍼좀(도 2 및 도 3)의 예시적인 형태를 각각 도시한 것이다. 도 1 및 도 2를 참조하여 설명하면, 리포좀과 트랜스퍼좀은 모두 각 구조체의 중심부인 친수성 영역내 친수성 물질을 포집하고 이중층 구조내의 공간에 물에 잘 용해되지 않는 난용성 물질을 포집할 수 있다는 점에서는 공통된다. 그러나 리포좀의 경우 이중 사슬 양친매성 물질인 인지질이 이중층 구조를 구성하므로, 이중층 구조내 소수성 물질을 포집할 수 있는 공간이 매우 적다. 반면, 본 발명의 일 실시예에 따른 트랜스퍼좀은 2종 이상의 양친매성 물질로서 서로 다른 탄소수를 갖는 소수성 꼬리부를 포함하는 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제가 규칙적 또는 불규칙적으로 교차하며 이중층 구조를 이루므로, 상기 소수성 꼬리부의 길이 차이와 상기 비이온 계면활성제가 갖는 단일 사슬로 인하여 이중층 구조내 난용성 물질을 고함량으로 포집할 수 있는 충분한 공간이 형성될 수 있다.
- [0017] 본 명세서에서 상기 용어 "난용성(insoluble) 물질"은 물에 대한 용해도가 낮은 물질을 의미하며, 예를 들어 상기 난용성 물질은 유용성, 소수성 또는 수불용성 물질일 수 있다. 본 명세서에서 상기 용어 "효능물질"은 피부 또는 신체에 유용한 효능을 갖는 물질을 의미한다. 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 난용성 효능물질은 본 발명의 일 실시예에 따른 트랜스퍼좀의 이중층 구조 내에 포집될 수 있는 것이라면 그 종류에 제한되지 않고 모두 포함될 수 있으며, 예를 들어, 피토스테롤(Phytosterol), 파이토스핑고신(phytosphingosine), 살리실로일 파이토스핑고신(salicyloyl Phytosphingosine), 티몰 트리메톡시신나메이트(thymol trimethoxycinnamate), 세라마이드 NP(ceramide NP), 세라마이드 NS(ceramide NS), 세라마이드 AS(ceramide AS), 세라마이드 AP(ceramide AP), 세라마이드 EOP(ceramide EOP), 하이드록시프로필 비스라우라마이드 MEA(hydroxypropyl bislauramide MEA), 하이드록시프로필 비스팔미타마이드 MEA(hydroxypropyl bispalmitamide MEA), 아시아티코사이드(asiaticoside), 아시아틱 에씨드(asiatic acid), 마데카식 에씨드(madecassic acid) 및 페룰릭 에씨드(ferulic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 피토스테롤은 베타시토스테롤이라고도 하며, 트러블 진정소재로 유용한 효능물질이나, 녹는점이 140℃로 난용성이어서 통상적인 조성물이나 종래 리포좀 형태의 전달체를 통하여 포함시에도 쉽게 석출된다는 문제가 있었다. 그러나 본 발명의 일 실시예에 따른 전달체에 포집시에는 피토스테롤을 고함량으로 포함시에도 안정도가 우수한 제형으로서 제공할 수 있다.
- [0018] 일 실시예로서, 상기 트랜스퍼좀에 포함되는 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 트랜스퍼좀에 포함되는 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 종류에 따라 그 차이가 제한되지 않으며, 인지질의 소수성 꼬리부의 탄소수, 즉 인지질 소수성 꼬리부의 길이가 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부보다 더 길거나 더 짧은 경우를 모두 포함한다. 예를 들어 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 3 이상일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11이상, 또는 12 이상일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 13 이하 12 이하, 11 이하, 10 이하, 9 이하 또는 8 이하일 수 있다. 상기 탄소수 차이가 3 미만이면 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 길이차이가 크지 않아 난용성 효능물질의 포집율이 낮으며, 탄소수 차이가 13 초과이면 트랜스퍼좀 전달체의 입자 크기가 커지거나 트랜스퍼좀 전달체가 형성되지 않아 피부흡수 효과가 저하될 수 있고, 효능물질의 포집율 또는 안정도가 저하될 수 있다.
- [0019] 일 실시예로서, 상기 인지질은 친수성 머리부와 소수성 꼬리부를 포함하는 양친매성을 갖는 포화계 인지질이라면 그 종류에 제한되지 않는다. 일 실시예로서, 상기 인지질은 소수성 꼬리부의 탄소수 길이가 10 내지 26인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 소수성 꼬리부의 탄소수 길이가 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 인지질은 하이드로제네이티드 레시틴(hydrogenated lecithin), 하이드로제네이티드 포스파티딜콜린(hydrogenated

phosphatidylcholine), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol), 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamine) 및 포스파티딜글리세롤(Phosphatidylglycerol)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다. 여기서, 상기 "하이드로제네이트드 레시틴"은 레시틴의 수소첨가물을 의미하며, 하이드로제네이트드 포스파티딜콜린은 포스파티딜콜린의 수소첨가물을 의미한다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 인지질을 전달체 총 중량에 대하여 0.01 내지 50 중량%로 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 인지질을 전달체 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상, 20 중량% 이상, 25 중량% 이상, 30 중량% 이상, 35 중량% 이상, 40 중량% 이상 또는 45 중량% 이상으로 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 인지질을 전달체 총 중량에 대하여 50 중량% 이하, 45 중량% 이하, 40 중량% 이하, 35 중량% 이하, 30 중량% 이하, 25 중량% 이하, 20 중량% 이하, 15 중량% 이하, 10 중량% 이하, 5 중량% 이하, 1 중량% 이하 또는 0.1 중량% 이하로 포함할 수 있다. 상기 인지질의 전달체내 함량이 0.01 중량% 미만일 경우 단일 사슬 비이온 계면활성제와의 조합으로 트랜스퍼좀 전달체 형성을 할 수 없으며, 50 중량%를 초과할 경우 트랜스퍼좀 전달체 형성 방해, 단가상승, 사용감 저해, 피부흡수 효과 저하, 효능물질의 포집을 저하, 안정도 등의 문제가 발생할 수 있다.

