



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년07월29일
 (11) 등록번호 10-1644154
 (24) 등록일자 2016년07월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/52 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 A61K 8/4926 (2013.01)
 A61K 31/519 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-0126722
 (22) 출원일자 2015년09월08일
 심사청구일자 2015년09월08일
 (56) 선행기술조사문헌
 EP00716853 A1*
 KR1020130109282 A*
 JP2011502539 A
 KR1020150072797 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사 스킨앤테크
 충청북도 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 40 ,
 313호(충북테크노파크스타기업관)
 (72) 발명자
심재성
 대전광역시 유성구 신성남로 61-8 202호 (신성동)
황득선
 경기도 용인시 기흥구 보정로 26 102동 502호 (보정동, 상록데시앙아파트)
 (74) 대리인
김영식

전체 청구항 수 : 총 5 항

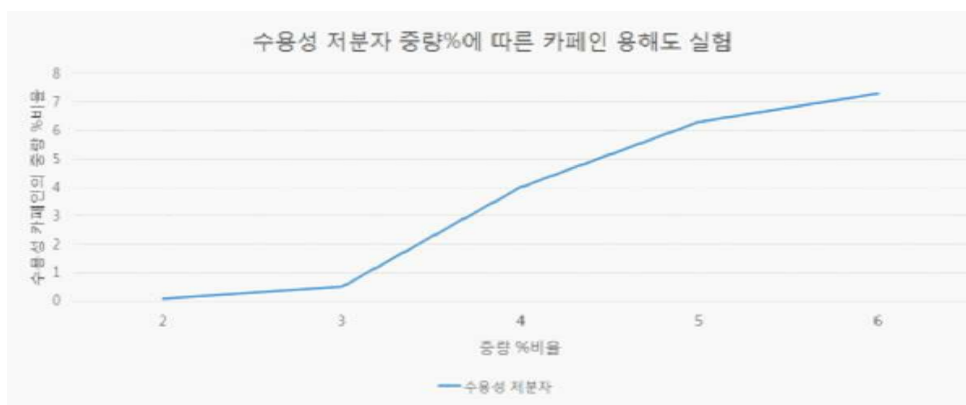
심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 수용성 카페인 및 그 제조방법

(57) 요약

본 발명은, 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질과 카페인 간의 분자복합체 원리를 이용하여, 물에 용해되는 카페인 함량을 증가시키고, 저온에서의 온도 안정성 및 피부투과성을 향상시킨 수용성 카페인, 그 제조방법 및 이 수용성 카페인을 주원료로 하는 가공제품을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/52 (2013.01)

A61K 8/4946 (2013.01)

A61K 8/4953 (2013.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 카페인과 물리적으로 결합하여 분자 복합체를 형성하며,

상기 수용성 저분자 물질 및 상기 고리형 저분자 물질이 상기 카페인과 이루는 물리적 결합은 파이-파이 스택킹(II-II stacking) 또는 소수성 상호작용이며,

상기 수용성 저분자 물질은,

N,N-디에틸니코틴 아마이드(N,N-diethylnicotinamide), N-메틸니코틴아마이드(Nmethylnicotinamide), N-피코틸니코틴아마이드(N-picolylnicotinamide), N-알릴니코틴아마이드(N-allylnicotinamide), 2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(2-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 3-피코틸아마이드(3-picolylamide), 레조르시놀(resorcinol), 살리실산나트륨(sodium salicylate), 6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(6-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 베타인(betaine), 파이로갈롤(pyrogallol), 플로로글루시놀(phloroglucinol), 니코틴아마이드(nicotinamide) 및 니코틴산(nicotinic acid)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상

상기 고리형 저분자 물질은,

잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline) 및 파라잔틴(Paraxanthine)으로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것을 특징으로 하는 수용성 카페인.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 카페인:상기 수용성 저분자 물질:상기 고리형 저분자 물질의 비율이, 4~6:3~5:0.5~2인 것을 특징으로 하는 수용성 카페인.

청구항 5

수용성 카페인 제조방법에 있어서,

카페인과 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 물에 첨가하고 교반하여 물리적 결합이 형성된 혼합 수용액을 마련하는 단계로 이루어지며,

상기 수용성 저분자 물질은, N,N-디에틸니코틴 아마이드(N,N-diethylnicotinamide), N-메틸니코틴아마이드(Nmethylnicotinamide), N-피코틸니코틴아마이드(N-picolylnicotinamide), N-알릴니코틴아마이드(N-allylnicotinamide), 2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(2-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 3-피코틸아마이드(3-picolylamide), 레조르시놀(resorcinol), 살리실산나트륨(sodium salicylate), 6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(6-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 베타인(betaine), 파이로갈롤(pyrogallol), 플로로글루시놀(phloroglucinol), 니코틴아마이드(nicotinamide) 및 니코틴산(nicotinic acid)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이며,

상기 고리형 저분자 물질은, 잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline) 및 파라잔틴(Paraxanthine)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 수용성 카페인 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 혼합 수용액을 동결 건조하여 분말상의 수용성 카페인을 수득하는 단계; 를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 수용성 카페인 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 혼합 수용액을 마련하는 단계에서, 교반 속도가 2,000rpm 이상인 것을 특징으로 하는 수용성 카페인 제조방법.

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수용성 카페인 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 수용성 저분자 물질인 제1 가용화제와 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질인 제2 가용화제가 카페인과 물리적으로 결합되는 분자복합체의 원리를 이용하여 제조된 수용성 카페인 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인체의 최외곽에 위치한 피부는 외부환경으로부터 인체의 뼈와 장기들을 보호하고 체온유지와 체내 수분손실을 막아주는 역할을 하는 매우 중요한 조직이자 인체최대의 기관이다. 이러한 피부는 아주 복잡하게 형성되어 있는 기관이지만, 크게 각질층, 표피층, 진피층 및 피하지방층의 4개의 층으로 분류할 수 있으며, 각층마다 수행하는 역할이 다르다.

[0003] 예를 들어, 각질층은 표피층 맨 아래의 케라티노사이트(Keratinocyte)에서 형성된 켈틴생성세포들이 일정 주기 별로 올라와 세포핵을 상실한 후 형성된 죽은 세포들의 집합체로 각질 세포들 사이는 세라마이드(ceramide)라고 하는 소수성 물질이 화학적 공유결합을 형성하며 촘촘하게 이루어져 있어 표피층과 진피층에서 올라오는 피부 내 수분증발을 최종적으로 막아주고, 외부의 병원균 침입을 막아주는 1차 방어벽 역할을 수행한다.

