



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0136369
(43) 공개일자 2017년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/127 (2006.01) A61K 31/202 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1274 (2013.01)
A61K 31/202 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0068369

(22) 출원일자 2016년06월01일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

이호석

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(74) 대리인

서현, 민복기

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 결정체와 이를 이용한 경피전달체 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic Acid) 및 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액으로부터 형성되는 결정체(Particle), 이를 이용한 경피전달체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 모노올레인(Mono Olein) 분산액을 혼합하여 침전되어 형성되는 결정체.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 모노올레인 분산액이 큐보솜(Cubosome) 분산액이거나 또는 분산된 큐빅상(dispersed cubic phase)인 것을 특징으로 하는 결정체.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 큐보솜 분산액은 큐보솜 프리커서(Cubosome Precursor)를 물에 분산시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 결정체.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 큐보솜 프리커서는 모노올레인 10~90 중량%, 유화제 0.01~90 중량% 및 유기 용매 9~90 중량%를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는 결정체.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 도코사헥사엔산은 1~5 mM의 농도이고, 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의 농도인 것을 특징으로 하는 결정체.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 결정체는 나노 결정인 것을 특징으로 하는 결정체.

청구항 7

모노올레인 분산액을 제조하는 단계; 및,

도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 상기 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액을 형성한 후 침전시키는 방법으로 결정체를 형성하는 단계;를 포함하는 결정체의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 모노올레인 분산액은 큐보솜(Cubosome) 분산액이며, 상기 모노올레인 분산액을 제조하는 단계는 큐보솜 프리커서(Cubosome Precursor)를 물에 분산시키는 방법으로 수행되는 것을 특징으로 하는 결정체의 제조방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 결정체를 형성하는 단계에서 상기 도코사헥사엔산은 1~5 mM의 농도, 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의

농도로 혼합하는 것을 특징으로 하는 결정체의 제조방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 결정체가 형성된 혼합액을 원심분리시켜 결정체를 분리하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 결정체의 제조방법.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 결정체가 형성된 혼합액을 필터링하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 결정체의 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 혼합액을 필터링하는 단계는 투과직경 0.20 μm 내지 0.25 μm 인 실린지 필터(syringe filter)로 필터링하는 방법으로 수행되는 것을 특징으로 하는 결정체의 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항의 결정체로 구성되는 경피전달체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 결정체와 이를 이용한 경피전달체 및 그 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic Acid) 및 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액으로부터 형성되는 결정체(Particle), 이를 이용한 경피전달체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid) 혹은 DHA는 생선의 몸체나 눈 뒷부분의 지방에 많이 포함되어 있는 오메가-3 지방산의 일종이다. 성인 뇌세포의 지방에도 10% 정도 포함되어 있는 것으로 알려져 있다. 최근 DHA가 뇌의 움직임을 활발하게 할 뿐만 아니라 콜레스테롤의 수치를 낮추고 치매나 암을 예방하는 효과가 있다고 알려져 있다.

[0003] 모노올레인(Mono Olein)은 인체에 대한 독성이 없어 생체에 사용하기 적합하고, 생분해성이며, 약물을 서서히 방출하는 서방성 거동을 보이고, 피부와 점막에 대한 접착성이 우수하여, 주사(injection), 경피흡수(transdermal), 점막흡수 전달(trans-mucous membrane delivery)과 그 외 인체 내 약물 전달 운반체로서 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0004] 그리고, 모노올레인 같은 물질로 만들어지는 나노 입자의 일종인 큐보솜(Cubosome)은 완전 수화된 지질이 형성하는 큐빅 액정 구조(cubic liquid srystalline structure)를 유화제를 이용하여 분산시킨 100~500 nm 크기의 입자이다. 큐보솜(Cubosome)은 작은 생물학적 캡슐로 약물 또는 영양분 분자를 전달하는 효율이 높은 것으로 알려져 있다. 따라서, 큐보솜은 입자의 내부가 지질과 물이 이중으로 연결된 구조를 가지므로 난용성, 양쪽성 또는 수용성 약물을 안정적으로 봉입할 수 있고 약물의 방출속도를 제어할 수 있으므로 약물 전달체계로 이용되는 방법이 연구되고 있다.

