

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 6월 6일 (06.06.2019)



(10) 국제공개번호
WO 2019/107849 A2

- (51) 국제특허분류:

<i>A61K 8/14</i> (2006.01)	<i>A61K 47/24</i> (2006.01)
<i>A61K 8/44</i> (2006.01)	<i>A61K 47/02</i> (2006.01)
<i>A61K 8/55</i> (2006.01)	<i>A61Q 19/00</i> (2006.01)
<i>A61K 8/19</i> (2006.01)	<i>A61Q 19/02</i> (2006.01)
<i>A61K 9/00</i> (2006.01)	<i>A61Q 19/08</i> (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/014614
- (22) 국제출원일: 2018년 11월 26일 (26.11.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2017-0162564 2017년 11월 30일 (30.11.2017)KR
- (71) 출원인: 주식회사 에이치엔에이파마캡 (**H&A PHARMACHEM CO., LTD**) [KR/KR]; 14558 경기도 부천시 원미구 부천로186번길 48, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 지홍근 (**JI, Hong Geun**); 14600 경기도 부천시 원미구 장말로 137, 1620동 1604호, Gyeonggi-do (KR). 최해인 (**CHOI, Hae In**); 22738 인천시 서구 청라라임로 86, 241동 603호, Incheon (KR). 박영아 (**PARK, Young Ah**); 21069 인천시 계양구 오조산로45번길 7-1, 909호, Incheon (KR). 강유진 (**KANG, Yu Jin**); 14642 경기도 부천시 부일로 503, 813호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (**HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY**); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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.

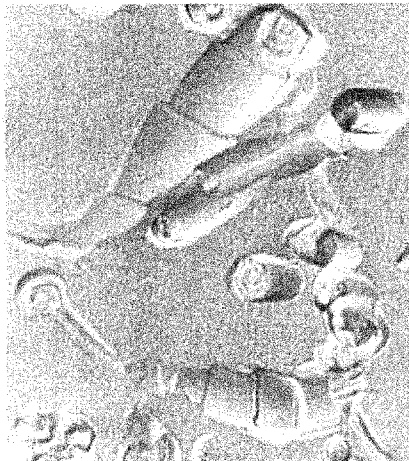
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,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

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: COCHELATES USING PHOSPHATIDYLSERINE/ANIONIC SURFACTANT/CALCIUM CHLORIDE

(54) 발명의 명칭: 포스파티딜세린/음이온계면활성제/염화칼슘을 이용한 코킬레이트



(57) Abstract: The present invention relates to cochelates using phosphatidylserine/anionic surfactant/calcium chloride and, more specifically, to cochelates comprising phosphatidylserine, an anionic surfactant, calcium chloride, an active ingredient, and water.

(57) 요약서: 본 발명은 포스파티딜세린/음이온계면활성제/염화칼슘을 이용한 코킬레이트에 관한 것으로, 보다 상세하게는 포스파티딜세린, 음이온 계면활성제, 염화칼슘, 활성성분 및 물을 포함하는 코킬레이트에 관한 것이다.



WO 2019/107849 A2

명세서

발명의 명칭: 포스파티딜세린/음이온계면활성제/염화칼슘을 이용한 코킬레이트

기술분야

- [1] 본 발명은 포스파티딜세린/음이온계면활성제/염화칼슘을 이용한 코킬레이트에 관한 것으로, 보다 상세하게는 포스파티딜세린, 음이온계면활성제, 염화칼슘, 활성성분 및 물을 포함하는 코킬레이트에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 활성(효능) 물질을 안정화시키면서 경피투과 효율을 증진시키기 위해서 경피전달시스템(transdermal delivery system, TDS)을 기능성 화장품에 활용하고자 하는 노력과 연구가 활발하다. 이러한 경피 전달시스템은 주로 계면활성제, 지질, 고분자 등의 소재로 활성(효능)물질을 함유하는 소포체를 만들어 적용하는 것으로 이들 중 지질은 생체막의 구성성분이기 때문에 갖는 이점으로 화장품 소재로 많이 이용되고 있다.
- [3] 이러한 지질을 이용한 전달시스템 중의 하나로 주목을 받고 있는 것이 코킬레이트(cochleates) 기술이다. 코킬레이트 기술은 소수성 약물의 치료학적 경구 전달을 위하여 개발된 것으로, 음전하를 띠는 인지질 이중층과 다중 양이온성 금속 이온이 나선형의 구조를 형성한다. 코킬레이트의 개발 초기에는 리포솜과는 달리 물이 없는 내부 구조를 가지고 있었으나, 최근에는 물을 포함하는 구조도 개발되고 있다.
- [4] 코킬레이트 기술은 1970년대 중반에 개발되어, 약물 전달에 사용되어 왔다. 코킬레이트는 경구용으로서의 사용 가능성과 향상된 안정성으로 약물 전달에 있어 많은 관심을 받아왔다. 코킬레이트는 인지질로 구성된 리포솜의 이중층과 양이온의 이온 상호 작용에 의하여 형성되며, 이들간의 상호 작용을 최소화하기 위하여 나선형의 실린더와 같은 길쭉한 모양을 형성한다(도 1). 코킬레이트는 동결건조에 안정적이며, 약물이나 펩타이드 등을 인지질 이중층 내에 안정적으로 포접하여 이들을 외부 환경(예로, 삼투현상, pH, 효소, 온도조건 등)으로부터 보호할 수 있다. 코킬레이트는 나선형의 막대 모양 및 단단한 구조를 갖는 고유한 특성을 인하여 미용 성분 등에 있어서도 매우 훌륭한 전달시스템으로서의 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 이에 본 발명은 활성성분을 안정한 상태에서 효율적으로 전달할 수 있는 새로운 전달 시스템으로서 포스파티딜세린/음이온계면활성제/염화칼슘을 이용한 코킬레이트를 제공하는 것을 그 기술적 과제로 한다.