[0004] 각질층 아래에 위치한 표피층은 투명층(stratum lucidum), 과립층(stratum granulosum), 가시층(stratum spinosum) 및 기저층(stratum germinativum)으로 구성되어 있으며, 기저층에는 각질형성세포(Keratinocyte: 표피세포의 약 80%차지)와 멜라닌 형성세포(Melanocyte: 표피 세포의 약 5%)가 위치하고 있어 인간의 피부색과 수분증발 및 면역역할을 하는 각질층 보조의 중요한 역할을 수행한다.

[0005] 표피층 아래에 위치한 진피층은 천연보습인자인 히아루론산과 이를 중심으로 피부탄력인자인 콜라겐과 엘라스틴이 실타래처럼 엉켜있는 피부층으로 4개의 피부층 중에서 가장 넓은 면적을 지닌다. 또한, 몸 속 영양분을 공급하는 모세혈관이 진피층까지 연결되어 있어 인체 내 영양분을 피부에 공급하는 역할을 수행한다.

[0006] 피하지방층은 피부의 가장 안쪽에 위치한 조직으로서, 대부분이 지방으로 구성되어 있으며 외부의 충격을 완화하여 내장기관을 보호하고 열을 차단하여 체온유지에 도움을 준다. 하지만, 이러한 지방세포가 비대해 지거나 수가 지나치게 증가하게 되면 비만이 발생한다.

[0007] 한편, 섭취하는 영양분에 비해 에너지 소비량이 적을 때 남은 에너지가 체지방의 형태로 체내에 축적되는 것을 비만이라고 한다. 비만한 사람들은 정상인 사람보다 2배 이상 높은 사망률을 보이며, 이 밖에도 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 기방간, 폐쇄성 수면, 무호흡증, 우울증, 퇴행성 관절염 및 통풍 등의 유발 가능성이 높아진다.

[0008] 지방세포는 청소년기 전에는 세포의 수가 늘어나게 되고 청소년기가 지나면서 세포의 수는 더 이상 늘지 않지만 세포의 크기가 커지게 된다. 그리하여 소아비만인 경우 성인이 되어서도 비만이 될 가능성이 높아진다.

[0009] 셀룰라이트는 체내에 쌓인 노폐물 및 수분이 지방과 섞여 형성된 것으로 피부표면이 울퉁불퉁 해지고 탄력이 없고 다른 부위보다 차갑게 느껴지기도 한다. 지방세포의 지방 축적이나 지방세포의 증식에 의해 발생하는 비만과는 다르지만 근본적으로 과도한 지방세포에도 원인이 있으므로 이를 효과적으로 관리해 주는 것이 우선적으로

행해져야 한다.

- [0010] 종래에 알려져 있는 비만개선의 방법으로는 먼저 식사량 및 영양분 구성을 조절하는 방법이 있다. 하지만 단순히 식사량만을 줄이거나 금식을 하는 것은 오히려 건강에 악영향을 미칠 수 있다.
- [0011] 두 번째로는 섭취하는 영양분보다 소비하는 에너지량을 늘려 지방이 체내에 축적되는 것을 방지하고 연소하여 지방을 분해하는 방법이다.
- [0012] 세 번째는 약물에 의한 방법이다. 여분의 에너지가 지방으로 합성되는 것을 막아주거나 합성된 지방이 체내에 축적되는 것을 방지하거나 지방세포를 분해하여 체지방 감소에 도움을 주는 방법이다.
- [0013] 네 번째로는 지방분해용(슬리밍용) 화장품을 사용하는 방법이다. 지방분해의 성분을 함유한 화장품과 적절한 자극을 동반한 마사지에 의한 방법이다.
- [0014] 마지막으로는 의학적 요법으로서 위절제 및 위밴드의 방법이 있다. 주로 초고도비만의 경우의 조치이며 섭취량을 강제적으로 줄여 체중감량에 도움을 주는 방법이다.
- [0015] 한편, 카페인은 피부의 각질층과 표피층에서 자외선을 차단하여 각종 피부염 유발을 억제하는 역할 외에도 카페인이 피하지방층에 도달할 경우 지방세포간의 응집을 억제하여 비만억제에 효과가 있다는 보고가 나오고 있다.
- [0016] 하지만, 카페인의 수(水)용해도가 극히 제한되어 있고(1%), 다른 수용성 저분자와 분자복합체를 형성하더라도 물의 밀도가 최대가 되는 4°C 이하의 저온에서는 단위 부피당 물 분자의 개수가 많아지고 이는 카페인과 접촉되는 하이드로필릭(hydrophilic)한 그룹기의 성질이 강해져 수용성 카페인 분자복합체가 제 형태를 유지하지 못하고 결정을 석출하는 단점을 가지고 있어, 화장품 및 제약 제형에서의 사용이 지극히 한정적이고 효과 발현이 어려웠다.
- [0017] 이에 기존의 화장품 및 의약품으로 사용되고 있는 카페인도 처방 중 수용해도와 온도의 변화에 대한, 특히 저온 환경에서의 안정성이 나빠 침상 형태의 결정이 발생하고, 이로 인해 생체 레벨에서의 효능, 효과가 불분명한 점 등이 문제가 되어 그 사용이 제한되고 있는 실정이다.
- [0018] 특히 소량 사용시 효능, 효과가 불분명하여 이를 극복하고자 과량의 계면활성제나 유기용매(에탄올) 등과 함께 사용됨에 따라 이로 인한 피부자극 등의 부작용 발생 사례가 빈번하게 보고되고 있다.
- [0019] 또한, 과량의 계면활성제와 유기용매를 사용할 경우 입자사이즈가 커져 피부침투에 대한 문제점이 있으므로 충분한 효능 및 효과를 기대하기 어렵다.
- [0020] 또한, 특정 방법들로 다량의 카페인을 용해 시켰다고 하더라도, 온도 변화에 따라 침상형태의 결정이 발생하여 사용이 어려운 문제가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0021] (특허문헌 0001) 독일특허 DE2422874호
- (특허문헌 0002) 국내공개특허공보 제10-2013-0109282호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0022] 본 발명은 위와 같은 종래의 문제점을 고려하여 안출된 것으로서, 과량의 계면활성제나 유기용매를 사용하지 않고 카페인의 수(水)용해도를 획기적으로 높일 수 있도록 하고, 저온 등의 온도변화에 영향을 받지 않도록 하며, 피부자극은 줄이면서도 피부침투는 용이하도록 한 수용성 카페인, 그 제조방법 및 가공제품을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