[0005] 이와 같은 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 모노올레인 분산액을 적절한 조성비로 혼합하면 결정체, 구체적으로 나노 결정체(Nano particle)를 형성하게 되며, 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)을 봉입하여 효과적인 경피전달체로 사용될 수 있을 것으로 예상되나 이와 관련된 기술은 소개된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic Acid) 및 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액으로부터 형성되는 결정체(Particle), 이를 이용한 경피전달체 및 그 제조방법을 제공하는 것을 해결하고자 하는 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 모노올레인(Mono Olein) 분산액을 혼합하여 침전되어 형성되는 결정체를 제공할 수 있다.

[0008] 이 경우, 상기 모노올레인 분산액이 큐보솜(Cubosome) 분산액이거나 또는 분산된 큐빅상(dispersed cubic phase)일 수 있다.

[0009] 또한, 상기 큐보솜 분산액은 큐보솜 프리커서(Cubosome Precursor)를 물에 분산시켜 제조될 수 있다.

[0010] 그리고, 상기 큐보솜 프리커서는 모노올레인 10~90 중량%, 유화제 0.01~90 중량% 및 유기 용매 9~90 중량%를 포함하여 구성될 수 있다.

[0011] 여기서, 상기 도코사헥사엔산은 1~5 mM의 농도이고, 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의 농도일 수 있다.

[0012] 이 경우, 상기 결정체는 나노 결정일 수 있다.

[0013] 또한, 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 모노올레인 분산액을 제조하는 단계 및, 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 상기 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액을 형성한 후 침전시키는 방법으로 결정체를 형성하는 단계;를 포함하는 결정체의 제조방법을 제공할 수 있다.

[0014] 이 경우, 상기 모노올레인 분산액은 큐보솜(Cubosome) 분산액이며, 상기 모노올레인 분산액을 제조하는 단계는 큐보솜 프리커서(Cubosome Precursor)를 물에 분산시키는 방법으로 수행될 수 있다.

[0015] 또한, 상기 결정체를 형성하는 단계에서 상기 도코사헥사엔산은 1~5 mM의 농도, 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의 농도로 혼합할 수 있다.

[0016] 그리고, 상기 결정체가 형성된 혼합액을 원심분리시켜 결정체를 분리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0017] 여기서, 상기 결정체가 형성된 혼합액을 필터링하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0018] 그리고, 상기 혼합액을 필터링하는 단계는 투과직경 0.20 μm 내지 0.25 μm 인 실린지 필터(syringe filter)로 필터링하는 방법으로 수행될 수 있다.

[0019] 또한, 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 위 결정체로 구성되는 경피전달체를 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따르면, 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)와 모노올레인 분산액을 적절한 조성비로 혼합하여 침전시키는 방법에 의하여 나노 결정 형태의 결정체를 형성할 수 있다.

[0021] 따라서, 본 발명에 따른 상기 결정체는 약물전달체계, 또는 단백질 및 핵산의 경피 전달체(또는 경구 전달체) 등의 전달체로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명에 따른 결정체를 제조하기 위한 도코사헥사엔산과 큐보솜 분산액의 혼합액에 분산된 입자의 크기를 광산란법(Marvern Zetasizer, Malvern Instruments Ltd., UK)으로 시간경과에 따라 측정한 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예들을 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명된 실시예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록, 그리고 당업자에게 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 명세서 전체에 걸쳐서 동일한 참조 번호들은 동일한 구성요소들을 나타낸다.

[0024] 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid: DHA)과 모노올레인 분산액으로부터 형성된 결정체에 관하여 설명한다.

