



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0117167
(43) 공개일자 2020년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/587 (2006.01) A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
C07C 67/29 (2006.01) C08G 65/332 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07C 69/587 (2013.01)
A61K 8/0208 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0038898

(22) 출원일자 2019년04월03일

심사청구일자 2019년04월03일

(71) 출원인
연세대학교 원주산학협력단
강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자
정봉열
경기도 용인시 수지구 신봉1로 330번길 15-16,
109동 101호(신봉동, 신봉리쉐르빌1단지)

정혜영
경기도 고양시 덕양구 도래울로 86, 315동 1904호
(도내동, 엘에이치원흥도래울마을3단지)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인
유민규

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 폐길레이션된 아이코사펜타엔산 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물

(57) 요약

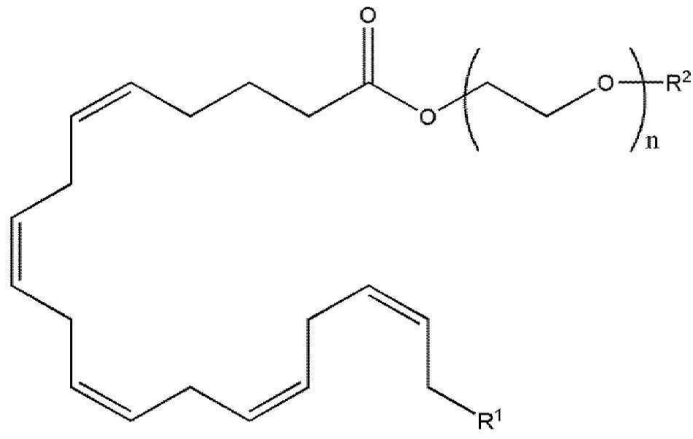
본원은 하기 화학식 1 로서 표시되는, 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



[화학식 1]



(상기 화학식 1 에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리이고,

상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고,

n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임).

(52) CPC특허분류

A61K 8/37 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
C07C 67/29 (2013.01)
C08G 65/3322 (2013.01)
A61K 2800/91 (2013.01)

(72) 발명자

정다솔

인천광역시 서구 솔빛로 13, 544동 1901호 (청라동, 청라동양엔파트)

김남호

서울특별시 중구 동호로25가길 21, 203호 (장충동 2가, 우성빌라)

김성훈

서울특별시 도봉구 우이천로47길 24, 404호 (쌍문동, 마운틴뷰)

진승원

경기도 하남시 하남유니온로 70, 106동 1603호(신장동, 하남유니온시티에일린의딸)

김용수

경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로105번길 41, 110 4동 804호(영덕동, 흥덕마을 11단지 경남아너스빌)

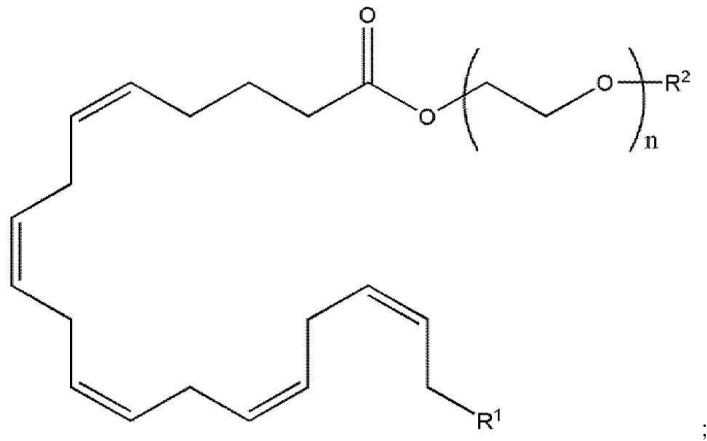
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1 에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리기, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리기이고,

상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고,

n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 n 은 4 내지 800 의 정수인 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 유도체는 수용성 물질인 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체.

