



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월07일
 (11) 등록번호 10-1198275
 (24) 등록일자 2012년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 8/68 (2006.01) A61K 31/164 (2006.01)
 A61K 31/20 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-0083429
 (22) 출원일자 2010년08월27일
 심사청구일자 2010년08월27일
 (65) 공개번호 10-2012-0041294
 (43) 공개일자 2012년05월02일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR100570553 B1

(73) 특허권자
(주)네오팜
 대전광역시 유성구 테크노2로 309-8 (탑립동)
 (72) 발명자
이신희
 대전광역시 동구 계족로 65, 105동 1404호 (인동, 어진마을아파트)
민들레
 대전광역시 서구 관저북로 80, 원앙마을아파트 211동 1101호 (관저동)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
권혁철

전체 청구항 수 : 총 3 항

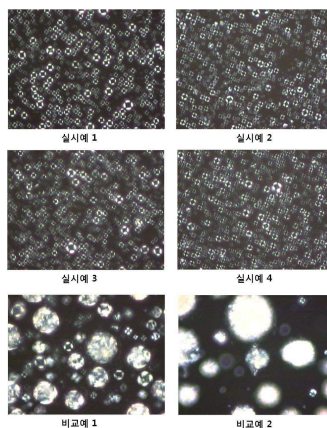
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **폴리글리세릴 지방산 에스테르를 함유하는 헥사고갈 구조의 피부외용제 조성물**

(57) 요약

본 발명은 유사세라미드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산의 피부각질세포간 지질성분을 포함하며 피부각질세포간 지질의 층상구조 중 하나인 헥사고갈 구조로 안정화된 피부외용제에 관한 것으로서, 구체적으로는 상기 피부각질세포간 지질성분에 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 혼합하여 제조되는 헥사고갈 구조로 안정화된 피부외용제에 관한 것이다. 헥사고갈 구조는 피부각질세포간 지질이 실제 피부에서 형성하고 있는 구조와 동일한 형태를 갖는 것으로서, 본 발명의 유화제를 사용하는 경우에 헥사고갈 구조의 유화물 형성이 용이하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김윤

대전광역시 대덕구 계족산로 135, 선비마을아파트
411동 1107호 (송촌동)

박병덕

대전광역시 유성구 배울2로 134, 대덕테크노밸리
2차 푸르지오1단지 107동 701호 (용산동, 대덕테크
노밸리2차푸르지오1단지)

특허청구의 범위

청구항 1

피부각질세포간 지질성분으로서의 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산과; 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르; 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 세토스테아릴알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 고급 지방알코올; 일반 오일류 및 다가알코올을 함유하는 헥사고날 구조의 화장품 조성물에 있어서,

상기 유사세라마이드는 미리스토일/팔미토일옥소스테아라미드/아라카미드엠이에이(Myristoyl/palmitoyl oxostearamide/arachamide MEA), 디하이드록시소프로필 팔모일팜아미드(Dihydroxyisopropyl Palmoylpalmamide) 또는 그 혼합물이고,

상기 콜레스테롤 유도체는 콜레스테롤 설페이트 또는 피토스테롤이며,

상기 유화제는 폴리글리세릴-6 스테아레이트(Polyglyceryl-6 stearate, HLB 12), 폴리글리세릴-6 디스테아레이트(Polyglyceryl-6 distearate, HLB 8), 폴리글리세릴-10 트리소스테아레이트(Polyglyceryl-10 triisostearate, HLB 8) 및 폴리글리세릴-10 디스테아레이트(Polyglyceryl-10 distearate, HLB 10)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 것이며,

상기 피부각질세포간 지질성분, 상기 유화제 및 고급지방알코올은 1.0:0.8~3.0:0.01~2.0의 중량비율로 혼합되는 것임을 특징으로 하는 헥사고날 구조의 화장품 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 유사세라마이드는 전체 유화물 중량에 대하여 0.1%~2.0%의 비율로 포함되는 것임을 특징으로 하는 헥사고날 구조의 화장품 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 유화제는 전체 유화물 중량에 대하여 1.5%~2.5%의 비율로 포함되는 것임을 특징으로 하는 헥사고날 구조의 화장품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산의 피부각질세포간 지질성분을 포함하며 피부각질세포간 지질의 층상구조 중 하나인 헥사고날 구조로 안정화된 피부외용제에 관한 것으로서, 구체적으로는 상기 피부각질세포간 지질성분에 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 혼합하여 제조되는 헥사고날 구조로 안정화된 피부외용제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 피부 각질층은 크게 각질세포로 구성된 부분과 피부각질세포간지질로 구성된 부분으로 나누어진다. 이들 구조를 각각 벽돌과 시멘트로 비유한 'Brick and Mortar Model'이 피부 각질층 모델이론으로서 정립되어 있다. 일반적으로 피부 각질층의 주요 기능은 외부 환경으로부터의 보호기능과 피부에 수분을 유지하는 보습기능으로 대별된다. 이러한 피부 각질층의 보호 및 보습 기능 즉, 피부장벽기능에 있어서 가장 중요한 역할을 담당하는 것은 각질세포간 지질성분들이 형성하는 라멜라 구조이다(Elias PM, Lipid and the epidermal permeability barrier,

Arch dermatol Res 1981;27:95-117). 아울러 이러한 각질세포간 지질성분들은 세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체, 지방산 등으로 구성되어 있으며, 이 중 특히 세라마이드는 전체 지질성분의 약 50%를 차지하여 매우 중요한 성분으로 알려져 있다. 그러나 세라마이드는 자연계에서는 동물의 뇌 등에 미량으로 존재하는 성분이기 때문에, 유사 분자구조를 갖는 합성 세라마이드를 이용하는 방법이 사용되어 왔다.

