



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0080376  
(43) 공개일자 2022년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/04 (2006.01) A61K 8/11 (2006.01)  
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/365 (2006.01)  
A61K 8/42 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)  
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)  
C07C 69/734 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/042 (2013.01)  
A61K 8/11 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0169417

(22) 출원일자 2020년12월07일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

정봉열

경기도 용인시 수지구 신봉1로 330번길 15-16,  
109동 101호(신봉동, 신봉리쉐르빌1단지)

(74) 대리인

유민규

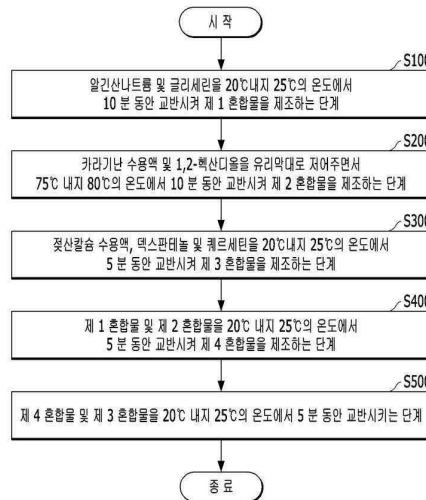
전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 발명의 명칭 화장료 조성물

(57) 요약

본원은 알긴산나트륨(Sodium Alginate) 및 카라기난(Carrageenan)을 포함하는 겔화제; 텍스판테놀(Dexpanthenol) 및 퀘르세틴(Quercetin)을 포함하는 활성성분; 글리세린을 포함하는 보습제; 및 젖산 칼슘을 포함하는 점증제;를 포함하는, 하이드로겔 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 8/345* (2013.01)  
*A61K 8/365* (2013.01)  
*A61K 8/42* (2013.01)  
*A61K 8/498* (2013.01)  
*A61K 8/73* (2013.01)  
*A61K 8/733* (2013.01)  
*A61Q 19/00* (2013.01)  
*C07C 69/734* (2013.01)  
*A61K 2800/48* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

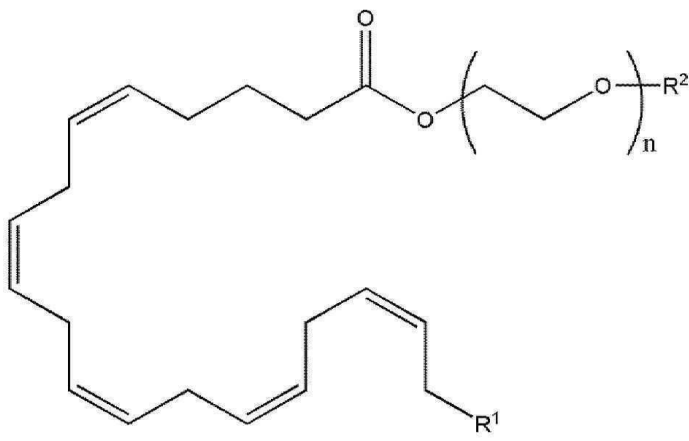
**청구항 1**

알긴산나트륨(Sodium Alginate) 및 카라기난(Carrageenan)을 포함하는 겔화제;  
 텍스판테놀(Dexpanthenol) 및 퀘르세틴(Quercetin)을 포함하는 활성성분;  
 글리세린을 포함하는 보습제; 및  
 젖산 칼슘을 포함하는 점증제;  
 를 포함하는, 하이드로겔 조성물.

**청구항 2**

하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1 에서,

$R^1$  및  $R^2$  는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는  $C_{1-10}$  알킬, 치환될 수 있는  $C_{2-10}$  알케닐, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  헤테로아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 방향족 고리이고,

상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH<sub>2</sub>), 또는 우레아(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)에 의해 치환되는 것이고,

n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임).

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본원은 하이드로겔 조성물, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0003] 하이드로겔(hydrogel)은 정제수를 분산매체로 하는 삼차원 친수성 고분자 망상구조를 가진 물질로서 다량의 수분을 함유하면서도 천연 조직과 같은 유연성을 나타내므로 상처드레싱, 콘택트 렌즈, 약제, 화장품, 보형물, 폐수처리제 등을 포함하는 여러 의약, 미용, 환경 산업 분야에서 활발히 연구되고 있다. 이러한 하이드로겔을 이용한 마스크팩의 경우, 외형 유지를 위하여 합성수지, 부직포, 메쉬 또는 망에 하이드로겔을 부가하여 사용하는 것이 일반적이었다. 그러나 부직포에서 하이드로겔이 떨어져 나가는 경우가 많으며, 합성수지 등을 사용한 하이드로겔의 경우 생체 적합성 및 안정성 측면에서 문제점이 있을 수 있다. 따라서 상기한 문제를 극복하기 위하여 천연에서 유래한 물질을 이용한 하이드로겔 마스크 팩이 많이 연구되고 있다.
- [0004] 또한, 일반적으로 피부미용을 위해서化妆품을 적용할 때는 피부상처를 치료할 때와는 다르게 적용부위에 장시간 보호구를 붙여줄 수 없으며, 단시간 동안만 보호구를 붙인 후에 곧바로 제거하여야 한다. 이러한 피부미용에서 그 효과를 증진시키기 위하여 하이드로겔이 이용되며, 피부에 효과적으로 적용되기 위하여 쉬트 또는 패치 형태로 만들어져 사용된다. 비록 이러한 하이드로겔 제품을 사용한다 하더라도 하이드로겔이 겔상태를 그대로 유지하고 있는 한 피부와의 친화성에 한계가 있어서 미용제가 하이드로겔에서 피부로 전달되는 데 만족할 만한 양과 속도를 가질 수 없다.
- [0005] 즉, 피부미용시 피부에 적용한 하이드로겔은 그 속에 함유되어 있는 미용제가 다량 신속하게 하이드로겔에서 피부로 전달될 수 있어야 한다. 이와 같은 특성을 만족시키기 위해서는 하이드로겔이 종래기술에 비하여 미용제가 피부 속으로 신속하고 고르게 전달되는 특징을 가져야 하며, 그 특성을 만족시킬 수 있는 신규의 하이드로겔 조성물이 요구된다.
- [0006] 동식물로부터 얻을 수 있는 천연 물질 중에는 인체 내에서 약학적 활성을 갖는 다수의 천연 약물이 존재한다. 그 예로는, 매스틱(mastic), 몰약, 플라보노이드, 프로폴리스, 알리신, 글루코사민, 오메가지방산 등이 있다.
- [0007] 상기 매스틱은 헬리코박터 파일로리의 생육을 억제하거나 사멸시켜 소화성 궤양 완화에 효과가 있다. 또한, 상기 몰약은 소염 및 진통의 효과가 있으며, 상기 플라보노이드는 알레르기 완화에 효과가 있다. 나아가, 상기 프로폴리스는 면역력 증가 및 항산화 효과가 있으며, 상기 알리신은 살균, 혈액순환 및 당뇨 예방의 효과가 있고, 상기 글루코사민은 관절염 증상을 완화시키며, 상기 오메가 지방산은 혈압 및 콜레스테롤 수치 개선에 효과가 있다. 특히, 상기 오메가 지방산 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)은 잇몸 염증, 심장 질환, 안구 질환을 완화시키며, 스킨 트리트먼트 기능을 통한 피부 노화 방지 효과가 있다.
- [0008] 그러나, 상기 천연 약물은 상술한 바와 같은 우수한 약학적 효과를 나타냄에도 불구하고, 대부분 난용성이므로 낮은 용해도를 갖는다. 이에 따라, 생체에 투여되었을 때 낮은 생체 이용률(bioavailability)을 보여 가용화에 어려움을 겪고 있다. 따라서 상기 천연 난용성 약물의 가용화를 위한 많은 다양한 제제화 방법이 연구되어 왔지만, 현재까지 그 효과가 미비하거나 응용이 제한적이다.
- [0009] 최근, 약물전달시스템 분야에서 양친매성 고분자를 이용한 나노입자에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 상기 양친매성 고분자는 소수성 블록과 친수성 블록이 공존해 있어 수용액상에서 분자간 소수성 상호작용, 반데르발스(van der waals) 힘과 같은 물리적 응집력에 의하여 독특한 구조의 나노 집합체를 형성한다. 이는 소수성 블록이 물과의 접촉을 최소화하기 위하여 스스로 뭉치려는 경향을 보이는 것으로, 이렇게 뭉쳐진 소수성 집합체가 미세영역(core)을 형성하고 그 바깥쪽을 친수성 블록이 둘러싸고 있는 고분자 마이셀을 형성하여 전체적인 수용액에 대한 용해도를 증가시키게 된다. 이러한 고분자 마이셀은 수십에서 수백 나노미터 크기의 코어를 형성하고 그 내부에 난용성 약물을 봉입함으로써, 낮은 용해도와 낮은 생체흡수율을 보이는 난용성 약물의 가용화를 위한 제형으로 광범위하게 활용되고 있다.
- [0010] 그러나, 고분자 나노 입자를 천연 난용성 약물에 적용한 제제의 경우, 천연 난용성 약물이 물에 용해되지 않고, 점성이 높아 예멸전화 시켜 물에 분산시켜도 시간 경과에 따라 서로 응집하므로, 입자의 크기가 변화하거나 약물의 함량이 감소하여 일정한 크기 및 약물 함량이 장기간 유지되기 어려워, 천연 난용성 약물을 봉입하여 제제화하기 어려운 문제점이 있으므로 이를 개선하기 위한 많은 연구가 계속되고 있으나 아직까지 만족할만한 성과를 보이고 있지 않다.
- [0011] 본원의 배경이 되는 기술인 한국등록특허공보 제 10-1774342 호는 하이드로겔 마스크팩 조성물, 이를 통해 제조된 하이드로겔 마스크팩 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 상기 등록특허는 정제수, 카라기난, 로커스트빈검,