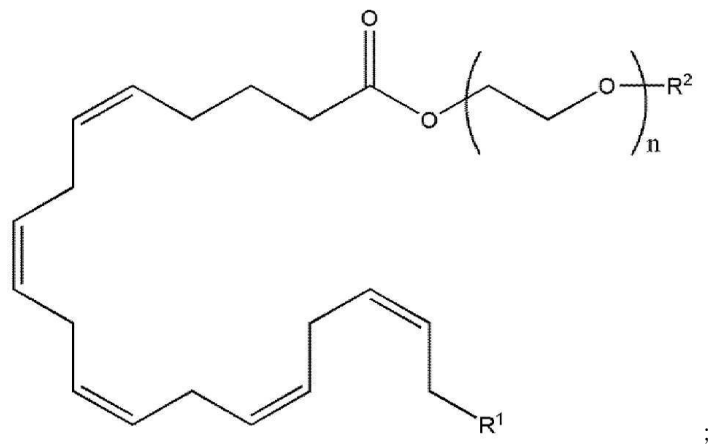
청구항 5

용매 하에 아이코사펜타엔산(EPA)을 용해시키는 단계; 및

상기 용해된 아이코사펜타엔산(EPA)을 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 반응시켜 하기 화학식 1 로서 표시되는 화합물을 형성하는 단계;를 포함하는,

페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법:

[화학식 1]



(상기 화학식 1 에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리이고,

상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고,

n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임).

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.4 : 9.6 내지 0.6 : 9.4 인 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000 인 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

상기 용매는 축합제, 유기아민 촉매 및 유기 용매를 포함하는 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 축합제는,

N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보디이미드(EDC), N,N,N',N'-테트라메틸-(벤조트리아졸-1-일)-우로니움테트라플루오로보레이트(TBTU), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

상기 유기아민 촉매는,

4-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

상기 유기 용매는,

톨루엔, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는, 피부 노화 방지용 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여되는 것인, 피부 노화 방지용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 동식물로부터 얻을 수 있는 천연 물질 중에는 인체 내에서 약학적 활성을 갖는 다수의 천연 약물이 존재한다. 그 예로는, 매스틱(mastic), 몰약, 플라보노이드, 프로폴리스, 알리신, 글루코사민, 오메가지방산 등이 있다.

[0003] 상기 매스틱은 헬리코박터 파일로리의 생육을 억제하거나 사멸시켜 소화성 궤양 완화에 효과가 있다. 또한, 상기 몰약은 소염 및 진통의 효과가 있으며, 상기 플라보노이드는 알레르기 완화에 효과가 있다. 나아가, 상기 프로폴리스는 면역력 증가 및 항산화 효과가 있으며, 상기 알리신은 살균, 혈액순환 및 당뇨 예방의 효과가 있고, 상기 글루코사민은 관절염 증상을 완화시키며, 상기 오메가 지방산은 혈압 및 콜레스테롤 수치 개선에 효과가 있다. 특히, 상기 오메가 지방산 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)은 잇몸 염증, 심장 질환, 안구 질환을 완화시키며, 스킨 트리트먼트 기능을 통한 피부 노화 방지 효과가 있다.

[0004] 그러나, 상기 천연 약물은 상술한 바와 같은 우수한 약학적 효과를 나타냄에도 불구하고, 대부분 난용성이므로 낮은 용해도를 갖는다. 이에 따라, 생체에 투여되었을 때 낮은 생체 이용률(bioavailability)을 보여 가용화에 어려움을 겪고 있다. 따라서 상기 천연 난용성 약물의 가용화를 위한 많은 다양한 제제화 방법이 연구되어 왔지만, 현재까지 그 효과가 미비하거나 응용이 제한적이다.

[0005] 최근, 약물전달시스템 분야에서 양친매성 고분자를 이용한 나노입자에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 상기 양친매성 고분자는 소수성 블록과 친수성 블록이 공존해 있어 수용액상에서 분자간 소수성 상호작용, 반데르발스(van der waals) 힘과 같은 물리적 응집력에 의하여 독특한 구조의 나노 집합체를 형성한다. 이는 소수성 블록이 물과의 접촉을 최소화하기 위하여 스스로 뭉치려는 경향을 보이는 것으로, 이렇게 뭉쳐진 소수성 집합체가 미세영역(core)을 형성하고 그 바깥쪽을 친수성 블록이 둘러싸고 있는 고분자 마이셀을 형성하여 전체적인 수용액에 대한 용해도를 증가시키게 된다. 이러한 고분자 마이셀은 수십에서 수백 나노미터 크기의 코어를 형성하고 그 내부에 난용성 약물을 봉입함으로써, 낮은 용해도와 낮은 생체흡수율을 보이는 난용성 약물의 가용화를 위한 제형으로 광범위하게 활용되고 있다.