[0003] 일반적으로 피부장벽기능의 이상은 이러한 피부각질세포간 지질구조의 이상과 밀접한 관련이 있으며, 어떠한 요인으로 인해 피부장벽기능이 약화되면 여러 가지 피부질환이 발생한다. 특히 아토피 피부염의 경우 피부 각질층의 세라마이드 함량의 감소에 따른 피부장벽의 손상이 주요 요인으로 이해되고 있다(Ogawa H and Yoshiike T, A speculative view of atopic dermatitis: barrier dysfunction in pathogenesis. J Dermatol Sci 1993;5:197-204). 이에 이러한 피부에 세라마이드 등의 각질세포간 지질성분을 공급하는 것은 피부 각질층의 정상화에 효과적인 것으로 알려져 있다.

[0004] 1960년대에 피부의 각질세포간 지질의 층상구조 분석을 위해 X-선 회절(X-ray diffraction:XRD) 방법이 처음으로 도입되었으며, 1970년대에 들어 동결 파면 현미경검정(freeze fracture electron microscopy) 결과에 의해 각질세포간 지질이 각질세포 사이에서 라멜라(lamella) 형태의 구조를 가짐이 확인되었다(Breathnach AS, Goodman T, Stolinski C, Gross M. freeze fracture replication of stratum corneum of human cells. H Anat 1973;114:65-81). 이후 이러한 각질세포 사이의 라멜라 구조를 광각(Wide angle) XRD(WXRD) 연구를 통하여 각질세포간 지질의 라멜라 구조는 헤드 그룹(head group)의 배열형태와 알킬기의 측면 팩킹(packing) 방법에 따라 사방결정구조(orthorhombic crystallin phase), 헥사고날 젤 구조(hexagonal gel phase), 액상 라멜라(liquid lamellar) 구조로 존재함이 보고되었다.

[0005] 각질층의 WXRD 분석결과 25℃에서는 전형적인 사방 피크 패턴(orthorhombic peak pattern: 0.375nm 및 0.416nm)과 액상 라멜라 피크 패턴(liquid lamellar peak pattern: 0.46nm)을 보이며, 45℃에서는 0.375nm의 피크(사방)와 0.46nm의 피크(액상 라멜라)가 사라지고, 0.412nm 하나의 피크만이 보여 헥사고날 젤 상태의 균질한(homogeneous) 상으로 전이됨이 보고되었다(White SH, Mirejovski D, and King GJ, Structure of lamellar lipid domains and corneocyte envelopes of murine stratum corneum: An X-ray diffraction study, Biochemistry 1988;27:3725-3732). 상온에서의 XRD 실험으로서는 사방(orthorhombic) 구조와 헥사고날 젤(hexagonal gel), 그리고 액상 라멜라(liquid lamellar)가 혼합되어 존재하므로, 실제 각질층의 라멜라 구조가 혼합된 형태로 존재하는 것으로 인식되었으나, 노렌(Noren) 등의 연구 결과에 의하면, 각질층 지질은 헥사고날 젤 단독구조이며, XRD 촬영을 위해 샘플을 준비하는 과정에서 상전이에 의해 혼합구조로 존재한다고 알려져 있다. 헥사고날 구조는 액상 라멜라 구조보다 더 견고하여 각질층의 수분손실을 억제하고 각질층을 더 튼튼하게 보호하여 각질층의 정상화에 도움을 주는 것으로 알려져 있다.

[0006] 한편, 현재 산업적으로 이용되는 라멜라 구조에는 생체막 구조와 비슷한 리포솜 형태로서 막 모델계 및 생리학적 물질의 전달 매개체 등으로서 많이 연구되고 있으며(R. Sundler, D. papahadjpovlos, Biochim Biophys Acta, 1981;648-743), 제약, 화장품, 식품 등에서 널리 이용되고 있다. 이러한 라멜라 리포솜은 크게 다막리포솜(MLV:Multi Lamella Vesicle)과 단막리포솜(ULV:Uni Lamella Vesicle)으로 구분되고, MLV는 그 크기가 400-3500nm이고, LUV는 그 크기가 100-1000nm이다. 이 중 MLV는 각질세포간 지질구조인 라멜라 구조를 가져서 피부와 친화력이 있는 것으로 알려져 있다(한국 특허공개 제2003-0007990호). 이러한 리포솜은 나노 크기의 리포솜으로 만들 경우에 생리활성 성분을 보다 효과적으로 피부 내로 전달할 수 있고, 생리활성성분이 지용성이든 수용성이든 모두 내포시킬 수 있다는 장점을 갖는 반면 리포솜 내에 내포할 수 있는 양이 제한적이고, 제형 안정성이 낮으며, 친유성 생리활성성분의 안정도가 낮은 단점을 갖는다.