과제 해결 수단

[6] 상기 기술적 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 포스파티딜세린 0.1 내지 20 중량%, 음이온 계면활성제 0.001 내지 5 중량%, 염화칼슘 0.0001 내지 2 중량%, 활성성분 0.0005 내지 50 중량% 및 물 30 내지 96 중량%를 포함하는 코킬레이트(cochleates)를 제공한다.

[7]

[8] 이하에서 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[9]

[10] 본 발명에 따르면, 포스파티딜세린 0.1 내지 20 중량%, 음이온 계면활성제 0.001 내지 5 중량%, 염화칼슘 0.0001 내지 2 중량%, 활성성분 0.0005 내지 50 중량% 및 물 30 내지 96 중량%를 포함하는 코킬레이트가 제공된다.

[11]

[12] 본 발명의 코킬레이트는 포스파티딜세린(phosphatidylserine)을 0.1 내지 20 중량%, 더 바람직하게는 0.5 내지 18 중량%, 더 바람직하게는 1 내지 15 중량% 포함한다.

[13] 포스파티딜세린은 세포막의 구성성분인 인지질(phospholipid)로, 2개의 지방산이 글리세롤의 첫 번째 및 두 번째 탄소 원자에 에스테르 결합을 하고, 세린이 글리세롤의 세 번째 탄소 원자에 포스포디에스테르 결합을 통하여 연결된다. 포스파티딜세린은 다양한 방법으로 추출 가능하나, 바람직하게는 대두(콩)으로부터 추출한 레시틴으로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 코킬레이트에서 포스파티딜세린은 인지질 이중막을 형성한다. 본 발명에서 포스파티딜세린이 0.1 중량% 미만으로 포함되거나, 20 중량%를 초과하여 포함되면 코킬레이트의 형성에 문제가 있을 수 있다.

[14]

[15] 본 발명의 코킬레이트는 음이온 계면활성제를 0.001 내지 5 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 3 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 2 중량% 포함한다.

[16] 본 발명에서 음이온 계면활성제는 바람직하게는 소듐 스테아로일 글루타메이트(sodium stearyl glutamate), 디소듐 스테아로일 글루타메이트(disodium stearyl glutamate), 소듐 라우로일 글루타메이트(sodium lauroyl glutamate), 소듐 라우릴 글루코오스 카르복시레이트(sodium lauryl glucose carboxylate) 및 소듐 메틸 코코일 타우레이트(sodium methyl cocoyl taurate)로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 소듐 스테아로일 글루타메이트이다. 본 발명에서 음이온 계면활성제는 코킬레이트를 형성하기 위한 전 단계로서 포스파티딜세린의 이중층으로 된 리포솜의 형성에 있어 도움을 주어, 안정한 코킬레이트가 형성될 수 있게 한다. 본 발명에서 음이온 계면활성제가 0.001 중량% 미만으로 포함되거나, 5 중량%를 초과하여 포함되면 코킬레이트의 형성에 문제가 있을 수 있다.

[17]

[18] 본 발명의 코킬레이트는 염화칼슘을 0.0001 내지 2 중량%, 더 바람직하게는

0.0005 내지 1.8 중량%, 더 바람직하게는 0.001 내지 1.5 중량% 포함한다.

[19] 본 발명에서 염화칼슘의 칼슘 이온은 포스파티딜세린의 이중층과의 이온 상호작용에 의하여 코킬레이트를 형성하고, 포스파티딜세린의 이중층 간의 가교 역할을 하게 된다. 본 발명에서 염화칼슘이 0.0001 중량% 미만으로 포함되거나, 2 중량%를 초과하여 포함되면 코킬레이트의 형성에 문제가 있을 수 있다.

[20]

[21] 본 발명의 코킬레이트는 활성성분을 0.0005 내지 50 중량%, 더 바람직하게는 0.001 내지 45 중량%, 더 바람직하게는 0.002 내지 40 중량% 포함한다. 활성성분이 0.0005 중량% 미만으로 포함될 경우 이에 따른 효능이 제대로 발휘되지 않을 수 있고, 50 중량%를 초과하여 포함될 경우 코킬레이트의 형성에 문제가 있을 수 있다.

