

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 5월 7일 (07.05.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/065100 A1

- (51) 국제특허분류:
C08F 230/02 (2006.01) A61K 47/00 (2006.01)
C08F 2/32 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
C08F 290/06 (2006.01) C08J 3/075 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/010359
- (22) 국제출원일: 2014년 10월 31일 (31.10.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2013-0130754 2013년 10월 31일 (31.10.2013) KR
10-2014-0149695 2014년 10월 31일 (31.10.2014) KR
- (71) 출원인: 주식회사 아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 140-777 서울시 용산구 한강대로 106, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김민아 (KIM, Min Ah); 446-729 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, Gyeonggi-do (KR). 김도훈 (KIM, Do Hoon); 446-729 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, Gyeonggi-do (KR). 임형준 (LIM, Hyung Jun); 446-729 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, Gyeonggi-do (KR). 남개원 (NAM, Gae Won); 446-729 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, Gyeonggi-do

(KR). 신송석 (SHIN, Song Seok); 446-729 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 윤동열 (YOON, Dong Yol); 153-803 서울시 금천구 가산디지털1로 226 에이스하이엔드타워 5차 3층 윤앤리 특허 법률 사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

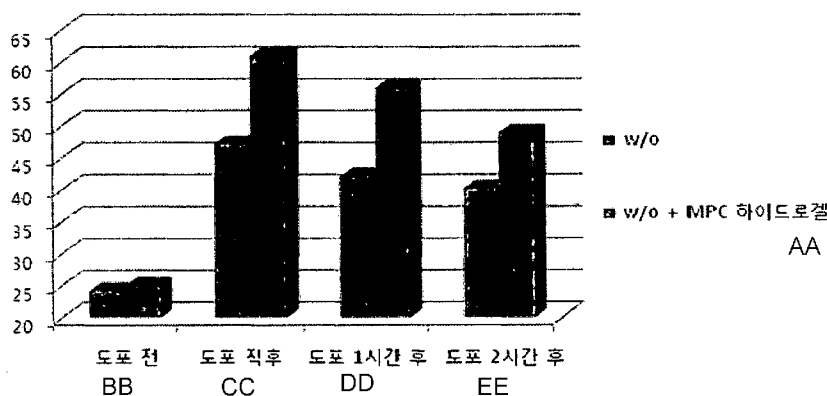
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: SPHERICAL HYDROGEL PARTICLES USING MPC AND WATER-SOLUBLE CROSSLINKING AGENT

(54) 발명의 명칭 : MPC와 수용성 가교제를 이용한 구형 하이드로겔 입자

【도 4】



AA ... w/o + MPC hydrogel

BB ... Before coating

CC ... Immediately after coating

DD ... 1 hour after coating

EE ... 2 hours after coating

(57) Abstract: The present invention relates to spherical hydrogel particles of methacryloyl phosphoryl choline (MPC) and, more specifically, to hydrogel particles which are prepared in an aqueous solution of a water-in-oil (w/o) type emulsion using MPC and a water-soluble cross-linking agent, and to a method for preparing the same.

(57) 요약서: 본 발명은 메타크릴로일 포스포릴콜린(Methacryloyl phosphoryl choline, MPC) 구형 하이드로겔 입자에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 MPC와 수용성 가교제를 이용하여 유중수형(w/o) 에멀전의 수상 용액에서 만들어진 하이드로겔 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.



WO 2015/065100 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

【명세서】

【발명의 명칭】

MPC와 수용성 가교제를 이용한 구형 하이드로겔 입자

【기술분야】

- <1> 본 발명은 메타크릴로일 포스포릴콜린(Methacryloyl phosphoryl choline, MPC) 구형 하이드로겔 입자에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 MPC와 수용성 가교제를 이용하여 유중수형(w/o) 에멀전의 수상 용액에서 만들어진 하이드로겔 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

【배경기술】

- <2> 1980년대 후반에서 1990년대까지 하이드로겔 입자에 관한 연구는 고분자 재료를 마이크로 크기로 입자화하고 표면 및 내부를 화학적으로 개질함으로써 색전술(embolization), 효소고정화(enzyme immobilization), 약물전달(drug delivery) 등의 분야에 응용되어 왔다. 2000년대에 진입하면서는 나노기술의 발달과 더불어 수용성 고분자를 이용한 나노크기의 입자 제조 및 응용에 관한 연구가 진행되고 있다. 현재까지 하이드로겔 입자에 관한 대부분의 연구는 바이오신약 및 바이오장기 분야에 응용을 목적으로 하여 생분해성 고분자를 사용하며, 비침습적(non-invasive) 시술을 위해 주입가능형(injectable) 구조로 제조하는 것에 집중되고 있다. 상기 분야는 약물전달시스템, 색전술, 조직공학용 스캐폴드, 벌킹 에이전트(bulking agent) 및 임플란트(implant) 등을 포함한다. 이밖에 단백질의 분리, 농축 및 안정화, 면역검정(immunoassay), 바이오리액터(bioreactor), 센서, 바이오스페시픽(biospecific) 크로마토그래피, 화장품 충전제(cosmetic filler) 등의 분야에도 폭넓게 사용되고 있다. 이러한 하이드로겔 입자는 에멀전화, 코아세르베이션, 분무 건조 등의 물리적 방법 및 불균일계 중합과 같은 화학적 방법으로 만들어진 다. 그 한가지 예로 w/o 에멀전을 이용하여 계면에서 일어나는 가교반응을 통하여 다당류로 구성된 벽을 가지는 마이크로캡슐의 제조를 들 수 있다(M.C. Levy et al., Int. J. Pharm., 62, 1990, 27-35; PCT/FR93/00237). 상기 방법은 w/o 에멀전에서 가교제를 함유하는 오일상과 다당류를 함유하는 수상이 접촉하는 계면에서 발생하는 계면가교 반응을 통해서 계면부분만이 가교된, 수 마이크론 이상의 크기를 가지는 마이크로캡슐을 얻는 방법이다.