[0007] 또한, 새로운 제형으로서 다중 라멜라 에멀전 상태의 피부 외용제를 개발하려는 시도가 있다. 이는 주로 비이온 계면활성제-세토스테아릴알코올계를 이용하여 다중 라멜라 에멀전으로 만든 것이나, 라멜라 구조가 액상 라멜라와 같이 비교적 유동성이 큰 구조로 되어 있을 경우, 유화계에서 팽윤(swelling) 현상을 일으켜 제형의 점도와 경도를 상승시키거나, 불안정한 다중 라멜라 구조가 쉽게 소실되는 단점이 있다. 물론 이러한 다중 라멜라 에멀전은 통상의 외용제를 위한 제형보다 제형 안정성이 더욱 우수한 장점을 갖기 때문에 유용하게 활용될 수 있으나, 피부의 라멜라 구조인 헥사고날 젤 구조와 연계하여 상안정성 및 피부 기능에 유용한지 여부에 대하여는 아직 명확히 알려져 있지 않다.

[0008] 본 발명자들은 다양한 유화제의 검색 및 조성비의 변경을 통해 실제 피부각질세포간 지질성분의 구조인 헥사고날 구조를 가지는 다중 라멜라 에멀전 형성에 관하여 연구해 왔으며, 선행 연구를 통하여 피부각질세포간 지질 성분인 세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산에, 유화제로서 소르비탄 스테아레이트 및/또는 수크

로스 코코에이트를 혼합하여 유화물을 제조하는 경우에 실제 피부각질세포간 지질의 존재형태인 헥사고날 젤 구조를 형성함을 발견하여 특허출원(10-2006-0051896) 한 바 있다. 본 발명은 상기 선행 발명과 다른 유화제를 이용하여 헥사고날 젤 구조가 형성되는 피부외용제를 개발하기 위한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서 본 발명의 첫 번째 목적은 피부각질세포간 지질구조와 동일한 헥사고날 젤 구조로 제형화함으로써 여러 가지 피부타입에 적용가능하고 다양한 질환에 의해 손상된 피부에 적용하여 우수한 피부보호 효과 및 보습기능 회복 효과를 발휘하는 피부외용제 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[0010] 본 발명의 두 번째 목적은 상기한 첫 번째 목적에 더하여 우수한 제형 안정성을 가지는 피부외용제 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명에 따르면, 피부각질세포간 지질성분으로서의 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산과; 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르; 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 세토스테아릴알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 고급 지방알코올; 일반 오일류 및 다가알코올을 함유하는 헥사고날 구조의 피부외용제조성물이 제공된다. 상기 유사세라마이드로는 미리스토일/팔미토일옥소스테아라마이드/아라카마이드엠이에이(Myristoyl/palmitoyl oxostearamide/arachamide MEA), 디하이드록시이소프로필 팔모일팜아마이드(Dihydroxyisopropyl Palmoylpalmamide) 또는 그 혼합물이 사용될 수 있다. 상기 유화제로는 폴리글리세릴-6 스테아레이트(Polyglyceryl-6 stearate, HLB 12), 폴리글리세릴-6 디스테아레이트(Polyglyceryl-6 distearate, HLB 8), 폴리글리세릴-10 트리아이소스테아레이트(Polyglyceryl-10 triisostearate, HLB 8) 및 폴리글리세릴-10 디스테아레이트(Polyglyceryl-10 distearate, HLB 10)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 것이 사용될 수 있다.

[0012] 상기 지질성분 중 유사세라마이드는 전체 유화물 중량에 대하여 0.1%~2.0%의 비율로 포함되며, 상기 유화제는 전체 유화물 중량에 대하여 1.5%~2.5%의 비율로 포함되는 것이 바람직하다.

[0013] 본 발명에 따른 피부 외용제조성물은 피부각질세포간 지질구조와 동일한 단일 헥사고날(single hexagonal) 젤 구조를 갖기 때문에 다양한 피부질환에 있어서 손상된 피부장벽기능을 회복시켜 주는 우수한 효과를 나타낼 뿐 아니라, 다층 라멜라 에멀전 형태로서 우수한 제형 안정성을 나타낸다.

발명의 효과

[0014] 피부각질세포간 지질성분으로서의 유사세라마이드와, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산을 함유하고, 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 함유하는 본 발명의 유화물은 뚜렷한 싱글 헥사고날 젤 구조를 가지고 있어, 피부보호 및 보습기능과 같은 피부장벽기능을 회복시키며, 제형 안정성 또한 매우 우수함과 더불어, 피부자극성이 없다는 장점을 가진다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 본 발명 실시예 및 비교예에 따른 유화물의 다층 라멜라 구조 형성을 나타내는 편광현미경 사진이다.
 도 2a~2f는 본 발명 실시예 및 비교예에 따른 유화물의 헥사고날 젤 구조 형성을 나타내는 그래프이다.
 도 3a는 본 발명 실시예 및 비교예에 따른 피부외용제를 피부에 적용하였을 때 피부각질층 내의 수분함유변화량을, 도 3b는 본 발명 실시예 및 비교예에 따른 피부외용제를 피부에 적용하였을 때의 경피수분손실 회복량을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

[0017] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 유사세라마이드로는 미리스토일/팔미토일옥소스테아라마이드/아라카마이드엠이에이(Myristoyl/palmitoyl oxostearamide/arachamide MEA), 디하이드록시이소프로필 팔모일팜아마이드

(Dihydroxyisopropyl Palmoylpalmamide) 또는 그 혼합물이 사용된다.