- [0025] 본 발명의 하나의 실시예에 따른 결정체는 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid: DHA)과 모노올레인 분산액을 일정 조성비로 혼합시켜 나노 결정(Nano particle) 형태의 결정체를 제조할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 하나의 실시예에 따르면, 상기 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid: DHA)는 1~5 mM의 농도로 포함될 수 있다.
- [0027] 또한, 본 발명의 하나의 실시예에 따른 결정체를 구성하는 상기 모노올레인 분산액은 큐보솜 분산액이거나 또는 분산된 큐빅상(dispersed cubic phase)이 바람직하다.
- [0028] 여기서, 상기 큐보솜 분산액은 큐보솜 프리커서(Cubosome Precursor)를 물에 분산시키는 방법으로 형성될 수 있으며, 상기 큐보솜 프리커서는 모노올레인 10~90 중량%; 유화제 0.01~90 중량%; 및 유기 용매 10~90 중량%로 포함된다. 상기 모노올레인을 유화제와 함께 유기 용매에 녹인 후 유기 용매를 제거하여 제조될 수 있다.
- [0029] 상기 큐보솜 프리커서 제조시 사용되는 유화제는 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0030] 이 경우, 상기 큐보솜 프리커서 제조시 사용되는 상기 인지질의 구체 예로는, 포스파티딜콜린(phosphatidyl choline) 유도체, 포스파티딜에탄올아민(phosphatidyl ethanolamine) 유도체, 포스파티딜세린(phosphatidyl serine) 유도체, 친수성 고분자가 결합된 지질(polymeric lipid) 등이 사용될 수 있다.
- [0031] 이 경우, 상기 큐보솜 프리커서 제조시 사용되는 상기 비이온성 계면 활성제의 구체 예로는, 폴록사머(poloxamer; pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르(sorbitan esters; span), 폴리옥시에틸렌솔비탄(polyoxyethylene sorbitans; tween), 폴리옥시에틸렌 에테르(polyoxy ethylene ether; brij) 등이 사용될 수 있다.
- [0032] 이 경우, 상기 큐보솜 프리커서 제조시 사용되는 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜(ethylene glycol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 디메틸설폭사이드(DMSO, dimethylsulfoxide) 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 본 발명에 따라 제조된 결정체의 용도가 약물 전달 체계에 사용하는 것이 아닐 경우에는 지질 유화제 및 난용성 물질들을 공동으로 용해시키는 유기 용매인 아세톤(asetone), 클로로포름(chloroform), 벤젠(benzene), 톨루엔(toluene), 아세토니트릴(acetonitrile), 옥탄올 등의 알코올, 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다.
- [0033] 실험예로서, 100 mg의 모노올레인과 20 mg의 폴록사머 407(poloxamer 407, 상품명 pluronic F-127)을 2 ml의 무수에탄올에 녹인 후 무수에탄올을 진공 하에서 완전히 증발시키고, 증발 후 남은 고형물에 120 mg의 무수에탄올을 넣어 완전히 용해시켜 큐보솜 프리커서를 제조할 수 있었다.
- [0034] 또한, 본 발명의 결정체에 포함되는 상기 모노올레인 분산액의 한 형태는 분산된 큐빅상(dispersed cubic phase)일 수 있으며, 상기 분산된 큐빅상은 모노올레인을 동량의 유기 용매에 녹인 후, 이를 물에 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0035] 이 경우, 모노올레인 분산액 제조시 사용되는 상기 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜(ethylene glycol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 디메틸설폭사이드(DMSO, dimethylsulfoxide) 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0036] 실험예로서, 큐보솜 분산액은 상기 제조한 큐보솜 프리커서에 5~2000 배 부피의 물을 넣고 3200 rpm에서 30 초간 볼텍스하여 제조될 수 있음을 확인하였다. 큐보솜의 무게는 모노올레인과 폴록사머 407의 무게를 합한 전체 무게이다.
- [0037] 본 발명에 따른 결정체를 형성하는 상기 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의 농도일 수 있으며, 상기 농도 범위에서 상기 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid: DHA) 분산액과 혼합되어 나노결정을 형성할 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 결정체는 나노미터(nm) 크기의 나노 결정일 수 있다.
- [0039] 도 1은 본 발명에 따른 결정체를 제조하기 위한 도코사헥사엔산과 큐보솜 분산액의 혼합액에 분산된 입자의 크기를 광산란법(Marvern Zetasizer, Malvern Instruments Ltd., UK)으로 시간경과에 따라 측정한 그래프를 도시한다.
- [0040] 이를 통해 혼합액 내에 생성된 결정체의 크기가 시간 경과에도 240 나노미터 내지 320 나노미터 범위에서 안정됨을 확인할 수 있으며, 주사전자현미경을 이용하여 결정체의 구조 역시 확인할 수 있다.