잔탄검 및 타마린드씨검을 함유하는 하이드로겔 마스크팩 조성물의 성형체 및 상기 성형체에 충전되는 정제수, 다가 알코올, 천연추출물, 기능성 첨가제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상을 함유하는 에센스를 포함하는 하이드로겔 마스크팩을 개시하고 있다.

[0012] 또한, 본원의 배경이 되는 기술인 한국등록특허공보 제 10-1066285 호는 용매-증발 방법을 이용한 난용성 약물이 함유된 생체적합성 나노입자의 제조방법 및 이에 의해 제조된 나노입자에 관한 것이다. 상기 등록특허는 상기 나노 입자는 난용성 약물을 가용화하여 생체 내에서 지속적으로 방출할 수 있다고 서술하고 있으나, 상기 나노 입자는 유해한 유기 용매를 사용해 제조된다는 단점이 있을 뿐만 아니라, 입자의 크기가 200 nm 내지 500 nm 로 종래 기술에 비해 크게 형성되어 지속적으로 약물이 방출된다고 하더라도 낮은 용해도에 의해 생체흡수율이 우수하다고 볼 수 없다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0014] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 하이드로겔 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0015] 또한, 본원은 상기 하이드로겔 조성물의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0016] 또한, 본원은 상기 하이드로겔 조성물을 포함하는 화장료 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0017] 또한, 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0018] 또한, 본원은 상기 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 본원은 상기 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0019] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들도 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

### 과제의 해결 수단

[0021] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 알긴산나트륨(Sodium Alginate) 및 카라기난(Carrageenan)을 포함하는 겔화제; 텍스판테놀(Dexpanthenol) 및 퀘르세틴(Quercetin)을 포함하는 활성성분; 글리세린을 포함하는 보습제; 및 젖산 칼슘을 포함하는 점증제;를 포함하는, 하이드로겔 조성물을 제공한다.

[0022] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 대비 중량부로서, 알긴산나트륨 0.1 중량부 내지 0.5 중량부, 카라기난 0.5 중량부 내지 1.0 중량부, 텍스판테놀 0.0005 중량부 내지 0.001 중량부, 퀘르세틴 0.001 중량부 내지 0.002 중량부, 글리세린 15 중량부 내지 25 중량부 및 젖산 칼슘 0.1 중량부 내지 0.5 중량부를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0023] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 활성성분은 프로폴리스를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 본원의 일 구현예에 따르면, 1,2-헥산디올(1,2-Hexanediol), 카프릴릴글라이콜(Caprylyl Glycol), 글리세릴카프릴레이트(Glyceryl Caprylate), p-아니식산(p-Anisic Acid), 펜틸렌글라이콜(Pentylene Glycol), 에틸헥실글리세린(Ethylhexylglycerin) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 천연 방부제를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 천연 방부제는 상기 하이드로겔 조성물 100 중량부 대비 0.5 중량부 내지 2 중량부로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0026] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 알긴산나트륨은 캡슐화되고, 상기 활성 성분이 상기 캡슐화된 알긴산나트륨

사이에 위치하는 것인, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 하이드로겔 조성물의 제조 방법에 있어서, 알긴산나트륨 및 글리세린을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 제 1 혼합물을 제조하는 단계; 카라기난 수용액 및 1,2-헥산디올을 유리막대로 저어주면서 75℃ 내지 80℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 제 2 혼합물을 제조하는 단계; 젯산칼슘 수용액, 텍스판테놀 및 퀘르세틴을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 제 3 혼합물을 제조하는 단계; 상기 제 1 혼합물 및 상기 제 2 혼합물을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 제 4 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 제 4 혼합물 및 상기 제 3 혼합물을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시키는 단계;를 포함하는, 하이드로겔 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0028] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 알긴산나트륨은 상기 제 4 혼합물 및 상기 제 3 혼합물을 교반시키는 단계에 의해 캡슐화되고, 상기 활성 성분이 상기 캡슐화된 알긴산나트륨 사이에 위치하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 100 중량부를 기준으로, 알긴산나트륨 0.1 중량부 내지 0.5 중량부, 카라기난 0.5 중량부 내지 1.0 중량부, 텍스판테놀 0.0005 중량부 내지 0.001 중량부, 퀘르세틴 0.001 중량부 내지 0.002 중량부, 글리세린 15 중량부 내지 25 중량부, 젯산 칼슘 0.1 중량부 내지 0.5 중량부 및 1,2-헥산디올 0.5 중량부 내지 2 중량부를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

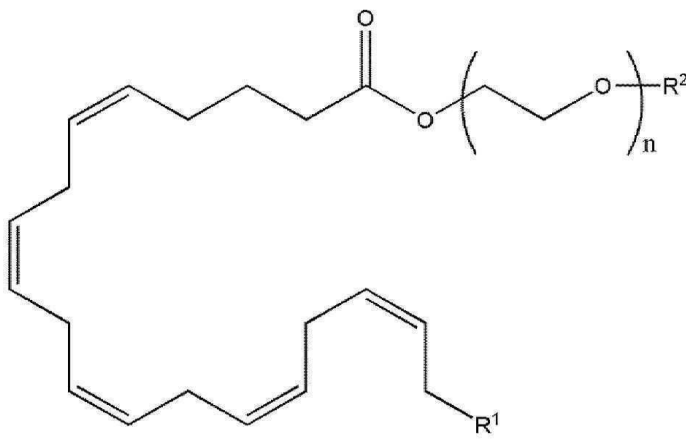
[0030] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 제 3 혼합물은 프로폴리스를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 하이드로겔 조성물을 포함하는, 화장품 조성물을 제공한다.