- [0018] 본 발명에 있어서, 사용되는 유사세라마이드는 피부 중의 천연 세라마이드와 유사한 구조를 갖는 형태로서 유화물 내에서 헥사고날 젤 구조를 형성하는 것이라면 사용가능하므로, 상기 유사세라마이드로 한정되는 것은 아니다.
- [0019] 상기 콜레스테롤 또는 그 유도체는 콜레스테롤, 콜레스테롤 설페이트, 피토스테롤을 포함하며, 콜레스테롤과 유사한 화학구조를 갖는 다른 다양한 유도체들을 포함할 수 있다. 본 발명에 있어서 바람직한 것은 피토스테롤과 콜레스테롤이며, 헥사고날 젤 구조의 발현 측면에서 피토스테롤이 더욱 바람직할 수 있다.
- [0020] 또한, 상기 지방산은 피부 외용제로서 사용가능한 팔미틴산, 세틴산, 스테아릭산, 아라키돈산 등을 포함한다. 여기서, 상기한 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체와, 지방산 각각에 대한 배합비율에 특별한 제한이 있는 것은 아니다. 본 발명에 사용되는 유화제는 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르이며, 바람직하게는 HLB값이 9~11인 폴리글리세릴 지방산 에스테르이다. HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값이 상기 범위를 벗어나는 경우에는 헥사고날 구조의 형성이 이루어지지 않는다.
- [0021] 상기 지질성분 중 유사세라마이드는 전체 유화물 중량에 대하여 0.1%~2.0%의 비율로 포함되며, 상기 유화제는 전체 유화물 중량에 대하여 1.5%~2.5%의 비율로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0022] 상기 피부외용제조성물에 있어서, 고급지방알코올은 제형의 안정성뿐만 아니라 유화물의 다층 라멜라구조의 형성에 기여하며, 바람직하게는 세토스테아릴알코올이 사용될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일 구체예에 따른 헥사고날 젤 구조를 갖는 피부 외용제조성물은 피부각질세포간 지질성분으로서의 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산 0.05~10중량%, HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르 0.05~25중량%, 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 세토스테아릴알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 고급지방알코올 0.05~20중량%를 함유한다. 본 발명에 있어서, 상기 피부각질세포간 지질성분, 상기한 유화제 및 고급지방알코올은 제한적인 것은 아니나, 1.0:0.8~3.0:0.01~2.0의 비율, 바람직하게는 1.0:1.0~2.0:0.1~2.0의 비율로 혼합될 수 있다.
- [0024] 한편, 본 발명에 따른 피부 외용제조성물에는 상기한 성분 외에 피부에 대한 다양한 유용성을 높이고 다층 라멜라 에멀전의 효과적인 형성과 안정화를 위해서 식물유, 동물유 및 광물유를 포함하는 천연 오일과 기타 합성유를 포함하며, 본 발명에 있어 바람직한 오일은 식물성 천연오일이다. 본 발명에 있어서 상기한 오일 함량은 피부각질세포간 지질성분과, 유화제 및 고급지방알코올을 합친 양에 대하여 중량비로 0.5~1.8의 범위로 포함될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 피부 외용제조성물에는 글리세린, 부틸렌글리콜과 같은 다가알코올, 다양한 추출혼합물, 점증제, 보존제, 산화방지제, 기타 첨가제, 정제수 등이 포함될 수 있다.
- [0025] 본 발명에 따른 헥사고날 젤 구조로 안정화된 피부 외용제에 대한 제조방법은 하기와 같다.
- [0026] 먼저, 유사세라마이드와, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산을 포함하는 피부각질세포간 지질성분과;HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르 유화제와;세틸알코올, 스테아릴알코올 및 세토스테아릴알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 고급 지방알코올을 70~100℃, 바람직하게는 85~95℃로 가열하여 용해시키면서 균질하게 혼합한 다음, 오일류, 다가 알코올류를 여기에 첨가, 혼합한 후 가온된 정제수를 첨가하면서 상전이 유화를 하거나, 또는 가온된 정제수에 상기의 혼합된 유상을 첨가하면서 유화함으로써 제조한다. 이후 점증제 등의 기타 첨가제를 첨가한 후 상온까지 냉각시켜 제조를 완료한다. 첨가제 중 유상에 혼합되는 원료는 상기의 과정 중 오일류 및 다가알코올을 첨가하는 공정에서 넣음으로써 첨가가 가능하다.
- [0027] 이하 본 발명을 실시예 및 비교예를 통하여 구체적으로 설명하기로 하나 이는 본 발명을 예증하기 위한 것일 뿐 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0028] [실시예]
- [0029] **실시예 1~4 및 비교예 1~2**

[0030] 하기 표 1에 나타난 바와 같은 성분 및 조성비로 피부각질세포간 지질성분, 유화제, 고급 지방알코올, 일반 오일류, 다가알코올, 점증제, 정제수를 이용하여 본 발명에 의한 헥사고날 젤 구조로 안정화된 피부 외용제를 제조하였다.