- <3> 종래에는 카르보디이미드 가교제(carbodiimide crosslinker)를 사용하여, MPC와 PEG-디아크릴레이트를 가교시키고, 하이드로겔을 제조할 수 있다고 밝혀졌으나, 유중수 에멀전의 수상 용액에서 하이드로겔을 제조하는 방법은 개시되지 않았

고(국제특허공개 WO2011/038485), PEG-디아크릴레이트를 가교시킨 MPC를 이용한 고분자 네트워크에 대하여 연구되었으나, 역시 w/o 에멀전의 수상 용액에서 하이드로젤을 제조하는 방법은 개시되지 않았다(“Collagen-phosphorylcholine interpenetrating network hydrogels as corneal substitutes”, Wenguang Liu et al., Biomaterials 30 (2009) 1551-1559). 이러한 종래 방법들에 의해 형성된 MPC 하이드로젤은 부피가 큰 무정형의 하이드로젤 형태에 한정되어 있어 화장품 용도로 사용하기 어렵다는 한계가 있었다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

이에, 본 발명자들은 종래의 문제점을 해결하기 위하여 제조상의 여러 변수들을 조절하면서 w/o 에멀전의 수상 용액에 존재하는 MPC를 화학적으로 가교시켜 MPC 구형 하이드로젤 입자를 제조하는 연구를 진행하였다. 구체적으로 오일의 종류, w/o 에멀전의 오일상 용액과 수상 용액의 비율, 계면활성제의 종류 및 농도 등을 제조상의 변수들로 정하였다.

그 결과, MPC와 특정 수용성 가교제를 이용하여 구형으로 하이드로젤 입자를 제조하는 경우, 기존 제조 방법들에 의해 형성된 MPC 하이드로젤보다 수분감이 매우 향상되고, 계면활성제 없이도 에멀전 상에 쉽게 분산이 가능함을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명은 향상된 수분감을 가지며, 에멀전 상에의 분산이 용이한 MPC 구형 하이드로젤 입자 및 이의 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

【기술적 해결방법】

상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 MPC와 수용성 가교제를 이용하여 w/o 에멀전의 수상 용액에서 만들어진 하이드로젤 입자 및 이의 제조방법을 제공한다.

【유리한 효과】

본 발명은 MPC와 특정 수용성 가교제를 이용하여 w/o 에멀전의 수상 용액에서 만들어진 하이드로젤 입자 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 제조된 MPC 구형 하이드로젤은 크기가 작은 구형의 젤 입자 형태로 동일한 형태와 크기의 입자가 형성되기 때문에(30~50 μm), 기존의 MPC 하이드로젤보다 수분감이 매우 향상되며, 계면활성제 없이 에멀전 상에 분산이 가능하여, 화장품 등에 쉽게 이용될 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로젤을 오일상 용액에 분산시켰을 때,

계면활성제 없이 안정하게 분산됨을 나타낸 사진이다.

도 2는 본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔이 w/o, o/w 제형에 모두 안정하게 분산됨을 나타낸 현미경 사진이다.

도 3은 MPC 구형 하이드로겔의 건조 전과 건조 후의 크기 변화를 나타낸 현미경 사진이다.

도 4는 w/o에 본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 첨가에 따른 수분 증감을 변화를 나타낸 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

본 발명은 MPC와 특정 수용성 가교제를 이용하여 w/o 에멀전의 수상 용액에서 만들어진 구형 하이드로겔 입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

본 발명에 따른 MPC와 수용성 가교제를 이용한 구형 하이드로겔 입자를 제조하는 방법은

- a) 오일성분에 계면활성제를 용해시켜 오일상 용액을 제조하는 단계;
- b) MPC 및 수용성 가교제를 용매에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계;
- c) 상기 a)의 용액에 상기 b)의 용액을 투입하여 w/o 에멀전을 형성하는 단계;
- d) 상기 c)의 w/o 에멀전을 40~150℃로 가열하면서 수상 용액 상의 가교제와 MPC와의 가교반응을 진행시키는 단계; 및
- e) 상기 d)의 w/o 에멀전으로부터 MPC 구형 하이드로겔 입자를 회수하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자를 제조하는데 사용되는 상기 오일 성분으로는 식물성, 광물성, 실리콘유 및 합성유로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세틸 에틸헥사노에이트(Cetyl ethyl hexanoate, CEH), 도데칸(Dodecane), 헵탄(Heptane) 등을 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자를 제조하는데 사용되는 상기 계면활성제로는 일반적으로 w/o 에멀전을 안정화시킬 수 있는 계면활성제들 중에서 1종 이상 선택하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 세틸 PEG/PPG-10/1 디메치콘(Cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone (ABIL EM-90)), 소르비탄 세스퀴올레이트(Sorbitan sesquiolate (ARLACEL 83)), 폴리에틸렌 글리콜 디폴리하이드록시 스테아레이트(Polyethylene glycol dipolyhydroxy stearate (ARLACEL P135))등을 사용할 수 있다.