[0032] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화장품 조성물의 제형은 워시오프형 및/또는 필오프형 팩(pack)인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본원의 제 4 측면은, 하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공한다:

[0034] [화학식 1]



[0035] ;

[0036] 상기 화학식 1 에서,  $R^1$  및  $R^2$  는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는  $C_{1-10}$  알킬, 치환될 수 있는  $C_{2-10}$  알케닐, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  헤테로아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH<sub>2</sub>), 또는 우레아(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

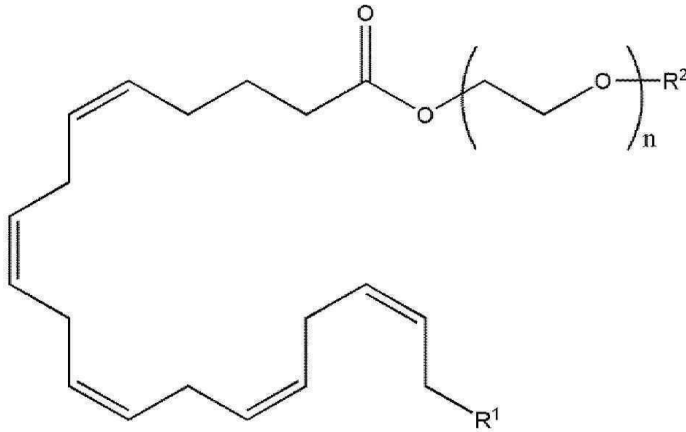
[0037] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기  $R^1$  및  $R^2$  는, 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 n 은 4 내지 800 의 정수인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0039] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유도체는 수용성 물질인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 본원의 제 5 측면은, 본원의 제 4 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 있어서, 용매 하에 아이코사펜타엔산(EPA)을 용해시키는 단계; 및 상기 용해된 아이코사펜타엔산(EPA)을 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 반응시켜 하기 화학식 1 로서 표시되는 화합물을 형성하는 단계;를 포함하는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0041] [화학식 1]



[0042] ;

[0043] 상기 화학식 1 에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알킬, 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub> 알케닐, 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub> 아릴, 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub> 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C<sub>5-14</sub> 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C<sub>5-14</sub> 의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH<sub>2</sub>), 또는 우레아(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

[0044] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.4 : 9.6 내지 0.6 : 9.4 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0045] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 촉합제, 유기아민 촉매 및 유기 용매를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 촉합제는, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보디이미드(EDC), N,N,N',N'-테트라메틸-(벤조트리아졸-1-일)-우로니움테트라플루오로보레이트(TBTU), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기아민 촉매는, 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기 용매는, 톨루엔, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본원의 제 6 측면은, 본원의 제 4 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는, 피부 노화 방지용 조성물을 제공한다.

[0051] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여되는 것일 수 있으나, 이

에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본원을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 실시예 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 추가적인 실시예가 존재할 수 있다.

### 발명의 효과

[0054] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 본원의 하이드로겔 조성물은 알긴산나트륨의 용매 및 보습제로서 증류수 대신 글리세린을 사용하여 용매의 점도를 높여 알긴산나트륨의 반응성을 낮춤으로써 알긴산나트륨 간의 가교수를 줄이고, 이를 통해 하이드로겔이 형성되는 집합의 크기를 줄여 보다 단단한 겔이 아닌 환부나 피부에 적당량을 바를 수 있는 형태로 바꾸어 약물이 단시간 내에 신속하게 피부에 침투될 수 있다.

[0055] 특히, 본원에 따른 하이드로겔 조성물은 알긴산나트륨의 캡슐화에 의해 활성성분들의 유지력이 증가함은 물론 표면적의 증가로 인한 하이드로겔의 효율성 증대를 기대할 수 있다. 따라서, 고가의 활성성분을 소량만 첨가해도 뛰어난 효과를 달성할 수 있으므로 비용을 절감할 수 있다. 또한, 상기 알긴산나트륨의 캡슐화는 카라기난의 패키징 단위를 줄여서 실온에서 고체화 되는 현상을 막을 수 있다.

[0056] 또한, 본원에 따른 하이드로겔 조성물은 젖산 칼슘과 알긴산나트륨이 서로 이온가교형성을 함으로써 더욱 안정적이고 탄탄한 제형을 얻을 수 있다. 이로 인해 상기 하이드로겔 조성물을 화장료 조성물, 예를 들어, 필로프형 팩으로 이용하는 경우 이를 떼어낼 때 피부에 잔여물이 남지 않는 장점이 있다.

[0057] 또한, 본원의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 지용성인 오메가-3 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 수용성을 증가시키고, 높은 생체 이용률을 가질 수 있다.

[0058] 또한, 본원의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 기존 아이코사펜타엔산(EPA)에 비해 세포 생존력 및 항산화 활성능력 면에서 우수한 성적을 나타낼 수 있다.

[0059] 나아가, 경구투여가 어려운 환자, 또는 오메가-3 를 간편하게 피부로 투여하고 싶은 사람들이 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 이용하여 오메가-3 를 간편하게 피부로 투여할 수 있다.

[0060] 다만, 본원에서 얻을 수 있는 효과는 상기된 바와 같은 효과들로 한정되지 않으며, 또 다른 효과들이 존재할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0062] 도 1 은 본원의 일 구현예에 따른 하이드로겔 조성물의 제조 방법을 나타낸 순서도이다.

도 2 의 (a) 내지 (d)는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 하이드로겔 조성물을 촬영한 사진이다.

도 3 은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 복합체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 5 는 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 NMR 스펙트럼이다.

도 6 은 본원의 일 실시예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 NMR 스펙트럼이다.

도 7 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 세포독성평가 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분

은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

- [0064] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0065] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0066] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0067] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0068] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~ 하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.
- [0069] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0070] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B" 의 기재는, "A 또는 B, 또는, A 및 B" 를 의미한다.
- [0071] 이하, 본원의 화장료 조성물에 대하여 구현에 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현에 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 알긴산나트륨(Sodium Alginate) 및 카라기난(Carrageenan)을 포함하는 겔화제; 텍스판테놀(Dexpanthenol) 및 퀘르세틴(Quercetin)을 포함하는 활성성분; 글리세린을 포함하는 보습제; 및 젖산 칼슘을 포함하는 점증제;를 포함하는, 하이드로겔 조성물을 제공한다.
- [0074] 알긴산나트륨은 해조산 나트륨 혹은 해조젤이라고도 불리우며, 백색 또는 담황색 섬유상, 알갱이, 과립 또는 가루로서 거의 냄새가 없으며 맛도 없다. 알코올에 녹지 않으며 클로로폼과 같은 유기용매도 녹지 않고 탄산나트륨, 수산화나트륨, 인산나트륨에 천천히 녹는다. 상기 알긴산나트륨은 생체에 독성이 없어서 의약품 전달체로 사용이 되며, 생분해성 성질로 인해 환경오염에 영향을 주지 않는 장점을 가지고, 먹어도 인체에 해가 없을 정도로 안전한 물질이다.
- [0075] 한편, 하이드로겔 조성물을 피부에 적용하는 경우 단단한 겔상태(푸딩형태)를 유지하면서 지지체인 하이드로겔 속의 함유되어 있는 약물이 피부쪽으로 방출되는 기능을 한다. 피부 미용을 위해서는 상대적으로 단시간 이내에 사용하는 경우가 많아 효과적으로 약물이 전달되어야 하는 필요성이 있다. 하지만 종래 기술의 경우 장시간이 필요할 뿐만 아니라 흡수되지 못하고 버려지는 약물이 더 많았다. 또한, 알긴산나트륨의 하이드로겔 형태가 매우 조밀하고 단단하기 때문에 이미 형성된 겔 형태를 바꿀 수 없어 하나의 형태로만 사용되는 문제점을 가지고 있었다.
- [0076] 본 발명자들은 이러한 문제점을 인식하고, 이를 해결하기 위하여 상기 알긴산나트륨의 용매 및 보습제로서 증류수 대신 글리세린을 사용하여 용매의 점도를 높여 알긴산나트륨의 반응성을 낮춤으로써 알긴산나트륨 간의 가교수를 줄이고, 이를 통해 하이드로겔이 형성되는 집합의 크기를 줄여 보다 단단한 겔이 아닌 환부나 피부에 적당량을 바를 수 있는 형태로 바꾸어 약물이 단시간 내에 신속하게 피부에 침투될 수 있다. 이에 따라, 본원의 하이드로겔은 필오프형 뿐만 아니라 위시오프형 팩으로도 이용 가능한 장점이 있다.
- [0077] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 활성성분은 상기 알긴산나트륨은 캡슐화되고, 상기 활성 성분이 상기 캡슐화된 알긴산나트륨 사이에 위치하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0078] 피부 미백 효과, 피부의 주름개선 효과, 피부를 곱게 태워주거나 자외선으로부터 피부를 보호하는 효과 등을 갖

는 제품의 원료가 되는 레티놀(retinol), 비타민 A, C 등과 같은 유효 성분의 경우 물질의 효능은 좋지만 빛과 열, 공기에 노출이 되면 안정성이 떨어지고 피부로의 낮은 흡수율로 인해 비용에 비해 낮은 효과를 보인다. 이에 화장품으로 이용되는 레티놀, 토코페롤(tocopherol), 비타민 A, C 등과 같은 불안정한 물질을 안정하게 함으로써 외부조건으로부터 생리활성성분들을 보호하며, 피부친화성을 높여 피부흡수가 용이하도록 하는 고기능성의 화장품을 제조하기 위한 제형 기술연구가 이루어지고 있다. 그 중 하나가 캡슐화이다.