[0031] 먼저, 유사세라마이드, 콜레스테롤 또는 그 유도체 및 지방산 등으로 구성된 피부각질세포간 지질성분과, HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르 유화제와, 세틸알코올, 스테아릴알코올 또는 세토스테아릴알코올 등의 고급 지방알코올을 계량한 다음, 85~95℃로 가열 용해한 후 오일 및 다가알코올류를 첨가하고 균질하게 혼합하였다. 이후 강력한 교반으로 유화를 하고, 50℃ 이하로 냉각한 다음 미리 수화해 놓은 점증제를 첨가하여 균질하게 혼합한 후 제조를 완료하였다. 유사세라마이드로는 미리스토일/팔미토일옥소스테아라미드/아라카마이드 엠이에이(Myristoyl/palmitoyl oxostearamide/arachamide MEA)(상품명 : PC-9S), 디하이드록시이소프로필 팔모일팔아미드(Dihydroxyisopropyl Palmoylpalmamide)(상품명 : PC-5)를 동일 중량비로 혼합한 혼합물을 사용하였다. 점증제로는 카르복시비닐폴리머를 사용하였다.

표 1

[0032]

원료명	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1	비교예2
유사세라마이드(PC-9S/PC-5)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
콜레스테롤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
스테아릭산	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
폴리글리세릴-6 스테아레이트	2.5					
폴리글리세릴-6 디스테아레이트		2.5				
폴리글리세릴-10 트리아소스테아레이트			2.5			
폴리글리세릴-10 디스테아레이트				2.5		
폴리글리세릴-3 디이소스테아레이트					2.5	
폴리글리세릴-2 트리아소스테아레이트						2.5
세토스테아릴알코올	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
메드폼씨드오일	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
그레이프씨드오일	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
점증제	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
정제수	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량

[0033] 상기 실시예 1~4에서는 유화제로서 각각 폴리글리세릴-6 스테아레이트(Polyglyceryl-6 stearate, HLB 12), 폴리글리세릴-6 디스테아레이트(Polyglyceryl-6 distearate, HLB 8), 폴리글리세릴-10 트리아소스테아레이트(Polyglyceryl-10 triisostearate, HLB 8), 폴리글리세릴-10 디스테아레이트(Polyglyceryl-10 distearate, HLB 10)를 사용하였으며, 비교예 1~2에서는 유화제로서 폴리글리세릴-3 디이소스테아레이트(Polyglyceryl-3 diisostearate, HLB 5), 폴리글리세릴-2 트리아소스테아레이트(Polyglyceryl-2 triisostearate, HLB 3)를 사용하여 유화물을 제조하였다.

[0034] 실험예 1: 편광현미경을 이용한 액정 구조의 확인

[0035] 상기의 실시예1~4에서 제조된 유화물이 라멜라액정을 형성하였는지 확인하기 위하여 액정유화물에서 나타나는 특유의 십자형 모양(Maltese Cross)을 관찰하여 도 1에 나타내었다. 십자형 모양을 관찰하기 위하여 편광현미경(Optiphto-2, Nikon사 제조)을 이용하였다.

[0036] 제조된 유화물을 슬라이드 글라스 위에 적당량 놓고 위에 커버 글라스를 가볍게 눌러 500배로 관찰하였다. 도 1에서 확인되는 바와 같이 유화제로서 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 사용한 실시예 1~4의 경우에는 편광현미경 하에서 특유의 십자형 모양(Maltese Cross)을 형성하여 유화물이 양호한 라멜라액정구조를 형성하는 것으로 확인되지만 HLB값이 5 이하인 유화제를 사용한 경우에는 라멜라 액정구조를 형성하지 못함을

알 수 있었다.

[0037] **실험예 2: 라멜라 액정유화물의 헥사고달 구조 형성 확인**

[0038] 실험예 1에서 실시예 1~4의 경우 유효한 라멜라액정유화물을 형성함을 확인하였다. 이러한 라멜라 액정유화물이 가장 안정한 헥사고달(hexagonal)의 형태를 나타내는지 WXR(Wide-angle X-ray diffraction)을 이용하여 확인하였다.

[0039] 상기의 실시예 1~4, 비교예 1~2에서 제조된 유화물을 모세관(capillary)에 넣고(Mark- Rohrchem aus Glas no 10, length 80mm, außen 0.7mm, Article no.4007807, Hilgenberg, Germany) 샘플온도는 고온조건의 WXR을 위해 D8 discover XRD로 조절하였다. Cu-K α 파장은 40kV와 40mA으로 전원을 설치하였다. 콜리메이터(collimator)는 0.3mm로 고정하고, 단계 당 150초로 측정하였다. 샘플로부터 나오는 파장은 30cm 짜리의 헬륨 기체 튜브(helium gas tube)를 통과하여 전송하며 측정하였다. 그 결과를 도 2a 내지 도 2f에 나타내었다. 도 2a ~ 도 2d는 각각 실시예 1 내지 실시예 4를, 도 2e와 도 2f는 각각 비교예 1 및 비교예 2를 나타낸다.

[0040] 도면에서 확인되는 바와 같이 실시예 1~4의 모든 시료에서 약 d=4.12 전후의 전형적인 싱글 헥사고달 젤 피크가 나타났다. 하지만 비교예 1과 2는 액정간격이 나타나지 않아 액정형성이 되지 않은 것으로 나타났다. 이로부터 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르 유화제를 사용하는 경우에 헥사고달(hexagonal) 구조가 형성되어 유화물이 안정화됨을 확인할 수 있었다.

[0041] **실험예 3:제형의 안정성 시험**

[0042] 본 발명에 따른 라멜라 구조 유화물에 대한 제형의 안정성을 아래의 방법으로 시험하였다.