[0020] 일 실시예로서, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 상기 인지질과 함께 트랜스퍼좀을 형성할 수 있는 것인 그 종류에 제한되지 않으며, 예를 들어 PPG계, PEG계, 폴리소르베이트계, 폴리글리세릴계, 당류계 및 생물 계면활성제로 이루어진 군에서 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다. 일 실시예로서, 단일 사슬 비이온 계면활성제는 소수성 꼬리부의 탄소수 길이가 8 내지 30인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 소수성 꼬리부의 탄소수 길이가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30인 것 일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 피피지-13-데실테트라데세스-24(PPG-13-decyltetradeceth-24), 피이지-60 하이드로제네이트드 캐스터 오일(PEG-60 hydrogenated castor oil), 피이지-40 하이드로제네이트드 캐스터 오일(PEG-40 hydrogenated castor oil), 폴리소르베이트 20(polysorbate 20), 피피지 폴리글리세릴-6 카프릴레이트(PPG Polyglyceryl-6 Caprylate), 폴리글리세릴-10 스테아레이트(polyglyceryl-10 stearate), 폴리글리세릴-10 라우레이트(polyglyceryl-10 laurate), 이소트리데세스-9(Isotrideceth-9), 수크로스 스테아레이트(sucrose stearate), 소듐 서팩틴(sodium surfactin), 노나데카노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Nonadecanoyl nitrilo triacetic acid), 아라키도노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Arachidonoyl nitrilo triacetic acid), 펜타코사노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosanoyl nitrilo triacetic acid) 및 펜타코사디노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosadiynoyl nitrilo triacetic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제를 전달체 총 중량에 대하여 0.01 내지 95 중량%로 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제를 전달체 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 25 중량% 이상, 30 중량% 이상, 35 중량% 이상, 40 중량% 이상, 45 중량% 이상, 50 중량% 이상, 55 중량% 이상, 60 중량% 이상, 65 중량% 이상, 70 중량% 이상, 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85 중량% 이상 또는 90 중량% 이상으로 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제를 전달체 총 중량에 대하여 95 중량% 이하, 90 중량% 이하, 85 중량% 이하, 80 중량% 이하, 75 중량% 이하, 70 중량% 이하, 65 중량% 이하, 60 중량% 이하, 55 중량% 이하, 50 중량% 이하, 45 중량% 이하, 40 중량% 이하, 35 중량% 이하, 30 중량% 이하 또는 25 중량% 이하로 포함할 수 있다. 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제의 전달체내 함량이 0.01 중량% 미만일 경우 이중사슬을 갖는 인지질과의 조합으로 트랜스퍼좀 전달체 형성을 할 수 없으며, 95 중량%를 초과할 경우 트랜스퍼좀 전달체 형성 방해, 단가상승, 사용감 저해, 피부흡수 효과가 저하될 수 있고, 효능물질의 포집을 저하, 안정도 등의 문제가 발생할 수 있다.

[0021] 일 실시예로서, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 이상일 수 있다. 예를 들어, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 이상, 1: 2 이상, 1:3 이상, 1:4 이상, 1:5 이상, 1:6 이상, 1:7 이상, 1:8 이상, 1:9 이상, 1:10 이상, 1:11 이상, 1:12 이상, 1:13 이상, 1:14 이상, 1:15 이상, 1:16 이상, 11:17 이상, 1:18 이상 또는 1:19 이상일 수 있다. 또한, 예를 들어 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 20 이하, 1:19 이하, 1:18 이하, 1:17 이하, 1:16 이하, 1:15 이하, 1:14 이하, 1:13 이하, 1:12 이하, 1:11 이하, 1:10 이하, 1:9 이하, 1:8 이하, 1:7 이하, 1:6 이하, 1:5 이하, 1:4 이하, 1:3 이하 또는 1:2 이하일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 내지 20일 수 있다. 상기 범위를 벗어날 경우 트랜스퍼좀 전달체가 형성되지 않아 효능물질의 포집율이 떨어지거나 안정도가 저하 될 수 있다.

[0022] 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 인지질 및 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼좀을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 난용성 효능물질 전달체는 2중, 3중, 4

중 또는 그 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함할 수 있다. 이때, 일 실시예로서 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제 중 1 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 서로 다른 탄소수를 포함할 수 있다.

[0023] 또한, 일 실시예로서 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제는 서로 다른 HLB(hydrophile-Lipophile-balance) 값을 갖는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 1.5 이상일 수 있다. 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이가 1.5 미만이면, 상기 HLB 차이에 따른 난용성 포집율의 차이가 미미하다. 구체적으로, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 1.5 내지 18 일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 1.5 이상, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6 이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 10 이상, 11 이상, 12 이상, 13 이상, 14 이상, 15 이상, 16 이상 또는 17 이상일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 18 이하, 17 이하, 16 이하, 15 이하, 14 이하, 13 이하, 12 이하, 11 이하, 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하 또는 2 이하일 수 있다.

[0024] 또한, 일 실시예로서 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제는 서로 다른 구조를 갖는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제의 구조는 선형, 비선형, 분지형 또는 환형 구조일 수 있다.

[0025] 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자 모양은 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조가 형성된 것이라면 제한되지 않고 모두 포함가능하다. 예를 들어 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자 모양은 구형, 원판상형, 찌그러진 구형, 실린더형 등일 수 있다.