- [0023] 본 발명의 일 측면에 의하면, 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 카페인과 물리적으로 결합하여 이루어진 분자복합체를 포함하며, 상기 수용성 저분자 물질 및 상기 고리형 저분자 물질이 상기 카페인과 이루는 물리적 결합은, 파이-파이 스택킹(II-II stacking), 소수성 상호작용 및 분자간에 발생하는 모든 물리적 결합 중 하나인 것을 특징으로 하는 수용성 카페인을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 바람직한 특징에 의하면, 상기 수용성 저분자 물질은, N,N-디에틸니코틴 아마이드(N,N-diethylnicotinamide), N-메틸니코틴아마이드(Nmethylnicotinamide), N-피코릴니코틴아마이드(N-picolylnicotinamide), N-알릴니 코틴아마이드(N-allylnicotinamide), 2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(2-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 3-피코릴아마이드(3-picolylamide), 레조르시놀 (resorcinol), 살리실산나트륨(sodium salicylate), 6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(6-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 베타인(betaine), 피로갈롤(pyrogallol), 플로로글루시놀(phloroglucinol), 니코틴아마이드(nicotinamide) 및 니코틴산(nicotinic acid)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 바람직한 특징에 의하면, 상기 고리형 저분자 물질은, 잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline) 및 파라잔틴(Paraxanthine)으로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 바람직한 특징에 의하면, 상기 카페인:상기 수용성 저분자 물질:상기 고리형 저분자 물질의 비율은 4~6:3~5:0.5~2일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 측면에 의하면, 수용성 카페인 제조방법에 있어서, 카페인과 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 물에 첨가하고 교반하여 물리적 결합이 형성된 혼합 수용액을 마련하는 단계로 이루어지며, 상기 수용성 저분자 물질은, N,N-디에틸니코틴 아마이드(N,N-diethylnicotinamide), N-메틸니코틴아마이드(Nmethylnicotinamide), N-피코릴니코틴아마이드(N-picolylnicotinamide), N-알릴니 코틴아마이드(N-allylnicotinamide), 2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(2-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 3-피코릴아마이드(3-picolylamide), 레조르시놀 (resorcinol), 살리실산나트륨(sodium salicylate), 6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(6-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 베타인(betaine), 피로갈롤(pyrogallol), 플로로글루시놀(phloroglucinol), 니코틴아마이드(nicotinamide) 및 니코틴산(nicotinic acid)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이며, 상기 고리형 저분자 물질은, 잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline) 및 파라잔틴(Paraxanthine)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 수용성 카페인 제조방법을 제공한다.
- [0028] 또한, 본 발명의 수용성 카페인 제조방법은, 상기 혼합 수용액을 동결 건조하여 분말상의 수용성 카페인을 수득하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 바람직한 특징에 의하면, 상기 혼합 수용액을 마련하는 단계에서, 교반 속도는 2,000rpm 이상일 수 있다.
- [0030] 또한, 본 발명은 상기 수용성 카페인을 주원료로 하는 가공제품을 제공한다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 종래의 수용성 카페인에 비해 수용해도가 증가되고 온도(특히 저온)에서 안정하여 제형으로 제조 및 보관시 분해되거나 결정이 생기지 않으며, 카페인의 함량에 관계없이 수용성 카페인을 제조할 수 있는 효과가 있다.
- [0032] 또한, 본 발명에서는 카페인과 분자구조가 유사하지만 카페인 보다 수용해도가 높아 수(水)상에서 좀 더 안정한 고리형 저분자 물질인 잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline), 파라잔틴(Paraxanthine)으로 구성되는 군으로부터 어느 하나 이상을 첨가함으로써, 저온에서도 수용성 카페인 분자복합체가 석출되지 않도록 온도에 대한 안정성이 향상되는 효과가 있다.
- [0033] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 물에 대한 용해도가 낮고, 온도에 대한 안정성이 낮아 화장품용 비로트 의약품에서 사용이 쉽지 않은 카페인을 물에서 유화제(계면활성제) 또는 유기용매의 사용 없이도 용해가 가능하도록 수용해도를 획기적으로 증가시키고 온도에 대한 안정성을 높이며 피부자극은 줄이면서도 피부 침투가 용이하도록 한 수용성 카페인으로 제조함으로써, 지방분해, 모발 건강증진제 및 탈모방지제, 자외선차단, 여드름억

제, 멜라닌 억제를 방지하는 화장품 및 의약품 등 다양한 가공제품에 적용할 수 있는 효과가 있다.

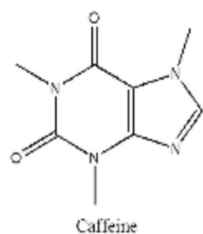
도면의 간단한 설명

- [0034] 도 1은 수용성 저분자 물질의 중량%에 따른 카페인의 용해도 실험결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 수용성 저분자 물질의 중량%에 따른 피부투과율 실험결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 카페인 유사 고리형 저분자 물질의 중량%에 따른 카페인의 용해도 실험결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 카페인 유사 고리형 저분자 물질의 중량%에 따른 피부투과율 실험결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 종래의 수용성 카페인과 본 발명의 일 실시예에 따른 수용성 카페인을 4주 동안 저온에서 보관한 후의 변화상태를 나타낸 사진이다.
- 도 6은 수용액 카페인 제조시 사용되는 프란츠 셀을 개략적으로 나타낸 분리사시도이다.
- 도 7은 종래의 수용액상 순수 카페인, 종래의 수용성 카페인 및 본 발명의 실시예에 의한 수용성 카페인의 피부 투과율 실험결과를 각각 나타낸 막대그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 설명한다.
- [0036] 그러나, 본 발명의 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 덧붙여, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0038] 카페인은 식물의 잎이나 씨에서 발견되는 물질로서 살충, 자외선차단 및 지방분해 기능을 지닌 백색가루 형태의 천연물질이다.
- [0039] 이러한 카페인은 화장품 산업에서 천연자외선 차단제, 미백제 및 지방분해제로 사용되고 있으나 물에 녹지 않는 물리적 특성으로 인해 화장료 제형으로 적용하기 어려워 화장품 산업에서 사용하기에는 어려움이 많았다.
- [0040] 본 발명의 수용성 카페인은, 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 카페인과 물리적으로 결합하여 제조된다. 여기서, 저분자라 함은 500Da(분자량의 단위 Da:달톤)이하를 의미한다.
- [0041] 본 발명의 카페인의 구조식은 아래 화학식 1과 같다.