[0043] 상기 실시예 1~4, 비교예 1~2의 유화물을 45℃로 일정하게 유지되는 항온조에서 불투명 초자 용기에 담아 12주 동안 보관한 시료, 4℃로 일정하게 유지되는 완전히 차광된 냉장고 내에서 불투명 초자용기에 담아 12주 동안 보관한 시료, 5℃에서 37℃를 순환하는 순환 챔버에 12주 동안 보관한 시료에 대하여 분리 정도 및 변색 정도를 비교 측정하였다. 제품 분리 및 변색 정도를 다음의 6등급으로 분류하여 평가한 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0044] 제품 분리 및 변색 평가 기준 :

- [0045] 0 : 변화없음
- [0046] 1: 극히 조금 분리(변색)
- [0047] 2: 조금 분리(변색)
- [0048] 3: 조금 심하게 분리(변색)
- [0049] 4: 심하게 분리(변색)
- [0050] 5: 극히 심하게 분리(변색)

표 2

[0051]

분리 및 변색정도						
온도	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	비교예1	비교예2
45℃	0	0	0	0	2	3
4℃	0	0	0	0	1	1
순환	0	0	0	0	2	3

[0052] 상기 표 2의 결과로부터 HLB값이 8~12인 폴리글리세릴 지방산 에스테르를 유화제로 사용한 본 발명의 상기 실시

예 1~4의 유화물은 45℃, 4℃, 순환조건에서 모두 안정하게 나타났다. 그러나 비교예 1~2는 4℃, 45℃, 순환조건 모두에서 분리 현상을 나타내었다.

[0053] **실험예 4: 피부자극시험**

[0054] 본 발명 다중층상유화물의 피부자극성을 알아보기 위해서 건강한 성인남녀 30명을 대상으로 상완부에 실시예 1~4와 비교예 1~2의 유화물 일정량을(약 2.0g)을 철포시험용 Finn Chamber를 이용하여 48시간 철포한 후, Finn Chamber를 제거하고 30분~1시간 경과 후 육안으로 피부상태 변화를 관독하여 이를 1차 판정, 48시간 이후 관독하여 이를 2차 판정하였다.

표 3

[0055]

시료	피시험자수	판정결과										자극도	
		없음		불확실함		약간자극		자극있음		심한자극			
		1차	2차	1차	2차	1차	2차	1차	2차	1차	2차		
실시예1	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
실시예2	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
실시예3	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
실시예4	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
비교예1	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
비교예2	30	30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00

[0056] 상기 표 3에 나타난 바와 같이 본 발명 실시예 1~4와 비교예 1~2 모두 피부에 대한 자극성 없음이 확인되었다.

[0057] **실험예 5: 피부 기능 개선 효과**

[0058] 20~30세의 정상인 여성 10인에 대해 양쪽 팔 상완부 내측의 세 부위에 있어 피부 각질층 내 수분량(skin hydration)과 경피수분손실(transepidermal water loss: TEWL)을 측정하기 위하여, 각각 Corneometer(CM825, Courage&Khazaka, Germany)와 Tewameter(TM300, Courage&Khazaka, Germany)를 이용하여 피부 각질층 내 수분량과 경피수분손실량을 측정하였다. 이후 급성 피부 장벽 손상을 유도하기 위하여 동일 부위에 D-Squame tape (Cu-Derm Corporation, USA)를 이용하여 반복적으로 tape-stripping을 수행하여, 경피수분손실량이 35-40g/hr/m²가 되도록 하였다. 급성 피부장벽 손상 후 장벽이 손상된 부위의 피부에 실시예 1~4와 비교예 1, 2를 각각 1회씩 즉시 도포하고, 이후 매일 1회씩 5일간 도포하도록 하여 시간에 따른 피부의 기능의 변화를 평가하였다. 피부 각질층 내 수분 함유량과 경피수분손실의 변화를 각각 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 120시간 이후 측정하였으며, 피부 각질층 내 수분 함유량의 변화와 피부 장벽 기능 회복율을 각각 다음과 같은 공식을 이용하여 계산하였다. 통계학적 유의성은 ANOVA test를 이용하여 시행하였으며, p<0.05 이하인 경우 유의한 것으로 결정하였다. 측정 결과 피부 각질층 내 수분량과 경피수분손실량의 회복에 있어, 실시예 1~4에서는 통계학적 유의차가 나타나지 않았으며, 비교예 1, 2에서도 통계적 유의차는 관찰되지 않았다. 그러나 실시예 1~4와 비교예 1, 2에서는 각 구간 통계적 유의차가 p 값으로 0.05이하인 것으로 측정되었다.

[0059] 수분함유량 변화(Change of Skin hydration) = Skin hydration at measured time - Skin hydration before barrier disruption

[0060]

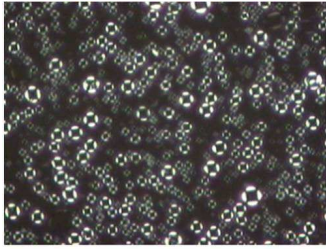
[0061] 경피수분손실 회복율(% Recovery of TEWL) = [1-(TEWL at measured time - TEWL before barrier disruption) / (TEWL at immediate after barrier disruption - TEWL before barrier disruption)] X 100

[0062] 그 결과를 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

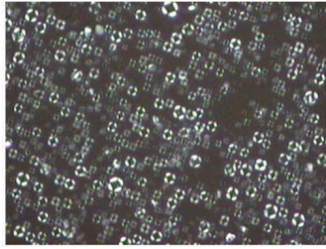
[0063] 도면에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1~4의 경우 높은 수분보유량과, 높은 경피수분회복율을 나타내었다.