[0026] 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자 크기는 5 내지 20 nm일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 입자크기는 크기별 관찰되는 개수를 기준으로 했을 때의 주된 피크(peak)에 해당되는 크기(nm)를 의미한다. 구체적으로, 상기 입자 크기는 해당 입자의 가장 큰 직경을 의미하며, 상기 구조체, 전달체 또는 조성물에 분포하는 적어도 90% 이상의 전달체 입자들의 크기를 의미한다. 구체적으로, 상기 전달체 입자 크기는 조성물에 포함되는 적어도 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 전달체들의 가장 큰 직경들을 의미할 수 있다. 또한, 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자는 균일한 크기를 갖는 것일 수 있다. 구체적으로, 조성물내 포함되는 상기 난용성 효능물질 전달체의 적어도 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상의 전달체들의 입자 크기가 5 내지 20인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 전달체의 입자크기는 5nm 이상, 6 nm 이상, 7 nm 이상, 8 nm 이상, 9 nm 이상, 10 nm 이상, 11 nm 이상, 12 nm 이상, 13 nm 이상, 14 nm 이상, 15 nm 이상, 16 nm 이상, 17 nm 이상, 18 nm 이상 또는 19 nm 이상일 수 있다. 구체적으로, 상기 전달체의 입자크기는 20nm 이하, 19 nm 이하, 18 nm 이하, 17 nm 이하, 16 nm 이하, 15 nm 이하, 14 nm 이하, 13 nm 이하, 12 nm 이하, 11 nm 이하, 10 nm 이하, 9 nm 이하, 8 nm 이하, 7 nm 이하 또는 6nm 이하일 수 있다. 본 발명의 일 실시예들에 따른 상기 난용성 효능물질 전달체는 종래 리포솜 대비 약 10 배 이상 작은 입자 크기를 가지므로, 피부에 적용시 보다 효과적으로 흡수될 수 있다.

[0027] 일 실시예로서, 상기 전달체는 이중층 구조내에 오일을 더 포함할 수 있다. 일 실시예로서 상기 오일은 이중층 구조내에서 난용성 효능물질을 보다 안정화시킬 수 있다. 상기 오일의 종류는 제한되지 않으며, 해당 기술분야에서 통상적으로 사용되는 오일을 모두 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 오일은 비이온성 계면활성제와 상용성을 갖는 것일 수 있으며, 구체적으로는 탄화수소계 오일 및 실리콘계 오일 중 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 오일은 스쿠알란(squalane), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(caprylic/capric triglyceride), 세틸 에틸헥사노에이트(Cetyl Ethylhexanoate), 디부틸 아디페이트(dibutyl adipate), 네오펜틸 글리콜 디헵타노에이트(Neopentyl Glycol Diheptanoate), 부틸렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(butylenes glycol dicaprylate/dicaprate), 페닐 트리메치콘(phenyl trimethicone), 메틸 트리메치콘(methyl trimethicone), 사이클로펜타실록산(cyclopentasiloxane), 사이클로헥사실록산(cyclohexasiloxane), 카프릴릭 메치콘(caprylyl methicone), 디메치콘(dimethicone) 및 트리실록산(trisiloxane)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 오일은 전달체 총 중량에 대하여 0.001 내지 25 중량%로 포함될 수 있다. 구체적으로, 상기 오일은 0.001 중량% 이상, 0.01 중량% 이상, 0.05 중량% 이상, 0.1 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 1 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상 또는 20 중량% 이상으로 포함될 수 있다. 구체적으로, 상기 오일은 25 중량% 이하, 20 중량% 이하, 15 중량% 이하, 10 중량% 이하, 5 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.1 중량% 이하 또는 0.05 중량% 이하로 포함될 수 있다. 상기 오일이 25 중량%를 초과하여 포함될 경우 트랜스퍼솜 전달체 형성을 방해하거나 입도증가, 탁도증가, 안정도 저하될 수 있다.

다.

- [0028] 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 난용성 효능물질 전달체는 난용성 효능물질의 포집율이 우수하고 작은 입자 크기를 가짐으로써, 고함량의 난용성 효능물질을 석출 및 겔링(gelling) 현상 없이 효과적으로 안정화시킬 수 있다.
- [0029] 일 실시예로서, 본 발명은 상술된 난용성 효능물질 전달체, 및 난용성 효능물질을 포함하는 조성물을 제공할 수 있다.
- [0030] 다른 일 실시예는 난용성 효능 물질을 포함하는 조성물의 제조에 사용하기 위한 난용성 효능 물질 전달체로서 상기 트랜스퍼좀의 용도를 제공할 수 있다. 다른 일 실시예는 상기 트랜스퍼좀을 포함하는 난용성 효능 물질 전달체에 유효량의 난용성 효능물질을 포집시키는 것을 포함하는 난용성 효능물질의 체내 전달 방법을 제공할 수 있다. 다른 일 실시예는 난용성 효능물질을 포함하는 조성물에 난용성 효능물질의 체내 전달을 촉진하기 위한 난용성 효능 물질 전달체로서 상기 트랜스퍼좀을 제공할 수 있다. 또한, 난용성 효능물질의 전달체로서 상기 트랜스퍼좀의 용도를 제공할 수 있다.
- [0031] 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 10 중량%로 포함될 수 있다. 0.001 중량% 미만으로 포함될 경우 난용성 효능물질의 목적하는 효능이 충분히 나타나지 않을 수 있다. 일 실시예로서 상기 난용성 효능물질이 10 중량%를 초과하여 포함될 경우에는 트랜스퍼좀 전달체 형성을 방해하거나 입도증가, 탁도증가, 안정도 저하의 문제가 있을 수 있다. 구체적으로, 상기 난용성 효능물질은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 이상, 0.01 중량% 이상, 0.02 중량% 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, 0.09 중량% 이상, 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, 0.9 중량% 이상, 1 중량% 이상, 2 중량% 이상, 3 중량% 이상, 4 중량% 이상, 5 중량% 이상, 6 중량% 이상, 7 중량% 이상, 8 중량% 이상, 9 중량% 이상 또는 9.99 중량% 이상으로 포함될 수 있다. 일 실시예로서 상기 난용성 효능물질은 조성물 총 중량에 대하여 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 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.9 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.2 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.09 중량% 이하, 0.08 중량% 이하, 0.07 중량% 이하, 0.06 중량% 이하, 0.05 중량% 이하, 0.04 중량% 이하, 0.03 중량% 이하, 0.02 중량% 이하 또는 0.01 중량% 이하로 포함될 수 있다.
- [0032] 일 실시예로서, 상기 조성물에 포함되는 난용성 효능물질 총 중량에 대한 난용성 효능물질 전달체 총 중량비는 1:1 내지 100 일 수 있다. 상기 범위를 초과할 경우 트랜스퍼좀 전달체 형성을 방해하거나 입도증가, 탁도증가, 안정도 저하, 피부흡수 효과가 저하될 수 있다. 구체적으로, 상기 난용성 효능물질 총 중량에 대한 상기 난용성 효능물질 전달체의 총 중량비는 1: 1 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 45 이상, 50 이상, 55 이상, 60 이상, 65 이상, 70 이상, 75 이상, 80 이상, 85 이상, 90 이상 또는 95 이상일 수 있다. 구체적으로, 상기 난용성 효능물질 총 중량에 대한 상기 난용성 효능물질 전달체의 총 중량비는 1: 100 이하, 95 이하, 90 이하, 85 이하, 80 이하, 75 이하, 70 이하, 65 이하, 60 이하, 55 이하, 50 이하, 45 이하, 40 이하, 35 이하, 30 이하, 25 이하, 20 이하, 15 이하, 10 이하, 5 이하 또는 2 이하일 수 있다.
- [0033] 일 실시예로서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 이중층 구조내에 오일을 더 포함할 수 있으며, 이때 오일의 종류는 상술한 바와 같다. 일 실시예로서 상기 난용성 효능물질 전달체에 포함되는 오일은 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 10 중량%로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 오일은 조성물 총 중량에 대하여 0.01 중량% 이상, 0.1 중량% 이상, 1 중량% 이상, 2 중량% 이상, 3 중량% 이상, 4 중량% 이상, 5 중량% 이상, 6 중량% 이상, 7 중량% 이상, 8 중량% 이상 또는 9 중량% 이상 포함될 수 있다. 구체적으로, 상기 오일은 조성물 총 중량에 대하여 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 중량% 이하, 1 중량% 이하 또는 0.1% 이하로 포함될 수 있다. 상기 오일을 0.01 중량% 미만으로 포함시 난용성 효능물질 용해도 저하, 트랜스퍼좀 전달체 형성 방해, 입도증가, 탁도증가, 안정도 저하의 문제가 나타날 수 있으며, 10 중량%를 초과하여 포함시 트랜스퍼좀 전달체 형성 방해, 입도증가, 탁도증가, 안정도 저하의 문제가 나타날 수 있다.
- [0034] 일 실시예로서 상기 난용성 효능물질이 포집된 난용성 효능물질 전달체의 체내 투여량 또는 사용량은 50 mg/kg/일 내지 10000 mg/kg/일일 수 있다. 상기 투여량은 대상의 연령, 성별, 체중과, 대상이 갖고 있는 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 등에 판단에 따라 달라질 수 있으며, 이러한 인자에 기