화학식 1



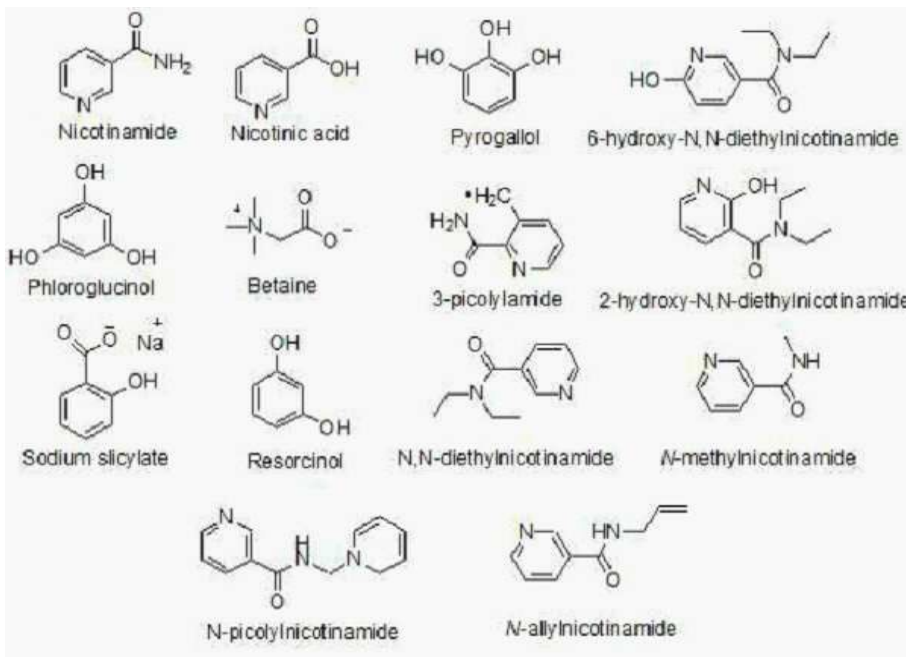
- [0042]
- [0043] 여기서, "수용성 카페인"이란 물에 용이하게 용해되도록 제조된 카페인을 통칭한다. 카페인이 수용액에서 가용화된다는 것은 이론적으로 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 카페인과 물리적으로 결합하여 새로운 분자복합체를 형성함으로써, 난/불용성에서 수용성으로 물리화학적 성질이 변화된다는 것을 의미한다.

[0044] 본 실시예의 수용성 카페인에 사용되는 수용성 저분자 물질은, 제약, 화장품, 음료수 및 식품분야 등에 걸쳐 다양한 용도로 사용되고 있으며, 수용액 상에서 카페인과 결합시 카페인의 용해도를 개선시키는 역할을 한다.

[0045] 이러한 상기 수용성 저분자 물질은, N,N-디에틸니코틴 아마이드(N,N-diethylnicotinamide), N-메틸니코틴아마이드(N-methylnicotinamide), N-피코릴니코틴아마이드(N-picolylnicotinamide), N-알릴니코틴아마이드(N-allylnicotinamide), 2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(2-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 3-피코릴아마이드(3-picolylamide), 레조르시놀(resorcinol), 살리실산나트륨(sodium salicylate), 6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드(6-hydroxy-N,N-diethylnicotinamide), 베타인(betaine), 피로갈롤(pyrogallol), 플로로글루시놀(phloroglucinol), 니코틴아마이드(nicotinamide) 및 니코틴산(nicotinic acid)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0046] 상기 수용성 저분자 물질의 구조식은 아래 화학식 2와 같다.

화학식 2



[0047]

[0048] 그리고, 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질은 카페인과의 유사성이 높아 카페인의 안정성을 크게 향상시켜 주는 역할을 한다.

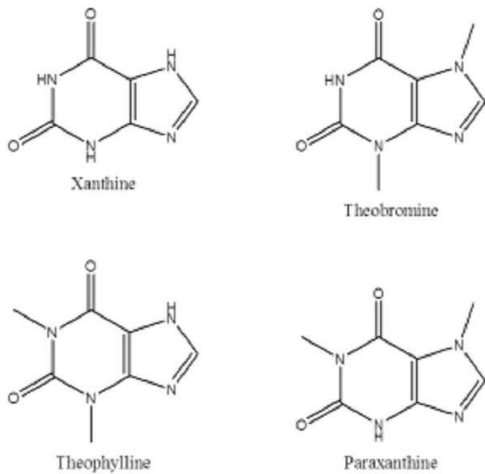
[0049] 종래 수용성 카페인은 계면활성제를 사용하여 카페인의 소수성 부분의 표면장력을 감소시키거나 수용액 상에서 에탄올과 같은 유기용매를 사용하여 일시적으로 카페인의 용해도를 높이게 되는데, 계면활성제를 사용하면 수용액 상에서 2% 이상의 카페인을 용해시키기 어렵고, 에탄올을 사용하면 4% 이하의 저온에서 결정이 생기는 등의 안정성 문제가 발생하여 화장품 제형 적용시 문제가 있다.

[0050] 그러나, 본 실시예의 수용성 카페인에 포함된 고리형 저분자 물질은, 수용성 저분자 물질과의 시너지 결합력을 형성하여 3중 분자복합체로서 기존의 계면활성제나 유기용매 대비 피부자극을 완화시키고 피부침투를 높이는 역할을 한다.

[0051] 이러한 상기 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질은 잔틴(Xanthine), 테오브로민(Theobromine), 테오필린(Theophylline) 및 파라잔틴(Paraxanthine)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0052] 상기 고리형 저분자 물질의 구조식은 아래 화학식 3과 같다.

화학식 3



[0053]

[0054]

[0055]

[0056]

[0057]

[0058]

[0059]

[0060]

본 발명의 수용성 카페인에서 분자복합체 형성에 대한 메커니즘은 다음과 같다.

수용성 저분자 물질은 제1 가용화제로 사용되며, 하이드록시(hydroxy) 작용기, 아마이드(amide) 작용기, 카르복시기(carboxy) 그룹을 구조적 특징으로 가진다. 여기서, 하이드록시(hydroxy) 작용기는 ?H작용기를, 아마이드(amide) 작용기는 ?NH작용기를, 카르복시기(carboxy) 작용기는 -COOH를 의미한다.

이러한 제1 가용화제는, 수용성 저분자 물질의 아로마틱(aromatic) 그룹과 카페인 소수성기와의 파이-파이 스택킹(소수성 그룹의 정전기적 마찰에 의한 힘) 및 소수성 상호작용에 의해 물리적 결합이 생성되고, 수용성 저분자 물질의 알리파틱(aliphatic) 그룹과 카페인 이중결합간의 파이-파이 스택킹(소수성 그룹의 정전기적 마찰에 의한 힘) 및 소수성 상호작용에 의해 물리적 결합이 생성된다.