- [0079] 캡슐화는 하나의 물질을 또 다른 물질로 감싸는 처리 과정을 통틀어 말하며, 제조되는 입자의 크기는 작게는 수 나노미터(nm)부터 크게는 수 밀리미터(mm) 수준이다. 캡슐화를 통해 활성물질의 사용 범위를 넓힐 수 있으며 특유의 향이나 맛을 감출 수 있고 안정성 향상 및 가시적인 효과도 기대할 수 있다.
- [0080] 상기 알긴산나트륨의 캡슐화로 인해 상기 활성성분들의 유지력이 증가함은 물론 표면적의 증가로 인한 하이드로겔의 효율성 증대를 기대할 수 있다. 따라서, 고가의 활성성분을 소량만 첨가해도 뛰어난 효과를 달성할 수 있으므로 비용을 절감할 수 있다. 또한, 상기 알긴산나트륨의 캡슐화는 카라기난의 패키징 단위를 줄여서 실온에서 고체화 되는 현상을 막을 수 있다.
- [0081] 카라기난은 홍조류 진도박(Chondrus)과 석초(Giartina)의 세포간물질을 추출하여 얻은 점성 고분자 전해질인 다당류 혼합물이다. 카라기난은 보수력이 매우 우수한 편으로서 시간이 지나도 점도가 변화하지 않는다. 카라기난은 칼슘과 겔화되어 우수한 보습효과를 기대할 수 있으나, 겔화가 된 후 높은 온도에서 용액상태가 되는 문제점이 있다. 이에, 본 발명은 낮은 농도의 카라기난을 사용함으로써 높은 온도에서도 하이드로겔의 높은 점도를 유지할 수 있을 뿐만 아니라 보습력 또한 증가시킬 수 있다.
- [0082] 텍스판테놀은 식물과 동물에 널리 분포하는 복합 비타민 B 인 판토텐산의 합성 유도체로서, 피부의 상피와 내피에 신속하게 흡수되어 체내에서 판토텐산(비타민 B5)로 변화하게 되는데, 이는 섬유아세포의 증식을 촉진시켜 노화를 방지하는 콜라겐을 조성시키고, 기저세포를 증식시켜 피부재생에 매우 효과적이다.
- [0083] 퀘르세틴은 우리 몸에 해로운 활성산소를 제거하는 폴리페놀 성분 중 하나로서, 암세포에 공급되는 영양소와 산소를 차단해 암의 성장을 막을 수 있다. 퀘르세틴은 항산화 효과뿐 아니라 질병의 초기단계인 염증반응 억제, 질병 유발 유전자 발현 억제, 정상적인 신호전달 회복, 암의 전이 억제 등 효과가 있다.
- [0084] 젯산 칼슘은 백색 분말 또는 입상으로 냄새가 없거나 약간 특이한 냄새가 있는 칼슘염류 강화제이다. 젯산 칼슘과 알긴산나트륨이 서로 이온가교형성을 함으로써 더욱 안정적이고 탄탄한 제형을 얻을 수 있다. 이로 인해 상기 하이드로겔 조성물을 화장품 조성물, 예를 들어, 필로프형 팩으로 이용하는 경우 이를 떼어낼 때 피부에 잔여물이 남지 않는 장점이 있다.
- [0085] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 대비 중량부로서, 알긴산나트륨 0.1 중량부 내지 0.5 중량부, 카라기난 0.5 중량부 내지 1.0 중량부, 텍스판테놀 0.0005 중량부 내지 0.001 중량부, 퀘르세틴 0.001 중량부 내지 0.002 중량부, 글리세린 15 중량부 내지 25 중량부 및 젯산 칼슘 0.1 중량부 내지 0.5 중량부를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0086] 바람직하게는, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 대비 중량부로서, 알긴산나트륨 0.3150 중량부, 카라기난 0.7874 중량부, 텍스판테놀 0.0007559 중량부, 퀘르세틴 0.001134 중량부, 글리세린 19.8421 중량부 및 젯산 칼슘 0.3150 중량부를 포함하는 것일 수 있다.
- [0087] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 활성성분은 프로폴리스를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0088] 프로폴리스는 꿀벌이 자신의 생존과 번식을 위해 여러 식물에서 뽑아낸 수지(樹脂)와 같은 물질에 자신의 침과 효소 등을 섞어서 만든 물질로서, 성분으로는 유기물과 미네랄(무기염류)이 가장 많고, 미네랄, 비타민, 아미노산, 지방, 유기산, 플라보노이드 등은 세포대사에 중요한 역할을 하며, 테르펜류 등은 항암 작용을 한다. 프로폴리스의 주요한 효능으로는 항염·항산화·면역증강 등이 있다. 항염 효과를 내는 것은 사람의 몸에 염증을 일으키는 프로스타그란딘을 만들어내는 효소를 절반까지 줄이기 때문이다. 또한, 주요 성분인 플라보노이드가 활성산소를 없애기 때문에 항산화 효과가 있다. 항암 효과를 나타내는 케르세틴 등이 있어 암세포의 유전자가 복제되기 전에 차단하는 일을 한다.
- [0089] 본원의 일 구현예에 따르면, 1,2-헥산디올(1,2-Hexanediol), 카프릴릴글라이콜(Caprylyl Glycol), 글리세릴카프릴레이트(Glyceryl Caprylate), p-아니식산(p-Anisic Acid), 펜틸렌글라이콜(Pentylene Glycol), 에틸헥실글리세린(Ethylhexylglycerin) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 천연 방부제를 추

가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0090] 화장품은 미생물에 오염되면 미생물 대사에 의해 유화수소, 아민, 암모니아, 지방산의 변취, 점도변화를 발생시킨다. 이러한 이유로 제품에 대한 안전성, 안정성을 유지하기 위하여 역할에 알맞은 적절한 성능을 가진 물질을 선택하여 방부제로 사용해야 하는 것이다. 화장품에 주로 사용되는 합성 방부제에는 파라벤류, 페녹시에탄올, 퀴터늄-15, 이미다졸리디닐우레아, 클로페네신 등이 있는데 화장품을 오염시키는 다양한 종류의 미생물의 생육을 효과적으로 저해하기 위하여 정해진 한도 내에서 혼합하여 방부제로 사용하는 것이 일반적이나 화장품은 장기간 동안 인체의 피부에 직접 사용하므로 소량을 사용하더라도 인체에는 많은 영향을 미칠 수 있어 화장품 방부제의 선택시 항생력, 무독성, 무자극, 화장품제와의 적합성이 고려되어야 한다. 기존의 합성방부제중 화장품, 의약품 등에 광범위하게 사용되는 파라벤류의 방부제들도 피부알러지, 피부자극, 환경호르몬으로서의 가능성 및 내성균 유발이라는 문제점을 가지고 있다. 뿐만 아니라 허용된 기준내의 사용도 불신되고 있고 지속적인 체내 축적으로 인한 급·만성 독성, 돌연변이 및 암 유발 등의 새로운 문제 가능성이 대두 되고 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 1,2-헥산디올과 같은 천연방부제를 사용함으로써 피부 자극, 피부 알러지 등 부작용을 원천적으로 방지하고 더 나아가서 환경오염 등 인체 및 환경에 무해한 하이드로겔 조성물을 제조할 수 있다.
- [0091] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 천연 방부제는 상기 하이드로겔 조성물 100 중량부 대비 0.5 중량부 내지 2 중량부로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 천연 방부제는 상기 하이드로겔 조성물 100 중량부 대비 1 중량부로 포함되는 것일 수 있다.
- [0092] 한편, 본원의 하이드로겔 조성물은 상기 알긴산나트륨의 캡슐화로 인해 상기 활성성분을 공기와의 접촉으로부터 보호하여 항균효과가 뛰어나므로 별도의 방부제를 포함하지 않을 수 있다. 그러나, 본원에서는 하이드로겔 조성물의 보존성 및 안정성을 더욱 높이기 위해 천연방부제를 사용하도록 한다.
- [0093] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 하이드로겔 조성물의 제조 방법에 있어서, 하이드로겔 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0094] 본원의 제 2 측면에 따른 하이드로겔 조성물의 제조 방법에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본원의 제 2 측면에 동일하게 적용될 수 있다.
- [0095] 도 1 은 본원의 일 구현예에 따른 하이드로겔 조성물의 제조 방법을 나타낸 순서도이다.
- [0096] 이하, 도 1 을 참조하여 상기 하이드로겔 조성물의 제조 방법에 대해 설명하도록 한다.
- [0097] 먼저, 알긴산나트륨 및 글리세린을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 제 1 혼합물을 제조한다 (S100).
- [0098] 이어서, 카라기난 수용액 및 1,2-헥산디올을 유리막대로 저어주면서 75℃ 내지 80℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 제 2 혼합물을 제조한다 (S200).
- [0099] 이어서, 젯산칼슘 수용액, 텍스판테놀 및 퀘르세틴을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 제 3 혼합물을 제조한다 (S300).
- [0100] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 제 3 혼합물은 프로폴리스를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0101] 이어서, 상기 제 1 혼합물 및 상기 제 2 혼합물을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 제 4 혼합물을 제조한다 (S400).
- [0102] 이어서, 상기 제 4 혼합물 및 상기 제 3 혼합물을 20℃ 내지 25℃의 온도에서 5 분 동안 교반시킨다 (S500).
- [0103] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 알긴산나트륨은 상기 제 4 혼합물 및 상기 제 3 혼합물을 교반시키는 단계에 의해 캡슐화되고, 상기 활성 성분이 상기 캡슐화된 알긴산나트륨 사이에 위치하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0104] 상기 교반을 통해 상기 알긴산나트륨과 상기 젯산칼슘이 반응함으로써 상기 알긴산나트륨이 캡슐화되고, 상기 활성 성분이 상기 캡슐화된 알긴산나트륨 사이에 위치하게 된다. 상기 알긴산나트륨의 캡슐화로 인해 상기 활성 성분들의 유지력이 증가함은 물론 표면적의 증가로 인한 하이드로겔의 효율성 증대를 기대할 수 있다. 따라서, 고가의 활성성분을 소량만 첨가해도 뛰어난 효과를 달성할 수 있으므로 비용을 절감할 수 있다. 또한, 상기 알