초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있다. 예를 들어, 상기 투여량은 50 mg/kg/일 이상, 100 mg/kg/일 이상, 150 mg/kg/일 이상, 200 mg/kg/일 이상, 250 mg/kg/일 이상, 300 mg/kg/일 이상, 350 mg/kg/일 이상, 400 mg/kg/일 이상, 450 mg/kg/일 이상, 500 mg/kg/일 이상, 550 mg/kg/일 이상, 600 mg/kg/일 이상, 650 mg/kg/일 이상, 700 mg/kg/일 이상, 750 mg/kg/일 이상, 800 mg/kg/일 이상 800 mg/kg/일 이상, 900 mg/kg/일 이상 또는 1000 mg/kg/일 이상일 수 있다. 또한, 상기 투여량은 예를 들어, 10 g/kg/일 이하, 5000 mg/kg/일 이하, 4500 mg/kg/일 이하, 4000 mg/kg/일 이하, 3500 mg/kg/일 이하, 3000 mg/kg/일 이하, 2500 mg/kg/일 이하, 2000 mg/kg/일 이하, 1500 mg/kg/일 이하, 1000mg/kg/일 이하 또는 500 mg/kg/일 이하일 수 있으나, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 명세서의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0035] 본 발명의 일 실시예들에 따른 상기 조성물은 피부 외용제일 수 있다.

[0036] 본 발명의 일 실시예들에 따른 상기 조성물은 화장료 조성물일 수 있다.

[0037] 일 실시예에서, 상기 본 발명에 따른 화장료 조성물은 화장품학 또는 피부과학적으로 허용가능한 매질 또는 기체를 함유하여 제형화될 수 있다. 이는 국소적용에 적합한 모든 제형으로서, 예를 들면, 용액, 겔, 고체, 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜) 비이온형의 소낭 분산제 및 필름의 형태로, 또는 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고, 스프레이 또는 콘실 스틱의 형태로 제공될 수 있다. 또한 폼(foam)의 형태로 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 사용될 수 있다. 이들 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 일 실시예로서, 상기 본 발명에 따른 화장료 조성물은 상기 효능성분과 더불어 주 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 바람직하게는 주 효과에 상승 효과를 줄 수 있는 다른 성분들을 함유하는 것도 무방하며, 본 발명의 효능 성분 이외에 다른 성분을 기타 화장료 조성물의 제형 또는 사용 목적에 따라 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있다. 또한, 일 실시예로서 본 발명의 화장료 조성물은 상기 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장료 조성물에 배합되는 다른 성분을 포함할 수 있다. 예컨대, 점증제, 중화제, 산화방지제, 보습제, 에몰리언트제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 기타 기능성 원료, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다. 본 발명의 화장료 조성물에 포함될 수 있는 기타 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 성분의 배합량은 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 가능하다.

[0038] 본 발명 일 실시예들에 따른 상기 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 약제학적 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있다. 일 실시예로서, 상기 약제학적 조성물은 비경구 투여제일 수 있으며, 상기 비경구 투여제는 직장, 국소, 피하, 경피 투여형 제형일 수 있다. 예를 들어 주사제, 점적제, 연고, 로션, 겔, 크림, 스프레이, 현탁제, 유제, 좌제(坐劑), 패취 등의 제형일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 실시예로서 상기 약제학적 조성물의 투여량은 치료 받을 대상의 연령, 성별, 체중과, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여경로 및 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있다. 예를 들어, 상기 투여량은 50 mg/kg/일 이상 또는 1000 mg/kg/일 이상일 수 있으며, 10 g/kg/일 이하 또는 5000 mg/kg/일 이하일 수 있으나, 상기 투여량은 어떠한 방법으로도 본 명세서의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0039] 이하, 실시예, 비교예 및 시험예를 참조하여 본 발명을 상세히 설명한다. 이들은 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위해 예시적으로 제시한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이 실시예, 비교예 및 시험예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가지는 자에 있어서 자명할 것이다.