본 발명에서 상기 계면활성제의 함량은 w/o 에멀전의 오일상과 수상의 혼합액 총 중량에 대하여 1~10중량%이며, 바람직하게는 2~6중량%이다. 상기 계면활성제의 농도는 w/o 에멀전 입자의 크기와 안정도에 영향을 주는 요인으로, 1중량% 미만이면 입자들의 크기가 증가하고 입자의 안정도가 불안정해지며, 10중량% 초과이면 w/o 에멀전 입자는 안정화되지만, 최종적으로 얻어지는 입자에서 계면활성제는 필요없는 불순물 성분이 되므로 순도가 낮아지는 단점이 있다.

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자를 제조하는데 있어서, 수상 용액의 제조에 사용되는 용매는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는 정제수이다.

본 발명에 있어서, MPC(Methacryloyl phosphoryl choline)는 오일상과 수상의 혼합액 총 중량에 대하여 0.1~20 중량%의 양으로 사용된다.

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자를 제조하는데 사용되는 상기 수용성 가교제로는 천연고분자 다당류와 가교결합을 형성하는 특징을 가지는 가교제들로부터 1종 이상 선택하여 사용할 수 있다. 상기 가교제로서 비스에폭시드를 사용하면 기존에 에스터화반응(esterfication)을 통해 많이 사용되던 가교결합인 에스터(ester)결합이 아닌 에테르(ether)결합을 형성하게 된다. 또한 가교된 구조가 물에 분산되었을 경우 가교구조를 이루는 성분들이 물과 좀 더 친한 성격을 가지게 하기 위하여 PEG 체인(chain)을 가교제의 주쇄로 사용하는 것을 고려하여, 본 발명에서는 특히 폴리프로필렌 글리콜 디아크릴레이트(Polypropylene glycol diacrylate, PPG-DA) 또는 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트(Polyethylene glycol diacrylate, PEG-DA)가 바람직하며, 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트를 사용하는 것이 보다 바람직하다. 상기 물질로 가교된 MPC 구형 하이드로겔 입자는 수상에서 빠르고 높은 팽윤도를 보인다.

본 발명에서 상기 수용성 가교제는 오일상과 수상의 혼합액 총 중량에 대하여 0.1~10중량%의 양으로 사용된다.

또한, 본 발명에서 상기 MPC와 수용성 가교제는 1:9의 중량 비율로 혼합되는 것이 바람직하다.

본 발명에 있어서, w/o 에멀전을 구성하는데 사용되는 계면활성제가 용해된 오일상 용액 및 MPC 및 수용성 가교제가 용해된 수상 용액의 혼합비율은 중량기준으로 오일상 용액 : 수상 용액 = 1:1~7:3인 것이 바람직하다.

상기 e)의 MPC 구형 하이드로겔 입자의 회수는 가교반응이 완료된 에멀전을 유기용매로 세척한 다음, 수상 용액 상의 MPC 구형 하이드로겔 입자를 취득하고,

이를 70~90℃에서 진공 건조하여 잔류 유기용매를 제거하는 단계로 이루어진다.

상기 유기용매는 물에 혼합 가능한 것이면 제한되지 않지만, 에탄올, 메탄올, 아이소프로필알코올, 아세톤, 테트라하이드로퓨란으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

선택적으로, 유기용매를 이용하여 세척된 MPC 구형 하이드로겔 입자들에 존재할 수 있는 오일, 계면활성제, 미반응 가교제 등의 불순물을 완벽하게 제거하기 위하여, 세척된 MPC 구형 하이드로겔 입자가 분산된 수용액을 만들고, 이를 유기용매를 이용하여 세척하는 단계가 더 포함될 수 있다.

상기의 제조방법을 통해 얻어지는 MPC 구형 하이드로겔 입자는 가교제의 종류 및 농도, w/o 에멀전의 수상 용액과 오일상 용액의 비율, w/o 에멀전에 사용되는 오일의 종류, 계면활성제의 종류 및 농도 등의 제조상의 변수들을 조절함에 따라 건조한 상태에서 수십에서 수백 나노미터의 입자크기를 가질 수 있다.

본 발명에 따라 제조되는 MPC 구형 하이드로겔 입자는 오일, w/o 또는 o/w 등의 유화 조성물에 계면활성제 없이도 안정적으로 분산될 수 있으며, 따라서 화장품 조성물 등의 피부 외용제 조성물에서 효율적으로 활용될 수 있다.