[22]

본 발명에서 활성성분에 따른 특별한 제한은 없다. 본 발명에서 활성성분은 예를 들면, 보습제, 미백제, 주름개선제, 자외선 차단제, 육모제, 비타민 또는 그 유도체, 아미노산 또는 펩타이드, 항염증제, 여드름 치료제, 살균제, 여성호르몬제, 각질박리용해제 및 천연물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 이외에 활성성분으로 오일, 왁스, 버터, 파라핀, 스테아린산과 같은 고급 지방산, 세틸에틸헥사노에이트 같은 에스테르, 실리콘 등과 같은 미용 성분들도 사용될 수 있다.

[23]

보습제로는, 예를 들면 크레아틴, 폴리글루탐산, 젯산 나트륨, 하이드로 프로린, 2-피로리돈-5-카르본산나트륨, 히아루론산, 히아루론산 나트륨, 세라마이드, 피토스테롤, 콜레스테롤, 씨토스테롤, 폴루란, 프로테오글리칸 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 미백제로는, 예를 들면 알부틴 및 알부틴 유도체, 코직산, 비사보놀, 나이이신아마이드, 비타민 C 및 비타민 C 유도체, 프라센타, 알란토인 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 주름개선제로는, 예를 들면 레티놀, 레티놀 유도체, 아데노신, 감초 추출물, 홍삼 추출물, 인삼 추출물 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 자외선 차단제로는, 예를 들면 벤조페논 유도체, 파라아미노안식향산 유도체, 메톡시계피산 유도체(예로, 옥틸메톡시신나메이트), 살리실산 유도체 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 육모제로는 특별한 제한은 없다고 할 것이나, 혈행촉진제 및/또는 국소자극제가 바람직하고, 혈행촉진제로는 예를 들면 월넛초 엑기스, 세파라틴, 비타민 E 및 그 유도체, 감마 오리자놀 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 국소 자극제로는 고추 톨크, 생강 톨크, 칸타리스 톨크, 니코틴산 벤질에스테르 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 비타민 또는 그 유도체로는, 예를 들면 비타민 A(레티놀) 및 그 유도체, 비타민 B1, B2, B6, 비타민 E 및 그 유도체, 비타민 D, 비타민 H, 비타민 K, 판토텐산 및 그 유도체, 비오틴, 판테놀, 코엔자임 Q₁₀, 이데베논 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 아미노산 또는 펩타이드로는, 예를 들면 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 세린, 라이신, 트립토판, 아미노산 엑기스, 상피세포성장인자(EGF), 인슐린유사성장인자(IGF),

섬유아세포성장인자(FGF), 쿠퍼 트리펩타이드-1, 트리펩타이드-29, 트리펩타이드-1, 아세틸 헥사펩타이드-8, 니코티노일 트리펩타이드-35, 헥사펩타이드-12, 헥사펩타이드-9, 팔미토일 펜타펩타이드-3, 팔미토일 펜타펩타이드-4, 팔미토일 테트라펩타이드-7, 팔미토일 트리펩타이드-29, 팔미토일 트리펩타이드-1, 노나펩타이드-7, 트리펩타이드-10 시트룰린(citrulline), sh-폴리펩타이드-15, 팔미토일 트리펩타이드-5, 디아미노프로피오일 트리펩타이드-33, r-스파이더(spider) 폴리펩타이드-1, 디펩타이드-8 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 항염증제로는, 예를 들면 베타-글리틸리틴산, 글리틸리탄산 유도체, 아미노카프론산, 하이드로코티손, 베타글루칸, 감초 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 여드름 치료제로는, 예를 들면 에스트라디올, 에스트로겐, 에티닐 에스트라리올, 트리크로산, 아젤릭산 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 살균제로는, 예를 들면 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토니움(benzethonium chloride), 하로칼반 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 여성호르몬제로는 특별한 제한은 없다고 할 것이나, 에스트로겐이 적합하며, 에스트로겐으로는 에스트라디올, 에티닐 에스트라디올, 식물성 에스트로겐인 이소플라본 등이 바람직하다. 각질박리용해제로는, 예를 들면 유황, 살리실산, 아하(AHA), 바하(BHA), 레소르신 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 천연물의 추출 엑기스나 그들로부터 얻어진 성분으로, 예를 들면 풍년화, 광대수염, 백화, 대황, 감초, 알로에, 카모마일, 로즈힙, 마로니에, 인삼, 수세미, 오이, 김, 미역, 마, 달팽이, 영여자 등의 추출물이나 히노키티올, 베타카로틴 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 그 외에 효모 추출물, 콜라겐, 에라스틴, DHA, EPA, 향 성분 등도 있다.

[24]

[25] 본 발명의 코킬레이트는 물을 바람직하게는 30 내지 96 중량%, 더 바람직하게는 40 내지 95 중량%, 더 바람직하게는 50 내지 94 중량% 포함한다.