[0040] [비교예]

[0041] 본 발명의 비교예로서 효능물질 전달체인 리포솜을 포함하는 조성물을 제조하였다. 구체적으로, 당업계의 통상적인 조성물의 제조방법에 따라, 하기 표 1의 조성으로 오일을 제외한 다른 성분으로 구성된 수상부에 오일을 투입하고, 호모믹싱, 아지믹싱 및 가온 공정을 통하여 리포솜을 제조하였다.

표 1

[0042]

구성성분		비교예
인지질	하이드로제네이티드 레시틴	0.3
	하이드로제네이티드 포스파티딜콜린	0.3
오일	스쿠알란	1

기타	To 100
----	--------

[0043] (중량%)

[0044] 그리고 DLS(dynamic light scattering) 입도분석기기(기기명: Zetasizer Nano ZS, 제조사: 말빈인스트루먼트, 영국)를 사용하여 상기 비교예 1의 리포솜에 대한 입자크기 분포를 분석하여 그 결과를 도 4에 나타내었다. 도 4의 x축은 입자 크기(nm), y축은 해당크기가 측정된 입자 수의 백분율을 의미한다.

[0045] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 상기 리포솜은 전달체 내에 효능물질을 포함하지 않았음에도 입자 크기 155nm에서 메인 피크를 나타내었다.

[0046] [비교예 2]

[0047] 본 발명의 또 다른 비교예로서 난용성 효능물질 및 이를 포집한 난용성 효능물질 전달체인 리포솜을 포함하는 조성물을 제조하였다.

[0048] 구체적으로, 당업계의 통상적인 조성물의 제조방법에 따라, 하기 표 2의 조성으로 난용성 효능물질 및 오일로 구성된 유상부를 이들을 제외한 다른 성분들로 구성된 수상부에 투입하고, 호모믹싱, 아지믹싱 및 가운 공정을 통하여 비교예 2를 제조하였다.

표 2

구성성분		비교예2
인지질	하이드로제네이티드 레시틴	0.3
	하이드로제네이티드 포스파티딜콜린	0.3
오일	스쿠알란	1
난용성 효능물질	피토스테롤(제조사: MMP Inc., 제품명: Phytosterol MM)	0.5
기타		To 100

[0050] (중량%)

[0051] 그 결과, 비교예 2는 제조 즉시 피토스테롤이 석출되어, 리포솜 전달체로는 피토스테롤과 같은 난용성 효능물질을 안정화시킬 수 없음을 확인하였다.

[0052] [실시예 1]

[0053] 본 발명의 일 실시예로서 난용성 효능물질 및 이를 포집한 난용성 효능물질 전달체를 포함하는 조성물을 제조하였다.

[0054] 구체적으로, 당업계의 통상적인 조성물의 제조방법에 따라, 하기 표 3의 조성으로 난용성 효능물질 및 오일로 구성된 유상부를 이들을 제외한 다른 성분들로 구성된 수상부에 투입하고, 호모믹싱, 아지믹싱 및 가운 공정을 통하여 실시예 1을 제조하였다.

표 3

구성성분		HLB	소수성 꼬리부 탄소수	실시예1
인지질	하이드로제네이티드 레시틴	2~9	C18	0.3
	하이드로제네이티드 포스파티딜콜린	2~9	C18	0.3
단일사슬 비이온성 계면활성화제	폴리글리세릴-10 스테아레이트	17.5	C18	1.0
	폴리글리세릴-10 라우레이트	17.2	C12	0.6
	수크로스 스테아레이트	15	C18	1.3
오일	스쿠알란			1
난용성 효능물질	피토스테롤(제조사: MMP Inc., 제품명: Phytosterol MM)			0.5
기타				To 100

[0056] (중량%)

[0057] 상기 제조된 실시예 1의 조성물에 포함된 전달체의 입자크기 분포를 분석한 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 입자 크기 9.5nm에서 메인 피크를 나타내어, 난용성 효능물질을 포함함에도 상기 비교예에서 제조된 리포솜보다 입자 크기가 현저히 작고 균일함을 확인할 수 있다. 이는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달체를 사용시 난용성 효능물질의 피부 흡수를 증대시킬 수 있음을 의미한다.

[0058] 또한, 상기 조성물을 상온, 30℃, 37℃, 45℃, 60℃, 싸이클링(45℃ 12시간 ~ -15℃ 12시간), 냉동(-15℃) 및 냉장(5℃) 조건에서 총 1달간 안정도를 관찰한 결과, 피토타테롤의 석출이나 겔링현상이 발생하지 않아, 안정도가 우수함을 확인할 수 있었다. 이는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달체가 난용성 효능물질을 효과적으로 안정화시킴을 의미한다.

[0059] [시험예 1]

[0060] 본 발명의 실시예 및 비교예들로서, 당업계의 통상적인 조성물의 제조방법에 따라, 하기 표 4 및 표 5의 조성으로 오일 또는 난용성 효능물질 및 오일로 구성된 유상부를 이들을 제외한 다른 성분들로 구성된 수상부에 투입하고, 호모믹싱, 아지믹싱 및 가온 공정을 통하여 조성물을 제조하였다.

[0061] 그리고 제조된 각 조성물을 상온, 30℃, 37℃, 45℃, 60℃, 싸이클링(45℃ 12시간 ~ -15℃ 12시간), 냉동(-15℃) 및 냉장(5℃) 조건에서 총 1달간 관찰한 결과를 아래 표에 나타내었다. 1달 후에도 안정도 양호한 경우에는 ◎, 3주까지 양호한 경우 ○, 제조시 양호하나 1-2 주내 석출이나 겔링현상이 나타나는 경우 △, 제조 즉시 석출되는 경우에는 X로 나타내었다.