[0006] 그러나, 고분자 나노 입자를 천연 난용성 약물에 적용한 제제의 경우, 천연 난용성 약물이 물에 용해되지 않고, 점성이 높아 에멸전화 시켜 물에 분산시켜도 시간 경과에 따라 서로 응집하므로, 입자의 크기가 변화하거나 약물의 함량이 감소하여 일정한 크기 및 약물 함량이 장기간 유지되기 어려워, 천연 난용성 약물을 봉입하여 제제화하기 어려운 문제점이 있으므로 이를 개선하기 위한 많은 연구가 계속되고 있으나 아직까지 만족할만한 성과를 보이고 있지 않다.

[0007] 구체적으로, 본원의 배경이 되는 기술인 한국등록특허공보 제 10-1066285 호는 용매-증발 방법을 이용한 난용성 약물이 함유된 생체적합성 나노입자의 제조방법 및 이에 의해 제조된 나노입자에 관한 것이다. 상기 등록특허는 상기 나노 입자는 난용성 약물을 가용화하여 생체 내에서 지속적으로 방출할 수 있다고 서술하고 있으나, 상기 나노 입자는 유해한 유기 용매를 사용해 제조된다는 단점이 있을 뿐만 아니라, 입자의 크기가 200 nm 내지 500 nm 로 종래 기술에 비해 크게 형성되어 지속적으로 약물이 방출된다고 하더라도 낮은 용해도에 의해 생체흡수율이 우수하다고 볼 수 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

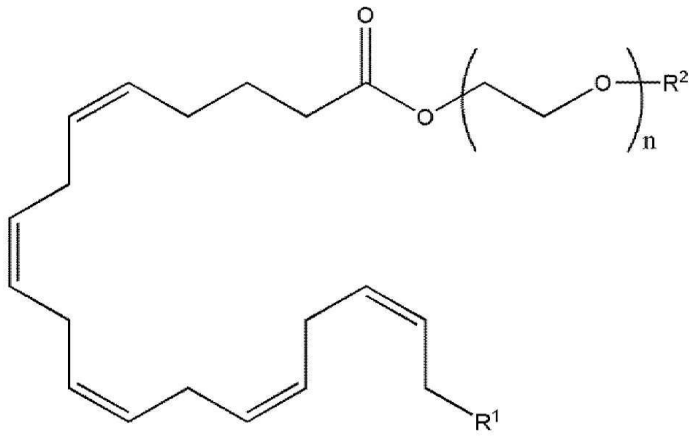
[0009] 또한, 본원은 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 본원은 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들도 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공한다:

[0012] [화학식 1]



[0013] ;

[0014] 상기 화학식 1 에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

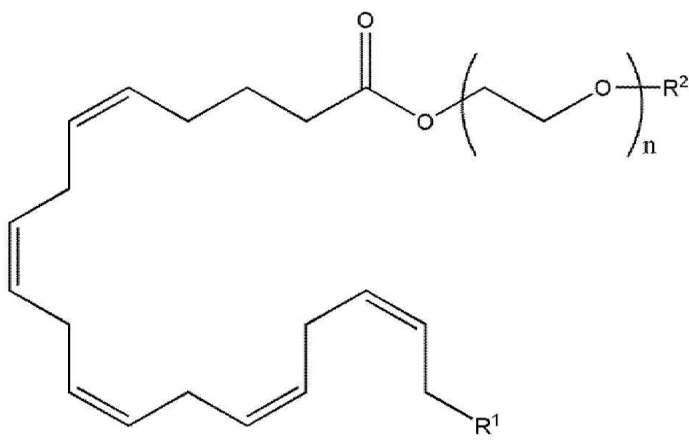
[0015] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 n 은 4 내지 800 의 정수인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0017] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유도체는 수용성 물질인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 있어서, 용매 하에 아이코사펜타엔산(EPA)을 용해시키는 단계; 및 상기 용해된 아이코사펜타엔산(EPA)을 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 반응시켜 하기 화학식 1 로서 표시되는 화합물을 형성하는 단계;를 포함하는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0019] [화학식 1]