[26]

[27] 본 발명의 코킬레이트는 필요에 따라 첨가제, 예를 들면 항산화제를 추가로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[28] 본 발명의 코킬레이트는 활성성분을 단단한 구조 내에서 매우 안정한 형태로 효율적으로 전달하여 생체이용률을 높힘으로써 적은 양의 활성성분으로도 뛰어난 효능을 보일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[29] 도 1은 코킬레이트를 전자현미경으로 촬영한 사진이다.

[30] 도 2는 코킬레이트의 구조를 나타낸 모식도이다.

[31] 도 3은 코킬레이트의 입자 직경 크기를 Photal ELS-Z를 사용하여 측정된

결과이다.

[32] 도 4는 코킬레이트의 입자를 동결 전자현미경을 사용하여 촬영한 사진이다.

[33] 도 5는 코킬레이트의 안정도 측정을 위해 제타포텐셜을 Photal ELS-Z를 이용하여 측정한 결과이다.

[34] 도 6은 코킬레이트의 안정도를 Turbiscan으로 측정한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[35] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[36]

[37] 실시예 1 내지 18: 다양한 활성성분을 함유하는 코킬레이트의 제조

[38] 다음의 표 1 내지 18의 조성으로 각 성분들을 사용하여 고압 미세 유화기로 1,000 바(bar)에 연속 5회 통과시켜 코킬레이트를 형성하였다.

[39]

[40] 실시예 1: 식물 천연물을 함유하는 코킬레이트의 제조

[41] [표 1]

[42]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	3
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.5
염화칼슘	0.1
은행잎 추출물	20
정제수	76.4
합계	100

[43] 실시예 2: 해양 천연물을 함유하는 코킬레이트의 제조

[44] [표 2]

[45]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	3
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.5
염화칼슘	0.1
다시마 추출물	10
정제수	86.4
합계	100

[46] 실시예 3: 오일을 함유하는 코킬레이트의 제조

[47] [표3]

[48]

성분	합량(중량%)
포스파티딜세린	5
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.6
염화칼슘	0.05
올리브유	20
등백유	2
마카다미아 오일	2
피마자유	2
해바라기유	2
호호바유	2
아몬드유	2
살구씨유	2
녹차유	2
메도폼씨드(meadowfoam seed) 오일	2
아르간유	2
정제수	72.35
합계	100

[49] 실시예 4: 왁스를 함유하는 코킬레이트의 제조

[50] [표 4]

[51]

성분	합량(중량%)
포스파티딜세린	2
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.1
염화칼슘	0.05
비즈왁스	5
칸델라왁스	5
정제수	87.85
합계	100

[52] 실시예 5: 버터를 함유하는 코킬레이트의 제조

[53] [표 5]

[54]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	6
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.8
염화칼슘	0.001
웨어버터	5
망고버터	5
녹차버터	5
정제수	78.199
합계	100

[55] 실시예 6: 파라핀을 함유하는 코퀸레이트의 제조

[56] [표 6]

[57]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	3
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.5
염화칼슘	0.1
파라핀	20
정제수	76.4
합계	100

[58] 실시예 7: 고급지방산을 함유하는 코퀸레이트의 제조

[59] [표 7]

[60]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	1
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.1
염화칼슘	0.1
스테아린산	6
정제수	92.8
합계	100

[61] 실시예 8: 에스테르를 함유하는 코퀸레이트의 제조

[62] [표 8]

[63]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	8
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.9
염화칼슘	0.5
세틸에틸헥사노에이트	20
정제수	70.6
합계	100

[64] 실시예 9: 실리콘을 함유하는 코킬레이트의 제조

[65] [표 9]

[66]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	6
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.1
염화칼슘	0.4
디메치콘(dimethicone)	30
정제수	63.5
합계	100

[67] 실시예 10: 보습제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[68] [표 10]

[69]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	5
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.5
염화칼슘	0.1
세라마이드	5
히아루론산	0.5
폴리글루탐산	0.1
프로테오글리칸	0.0001
정제수	88.7999
합계	100

[70] 실시예 11: 미백제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[71] [표 11]

[72]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	6
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.7
염화칼슘	1
알부틴	20
정제수	72.3
합계	100

[73] 실시예 12: 자외선 차단제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[74] [표 12]

[75]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	8
소듐 스테아로일 글루타메이트	1
염화칼슘	0.15
옥틸메톡시신나메이트(octyl methoxycinnamate)	20
정제수	70.85
합계	100

[76] 실시예 13: 비타민을 함유하는 코킬레이트의 제조

[77] [표 13]

[78]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	5
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.8
염화칼슘	0.5
마카다미아넛오일	10
비타민 A(레티놀)	5
정제수	78.7
합계	100

[79] 실시예 14: 아미노산 및 펩타이드를 함유하는 코킬레이트의 제조

[80] [표 14]

[81]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	5
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.7
염화칼슘	0.3
시스틴	10
상피세포성장인자(EGF)	0.0001
인슐린유사성장인자(IGF)	0.001
정제수	83.9989
합계	100

[82] 실시예 15: 펩타이드를 함유하는 코킬레이트의 제조

[83] [표 15]