표 4

구성성분		HLB	소수성 꼬리부 탄소수	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예 5
인지질	하이드로제네이티드 레시틴	2~9	C18	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	하이드로제네이티드 포스파티딜콜린	2~9	C18	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	레시틴	2~9	C18	-	-	-	-	-
	포스파티딜콜린	2~9	C18	-	-	-	-	-
단일사슬 비이온성 계면활성화제	폴리글리세릴-10 스테아레이트	17.5	C18	1.0	1.0	-	1.3	-
	폴리글리세릴-10 라우레이트	17.2	C12	0.6	0.6	1.6	1.6	-
	수크로스 스테아레이트	15	C18	1.3	1.0	1.3	-	-
	소듐 서팩틴	20	C11	-	0.3	-	-	-
	피피지-13-데실테트라데세스-24	10.7	C14	-	-	-	-	2.9
오일	스쿠알란	-	-	1	1	1	1	1
난용성 효능물질	피토타테롤	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
기타				To 100	To 100	To 100	To 100	To 100
안정도				◎	◎	◎	○	○

[0063] (중량%)

표 5

[0064]

발명구성		HLB	소수성 꼬리부 탄소수	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8	비교예 9	비교예 10
인지 질	하이드로제네 이티드 레시틴	2~9	C18	0.3	0.3	-	-	-	-	-	-	-	0.15
	하이드로제네 이티드 포스파 티딜콜린	2~9	C18	0.3	0.3	-	-	-	-	-	-	-	0.15
	레시틴,	2~9	C18	-	-	0.3	-	-	-	-	-	0.6	-
	포스파티딜콜 린	2~9	C18	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	0.3
단일 사슬 비이 온성 계면 활성 화제	폴리글리세릴- 10 스테아레이 트	17.5	C18	1.3	-	-	1.3	-	-	-	-	1.3	1.3
	폴리글리세릴- 10 라우레이트	17.2	C12	-	-	-	1.6	-	-	-	-	1.6	1.6
	수크로스 스테 아레이트	15	C18	1.6	-	-	-	2.9	-	-	-	-	-
	소듐 서팩턴	20	C11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	피피지-13-테 실테트라테세 스-24	10.7	C14	-	-	-	-	-	2.9	-	-	-	-
	피이지-60-하 이드로제네이 티드 캐스터 오일	14	C18	-	-	-	-	-	-	2.9	-	-	-
	폴리소르베이 트80	15	C18	-	-	-	-	-	-	-	2.9	-	-
오일	스쿠알란			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
난용 성 효 능 물 질	피토스테롤			0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	기타			To 100	To 100	To 100	To 100	To 100	To 100	To 100	To 100	To 100	To 100
	안정도			Δ	X	X	X	X	X	X	X	Δ	Δ

[0065] (중량%)

[0066] 인지질 또는 단일 사슬 비이온 계면활성제만을 포함하는 리포솜인 비교예 2 내지 8은 모두 제조 즉시 난용성 효능 물질이 석출되었다. 또한 트랜스퍼솜 형태이더라도 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수가 동일한 비교예 1과 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수가 다르더라도 불포화계 인지질을 포함하는 비교예 9 및 10는 제조 후 1-2주내 난용성 효능 물질이 석출됨을 확인할 수 있었다. 또한 비교예 9 및 10의 경우 불포화계 인지질에 의해 변색 또는 변취가 발생하였다. 반면, 본 발명의 일 실시예인 실시예 1 내지 5는 모두 3주 또는 그 이상 석출이나 겔링 현상이 나타나지 않아, 난용성 효능물질을 효과적으로 안정화시킴을 확인할 수 있다.

[0067] [시험예 2]

[0068] 본 발명의 일 실시예에 따른 조성물로서 상기 실시예 1과 동일한 조성을 갖는 점증 제형인 제조예 1(#232)과 피토스테롤을 0.3중량%로 포함하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 조성을 갖는 점증제형인 제조예 2(#260)를 각각 제조하였다. 상기 각 본 발명의 전달체가 난용성 효능물질의 피부 흡수를 촉진하여 난용성 효능물질에 의한 효과를 극대화시킬 수 있는지를 아래 실험과 같이 확인하였다.

[0069] 먼저, 평가 대상으로 현재 트러블에 대한 고민(트러블이 있는) 만 20세 내지 만 30세 사이의 20대 여성 50명을 선정하고, 이들을 30명씩 2그룹으로 분리하였다. 그룹 1(30명)은 제조예 1(#232)을 1 내지 6일차에는 얼굴 일부

에 사용하고, 7일차에는 얼굴 전체에 사용하도록 하였다. 그룹 2(30명)은 제조예 2(#260)를 7일 동안 얼굴 전체에 사용하도록 하였다. 7일 후 트러블 개선 효과를 평가하였다. 트러블 개선의 부가적인 피부 개선 효과로 피부 결, 매끄러움, 윤기, 탄력 개선정도도 함께 평가하도록 하였다.