긴산나트륨의 캡슐화는 카라기난의 패키징 단위를 줄여서 실온에서 고체화 되는 현상을 막을 수 있다.

[0105] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 100 중량부를 기준으로, 알긴산나트륨 0.1 중량부 내지 0.5 중량부, 카라기난 0.5 중량부 내지 1.0 중량부, 텍스판테놀 0.0005 중량부 내지 0.001 중량부, 퀘르세틴 0.001 중량부 내지 0.002 중량부, 글리세린 15 중량부 내지 25 중량부, 젯산 칼슘 0.1 중량부 내지 0.5 중량부 및 1,2-헥산디올 0.5 중량부 내지 2 중량부를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0106] 바람직하게는, 상기 하이드로겔 조성물 총중량 대비 중량부로서, 알긴산나트륨 0.3150 중량부, 카라기난 0.7874 중량부, 텍스판테놀 0.0007559 중량부, 퀘르세틴 0.001134 중량부, 글리세린 19.8421 중량부, 젯산 칼슘 0.3150 중량부 및 1,2-헥산디올 1 중량부를 포함하는 것일 수 있다.

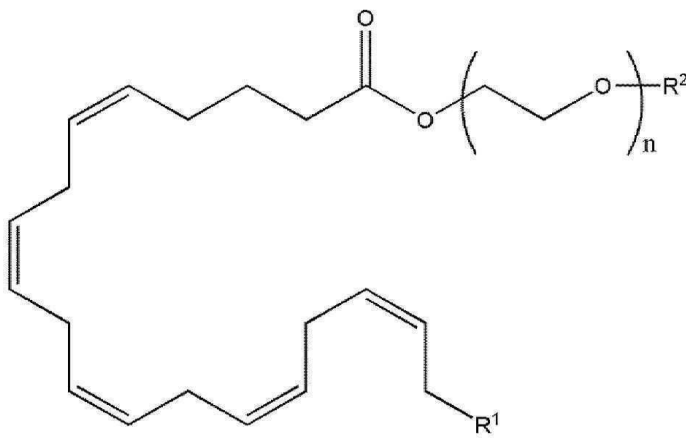
[0107] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 하이드로겔 조성물을 포함하는, 화장료 조성물을 제공한다.

[0108] 본원의 제 3 측면에 따른 화장료 조성물에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었다더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본원의 제 3 측면에 동일하게 적용될 수 있다.

[0109] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화장료 조성물의 제형은 워시오프형 및/또는 필오프형 팩(pack)인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0111] 본원의 제 4 측면은, 하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공한다:

[0112] [화학식 1]



[0113] ;

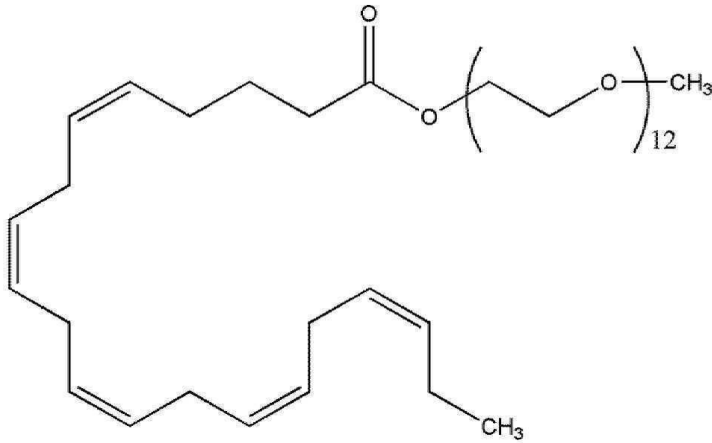
[0114] 상기 화학식 1 에서,  $R^1$  및  $R^2$  는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는  $C_{1-10}$  알킬, 치환될 수 있는  $C_{2-10}$  알케닐, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-10}$  헤테로아릴, 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는  $C_{5-14}$  의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH<sub>2</sub>), 또는 우레아(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

[0115] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기  $R^1$  및  $R^2$  는, 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기  $R^1$  및  $R^2$  는, 메틸인 것일 수 있다.

[0116] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 n 은 4 내지 800 의 정수인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 n 은 12 의 정수인 것일 수 있다.

[0117] 바람직하게는, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 하기 화학식 2 로서 표시되는 것일 수 있다:

[0118] [화학식 2]



[0119]

[0120] 지방산의 한 종류인 오메가-3 는 이상지질혈증 치료 또는 지방질 공급에 사용되는 약물이다. 오메가( $\omega$ )란 ‘마지막, 끝’ 을 뜻하는 단어로, 화학구조에서 이중결합의 위치가 끝에서 3 번째 탄소에서 처음 나타나는 지방산을 통틀어 오메가-3 로 명명하게 되었다. 약물로 사용되는 오메가-3 에는 일반적인 형태의 오메가-3-산트리글리세리드(omega-3-acid triglycerides)와 에탄올을 이용하여 정제한 오메가-3-산에틸에스테르90(omega-3-acid ethyl ester90)이 있다. 오메가-3는 의약품 외에도 건강기능식품으로 흔히 사용되는데, 이 경우에는 혈중 중성지질 개선, 혈행 개선, 기억력 개선에 도움을 주거나 건조한 눈을 개선하여 눈 건강에 도움을 주는 목적으로 사용된다.

[0121] 그러나, 오메가-3 는 물에 녹지 않는 지용성 물질이기 때문에, 상기 오메가-3, 구체적으로 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 상기 오메가-3 의 수용성을 증가시킬 수 있다. 이에 따르면, 상기 오메가-3 의 수용성뿐만 아니라, 용액 내에서의 높은 운동성, 독성 및 면역발생 결여, 신체 내에서 빠른 배출, 신체 내 여러 곳으로의 분포할 수 있는 장점들이 있다. 이때, 폴리에틸렌글리콜의 분자량, 연결 사슬 수, 약물접합 위치 등이 오메가-3 의 수용성, 생리활성 및 생체 이용률을 좌우한다.