도면

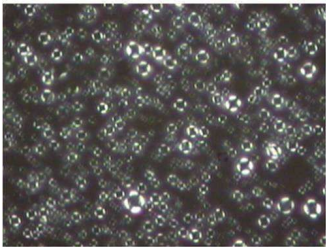
도면1



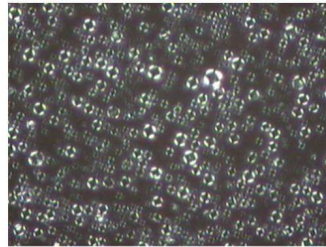
실시예 1



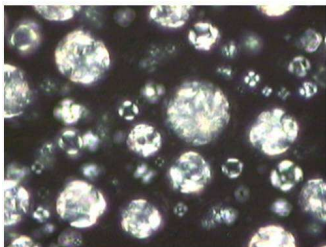
실시예 2



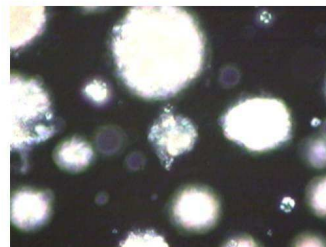
실시예 3



실시예 4

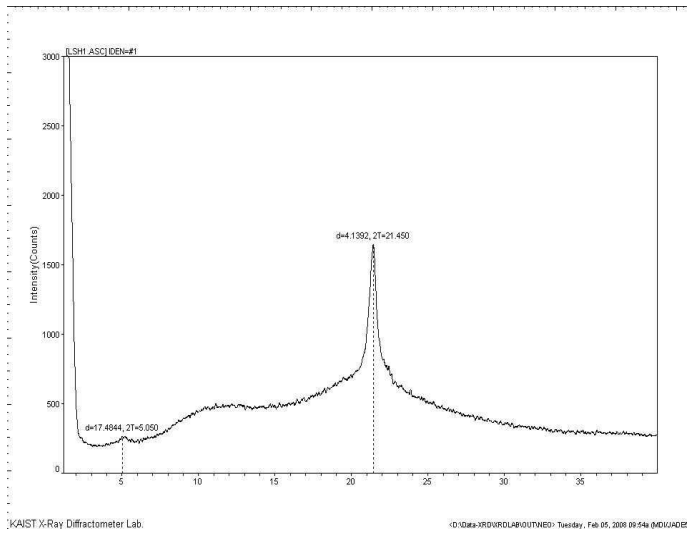


비교예 1

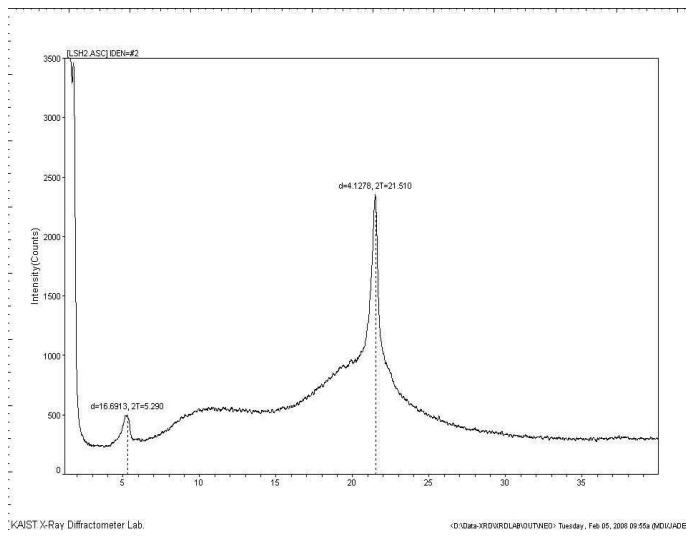