- [0070] 그 결과, 제조예 1(#232)은 도 6과 같이 즉각적인 트러블 진정 효능 및/효과효과가 있으며, 단단한 트러블 부위가 유연해지고, 붉은기 및 트러블 부위 사이즈가 감소한 것으로 나타났다. 사용일수에 따라 1일차에는 붉은기 및 사이즈 감소 효과, 트러블 통증 감소 효과가 우수하고, 3일차에는 트러블 진행 속도가 단축되었으며, 7일차에는 트러블 사이즈 및 개수가 감소하고 요철부위가 개선되었다고 평가되었다. 제조예 2(#260)은 도 7과 같이 붉은기 완화 효과가 나타났으며, 도 8과 같이 피부가 매끈해지고, 유수분 밸런스가 맞춰져 트러블 생성이 예방되는 것으로 평가되었다. 따라서, 본 발명의 난용성 효능물질을 포집하는 전달체를 사용하여 난용성 효능물질을 안정화시킨 조성물을 사용시 난용성 효능물질을 고함량으로 안정적으로 포집할 수 있어, 그에 따른 피부 개선 효과가 우수하게 나타났음을 확인할 수 있다.
- [0071] 본 발명은 일 실시예로서 다음의 실시형태들을 제공할 수 있다.
- [0072] 제1실시형태는 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼좀(transfersome)을 포함하며, 상기 인지질은 포화계 인지질이고, 상기 인지질의 소수성 꼬리(hydrophobic tail)부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 서로 다른 탄소수를 갖는 것인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0073] 제2실시형태는, 제1실시형태에 있어서, 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 및 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부의 탄소수 차이는 3 이상인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0074] 제3실시형태는, 제1실시형태 또는 제2실시형태에 있어서, 상기 인지질은 하이드로제네이티드 레시틴(hydrogenated lecithin), 하이드로제네이티드 포스파티딜콜린(hydrogenated phosphatidylcholine), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol), 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamine) 및포스파티딜글리세롤(Phosphatidylglycerol)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0075] 제4실시형태는, 제1실시형태 내지 제3실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 PPG계, PEG계, 폴리소르베이트계, 폴리글리세릴계, 당류계 및 생물 계면활성제로 이루어진 군에서 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0076] 제5실시형태는, 제1실시형태 내지 제4실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 단일 사슬 비이온 계면활성제는 피피지-13-데실테트라데세스-24(PPG-13-decyltetradeceth-24), 피이지-60 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG-60 hydrogenated castor oil), 피이지-40 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG-40 hydrogenated castor oil), 폴리소르베이트 20(polysorbate 20), 피피지 폴리글리세릴-6 카프릴레이트(PPG Polyglyceryl-6 Caprylate), 폴리글리세릴-10 스테아레이트(polyglyceryl-10 stearate), 폴리글리세릴-10 라우레이트(polyglyceryl-10 laurate), 이소트리데세스-9(Isotrideceth-9), 수크로스 스테아레이트(sucrose stearate), 소듐 서팩틴(sodium surfactin), 노나데카노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Nonadecanoyl nitrilo triacetic acid), 아라키도노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Arachidonoyl nitrilo triacetic acid), 펜타코사노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosanoyl nitrilo triacetic acid) 및 펜타코사디노일 니트릴로 트리아세틱 애씨드(Pentacosadiynoyl nitrilo triacetic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0077] 제6실시형태는, 제1실시형태 내지 제5실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 인지질 및 단일 사슬 비이온 계면활성제는 이중층 구조내에서 규칙적 또는 불규칙적으로 교차하여 위치하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0078] 제7실시형태는, 제1실시형태 내지 제6실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 이상인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0079] 제8실시형태는, 제1실시형태 내지 제7실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 인지질과 단일 사슬 비이온 계면활성제의 중량비는 1: 1 내지 20인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0080] 제9실시형태는, 제1실시형태 내지 제8실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 상기 이중층 구조내에 포집되는 것인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0081] 제10실시형태는, 제1실시형태 내지 제9실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 전달체는 이중층 구조내에 오일을

더 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.

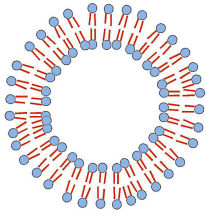
- [0082] 제11실시형태는, 제1실시형태 내지 제10실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 오일은 탄화수소계 오일 및 실리콘계 오일 중 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0083] 제12실시형태는, 제1실시형태 내지 제11실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 오일은 스쿠알란(squalane), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(caprylic/capric triglyceride), 세틸 에틸헥사노에이트(Cetyl Ethylhexanoate), 디부틸 아디페이트(dibutyl adipate), 네오펜틸 글리콜 디헵타노에이트(Neopentyl Glycol Diheptanoate), 부틸렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(butylenes glycol dicaprylate/dicaprate), 페닐 트리메치콘(phenyl trimethicone), 메틸 트리메치콘(methyl trimethicone), 사이클로펜타실록산(cyclopentasiloxane), 사이클로헥사실록산(cyclohexasiloxane), 카프릴릴 메치콘(caprylyl methicone), 디메치콘(dimethicone) 및 트리실록산(trisiloxane)으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0084] 제13실시형태는, 제1실시형태 내지 제12실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체는 인지질 및 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제를 포함하는 이중층 구조를 포함하는 트랜스퍼솜을 포함하며, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제 중 1 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 소수성 꼬리부는 상기 인지질의 소수성 꼬리부와 서로 다른 탄소수를 포함하는 것인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0085] 제14실시형태는, 제1실시형태 내지 제13실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제는 서로 다른 HLB(hydrophile-Lipophile-balance) 값을 갖는 것인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0086] 제15실시형태는, 제1실시형태 내지 제14실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 2 이상의 단일 사슬 비이온 계면활성제의 HLB 차이는 1.5 이상인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0087] 제16실시형태는, 제1실시형태 내지 제15실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체의 입자 크기는 5 내지 20 nm인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0088] 제17실시형태는, 제1실시형태 내지 제16실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 유용성, 소수성 또는 수불용성 효능물질인, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0089] 제18실시형태는, 제1실시형태 내지 제17실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질은 피토스테롤(Phytosterol), 파이토스핑고신(phytosphingosine), 살리실로일 파이토스핑고신(salicyloyl Phytosphingosine), 티몰 트리메톡시신나메이트(thymol trimethoxycinnamate), 세라마이드 NP(ceramide NP), 세라마이드 NS(ceramide NS), 세라마이드 AS(ceramide AS), 세라마이드 AP(ceramide AP), 세라마이드 EOP(ceramide EOP), 하이드록시프로필 비스라우라마이드 MEA(hydroxypropyl bislauramide MEA), 하이드록시프로필 비스팔미타마이드 MEA(hydroxypropyl bispalmitamide MEA), 아시아티코사이드(asiaticoside), 아시아틱 애씨드(asiatic acid), 마데카식 애씨드(madecassic acid) 및 페룰릭 애씨드(ferulic acid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 난용성 효능물질 전달체를 제공한다.
- [0090] 제19실시형태는, 제1실시형태 내지 제18실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체, 및 난용성 효능물질을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0091] 제20실시형태는, 제19실시형태에 있어서, 상기 조성물은 난용성 효능물질을 조성물 총 중량에 대하여 0.001 중량% 내지 10 중량%로 포함하는, 조성물을 제공한다.
- [0092] 제21실시형태는, 제19실시형태 또는 제20실시형태에 있어서, 상기 조성물에 포함되는 난용성 효능물질 총 중량에 대한 난용성 효능물질 전달체 총 중량비는 1:1 내지 100인, 조성물을 제공한다.
- [0093] 제22실시형태는, 제19실시형태 내지 제21실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 난용성 효능물질 전달체에 포함되는 오일은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10 중량%로 포함되는, 조성물을 제공한다.
- [0094] 제23실시형태는, 제19실시형태 내지 제22실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 피부 외용제인, 조성물을 제공한다.
- [0095] 제24실시형태는, 제19실시형태 내지 제23실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 화장품 조성물인, 조성물을 제공한다.
- [0096] 제25실시형태는, 제19실시형태 내지 제24실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인,

조성물을 제공한다.