본 발명의 MPC 구형 하이드로겔 입자가 피부 외용제 조성물에서 사용될 경우, 의도하는 목적 및 용도에 따라서 함량이 달라질 수 있으나, 바람직하게는 조성물 총 중량에 대하여 대략 20 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

【발명의 실시를 위한 형태】

본 발명은 하기 실시예 및 시험예에 의하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 하기 실시예 및 시험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이러한 실시예 및 시험예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

【참고예 1】 MPC 하이드로겔의 제조

하기 표 1에 기재된 조성으로 실시예 1~2 및 비교예 1의 하이드로겔을 제조하였다(중량부). 구체적으로, 실시예 1~2는 본 발명에 따라서 w/o 에멀전의 수상 용액에서 제조한 것이고, 비교예 1은 수상에서 제조한 하이드로겔이다.

【표 1】

	번호	성분	실시예 1	실시예 2	비교예 1
오일상	1	헥산	98	98	-
	2	PEG-30 디폴리하이드록시 스테아레이트	2	2	-
		합계	100	100	-
수상	3	PEG-DA	9	-	9
	4	PPG-DA	-	9	-
	5	MPC	1	1	1
	6	정제수	90	90	90
		합계	100	100	100

<제조방법 - 실시예 1 및 2>

- 1) 헥산에 계면활성제인 PEG-30 디폴리하이드록시 스테아레이트를 혼합하여 오일상 용액을 제조하였다.
- 2) 정제수에 MPG, 및 PEG-DA 또는 PPG-DA를 혼합하여 수상 용액을 제조한다.
- 3) 1)의 용액에 2)의 용액을 천천히 첨가하면서 유화기로 1800~2000rpm의 속도로 10분간 혼합 교반시켜 에멀전을 제조한다.
- 4) 에멀전이 유지되도록 1800~2000rpm으로 교반하면서 70℃에서 가열하여 가교 반응을 진행한다.
- 5) 반응을 마친 에멀전을 아이소프로필알코올에 침전을 시키고 침전된 MPC 구형 하이드로젤 입자를 분리한다.
- 6) 5)의 분리한 MPC 구형 하이드로젤 입자가 분산된 수용액을 만들어 다시 아이소프로필알코올에 침전시켜 잔존하는 오일, 계면활성제, 미반응 가교제 등의 불순물을 제거한다.
- 7) 얻은 MPC 구형 하이드로젤 입자들을 70~90℃에서 24시간 동안 진공건조를 시켜 잔류 용매를 완벽하게 제거한다.

<제조방법 - 비교예 1>

MPC와 PEG-DA를 물에 용해 시킨후 70℃에서 가온 반응시킨다.

[참조예 2] MPC 하이드로젤을 포함하는 조성물의 제조

하기 표 2 및 3에 기재된 조성으로 제형예 1 내지 4, 비교제형예 1 및 2의 하이드로젤을 제조하였다(중량%). 구체적으로, 제형예 1 및 2는 w/o 제형으로서 각각 실시예 1 및 2의 하이드로젤을 포함하는 것이고, 제형예 3 및 4는 o/w 제형으로서 각각 실시예 1 및 2의 하이드로젤을 포함하는 것이다. 또한, 비교제형예 1 및 2는 비교예 1의 하이드로젤을 포함하는 w/o 및 o/w 제형의 조성물이다.

【표 2】

w/o 제형

	번호	성분	제형예 1	제형예 2	비교 제형예 1	비교 제형예 2
오일상	1	데카메틸 사이클로헥타실록산	14.00	14.00	14.00	14.00
	2	디메치콘	1.00	1.00	1.00	1.00
	3	PEG-10 디메치콘	3.00	3.00	3.00	3.00
	4	사이클로헥타실록산 /폴리에틸렌/ 디메치콘/PEG.PPG-20, 15 디메치콘/페닐메치콘	1.50	1.50	1.50	1.50
수상	5	정제수	To 100	To 100	To 100	To 100
	6	염화나트륨	0.50	0.50	0.50	0.50
	7	부틸렌글리콜	8.00	8.00	8.00	8.00
	8	페녹시에탄올	0.30	0.30	0.30	0.30
	9	하이드로젤(실시예 1)	20.00	-	-	-
	10	하이드로젤(실시예 2)	-	20.00	-	-
	11	하이드로젤(비교예 1)	-	-	20.00	-

【표 3】

o/w 제형

	번호	성분	제형예3	제형예4	비교 제형예3
오일상	1	세틸 옥타노에이트	7.00	7.00	7.00
	2	하이드로제네이티드 폴리이소부텐	3.00	3.00	3.00
	3	글리세롤 스테아레이트	3.40	3.40	3.40
	4	세틸알코올/ 글리세릴스테아레이트 / PEG-5 스테아레이트/ 세테스-20/ 스테아레스-20	1.00	1.00	1.00
	5	글리세릴스테아레이트/ PEG -100 스 테아레이트	1.20	1.20	1.20
수상	6	정제수	To 100	To 100	To 100
	7	부틸렌글리콜	6.00	6.00	6.00
	8	페녹시에탄올	0.05	0.05	0.05
	9	폴리아크릴레이트-13, 폴리이소부텐, 폴리솔베이트 20	0.48	0.48	0.48
	10	하이드로젤(실시예 1)	20.00	-	-
	11	하이드로젤(실시예 2)	-	20.00	-
	12	하이드로젤(비교예 1)	-	-	20.00