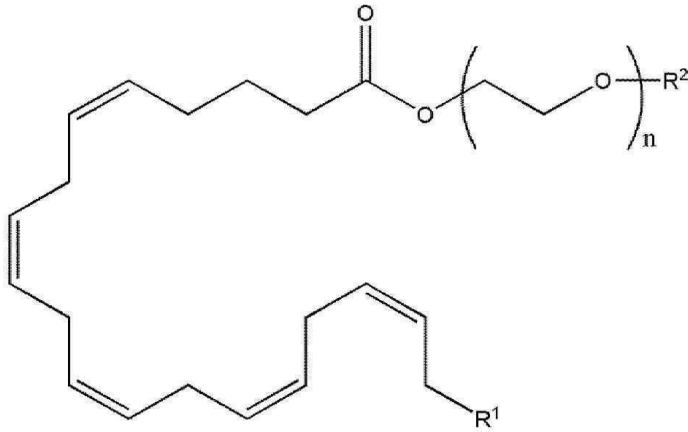
[0122] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 수용성 물질인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0123] 도 3 은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이고, 도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 복합체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

[0124] 도 3 을 참조하면, 지용성 물질인 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체는 물에 녹지 않았으나, 도 4 를 참조하면, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 물에 녹는 것을 확인할 수 있다. 이는 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체와는 달리 수용성 물질임을 확인할 수 있다.

[0125] 본원의 제 5 측면은, 본원의 제 4 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 있어서, 용매 하에 아이코사펜타엔산(EPA)을 용해시키는 단계; 및 상기 용해된 아이코사펜타엔산(EPA)을 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 반응시켜 하기 화학식 1 로서 표시되는 화합물을 형성하는 단계;를 포함하는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0126] [화학식 1]



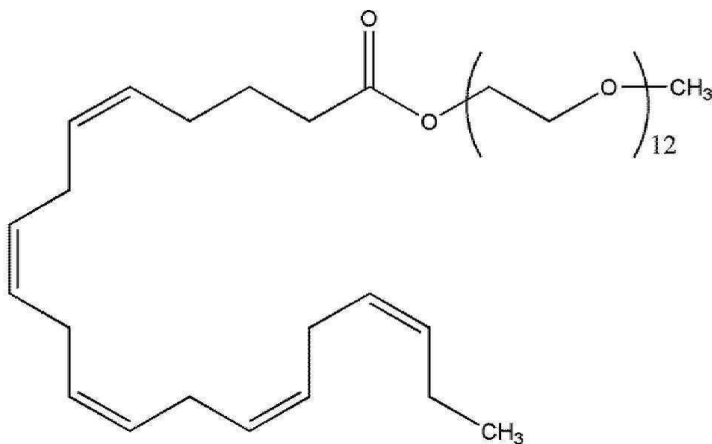
[0127]

[0128] 상기 화학식 1 에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C<sub>1-10</sub> 알킬, 치환될 수 있는 C<sub>2-10</sub> 알케닐, 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub> 아릴, 치환될 수 있는 C<sub>5-10</sub> 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C<sub>5-14</sub> 의 포화 또는 불포화 지환족 고리기, 또는 치환될 수 있는 C<sub>5-14</sub> 의 방향족 고리기이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH<sub>2</sub>), 니트로(-NO<sub>2</sub>), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH<sub>2</sub>), 또는 우레아(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

[0129] 본원의 제 5 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 대하여, 본원의 제 4 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 제 4 측면에 기재된 내용은 본원의 제 5 측면에 동일하게 적용될 수 있다.

[0130] 바람직하게는, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 하기 화학식 2 로서 표시되는 것일 수 있다:

[0131] [화학식 2]



[0132]

[0133] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.4 : 9.6 내지 0.6 : 9.4 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.5 : 9.5 인 것일 수 있다.

[0134] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0135] 예를 들면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000, 200 내지 19,000, 200 내지 18,000, 200 내지 17,000, 200 내지 16,000, 200 내지 15,000, 200 내지 14,000, 200 내지 13,000, 200 내지 12,000, 200 내지 11,000, 200 내지 10,000, 200 내지 9,000, 200 내지 8,000, 200 내지 7,000, 200 내지 6,000, 200 내지 1,000, 200 내지 9,000, 200 내지 8,000, 200 내지 7,000, 200 내지 6,000, 200 내지 5,000, 200 내지 4,000, 200 내지 3,000, 200 내지 2,000, 200 내지 1,000, 200 내지 900, 200 내지 800, 200 내지 700, 200 내지 600,

300 내지 20,000, 400 내지 20,000, 500 내지 20,000 인 것일 수 있다. 바람직하게는, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 550 인 것일 수 있다.

- [0136] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 촉합제, 유기아민 촉매 및 유기 용매를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0137] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 촉합제는, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보디이미드(EDC), N,N,N',N'-테트라메틸-(벤조트리아졸-1-일)-우로니움테트라플루오로보레이트(TBTU), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0138] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기아민 촉매는, 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0139] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기 용매는, 톨루엔, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0140] 본원의 제 6 측면은, 본원의 제 4 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는, 피부 노화 방지용 조성물을 제공한다.
- [0141] 본원의 제 6 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물에 대하여, 본원의 제 4 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 제 4 측면에 기재된 내용은 본원의 제 6 측면에 동일하게 적용될 수 있다.
- [0142] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0143] 오메가-3 는 물에 녹지 않는 지용성 물질이기 때문에, 시장에서 가공해서 만든 오메가-3 제품은 대부분 경구용으로 제조된다. 본 발명자들은 경구투여가 어려운 환자, 또는 오메가-3 를 간편하게 투여하고 싶은 사람들을 위해 지용성인 오메가-3 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 수용성을 증가시키고, 높은 생체 이용률을 가질 수 있는 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 개발하였다. 이에 따라, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여할 수 있고, 효과는 경구 투여와 일치한다.
- [0144] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0146] [실시예 1] 하이드로겔 조성물의 제조
- [0147] 먼저, 알긴산나트륨 0.5 g 및 글리세린 25 ml 을 20℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 증류수 100 ml 에 카라기난 5 g 을 넣고 100℃에서 5 분 동안 교반시키고, 이후 카라기난 수용액 25 ml 및 1,2-헥산디올 1 ml 을 유리막대로 저어주면서 75℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 증류수 100 ml 에 젯산칼슘 0.5 g 을 넣어 젯산칼슘 수용액을 제조하고, 상기 젯산칼슘 수용액 25 ml, 텍스판테놀 0.0753 g 및 퀘르세틴 0.0753 g 을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켰다.
- [0148] 이어서, 상기 알긴산나트륨 및 글리세린 혼합물, 상기 젯산칼슘 수용액, 텍스판테놀 및 퀘르세틴 혼합물 및 상기 카라기난 수용액 및 1,2-헥산디올 혼합물을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 노란색의 하이드로겔 조성물을 제조하였다.
- [0149] [비교예 1]
- [0150] 알긴산나트륨 0.5 g 및 글리세린 25 ml 을 20℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 증류수 100 ml 에 젯산칼슘 0.5 g 을 넣어 젯산칼슘 수용액을 제조하고, 상기 젯산칼슘 수용액 25 ml, 텍스판테놀 0.049 g 및 퀘르세틴 0.049 g 을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켰다. 상기 알긴산나트륨 및 글리세린 혼합물 및 상기 젯산칼슘 수용액, 텍스판테놀 및 퀘르세틴 혼합물을 20℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 노란색의 크림 조성물을 제조

하였다.

[0151] [비교예 2]

[0152] 알긴산나트륨 0.5 g 및 글리세린 25 ml 을 20℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 증류수 100 ml 에 카라기난 5 g 을 넣고 5 분 동안 100℃에서 교반시키고, 이후 카라기난 수용액 25 ml, 글리세린 10 g 및 에틸렌글라이콜 1 g 을 100℃에서 5 분 동안 교반시켰다. 증류수 25 ml 에 텍스판테놀 0.0611 g 및 퀘르세틴 0.0611 g 을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켰다. 이후, 상기 알긴산나트륨 및 글리세린 혼합물, 카라기난 수용액, 글리세린 및 에틸렌글라이콜 혼합물 및 텍스판테놀 및 퀘르세틴 혼합물을 20℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켜 노란색의 하이드로겔 조성물을 제조하였다.

[0153] [비교예 3]

[0154] 먼저, 증류수 100 ml 에 카라기난 5 g 을 넣고 100℃에서 5 분 동안 교반시키고, 이후 카라기난 수용액 25 ml 및 1,2-헥산디올 0.5 ml 을 유리막대로 저어주면서 75℃의 온도에서 10 분 동안 교반시켰다. 증류수 100 ml 에 젯산칼슘 0.5 g 을 넣어 젯산칼슘 수용액을 제조하고, 상기 젯산칼슘 수용액 25 ml, 텍스판테놀 0.0513 g 및 퀘르세틴 0.0513 g 을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켰다.