[0020] ;

[0021] 상기 화학식 1 에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케

닐, 치환될 수 있는 C₅₋₁₀ 아릴, 치환될 수 있는 C₅₋₁₀ 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C₅₋₁₄의 포화 또는 불포화 지환족 고리기, 또는 치환될 수 있는 C₅₋₁₄의 방향족 고리기이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고, n은 4 내지 1,000의 정수인 것임.

[0022] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.4 : 9.6 내지 0.6 : 9.4인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0023] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0024] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 촉합제, 유기아민 촉매 및 유기 용매를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 촉합제는, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보디이미드(EDC), N,N,N',N'-테트라메틸-(벤조트리아졸-1-일)-우로니움테트라플루오로보레이트(TBTU), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0026] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기아민 촉매는, 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기 용매는, 톨루엔, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는, 피부 노화 방지용 조성물을 제공한다.

[0029] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본원을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 실시예 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 추가적인 실시예가 존재할 수 있다.

발명의 효과

[0031] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 본원의 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 지용성인 오메가-3 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 수용성을 증가시키고, 높은 생체 이용률을 가질 수 있다.

[0032] 또한, 본원의 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 기존 아이코사펜타엔산(EPA)에 비해 세포 생존력 및 항산화 활성능력 면에서 우수한 성적을 나타낼 수 있다.

[0033] 나아가, 경구투여가 어려운 환자, 또는 오메가-3를 간편하게 피부로 투여하고 싶은 사람들이 상기 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 이용하여 오메가-3를 간편하게 피부로 투여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 2는 본원의 일 실시예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 복합체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 3은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 NMR 스펙트럼이다.

도 4는 본원의 일 실시예에 따른 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 NMR

스펙트럼이다.

도 5 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 세포독성평가 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0036] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.

[0037] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0038] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0039] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

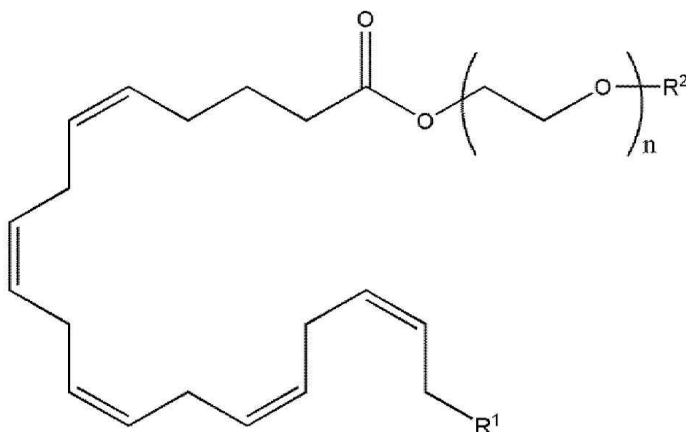
[0040] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~ 하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다. 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0041] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는, A 및 B"를 의미한다.

[0042] 이하, 본원의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1 로서 표시되는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 제공한다:

[0045] [화학식 1]



[0046]