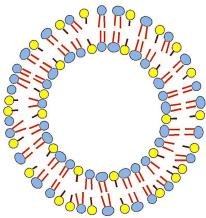
도면

도면1

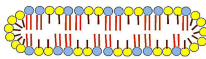
중래기술



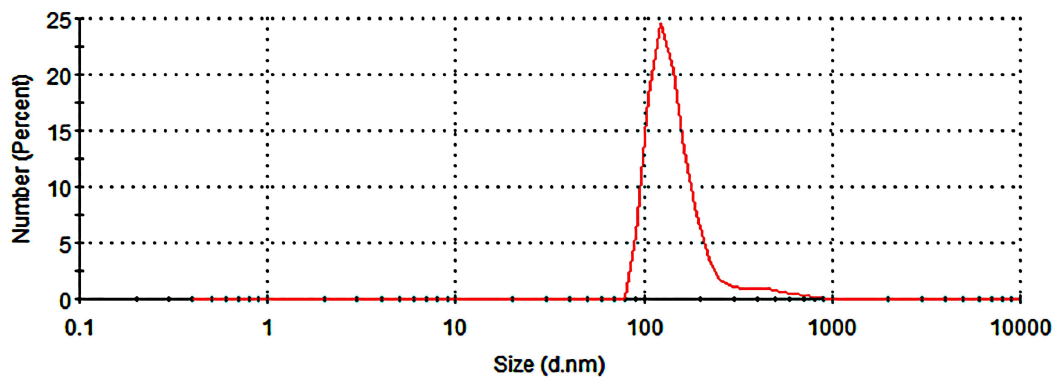
도면2



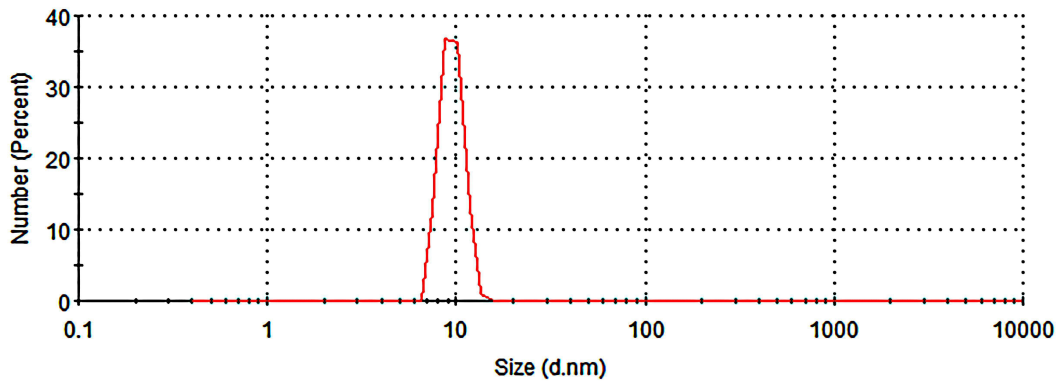
도면3



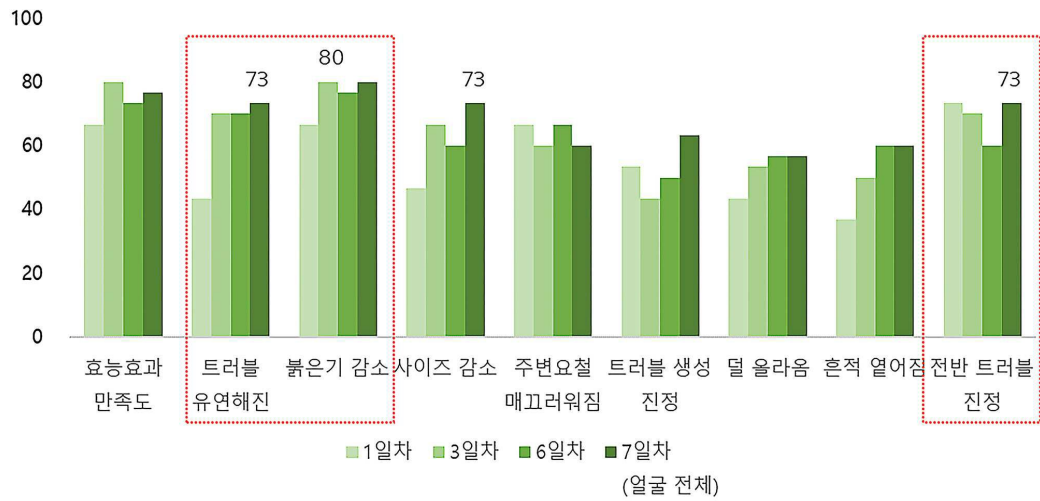
도면4



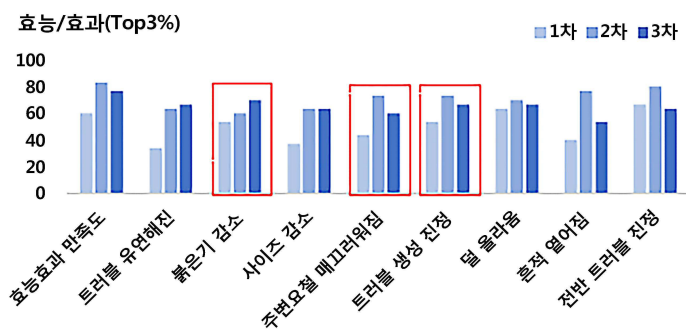
도면5



도면6



도면7



도면8