[0155] 이어서, 상기 카라기난 수용액 및 1,2-헥산디올 혼합물 및 상기 젯산칼슘 수용액, 텍스판테놀 및 퀘르세틴 혼합물을 20℃의 온도에서 5 분 동안 교반시켜 노란색의 하이드로겔 조성물을 제조하였다.

[0156] [실험예 1]

[0157] 도 2 의 (a) 내지 (d)는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 하이드로겔 조성물을 촬영한 사진이다. 구체적으로, 도 2 의 (a)는 상기 비교예 1, 도 2 의 (b)는 상기 비교예 2, 도 2 의 (c)는 상기 비교예 3, 및 도 2 의 (d)는 상기 실시예에 따른 하이드로겔 조성물이다.

[0158] 도 2 의 (a) 내지 (d)를 참조하면, 상기 비교예 3 에서는 카라기난을 녹였다가 굳히는 과정에서 젯산칼슘을 첨가하였다. 카라기난만 단독으로 실험했을 때는 굳고나서 겔이 부서지는 형태였기 때문에 필오프형 팩으로 사용하기에 부적합했으나, 상기 비교예 3 의 하이드로겔 조성물은 카라기난과 젯산칼슘의 적절한 배합을 통해서 떼어낼 때 부서지지 않으며 피부에 잔여물이 남지 않고 깔끔하게 떨어지는 젤리 제형을 얻음으로써 보완하였다. 그러나 100% 천연성분을 사용했기 때문에 별도의 보존제 없이 상온에서 보관하였을 때 상기 비교예 3 의 하이드로겔 조성물은 퀘르세틴이 산화가 되어 갈변하였다.

[0159] 반면, 상기 실시예에 따른 하이드로겔 조성물은 알긴산나트륨을 녹이는 용매로서 물 대신 글리세린을 이용하여 보습력과 점성을 높이는데 초점을 두었다. 또한 상기 비교예 3 의 하이드로겔 조성물에 알긴산을 추가하여, 알긴산나트륨과 젯산칼슘이 서로 이온가교형성을 함으로써 더욱 안정적이고 탄탄한 제형을 얻었다. 상기 실시예에 따른 하이드로겔 조성물 역시 팩으로 사용한 후 떼어낼 때 피부에 잔여물이 남지 않았다. 나아가, 알긴산나트륨의 캡슐화로 인해 활성성분을 공기와의 접촉으로부터 보호하여 비교예 3 의 하이드로겔 조성물과는 달리 변성이 일어나지 않음을 확인하였다.

[0161] [실시예 2]

[0162] 실온에서 아이코사펜타엔산(EPA) (0.03235 g, 0.0011 mol)을 톨루엔 20 ml 에 넣고 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDC) (0.1672 g, 0.0011 mol)와 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP) (0.002713 g, 0.00022 mol)을 첨가하였다. 첨가 이후 20 분 동안 교반하였다. 용해가 완료된 후 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW:550) (0.5386 g, 0.00098 mol)을 톨루엔 10 ml 와 함께 넣어준 후 24 시간 동안 교반하였다. 그리고 303 K 에서 회전증발기를 사용하여 용매를 제거하였다.

[0163] 얻어진 생성물에 톨루엔 5 ml 를 넣어 다시 용해시켰다. 반응 용액을 분별깔때기에 옮겨 담은 후, 증류수 10 ml 를 넣고 흔들어 주었다. 상기 증류수를 이용하여 유기물 내의 불순물을 여과하는 과정을 2 번 더 반복하였다. 아래에 있는 유기층을 수득하여 303 K 에서 회전증발기로 용매를 제거하였다. 반응 용액에 다시 톨루엔 10 ml 를 넣어 용해시킨 후 아이스 베스(Ice bath)에 넣고 15 분 동안 교반해 주면서 에틸아세테이트를 천천히 넣어 주었다. 이후 무수황산마그네슘을 넣어 수분을 제거하였다. 생성된 혼합물을 감압 여과를 통하여 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 수득하였다.

[0164] [비교예 4]

[0165] 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 대신 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체를 사용하였다.

[0166] [실험예 2]

[0167] 도 5 은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 NMR 스펙트럼이고, 도 6 는 본원의 일 실시예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 NMR 스펙트럼이다.

[0168] 도 5 및 도 6 를 참조하면, 도 5 의 EPA NMR 스펙트럼에 없던 4.25 부근 triplet peak 가 도 6 의 EPA-PEG NMR 스펙트럼에 생겼음을 확인할 수 있다. 이는 본원의 화학식 1 처럼 EPA-PEG 결합으로 인한 에스테르가 형성되었기에 피크가 나타나는 것이다. 따라서 아이코사펜타엔산과 폴리에틸렌글리콜이 잘 합성되었음을 알 수 있다.

[0169] 도 7 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 세포독성평가 결과를 나타낸 그래프이다.

[0170] 도 7 를 참조하면, 세포독성평가 결과 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 우수한 세포 생존력을 보이는 것을 확인할 수 있다.

[0171] 하기 표 1 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 항산화 활성능력 테스트 결과를 나타낸 표이다.

표 1

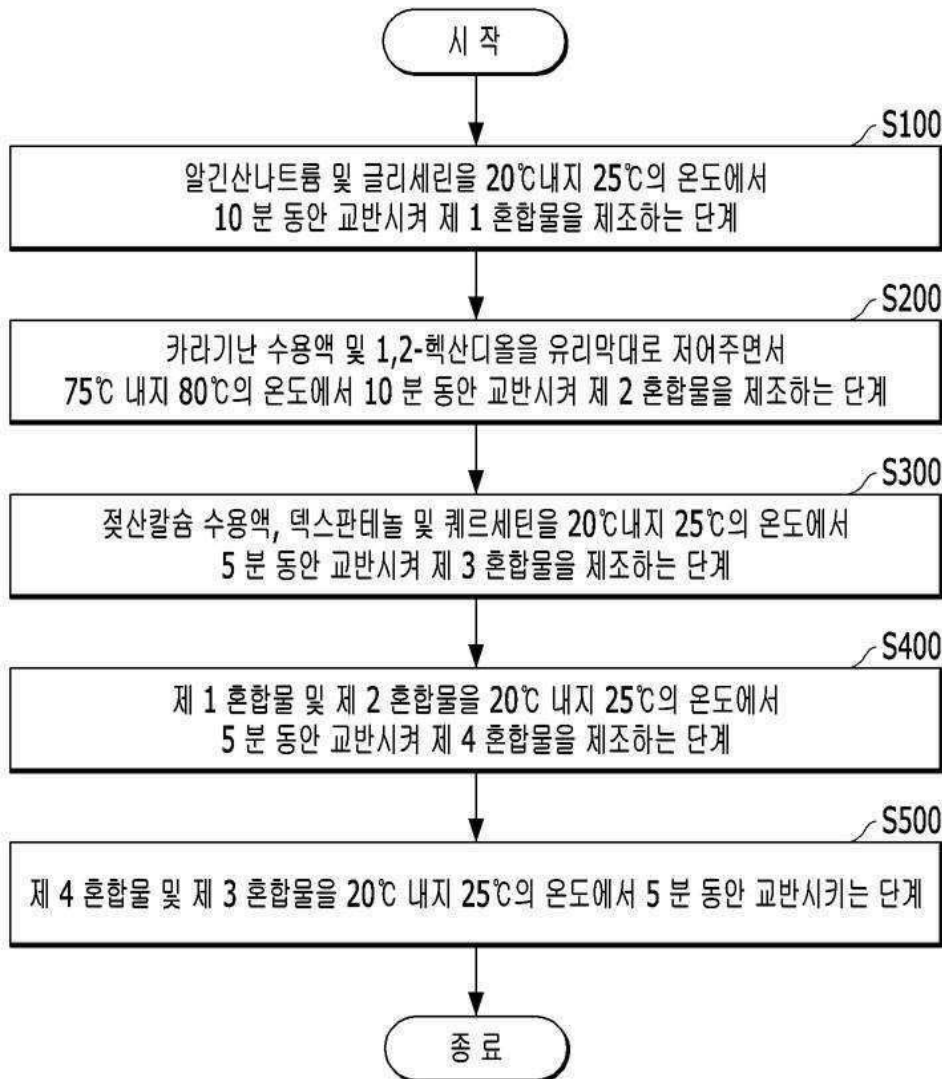
시료명	Raw data			평균	표준 편차	DPPH Radical (%)
실시예	0.402	0.406	0.421	0.410	0.010	13.451
비교예	0.467	0.479	0.479	0.475	0.005	-0.352