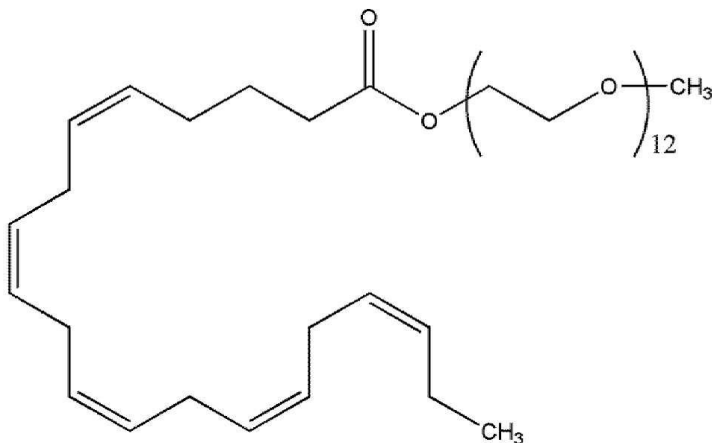
[0047] 상기 화학식 1 에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

[0048] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 R^1 및 R^2 는, 메틸인 것일 수 있다.

[0049] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 n 은 4 내지 800 의 정수인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 n 은 12 의 정수인 것일 수 있다.

[0050] 바람직하게는, 상기 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 하기 화학식 2 로서 표시되는 것일 수 있다:

[0051] [화학식 2]



[0052]

[0053] 지방산의 한 종류인 오메가-3 는 이상지질혈증 치료 또는 지방질 공급에 사용되는 약물이다. 오메가(ω)란 ‘마지막, 끝’ 을 뜻하는 단어로, 화학구조에서 이중결합의 위치가 끝에서 3 번째 탄소에서 처음 나타나는 지방산을 통틀어 오메가-3 로 명명하게 되었다. 약물로 사용되는 오메가-3 에는 일반적인 형태의 오메가-3-산트리글리세리드(omega-3-acid triglycerides)와 에탄올을 이용하여 정제한 오메가-3-산에틸에스테르90(omega-3-acid ethyl ester90)이 있다. 오메가-3는 의약품 외에도 건강기능식품으로 흔히 사용되는데, 이 경우에는 혈중 중성지질 개선, 혈행 개선, 기억력 개선에 도움을 주거나 건조한 눈을 개선하여 눈 건강에 도움을 주는 목적으로 사용된다.

[0054] 그러나, 오메가-3 는 물에 녹지 않는 지용성 물질이기 때문에, 상기 오메가-3, 구체적으로 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 상기 오메가-3 의 수용성을 증가시킬 수 있다. 이에 따르면, 상기 오메가-3 의 수용성뿐만 아니라, 용액 내에서의 높은 운동성, 독성 및 면역발생 결여, 신체 내에서 빠른 배출, 신체 내 여러 곳으로의 분포할 수 있는 장점들이 있다. 이때, 폴리에틸렌글리콜의 분자량, 연결 사슬 수, 약물접합 위치 등이 오메가-3 의 수용성, 생리활성 및 생체 이용률을 좌우한다.

[0055] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 폐길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 수용성 물질인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

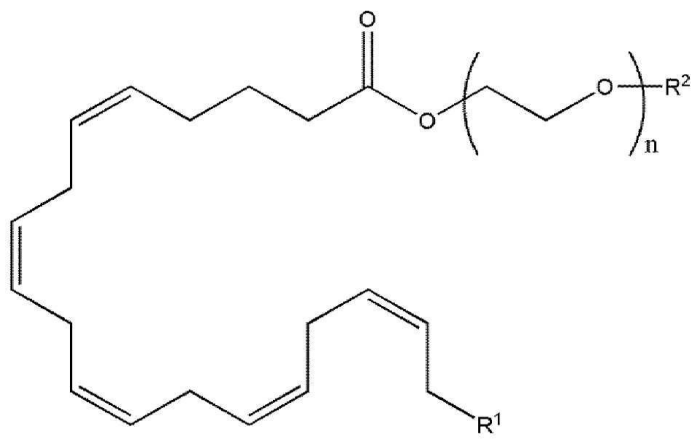
[0056] 도 1 은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이고, 도 2 는 본원의 일 실시예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 및 폴리에틸렌글리콜(PEG) 복합체의 수용화 실험 결과를 나타낸 도면이다.

[0057] 도 1 을 참조하면, 지용성 물질인 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체는 물에 녹지 않았으나, 도 2 를 참조하면, 폐

길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 물에 녹는 것을 확인할 수 있다. 이는 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체와는 달리 수용성 물질임을 확인할 수 있다.