[시험예 1] MPC 구형 하이드로젤의 특성

단일 오일상(하이드로제네이티드 폴리데센 이용)에 실시예 1~2 또는 비교예

1의 MPC 하이드로겔, 또는 하이드로겔과 동량의 물을 분산시킨 다음 분산 상태를 관찰하였으며, 실시예 1에 대하여 측정한 현미경 사진 및 비교예 1에 대하여 육안으로 관찰한 사진을 도 1에 나타내었다. 또한, w/o 또는 o/w 제형의 조성물에 본 발명에 따른 하이드로겔 입자를 분산시킨 상기 제형예 1~4, 및 비교제형예 1 및 3의 분산 상태를 측정하였으며, 제형예 1 및 3에 대하여 측정한 현미경 사진을 도 2에 나타내었다.

단일 오일상에 실시예 1 또는 실시예 2를 분산시킨 경우에는 2가지 경우 모두 하이드로겔 입자가 안정적으로 분산하였다. 특히 실시예 1의 하이드로겔 입자의 분산 상태를 나타낸 도 1을 살펴보면, 오일상 용액에 본 발명에 따라 제조한 MPC 구형 하이드로겔 분산시에는 계면활성제 없이 안정하게 분산되었으나, 오일상에 같은 양의 물을 첨가한 경우는 분리가 일어남을 확인할 수 있다. 또한, 비교예 1의 MPC 하이드로겔 분산시에는 계면활성제를 사용하지 않으면 분산이 되지 않는다는 것을 확인할 수 있다.

또한, 도 2을 살펴보면, 본 발명에 따라 제조한 MPC 구형 하이드로겔 입자를 분산시킨 제형은 w/o 제형이든 o/w 제형이든 계면활성제를 사용하지 않고서도 분리가 일어나지 않은 상태로 모두 안정하게 분산되었음을 확인할 수 있다.

[시험예 2] MPC 구형 하이드로겔의 수분량 측정

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자의 수분량을 측정하기 위하여, MPC 구형 하이드로겔을 건조시킨 후 할로젠 습도 분석기(Mettler Toledo)를 이용하여 상기 실시예 1의 하이드로겔 입자의 건조 전후의 무게변화를 105℃에서 60분 동안 가열하면서 5분 간격으로 측정하였다. 입자의 크기 변화를 현미경(Olympus, x200)으로 관찰하여 도 3에 나타내었다.

MPC 구형 하이드로겔 입자는 건조 후, $8.19 \pm 0.16\%$ 잔존하였으며, 이 무게 변화는 MPC 구형 하이드로겔이 약 11.2배의 수분과 결합했다는 것을 나타낸다. 또한, 도 3을 살펴보면, MPC 구형 하이드로겔의 건조 후에는 크기가 현저하게 작아짐을 확인할 수 있는데, 이는 건조과정을 거치면서 MPC 구형 하이드로겔과 결합된 수분량의 감소에 따른 결과임을 알 수 있다.

[시험예 3] MPC 구형 하이드로겔의 보습력 측정

본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔 입자의 보습력을 측정하기 위하여, 상기 제형예 1 및 비교제형예 2를 피부에 도포하여 수분량 변화를 측정하였다. 수분

량 측정을 위하여, 20~50세 연령의 피험자 10명을 대상으로 양쪽 전박을 비누로 깨끗이 씻은 후, 항온항습조건(20℃, RH 40%)에서 약 15분 동안 피부를 적응시켰다. 수분량 측정 기기(Corneometer®CM825, C+K, 독일)를 이용하여 도포 전의 수분량을 측정하고, 이후 1cm²당 2μl의 양으로 한쪽 전박에는 제형예 1을, 다른쪽 전박에는 비교제형예 2를 고르게 도포 시킨 후, 도포 직후, 1시간 후, 3시간 후의 수분량을 측정하여 증감율을 계산하여 표 4에 나타내었다.

【표 4】

수분 증감율 (%)	도포 직후	도포 1시간 후	도포 3시간 후
비교제형예 2	95.0*	74.4*	66.1*
제형예 1	144.0*	124.0*	96.0*
* p<0.05			