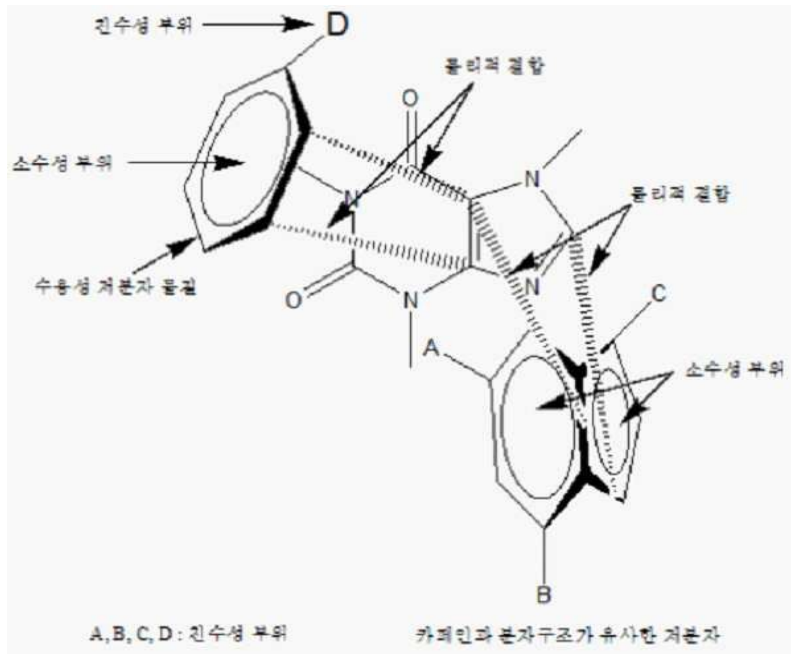
특히, 제2 가용화제로 사용된 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 육각구조 및 오각구조가 카페인의 육각구조 및 오각구조의 좌측 및 우측 이중결합과 파이-파이 스택킹 및 소수성 상호작용을 통해 분자복합체를 형성하는 것이다.

즉, 본 실시예의 분자복합체에서, 수용성 저분자와 카페인간의 분자복합체는 수용성 저분자의 육각구조와 카페인의 고리부분 사이, 비고리형 수용성 저분자의 분자 내 이중결합과 카페인의 고리부분 사이에서 물리적 결합(II-II-stacking)이 형성되고, 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자와 카페인간의 분자복합체는 고리형 저분자의 육각구조와 오각구조 카페인 분자 전반에 걸쳐 물리적 결합(II-II-II stacking)이 형성된다.

이때, 형성되는 물리적 결합(II-II stacking)은 고리형/비고리형 수용성 저분자보다 카페인 분자 전반에 걸쳐 물리적 결합(II-II stacking)을 형성하는 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자의 영향을 더 많이 받는다.

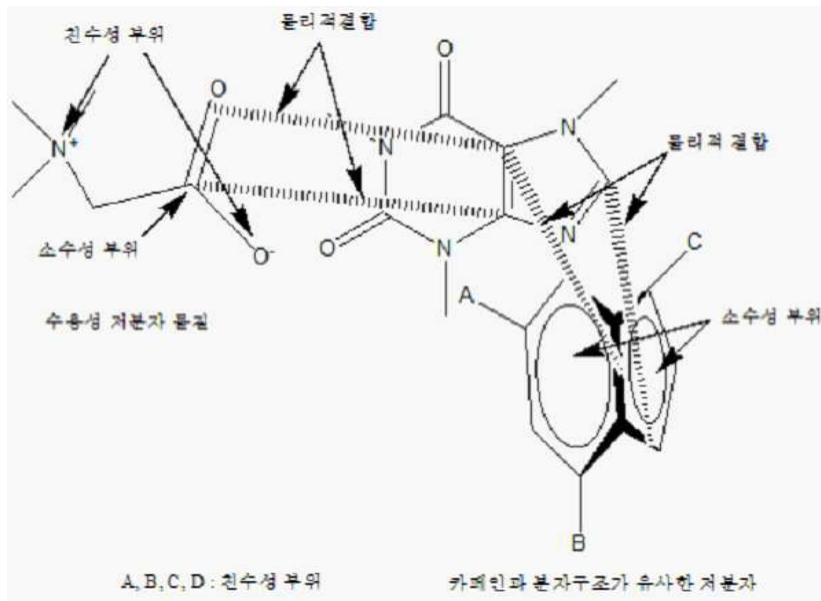
상기 분자복합체의 구조식은 아래와 같습니다. 화학식 4는 고리형 수용성 저분자 물질을 포함하는 경우이고, 화학식 5는 비고리형 수용성 저분자 물질을 포함하는 경우이다.

화학식 4



[0061]

화학식 5



[0062]

[0063] 이와 같이 형성된 분자복합체는 카페인끼리 뭉쳐진 거대분자를 카페인 단일분자로 존재할 수 있게 하고, 이때 분자복합체는 카페인 단일분자보다 친수성기의 분자내 차지비율이 높아 카페인의 수용해도를 높이는 것이다.

[0064] 이는 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 카페인과 유사한 구조를 가지지만 카페인보다 친수성기의 분자내 차지비율이 높아 상대적인 수용해도가 높기 때문이다.

[0065] 따라서, 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 첨가하여 제조되는 수용성 카페인을 다량의 카페인을 가용화 시킬 수 있다.

[0066] 이때, 제2 가용화제는 카페인과의 결합면적이 넓어 완성된 수용성 카페인의 안정성을 높이게 되는데, 이는 수용성 저분자 물질이 카페인의 아로마틱 그룹 또는 알리파틱 그룹 중 한 군데와 결합하는데 비해, 카페인과 분자구

조가 유사한 고리형 저분자 물질은 카페인의 아로마틱과 알리파틱 그룹 전반에 걸쳐 모든 소수성기와 결합하므로, 수용성 카페인의 안정성을 높이는데 지대한 영향을 끼치는 것이다.