[0058] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 있어서, 용매 하에 아이코사펜타엔산(EPA)을 용해시키는 단계; 및 상기 용해된 아이코사펜타엔산(EPA)을 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 반응시켜 하기 화학식 1 로서 표시되는 화합물을 형성하는 단계;를 포함하는, 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법을 제공한다:

[0059] [화학식 1]



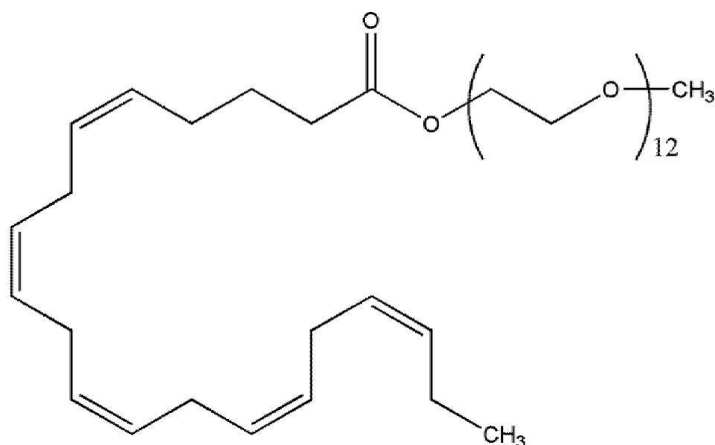
[0060] ;

[0061] 상기 화학식 1 에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소, 치환될 수 있는 C_{1-10} 알킬, 치환될 수 있는 C_{2-10} 알케닐, 치환될 수 있는 C_{5-10} 아릴, 치환될 수 있는 C_{5-10} 헤테로아릴, 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 포화 또는 불포화 지환족 고리, 또는 치환될 수 있는 C_{5-14} 의 방향족 고리이고, 상기 치환은 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 티올(-SH), 카르복시(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아미노(-NH₂), 니트로(-NO₂), 시아노(-CN), 카르바모일(-CONH₂), 또는 우레아(-NH-CO-NH₂)에 의해 치환되는 것이고, n 은 4 내지 1,000 의 정수인 것임.

[0062] 본원의 제 2 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 제조 방법에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었다더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본원의 제 2 측면에 동일하게 적용될 수 있다.

[0063] 바람직하게는, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체는 하기 화학식 2 로서 표시되는 것일 수 있다:

[0064] [화학식 2]



[0065] .

[0066] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.4 : 9.6 내지 0.6

: 9.4 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 아이코사펜타엔산 및 상기 폴리에틸렌글리콜의 질량비는 0.5 : 9.5 인 것일 수 있다.