[84]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	5
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.7
염화칼슘	0.3
팔미토일 펜타펩타이드-3	0.0001
헥사펩타이드-9	0.001
팔미토일 테트라펩타이드-7	0.00001
노나펩타이드-7	0.0001
디펩타이드-8	0.001
정제수	93.99779
합계	100

[85] 실시예 16: 항염증제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[86] [표 16]

[87]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	8
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.5
염화칼슘	0.3
하이드로코티손	5
정제수	86.2
합계	100

[88] 실시예 17: 여드름 치료제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[89] [표 17]

[90]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	3
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.7
염화칼슘	0.3
아젤릭산	20
정제수	76
합계	100

[91] 실시예 18: 살균제를 함유하는 코킬레이트의 제조

[92] [표 18]

[93]

성분	함량(중량%)
포스파티딜세린	10
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.7
염화칼슘	0.5
하로칼반	30
정제수	58.8
합계	100

[94] 비교예: 레티놀을 함유하는 일반적인 리포솜의 제조

[95] 다음의 표 19의 조성으로 성분들을 용기에 도입하여 고압 미세 유화기에서 1,000 바(bar)로 연속 5회 통과시키고 나서 냉각, 탈포하여 리포솜을 얻었다.

[96] [표 19]

[97]

성분	함량(중량%)
포화 레시틴	3
소듐 스테아로일 글루타메이트	0.8
마카다미아넛오일	10
레티놀	5
정제수	81.2
합계	100

[98]

[99] 실험예 1: 입자 분포의 측정

[100] 실시예 2에서 제조된 코킬레이트의 입자 분포를 Photal ELS-Z를 사용하여 측정하여 도 3에 나타내었다. 측정 결과 코킬레이트의 평균 입자 크기가 359.3 nm임을 알 수 있었다.

[101]

[102] 실험예 2: 동결 전자현미경 촬영

[103] 실시예 2에서 제조된 코킬레이트를 촬영하였다. 입자 크기가 너무 미세하여 일반적인 광학 현미경으로는 측정이 불가능하기에 동결 전자현미경(JEM 1010, JEOL사, 일본)을 이용하여 촬영하였다(도 4). 도 4로부터 코킬레이트가 잘 형성되었음을 알 수 있었다.

[104]

[105] **실험예 3: 코킬레이트의 안정성 측정**

[106] 실시예 2에서 제조된 코킬레이트의 안정성 측정을 위해 제타포텐셜을 Photal ELS-Z를 이용하여 측정한 결과 입자의 전위가 -75.36 mV로 안정함을 알 수 있었다(도 5).

[107]

[108] **실험예 4: 코킬레이트의 안정도 측정**

[109] 실시예 2에서 제조된 코킬레이트의 안정도 측정을 위해 Turbiscan을 사용해서 측정한 결과 코킬레이트가 안정함을 알 수 있었다(도 6).

[110]

[111] **실험예 5: 코킬레이트의 경피 흡수촉진 효과 실험**

[112] 인공피부인 태고사이언스의 네오덤을 Franz-type diffusion cell(Lab fine instruments, Korea)에 장착하여 실험하였다. Franz-type diffusion cell의 receptor 용기(5 mL)에 50 mM 인산염 완충액(pH 7.4, 0.1M NaCl)을 넣어준 후, diffusion cell을 32°C, 600 rpm으로 혼합, 분산시켜 주었으며, 실시예 13의 레티놀 함유 코킬레이트 및 비교예의 리포솜 50 μ l를 donor용기에 넣어 주었다. 예정한 시간에 따라 흡수 확산시켜 주었으며, 흡수 확산이 일어나는 피부는 0.64 cm²가 되게 하였다. 유효성분의 흡수확산이 끝난 후에는 건조된 킴와이프스(kimwipes) 또는 10 ml의 에탄올로 흡수되지 못하고 피부에 남아 있는 유효성분을 씻어주고, 텃-타입 균질기(homogenizer)를 사용하여 유효성분이 흡수 확산되어 있는 피부를 갈아준 후, 피부 내부로 흡수된 레티놀을 4 ml의 디클로로메탄을 사용하여 추출하였다. 이후 추출액을 0.45 μ m 나일론 멤브레인(nylon membrane) 여과막으로 여과하고, 다음 조건으로 HPLC법으로 함량을 측정한 후에 그 결과를 표 20에 나타내었다.

[113] [표 20]

[114]

	경피 흡수량(μ g)	경피 흡수 증가율
실시예 13의 코킬레이트	0.3888	16.82%
비교예의 리포솜	0.2312	-
A) 컬럼: C18 (4.6 × 200 mm, 5 μ m) B) 이동상: 메탄올 : 헥산= 2 : 1 C) 유속: 0.8 mL/min D) 검출기: UV 275 nm		