- [0067] 또한, 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질은 카페인 분자를 앞, 뒤, 위 및 아래 3차원의 다방면으로 감싸 카페인 분자 자체가 물과 접촉하는 표면적을 줄이고, 카페인 분자끼리의 소수성 결합을 끊어 카페인 분자가 물과 맞닿는 비표면적을 줄여 더 높은 함량의 수용성 카페인 제조를 가능하게 한다.
- [0068] 나아가 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질로 구성된 복합 가용화제는 친수성 저분자 및 카페인과 유사한 저분자의 조합으로 인해 분자단위의 양쪽성 물질이 생성되고 이로 인해 피부투과도가 상승되는 효과를 갖는다.
- [0069] 본 실시예의 수용성 카페인의 제조시 카페인 대 수용성 저분자 물질 대 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 중량% 비율 범위는 4~6 : 3~5 : 0.5~2일 수 있으며, 바람직하게 상기 비율은 5:4:1일 수 있다. 이때, 각 물질군의 조절 함량에 따라 중량 %비율은 유동적으로 변동이 가능하다.
- [0070] 도 1은 수용성 저분자 물질의 중량%에 따른 카페인의 용해도 실험결과를 나타낸 그래프이고, 도 2는 수용성 저분자 물질의 중량%에 따른 피부투과율 실험결과를 나타낸 그래프이다. 여기서, 카페인과 유사한 고리형 저분자 물질의 중량% 비율은 수용성 저분자 물질의 함량 대비 1%로 고정하였다.
- [0071] 도 1 및 도 2를 참조하면, 본 발명의 수용성 카페인 제조시 카페인 대 수용성 저분자 물질의 중량% 비율이 3미만이면 카페인의 충분한 용해가 이루어지지 않는 문제가 발생하고, 카페인 대 수용성 저분자 물질의 중량% 비율이 5를 초과하면 형성된 분자복합체의 크기가 지나치게 커져 피부 투과에 문제가 발생함을 알 수 있다.
- [0072] 도 3은 카페인 유사 고리형 저분자 물질의 중량%에 따른 카페인의 용해도 실험결과를 나타낸 그래프이고, 도 4는 카페인 유사 고리형 저분자 물질의 중량%에 따른 피부투과율 실험결과를 나타낸 그래프이다. 여기서, 수용성 저분자 물질의 중량% 비율은 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 함량 대비 4%로 고정하였다.
- [0073] 도 3 및 도 4를 참조하면, 본 발명의 수용성 카페인 제조시 카페인 대 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 중량% 비율이 0.5% 미만이면 카페인의 충분한 용해가 이루어지지 않는 문제가 발생하고 저온에서의 안정성 문제가 발생하며, 카페인 대 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 중량% 비율이 2를 초과하면 형성된 분자복합체의 크기가 지나치게 커져 피부 투과에 문제가 발생함을 알 수 있다.
- [0074] 한편, 본 발명은 수용성 저분자 물질의 중량% 비율이 4이하일 때도 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질의 중량% 비율을 조절한다면 수용액에서 저온 보관시 안정성을 확보할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 수용성 카페인을 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있다. 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제 함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액, 파운데이션, 왁스 파운데이션 또는 스프레이 등의 가공제품으로 제형화될 수 있으며, 다만 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0076] 본 발명은 더 상세하게는 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징크림, 클렌징포움, 클렌징워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형과 같은 가공제품으로 제조될 수 있다.
- [0077] 이하, 본 발명의 수용성 카페인을 제조하는 방법에 대해 설명한다.
- [0078] 본 발명의 일 실시예에 따른 수용성 카페인 제조방법은, 카페인과 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 물에 첨가하고 교반하여 충분히 물리적 결합이 형성된 수용액 혼합물을 얻는다.
- [0079] 이때, 상기 교반은, 가용화제인 고수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 수용액 안에서 카페인과의 분자간 충돌 횟수를 늘리기 위해 고속으로 교반하는 것이 바람직하다. 또한, 고속 교반을 통해 혼합물이 잘 섞이게 되면 더욱 작고 고른 사이즈의 입자형성이 가능해진다. 예컨대, 교반 속도는, 너무

저속으로 교반할 경우 충분한 분자복합체를 형성하기 위한 물리적 힘이 부족하여 완벽한 분자복합체를 형성했다고 보기 어려울 수 있으므로, 저온에서도 안정한 수용성 카페인을 제조하기 위해서는 바람직하게 교반 속도를 2,000rpm 이상으로 할 수 있다. 또한, 교반 시간은 특별히 제한은 없지만 바람직하게 30분 정도로 할 수 있다.

[0080] 그리고, 카페인에 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 혼합시 특별한 제한은 없으나, 예컨대 20% 카페인 수용액을 만드는 경우에는 물을 제외하고 카페인 50중량%, 고리형/비고리형 수용성 저분자 물질 40중량% 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질 10중량%를 혼합하여 제조할 수 있다.

[0081] 다음으로, 고속 교반으로 완전히 혼합된 상태의 수용액 혼합물은 필요시 그 상태를 유지하면서 동결 건조시켜서 분말상태의 수용성 카페인을 수득할 수 있다,

[0082] 이렇게 수용성 혼합물을 동결 건조하여 수득한 분말상의 수용성 카페인은 액상 수용성 카페인 보다 제품 생산 활용 및 원료보관이 용이하고 생산 효율성이 높은 이점을 가진다. 다만, 제1 및 제2 가용화제와 카페인을 분말 상태에서는 결합이 곤란하므로, 앞서 액상 수용성 카페인으로서의 수용액 혼합물의 제작 단계가 필요한 것이다.

[0083] 이하, 제조예 및 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다.

[0084] 다만, 이들 제조예 및 실험예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 제조예 및 실험예에 의해 제한되지 않는다는 점은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0085] <제조예: 수용성 카페인의 제조>

[0086] 하기 표 1에 나타낸 성분 및 함량(단위: 중량%)에 따라 화장용 및 제약용 수용성 카페인을 제조한다.

[0087] 실시예 1 내지 8은, 카페인을 제1 가용화제인 수용성 저분자 물질과 제2 가용화제인 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 첨가하여 상온에서 30분간 고속 교반하여 수용성 카페인을 얻는다. 비교예 1 내지 14는 카페인을 수용성 저분자 물질과 함께 상온에서 30분간 고속 교반하여 수용성 카페인을 얻는다. 비교예 15 내지 19는 카페인을 계면활성제 또는 유기용매(에탄올)과 함께 상온에서 30분간 교반하여 수용성 카페인을 제조한다.

표 1

성분명	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4
물	40	40	39	39
카페인	30	29	31	30.5
레조르시놀	24	25	24.5	24
잔틴	6	-	-	-
테오브로민	-	6	-	-
테오필린	-	-	5.5	-
파라잔틴	-	-	-	6.5

[0088]

성분명	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8
물	39	38.5	38.5	40.5
카페인	31	30	30.5	29.5
니코틴아마이드	24	25.5	24.5	24
잔틴	6	-	-	-
테오브로민	-	6	-	-
테오필린	-	-	6.5	-
파라잔틴	-	-	-	6

[0089]

성분명	비교예1	비교예2	비교예3	비교예4	비교예5
물	64	65.5	62	68	69
카페인	20	19	20	18	17
N,N-디에틸니코틴아마이드	16	-	-	-	-
N-메틸니코틴아마이드	-	15.5	-	-	-
N-피코릴니코틴아마이드	-	-	18	-	-
N-알릴니코틴아마이드	-	-	-	14	-
2-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드	-	-	-	-	14

[0090]

성분명	비교예6	비교예7	비교예8	비교예9	비교예10
물	67	67	64	63.5	74
카페인	17	18	20	20	13
3-피코릴아마이드	16	-	-	-	-
6-하이드록시-N,N-디에틸니코틴아마이드	-	15	-	-	-
레조르시놀	-	-	16	-	-
살리실산나트륨	-	-	-	16.5	-
베타인	-	-	-	-	13

[0091]

성분명	비교예11	비교예12	비교예13	비교예14	-
물	65	69	63	68	-
카페인	20	17	19	17	-
파이로갈롤	15	-	-	-	-
플로로갈루시놀	-	14	-	-	-
니코틴아마이드	-	-	18	-	-
니코틴산	-	-	-	15	-

[0092]

성분명	비교예15	비교예16	비교예17	비교예18	비교예19
물	99	98.5	88	88	88
카페인	1	1.5	2	2	2
PEG-400	-	-	10	-	-
TWEEN 80	-	-	-	6	-
TWEEN 20	-	-	-	4	-
에탄올	-	-	-	-	10

[0093]

[0094]

<실험예 1: 온도별 안정성 측정 >

[0095]

제조예에서 제조된 각 실시예 및 비교예의 포화용액을 상온과 저온(2℃, 4℃)에서 4주간 보관 후 육안으로 침전물의 유무를 관찰하였으며, 그 결과를 하기 표 2에 나타내어 온도안정성을 기록한다.