[0173] 상기 표 1 을 참조하면, 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 13% 이상의 항산화 활성능력을 가진다. 이로 인해 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 항산화력 면에서 우수함을 확인할 수 있다. 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

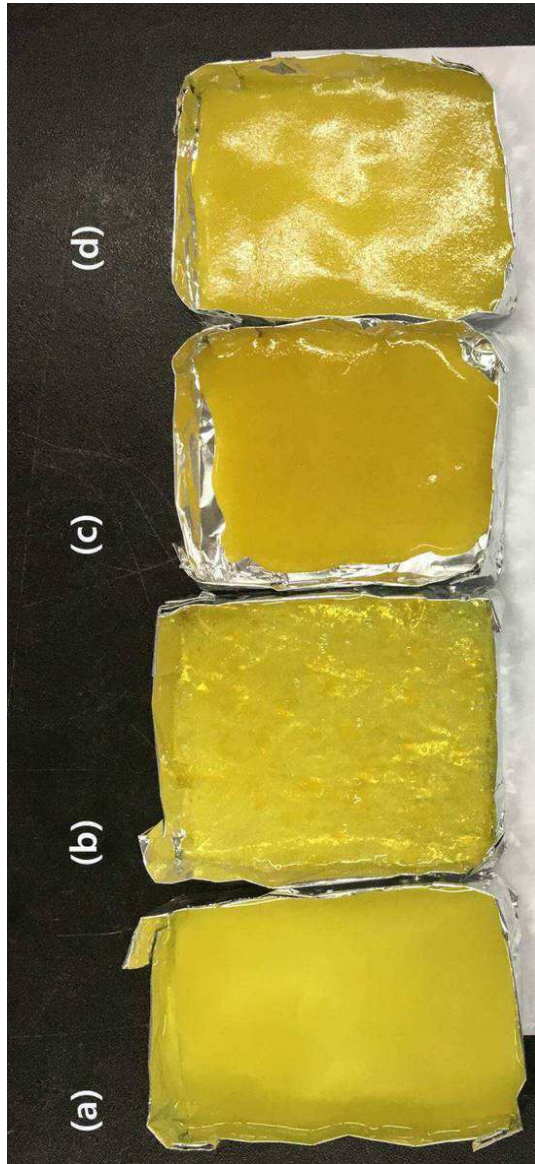
[0174] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2



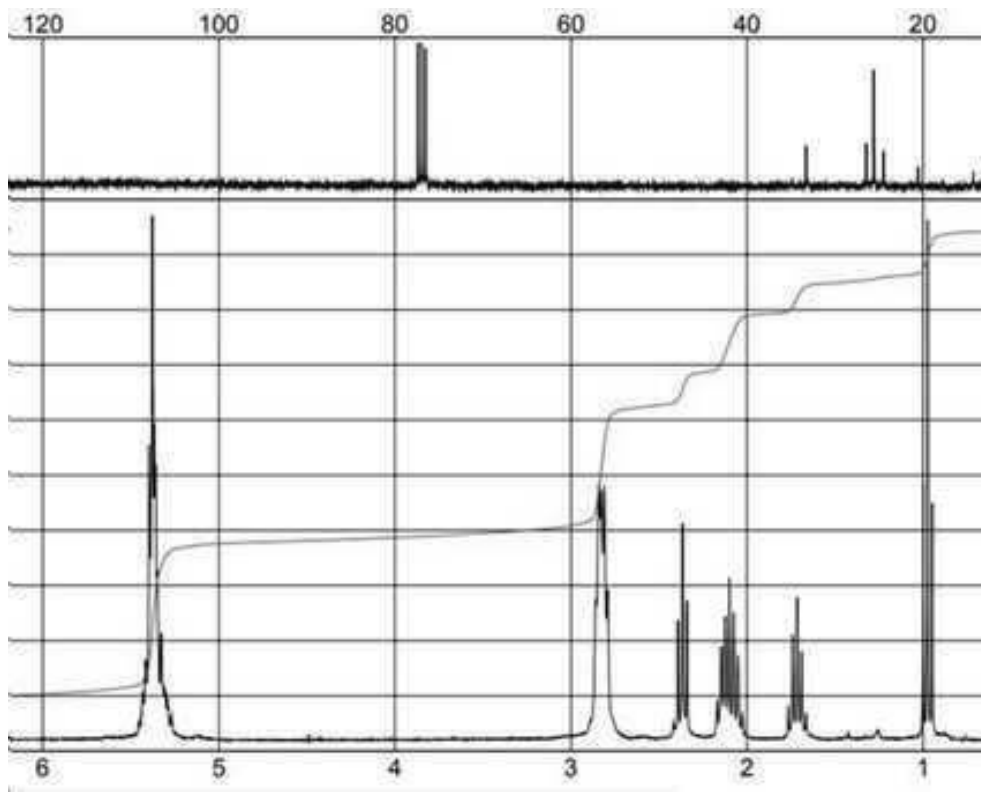
도면3



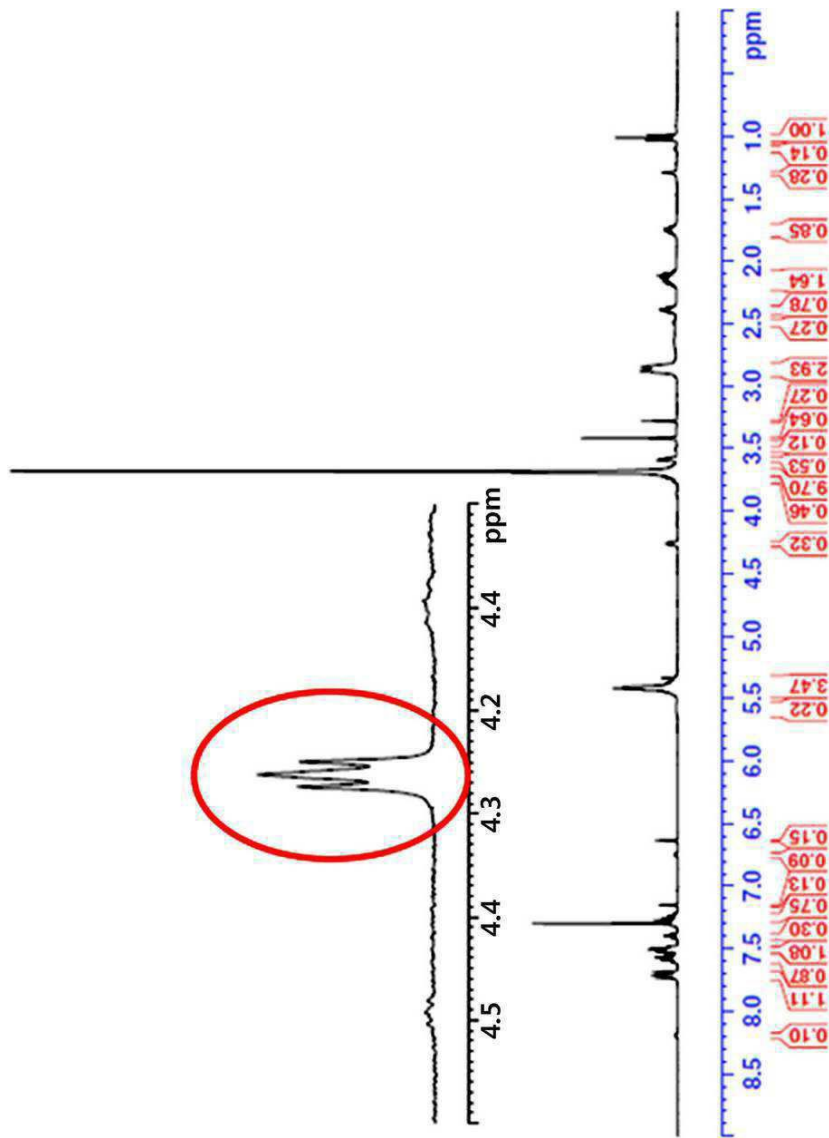
도면4



도면5



도면6



도면7