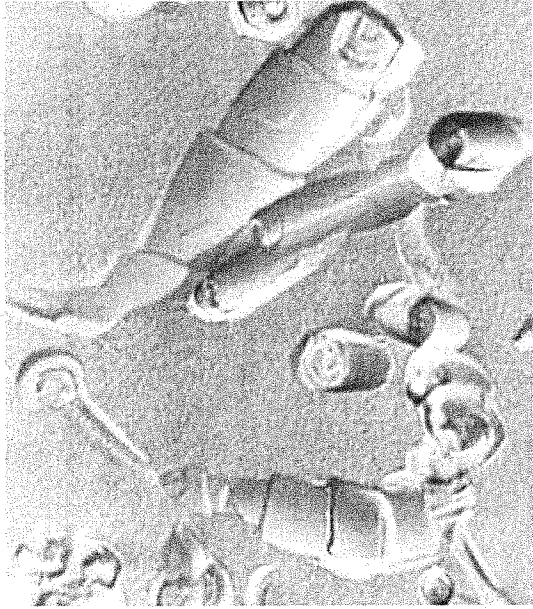
청구범위

- [청구항 1] 포스파티딜세린 0.1 내지 20 중량%, 음이온 계면활성제 0.001 내지 5 중량%, 염화칼슘 0.0001 내지 2 중량%, 활성성분 0.0005 내지 50 중량% 및 물 30 내지 96 중량%을 포함하는 코킬레이트(cochleates).
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 포스파티딜세린 0.5 내지 18 중량%, 음이온 계면활성제 0.01 내지 3 중량%, 염화칼슘 0.0005 내지 1.8 중량%, 활성성분 0.001 내지 45 중량% 및 물 40 내지 95 중량%을 포함하는 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 포스파티딜세린 1 내지 15 중량%, 음이온 계면활성제 0.1 내지 2 중량%, 염화칼슘 0.001 내지 1.5 중량%, 활성성분 0.002 내지 40 중량% 및 물 50 내지 94 중량%을 포함하는 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 음이온 계면활성제가 소듐 스테아로일 글루타메이트, 디소듐 스테아로일 글루타메이트, 소듐 라우로일 글루타메이트, 소듐 라우릴 글루코오스 카르복시레이트 및 소듐 메틸 코코일 타우레이트로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 음이온 계면활성제가 소듐 스테아로일 글루타메이트인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 활성성분이 보습제, 미백제, 주름개선제, 자외선 차단제, 욱모제, 비타민 또는 그 유도체, 아미노산 또는 펩타이드, 향염증제, 여드름 치료제, 살균제, 여성호르몬제, 각질박리용해제 및 천연물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 보습제가 크레아틴, 폴리글루탐산, 젖산 나트륨, 하이드로 프로린, 2-피로리돈-5-카르복시나트륨, 히아루론산, 히아루론산 나트륨, 세라마이드, 피토스테릴, 콜레스테롤, 씨토스테롤, 폴루란 및 프로테오글리칸으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 미백제가 알부틴 및 알부틴 유도체, 코직산, 비사보놀, 나이이신아마이드, 비타민 C 및 비타민 C 유도체, 프라센타 및 알란토인으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 주름개선제가 레티놀, 레티놀 유도체, 아데노신, 감초 추출물, 홍삼 추출물 및 인삼 추출물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 10] 제6항에 있어서, 상기 자외선 차단제가 벤조페논 유도체,