표 2

처방	중량%	침전물 유/무(상온)	침전물 유/무(4℃)	침전물 유/무(2℃)
실시예1	30	무	무	무
실시예2	29	무	무	무
실시예3	31	무	무	무
실시예4	30.5	무	무	무
실시예5	31	무	무	무
실시예6	30	무	무	무
실시예7	30.5	무	무	무
실시예8	29.5	무	무	무
비교예1	20	무	무	유
비교예2	19	무	무	유
비교예3	20	무	무	유
비교예4	18	무	무	유
비교예5	17	무	무	유
비교예6	17	무	무	유
비교예7	18	무	무	유
비교예8	20	무	무	유
비교예9	20	무	무	유
비교예10	13	무	무	유
비교예11	20	무	무	유
비교예12	17	무	무	유
비교예13	19	무	무	유
비교예14	17	무	무	유
비교예15	1	무	유	유
비교예16	1.5	유	유	유
비교예17	2	유	유	유
비교예18	2	무	유	유
비교예19	2	무	유	유

[0096]

[0097]

표 2를 참조하면, 실시예 1 내지 8의 경우 상온 및 4℃ 이하의 온도에서 침전물이 발생하지 않았다. 반면에, 비교예 1 내지 19의 경우 상온과 4℃ 또는 2℃의 저온 중 하나에서 침전물이 발생되었다. 따라서, 본 발명과 같이

카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질을 첨가한 경우 온도안정성이 우수함을 확인할 수 있다.

[0098] 도 5는 종래의 수용성 카페인과 본 발명의 일 실시예에 따른 수용성 카페인을 4주 동안 저온에서 보관한 후의 변화상태를 나타낸 사진이다. 각 시료는 아래 표 3의 제조비율로 제조된다.

표 3

샘플명	카페인	니코틴아마이드	고리형/비고리형 수용성 저분자 물질	카페인과 분자구조가 유사한 저분자 물질
A	50	50		
B	70		30	
C	70		20	10

[0099]

[0100] <수용성 카페인 샘플 제조 비율>

[0101] 본 실험에 사용된 제조 비율은 중량 비 100%를 기준으로 하였다. 본 실험은 2'c~4'c의 저온에서 온도의 변화를 주며 실험한 결과인데, 이는 수용성카페인 사용되는 제품 보관시 동일한 온도가 적용되지 않고 순간적으로 계속 변화는 실제 상황과 유사성을 주기 위함이다.

[0102] 샘플 A는 독일 발명특허 DE2422874에 기재된 카페인과 니코틴 아마이드 함량비의 중앙값을 중량비로 변환하여 사용한 것이다. 샘플 B 및 C는 카페인을 제외한 물질의 함량비를 30으로 동일하게 맞춘 후, 실험 B는 선행문헌인 국내공개특허공보 10-2013-0109282호에서와 같이 함량비 30을 수용성 저분자 물질로 사용한 것이며, 샘플 C는 본 실시예에 따른 것으로서 수용성 저분자 물질 20 대 카페인과 분자구조가 유사한 물질 10을 사용한 것이다.

[0103] 도 5를 참조하면, 카페인 수용액 5% 제조 실험 결과, 샘플 A는 카페인이 모두 석출되어 구름층을 형성하였고, 샘플 B는 일부 카페인이 석출되어 혼합물 하단에 침전물이 생겼다. 그리고, 본 발명의 실시예인 샘플 C는 침전물이 발생되지 않아 수용성 카페인이 갖는 저온에서의 안정성 문제를 해결하였음을 알 수 있다. 94. 이는 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 수용성 카페인 제조시 카페인 혼합물의 안정성에 크게 기여한 것으로 사료된다.

[0104] <실험예 2: 수용성 카페인의 피부투과율 비교 실험>

[0105] 실시예 1 내지 8 및 비교예 1 내지 19에서 얻어진 수용성 카페인의 피부투과율 비교실험을 위해 프란츠 셀(Franz Cell)과 사체의 홀스킨(whole skin; 표피층, 진피층 포함)을 사용하여 측정하였다.

[0106] 먼저 실시예 1 내지 8 및 비교예 1 내지 19를 통해 제조된 수용성 카페인 포화 수용액을 모두 1% 수용액으로 희석시킨다.

[0107] 다음으로, 희석시킨 27개의 카페인 수용액을 각각 2g씩 Franz cell에 설치한 사체피부에 전자 피펫으로 적정 후 상온, 1기압의 상태에서 약 3시간 가량 방치해 두었다. 사용한 Franz cell의 구조는 도 6과 같다.

[0108] 다음으로, 3시간 후 샘플링 포트(Sampling port)로부터 투과된 카페인 수용액을 추출한 후 이를 고성능 액체칼럼(HPLC: High Performance Liquid Column)을 사용하여 정량 측정을 실시하였으며 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0109] 도 7은 프란츠 셀(Franz Cell)에 홀스킨(Whole skin: 각질층, 표피층 및 진피층을 포함하는 사체 피부임)을 적용하여 수용액상 순수 카페인 1%(비교예 15-19), 기존 수용성 카페인 1%(비교예 1-14) 및 분자복합체의 원리를 적용하여 얻은 본 발명의 수용성 카페인 1%(실시예 1-8)의 피부투과율의 실험결과를 나타낸 막대그래프이다

[0110] 도 7을 참조하면, 기존의 수용액상 순수 카페인 투과율은 5'c 이하이고, 수용성 저분자 물질만 단독으로

첨가한 기존 수용성 카페인의 경우 피부투과율이 10~20'c 정도를 나타내는데 대하여, 분자복합체의 원리를 이용하여 고리형 저분자 물질이 더 포함된 본 발명의 수용성 카페인(비교예들에 비해 피부투과도가 약 25~30'c으로 탁월함을 확인할 수 있다.

[0111] 띠리사. 3중 분자복합체의 원리를 이용하여 본 발명에 의한 수용성 카페인(실시예 1 내지 8)의 피부 투과율이 계면활성제나 유기용매(에탄올)을 사용하여 제조된 수용성 카페인(비교예 1 내지 19)에 비해 현저히 높다는 것을 확인할 수 있다.