상기 표 4에서 알 수 있듯이, 본 발명에 따라 제조된 MPC 구형 하이드로겔을 함유한 제형예 1은 MPC 구형 하이드로겔을 함유하지 않은 비교제형예 2에 비하여, 도포 직후, 도포 1시간 후, 도포 3시간 후에 각각 144.0%, 124.0%, 96.0%의 수치로 수분량이 유의하게 증가하였다. 이는 본 발명에 따른 MPC 구형 하이드로겔은 높은 수분 보유력을 가지며, 이로 인해 다양한 제형에 적용할 경우에 높은 보습력을 구현할 수 있음을 의미한다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

i) 오일성분에 계면활성제를 용해시킨 오일상 용액; 및 ii) 메타크릴로일 포스포릴콜린(Methacryloyl phosphoryl choline, MPC)과 수용성 가교제를 용해시킨 수상 용액이 혼합된 w/o 에멀전에서 가교된, MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 계면활성제가 용해된 오일상 용액 및 메타크릴로일 포스포릴콜린(MPC)과 수용성 가교제가 용해된 수상 용액의 혼합비율은 중량기준으로 오일상 용액 : 수상 용액 = 1:1~7:3인 것을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 오일성분은 세틸 에틸헥사노에이트(Cetyl ethylhexanoate, CEH), 도데칸(Dodecane) 및 헵탄(Heptane)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 계면활성제는 세틸 PEG/PPG-10/1 디메치콘(Cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone), 소르비탄 세스퀴올레이트(Sorbitan sesquioleate) 및 폴리에틸렌 글리콜 디폴리하이드록시 스테아레이트(Polyethylene glycol dipolyhydroxy stearate)로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 상기 계면활성제의 함량은 w/o 에멀전의 오일상 용액과 수상 용액의 혼합액 총 중량에 대하여 1~10중량%인 것을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 상기 MPC의 함량은 오일상과 수상의 혼합액 총 중량에 대하여 0.1~20중량%인 것을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 7】

제1항에 있어서, 상기 수용성 가교제는 폴리프로필렌 글리콜 디아크릴레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 디아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상임을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로젤 입자.

【청구항 8】

제1항에 있어서, 상기 수용성 가교제의 함량은 오일상과 수상의 혼합액 총 중량에 대하여 0.1~10중량%인 것을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로겔 입자.

【청구항 9】

제1항에 있어서, 상기 입자는 크기가 30~50 μm 임을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로겔 입자.

【청구항 10】

i) 오일성분에 계면활성제를 용해시킨 오일상 용액 및 ii) 메타크릴로일 포스포릴콜린(Methacryloyl phosphoryl choline, MPC)과 수용성 가교제를 용해시킨 수상 용액을 혼합하여 얻은 w/o 에멀전에서 가교시키는 단계를 포함하는, MPC 구형 하이드로겔 입자의 제조방법.

【청구항 11】

제10항에 있어서, 상기 MPC 구형 하이드로겔 입자의 제조방법은 하기의 단계를 거쳐 제조되는 것을 특징으로 하는 MPC 구형 하이드로겔 입자의 제조방법:

- a) 오일성분에 계면활성제를 용해시킨 오일상 용액을 제조하는 단계;
- b) MPC 및 수용성 가교제를 용해시킨 수상 용액을 제조하는 단계;
- c) 상기 a)의 용액에 상기 b)의 용액을 투입하여 w/o 에멀전을 형성하는 단계;
- d) 상기 c)의 w/o 에멀전을 40~150°C로 가열하면서 수상 용액 상의 가교제와 MPC와의 가교반응을 진행시키는 단계; 및
- e) 상기 d)의 w/o 에멀전으로부터 MPC 구형 하이드로겔 입자를 회수하는 단계.

【청구항 12】

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 MPC 구형 하이드로겔 입자를 포함하는 화장료 조성물.

【청구항 13】

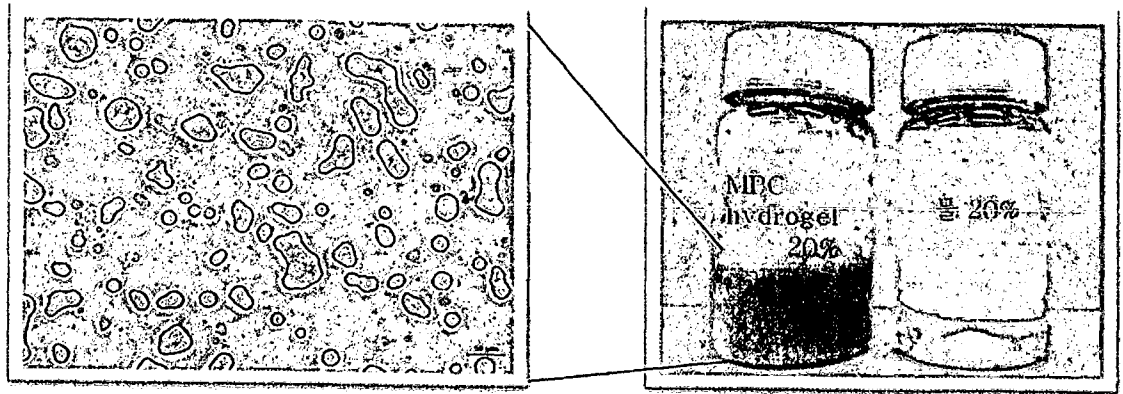
제12항에 있어서, 상기 조성물은 오일상, 또는 w/o 또는 o/w 유화형의 조성물임을 특징으로 하는 화장료 조성물.

【청구항 14】

제13항에 있어서, 상기 조성물은 계면활성제를 포함하지 않음을 특징으로 하는 화장료 조성물.