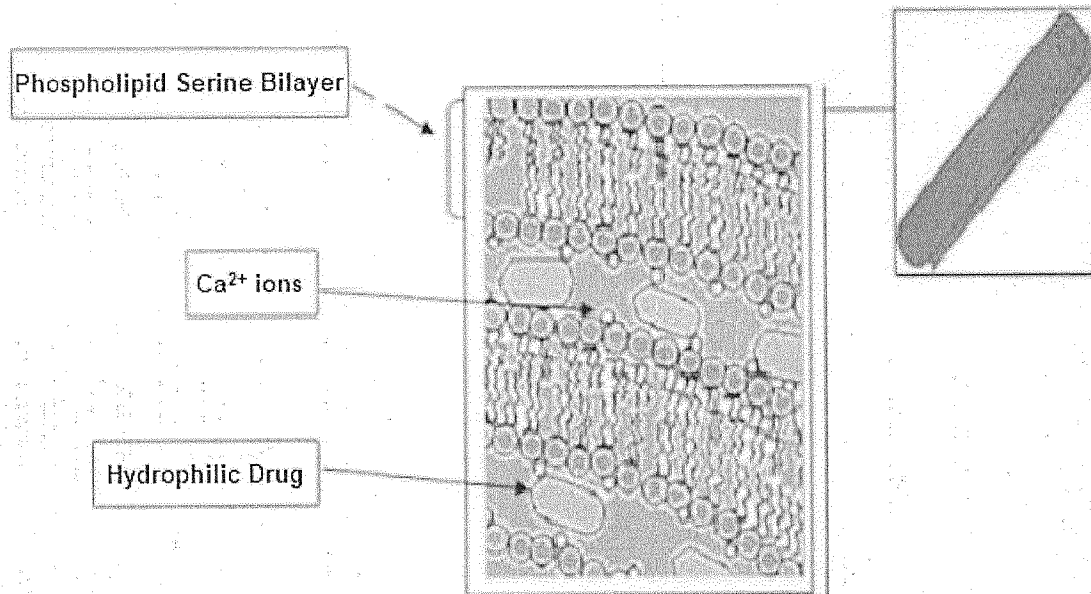
- 파라아미노안식향산 유도체, 메톡시계피산 유도체 및 살리실산 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 11] 제6항에 있어서, 상기 육모제가 혈행촉진제 또는 국소자극제인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 혈행촉진제가 월년초 엑기스, 세파라틴, 비타민 E 및 그 유도체 및 감마 오리자놀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 13] 제11항에 있어서, 상기 국소자극제가 고추 톨크, 생강 톨크, 칸타리스 톨크 및 니코틴산 벤질에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 14] 제6항에 있어서, 상기 비타민 또는 그 유도체가 비타민 A 및 그 유도체, 비타민 B1, B2, B6, 비타민 E 및 그 유도체, 비타민 D, 비타민 H, 비타민 K, 판토텐산 및 그 유도체, 비오틴, 판테놀, 코엔자임 Q₁₀ 및 이데베논으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 15] 제6항에 있어서, 상기 아미노산 또는 펩타이드가 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 세린, 라이신, 트립토판, 아미노산 엑기스, 상피세포성장인자(EGF), 인슐린유사성장인자(IGF), 섬유아세포성장인자(FGF), 쿠퍼 트리펩타이드-1, 트리펩타이드-29, 트리펩타이드-1, 아세틸 헥사펩타이드-8, 니코티노일 트리펩타이드-35, 헥사펩타이드-12, 헥사펩타이드-9, 팔미토일 펜타펩타이드-3, 팔미토일 펜타펩타이드-4, 팔미토일 테트라펩타이드-7, 팔미토일 트리펩타이드-29, 팔미토일 트리펩타이드-1, 노나펩타이드-7, 트리펩타이드-10 시트룰린(citrulline), sh-폴리펩타이드-15, 팔미토일 트리펩타이드-5, 디아미노프로피오일 트리펩타이드-33, r-스파이더(spider) 폴리펩타이드-1 및 디펩타이드-8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 16] 제6항에 있어서, 상기 항염증제가 베타-글리틸리틴산, 글리틸리탄산 유도체, 아미노카프론산, 하이드로코티손, 베타글루칸 및 감초로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 17] 제6항에 있어서, 상기 여드름 치료제가 에스트라디올, 에스트로젠, 에티닐 에스트라리올, 트리카로산 및 아젤릭산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 18] 제6항에 있어서, 상기 살균제가 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토니움 및 하로칼반으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.

- [청구항 19] 제6항에 있어서, 상기 여성호르몬제가 에스트라디올, 에티닐 에스트라디올 및 이소플라본으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 20] 제6항에 있어서, 상기 각질박리용해제가 유헩, 살리실산, 아하(AHA), 바하(BHA) 및 레소르신으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 21] 제6항에 있어서, 상기 천연물이 은행잎 추출물, 풍년화 추출물, 광대수염 추출물, 백화 추출물, 대황 추출물, 감초 추출물, 알로에 추출물, 카모마일 추출물, 로즈힙 추출물, 마로니에 추출물, 인삼 추출물, 수세미 추출물, 오이 추출물, 김 추출물, 미역 추출물, 다시마 추출물, 마 추출물, 달팽이 추출물, 영여자 추출물, 히노키티올 및 베타카로틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 코킬레이트.
- [청구항 22] 제1항에 있어서, 상기 나노에멀전이 항산화제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 코킬레이트.

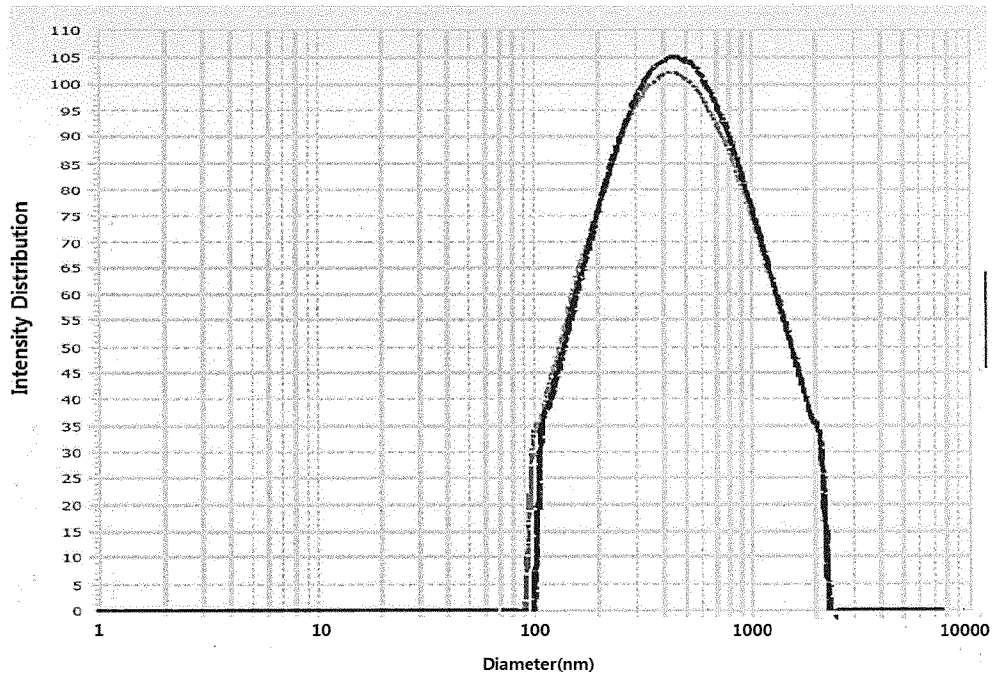
[도1]