- [0041] 본 발명에 따른 결정체의 제조방법에 관하여 설명한다.
- [0042] 본 발명에 따른 결정체의 제조방법은 모노올레인 분산액을 제조하는 단계 및, 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid)과 상기 모노올레인(Mono Olein) 분산액의 혼합액을 형성한 후 침전시키는 방법으로 결정체를 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0043] 상기 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid: DHA)는 1~5 mM의 농도인 것이 바람직하다.
- [0044] 모노올레인 분산액을 제조하는 단계에서 상기 모노올레인 분산액은 큐보솜 분산액이거나 또는 분산된 큐빅상일 수 있으며, 상기 큐보솜 분산액은 큐보솜 프리커서를 제조하고, 이를 물에 분산시켜 사용할 수 있다. 또한, 상기 분산된 큐빅상은 모노올레인을 동량의 유기 용매에 녹인 후 이를 물에 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0045] 상기 모노올레인 분산액 내의 모노올레인의 농도는 0.1~0.5 mg/ml이 바람직하다.
- [0046] 따라서, 본 발명에 따른 결정체 제조방법을 구성하는 도코사헥사엔산과 모노올레인 분산액을 혼합하는 단계는 상기 도코사헥사엔산은 1~5 mM의 농도, 모노올레인 분산액은 0.1~0.5 mg/ml의 농도로 혼합하는 방법으로 수행될 수 있다.
- [0047] 이 경우, 상기 도코사헥사엔산과 모노올레인 분산액을 혼합하는 단계는 상기 도코사헥사엔산 분산액에 모노올레인 분산액인 큐보솜 분산액에 넣거나, 큐보솜 프리커서 용액을 첨가하는 방법으로도 수행될 수 있다.
- [0048] 상기 도코사헥사엔산과 모노올레인 분산액을 혼합하게 되면, 시간이 경과함에 따라서 상기 혼합 분산액의 탁도가 증가하고 입자의 크기가 점점 증가하게 된다. 따라서, 약 10분 경과 후 나노 입자가 형성된다.
- [0049] 그리고, 상기 결정체가 형성된 혼합액을 원심분리시켜 결정체를 분리하는 단계 또는 상기 결정체가 형성된 혼합액을 필터링하는 단계를 각각 더 포함할 수 있다. 요구되는 결정체의 크기에 따라 결정체를 분리하는 단계와 혼합액을 필터링하는 단계는 어느 하나가 생략되거나 순서가 바뀌어 수행될 수도 있다.
- [0050] 여기서, 상기 혼합액을 필터링하는 단계는 투과직경 0.20 μm ~ 0.25 μm 인 실린지 필터(syringe filter)로 필터링하는 방법으로 수행될 수 있다. 실험적으로 상기 혼합액을 0.22 실린지 필터(syringe filter)를 이용하는 것이 바람직함을 확인할 수 있었다.
- [0051] 본 발명은 상기와 같은 과정으로 제조된 나노 결정체를 통상적인 약물뿐 아니라 단백질, 핵산 등의 경피 전달체(또는 경구 전달체)로도 사용될 수 있다.
- [0052] 본 명세서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술분야의 당업자는 이하에서 서술하는 특허청구범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경 실시할 수 있을 것이다. 그러므로 변형된 실시가 기본적으로 본 발명의 특허청구범위의 구성요소를 포함한다면 모두 본 발명의 기술적 범주에 포함된다고 보아야 한다.

도면

도면1