비교예 2

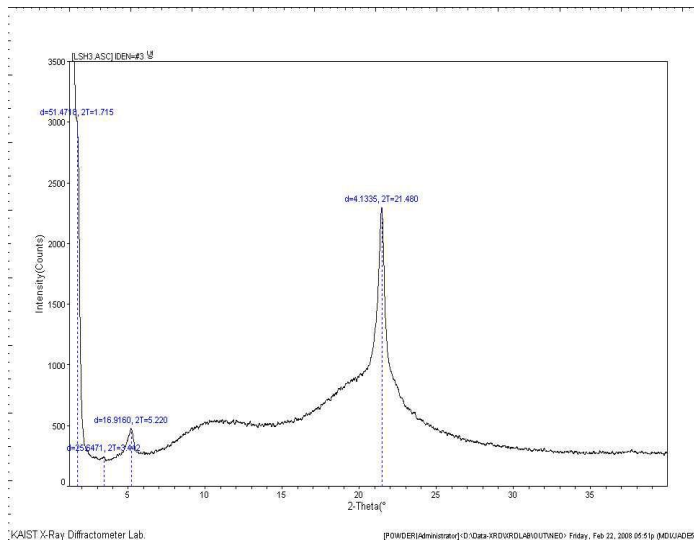
도면2a



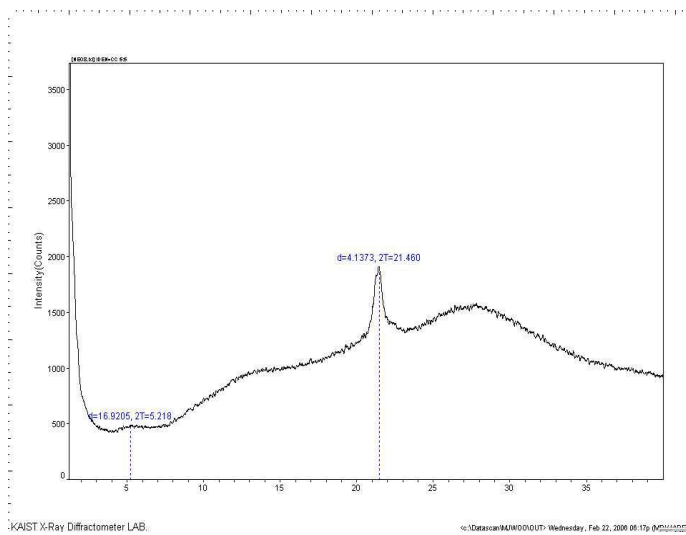
도면2b



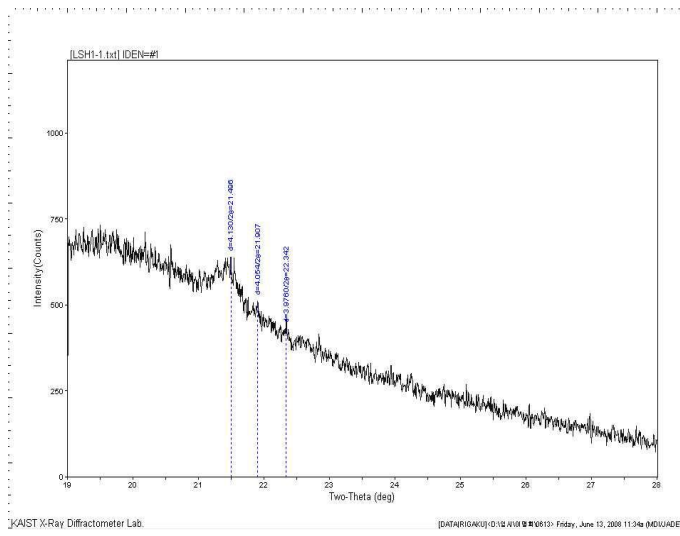
도면2c



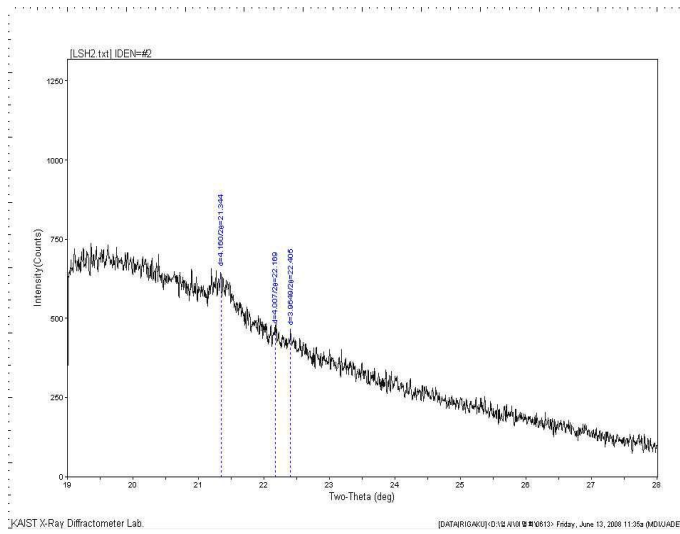
도면2d



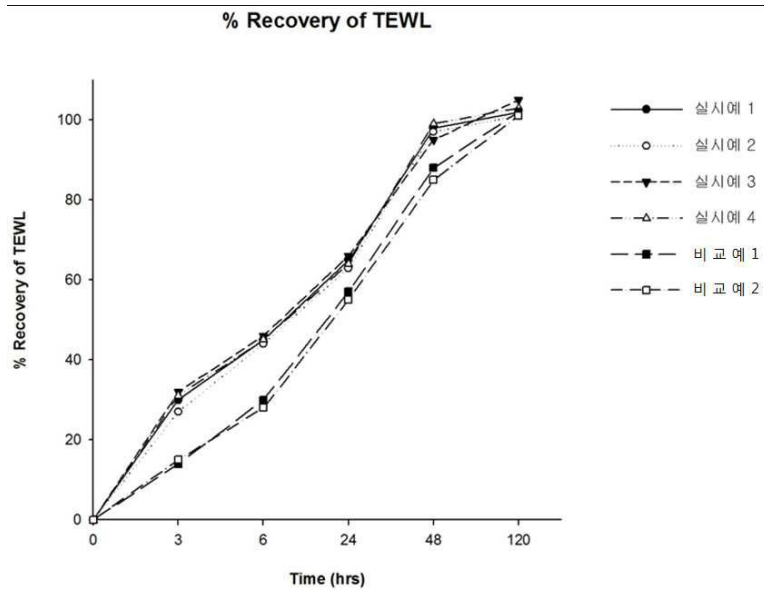
도면2e



도면2f



도면3a



도면3b