[0112] 이는 가용화 단계에서 분자복합체를 형성하면서 수용성 카페인(실시예 1 내지 8)의 분자사이즈가 일반 계면활성제나 유기용매를 사용하여 용해된 수용성 카페인(비교예 1 내지 19)의 사이즈 보다 작아졌다는 것을 의미함과 동시에 친/소수성의 균형이 잘 이루어져서 용해가 되었다는 것을 함께 의미한다.

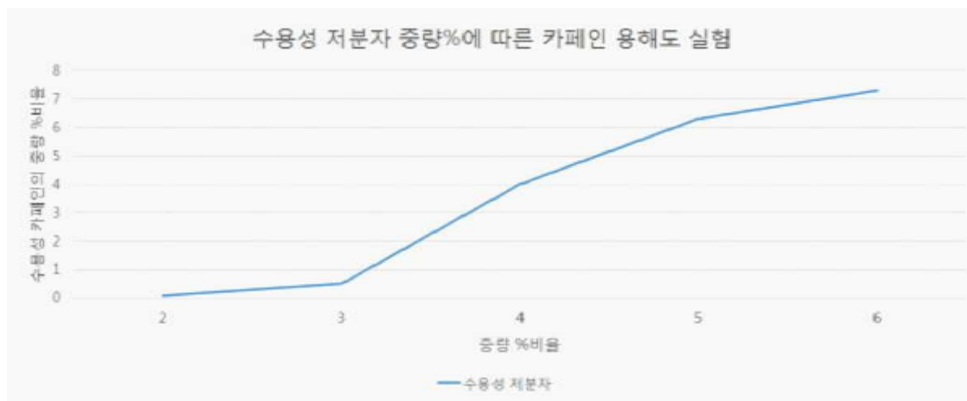
[0113] 따라서, 본 실시예의 수용성 저분자 물질 및 카페인과 분자구조가 유사한 고리형 저분자 물질이 함께 첨가되어 분자복합체로서 제조된 수용성 카페인(실시예 1 내지 8)은, 소량 사용하더라도 순수 카페인 또는 기존 수용성 카페인에 비해 피부 투과도가 높아서 화장품 원료로 이용시 생리활성이 더 우수함을 알 수 있다.

[0114] 본 발명은 상술한 실시예 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니며 첨부된 청구범위에 의해 한정하고자 한다.

[0115] 따라서, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 다양한 형태의 치환, 변형 및 변경이 가능할 것이며, 이 또한 본 발명의 범위에 속한다고 할 것이다.

도면

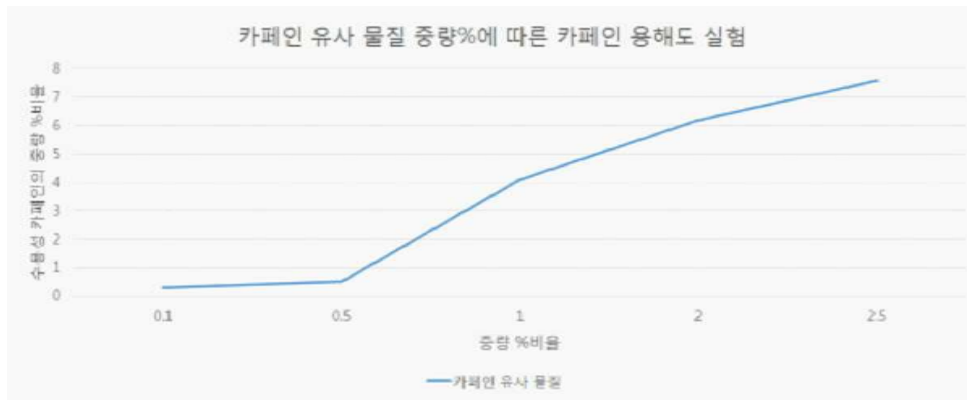
도면1



도면2



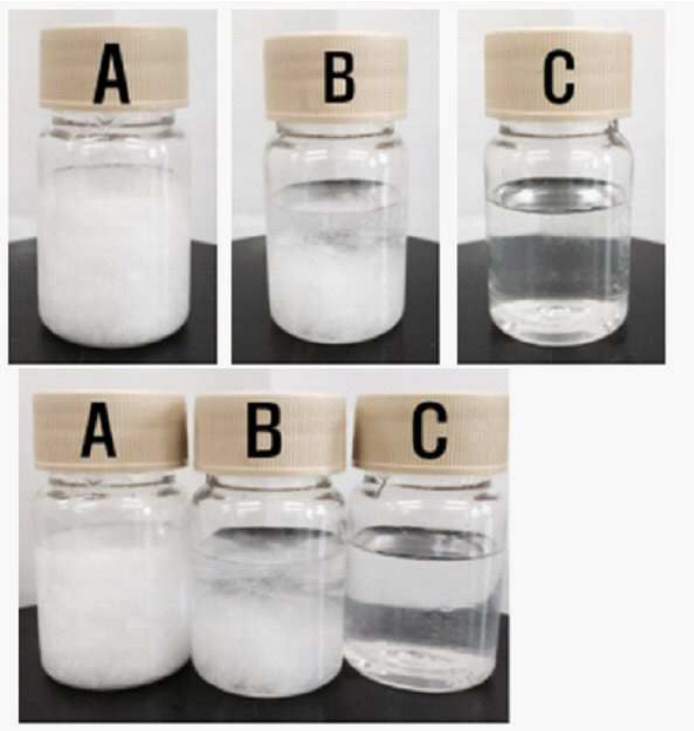
도면3



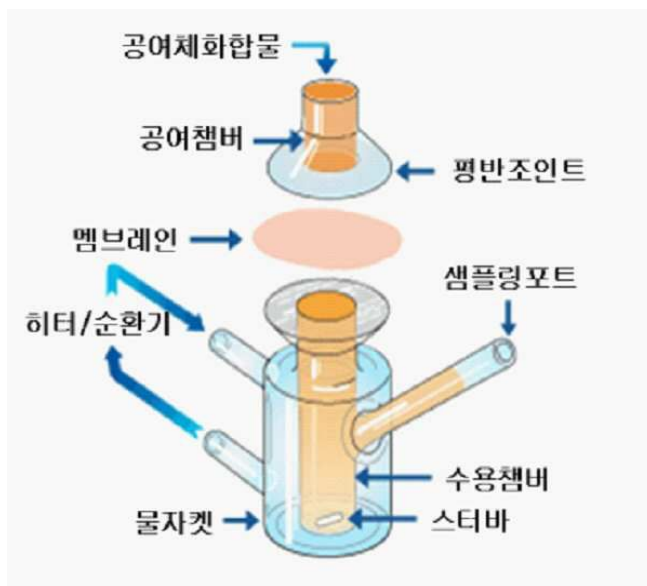
도면4



도면5



도면6



도면7