【도면】

【도 1】

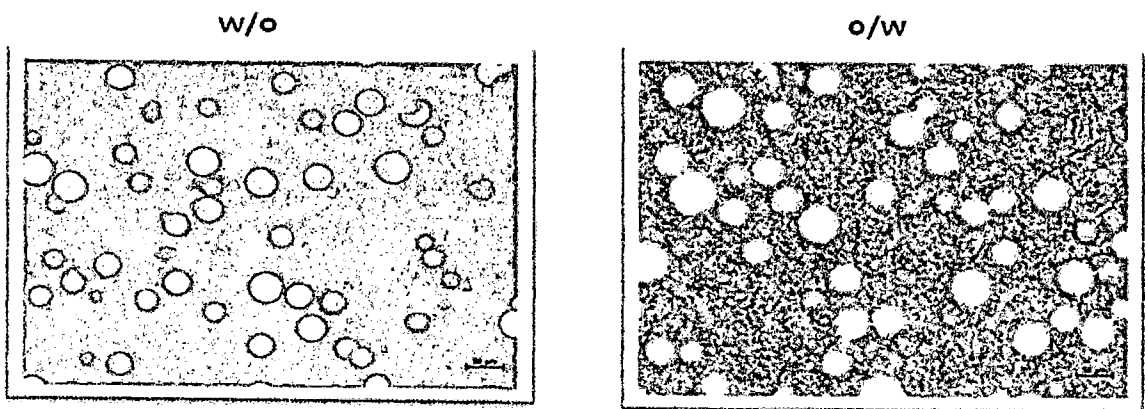


실시예 1

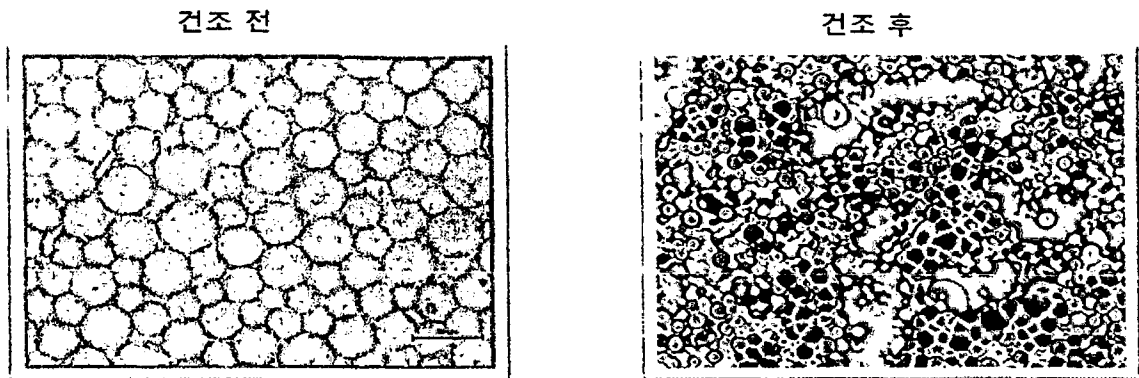


(비교예1)

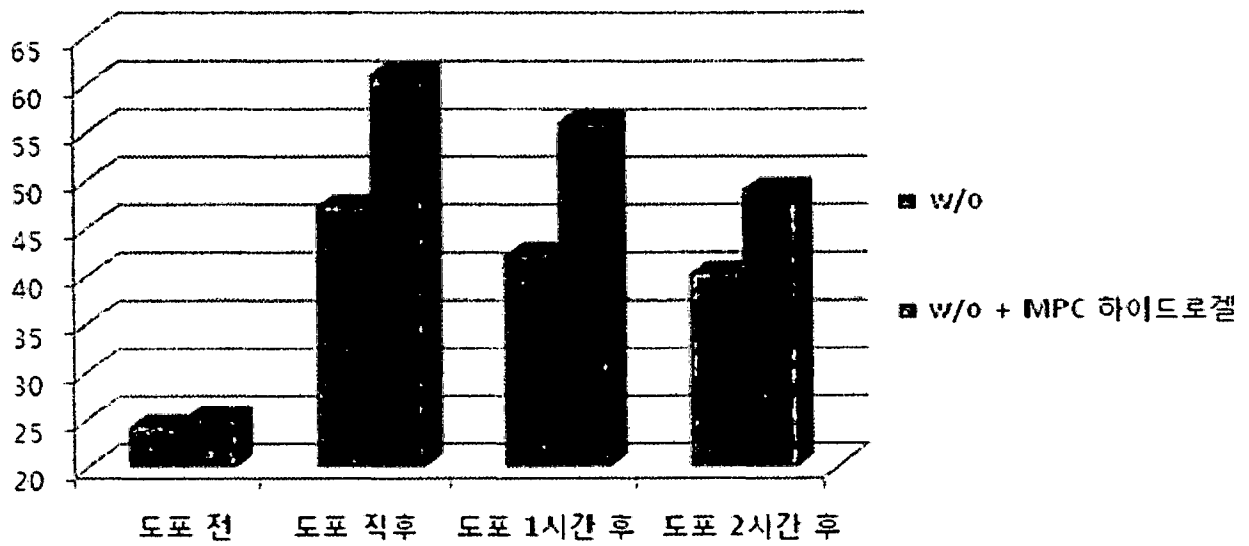
【도 2】



【도 3】



【도 4】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/010359**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C08F 230/02(2006.01)i, C08F 2/32(2006.01)i, C08F 290/06(2006.01)i, A61K 31/00(2006.01)i, A61K 47/00(2006.01)i, A61K 9/10(2006.01)i, C08J 3/075(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F 230/02; A61P 27/02; A61K 8/55; A61K 31/78; A61K 38/39; A61K 8/42; A61K 38/16; C08F 2/32; C08F 290/06; A61K 31/00; A61K 47/00; A61K 9/10; C08J 3/075