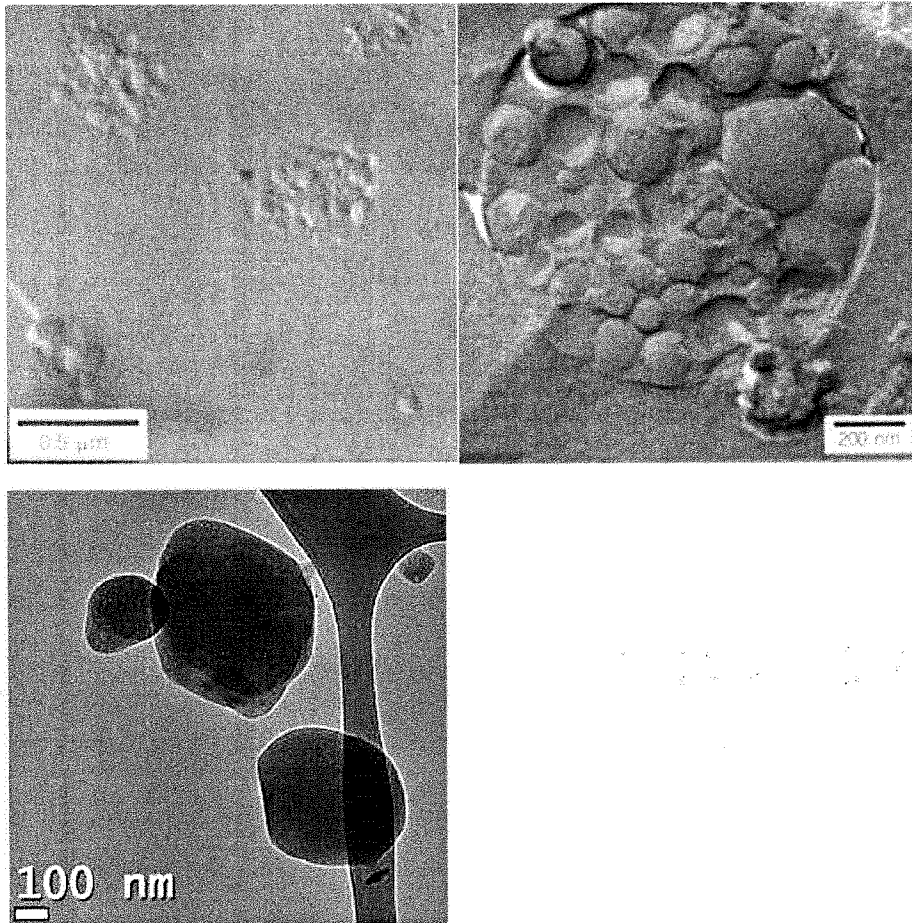
[도2]



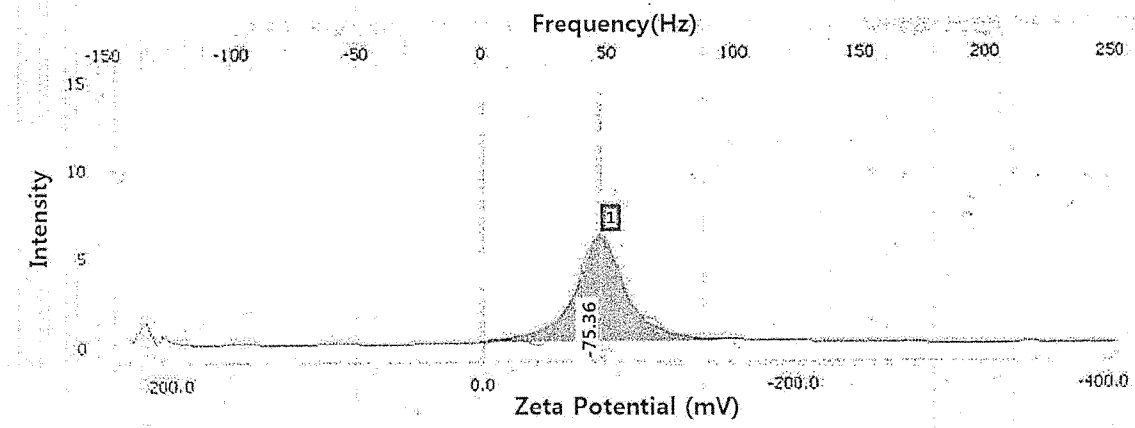
[도3]



[도4]



[도5]



[도6]