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: phosphoryl choline, water-soluble crosslinking agent, hydro-gel, w/o emulsion, water-soluble phospholipid polymers, surfactant, cosmetic composition

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012-0321585 A1 (GRIFFITH, May et al.) 20 December 2012 See abstract; paragraphs [0094], [0226] and [0227]; and claims 1, 11, 12 and 17.	1-14
A	KR 10-2013-0027398 A (KCI LIMITED.) 15 March 2013 See abstract; and claims 1, 2 and 4-6.	1-14
A	US 2010-0203004 A1 (SIMONNET, Jean-Thierry et al.) 12 August 2010 See abstract; paragraphs [0170]-[0174]; and claims 1, 8 and 9.	1-14
A	ISHIHARA, KAZUHIKO et al., "Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membranes", Polymer Journal. 1990, vol. 22, no. 5, pp. 355-360. See abstract; and pages 355-357.	1-14
A	LIU, WENGUANG et al., "Collagen-phosphorylcholine interpenetrating network hydrogels as corneal substitutes", Biomaterials. 2009, vol. 30, no. 8, pp. 1551-1559. See abstract; and pages 1551-1553.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 FEBRUARY 2015 (06.02.2015)

Date of mailing of the international search report

09 FEBRUARY 2015 (09.02.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/010359

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2012-0321585 A1	20/12/2012	EP 2483332 A1 EP 2483332 A4 WO 2011-038485 A1	08/08/2012 27/02/2013 07/04/2011
KR 10-2013-0027398 A	15/03/2013	EP 2662070 A2 JP 2012-144534 A US 2013-0295038 A1 WO 2012-093774 A2 WO 2012-093774 A3	13/11/2013 02/08/2012 07/11/2013 12/07/2012 07/09/2012
US 2010-0203004 A1	12/08/2010	EP 2205197 A1 WO 2009-056545 A1	14/07/2010 07/05/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C08F 230/02(2006.01)i, C08F 2/32(2006.01)i, C08F 290/06(2006.01)i, A61K 31/00(2006.01)i, A61K 47/00(2006.01)i, A61K 9/10(2006.01)i, C08J 3/075(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C08F 230/02; A61P 27/02; A61K 8/55; A61K 31/78; A61K 38/39; A61K 8/42; A61K 38/16; C08F 2/32; C08F 290/06; A61K 31/00; A61K 47/00; A61K 9/10; C08J 3/075

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 포스포릴콜린, 수용성 가교제, 하이드로젤, w/o 에멀전, 수용성 인지질 고분자, 계면활성제, 화장료 조성물

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2012-0321585 A1 (GRIFFITH, MAY 외 2명) 2012.12.20 요약; 단락 [0094], [0226] 및 [0227]; 및 청구항 1, 11, 12 및 17 참조.	1-14
A	KR 10-2013-0027398 A (주식회사 케이씨아이) 2013.03.15 요약; 및 청구항 1, 2 및 4-6 참조.	1-14
A	US 2010-0203004 A1 (SIMONNET, JEAN-THIERRY 외 1명) 2010.08.12 요약; 단락 [0170]-[0174]; 및 청구항 1, 8 및 9 참조.	1-14
A	ISHIHARA, KAZUHIKO 외 2명, 'Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membranes', Polymer Journal. 1990년, 22권, 5호, 페이지 355-360. 요약; 및 페이지 355-357 참조.	1-14
A	LIU, WENGUANG 외 12명, 'Collagen-phosphorylcholine interpenetrating network hydrogels as corneal substitutes', Biomaterials. 2009년, 30권, 8호, 페이지 1551-1559. 요약; 및 페이지 1551-1553 참조.	1-14

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2015년 02월 06일 (06.02.2015)

국제조사보고서 발송일

2015년 02월 09일 (09.02.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

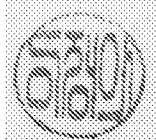
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 ++82 42 472 3473

심사관

이정아

전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2012-0321585 A1	2012/12/20	EP 2483332 A1 EP 2483332 A4 WO 2011-038485 A1	2012/08/08 2013/02/27 2011/04/07
KR 10-2013-0027398 A	2013/03/15	EP 2662070 A2 JP 2012-144534 A US 2013-0295038 A1 WO 2012-093774 A2 WO 2012-093774 A3	2013/11/13 2012/08/02 2013/11/07 2012/07/12 2012/09/07
US 2010-0203004 A1	2010/08/12	EP 2205197 A1 WO 2009-056545 A1	2010/07/14 2009/05/07