- [0067] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000 인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0068] 예를 들면, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 200 내지 20,000, 200 내지 19,000, 200 내지 18,000, 200 내지 17,000, 200 내지 16,000, 200 내지 15,000, 200 내지 14,000, 200 내지 13,000, 200 내지 12,000, 200 내지 11,000, 200 내지 10,000, 200 내지 9,000, 200 내지 8,000, 200 내지 7,000, 200 내지 6,000, 200 내지 5,000, 200 내지 4,000, 200 내지 3,000, 200 내지 2,000, 200 내지 1,000, 200 내지 900, 200 내지 800, 200 내지 700, 200 내지 600, 300 내지 20,000, 400 내지 20,000, 500 내지 20,000 인 것일 수 있다. 바람직하게는, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 분자량은 550 인 것일 수 있다.
- [0069] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 축합제, 유기아민 촉매 및 유기 용매를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 축합제는, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카보다이미드(EDC), N,N,N',N'-테트라메틸-(벤조트리아졸-1-일)-우로니움테트라플루오로보레이트(TBTU), N,N'-디이소프로필카보다이미드(DIC), N,N '-디사이클로헥실카보다이미드(DCC) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0071] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기아민 촉매는, 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP), 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 유기 용매는, 톨루엔, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본원의 제 3 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는, 피부 노화 방지용 조성물을 제공한다.
- [0074] 본원의 제 3 측면에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었다더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본원의 제 3 측면에 동일하게 적용될 수 있다.
- [0075] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 오메가-3 는 물에 녹지 않는 지용성 물질이기 때문에, 시장에서 가공해서 만든 오메가-3 제품은 대부분 경구용으로 제조된다. 본 발명자들은 경구투여가 어려운 환자, 또는 오메가-3 를 간편하게 투여하고 싶은 사람들을 위해 지용성인 오메가-3 중 하나인 아이코사펜타엔산(EPA)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유결합 시킴으로써 수용성을 증가시키고, 높은 생체 이용률을 가질 수 있는 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 개발하였다. 이에 따라, 상기 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 포함하는 피부 노화 방지용 조성물은 마이크로 니들 패치를 이용하여 체내 투여할 수 있고, 효과는 경구 투여와 일치한다.
- [0077] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0079] [실시예]
- [0080] 실온에서 아이코사펜타엔산(EPA) (0.03235 g, 0.0011 mol)을 톨루엔 20 ml 에 넣고 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(EDC) (0.1672 g, 0.0011 mol)와 4-다이메틸아미노피리딘(DMAP) (0.002713 g, 0.00022 mol)을 첨가하였다. 첨가 이후 20 분 동안 교반하였다. 용해가 완료된 후 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW:550) (0.5386 g, 0.00098 mol)을 톨루엔 10 ml 와 함께 넣어준 후 24 시간 동안 교반하였다. 그리고 303 K 에서 회전증발기를 사용하여 용매를 제거하였다.

- [0081] 얻어진 생성물에 톨루엔 5 ml 를 넣어 다시 용해시켰다. 반응 용액을 분별깔때기에 옮겨 담은 후, 증류수 10 ml 를 넣고 흔들어 주었다. 상기 증류수를 이용하여 유기물 내의 불순물을 여과하는 과정을 2 번 더 반복하였다. 아래에 있는 유기층을 수득하여 303 K 에서 회전증발기로 용매를 제거하였다. 반응 용액에 다시 톨루엔 10 ml 를 넣어 용해시킨 후 아이스 베스(Ice bath)에 넣고 15 분 동안 교반해 주면서 에틸아세테이트를 천천히 넣어 주었다. 이후 무수황산마그네슘을 넣어 수분을 제거하였다. 생성된 혼합물을 감압 여과를 통하여 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체를 수득하였다.
- [0082] [비교예]
- [0083] 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 대신 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체를 사용하였다.
- [0084] [실험예]
- [0085] 도 3 은 본원의 일 비교예에 따른 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 NMR 스펙트럼이고, 도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체의 NMR 스펙트럼이다.
- [0086] 도 3 및 도 4 를 참조하면, 도 3 의 EPA NMR 스펙트럼에 없던 4.25 부근 triplet peak 가 도 4 의 EPA-PEG NMR 스펙트럼에 생겼음을 확인할 수 있다. 이는 본원의 화학식 1 처럼 EPA-PEG 결합으로 인한 에스테르가 형성되었기에 피크가 나타나는 것이다. 따라서 아이코사펜타엔산과 폴리에틸렌글리콜이 잘 합성되었음을 알 수 있다.
- [0087] 도 5 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 세포독성평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0088] 도 5 를 참조하면, 세포독성평가 결과 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 우수한 세포 생존력을 보이는 것을 확인할 수 있다.
- [0089] 하기 표 1 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체 및 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체의 항산화 활성능력 테스트 결과를 나타낸 표이다.

표 1

시료명	Raw data			평균	표준 편차	DPPH Radical (%)
실시예	0.402	0.406	0.421	0.410	0.010	13.451
비교예	0.467	0.479	0.479	0.475	0.005	-0.352

- [0091] 상기 표 1 을 참조하면, 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 13% 이상의 항산화 활성능력을 가진다. 이로 인해 상기 실시예의 페길레이션(PEGylation)된 아이코사펜타엔산(EPA) 유도체가 상기 비교예의 아이코사펜타엔산(EPA) 단일체보다 항산화력 면에서 우수함을 확인할 수 있다.
- [0092] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0093] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

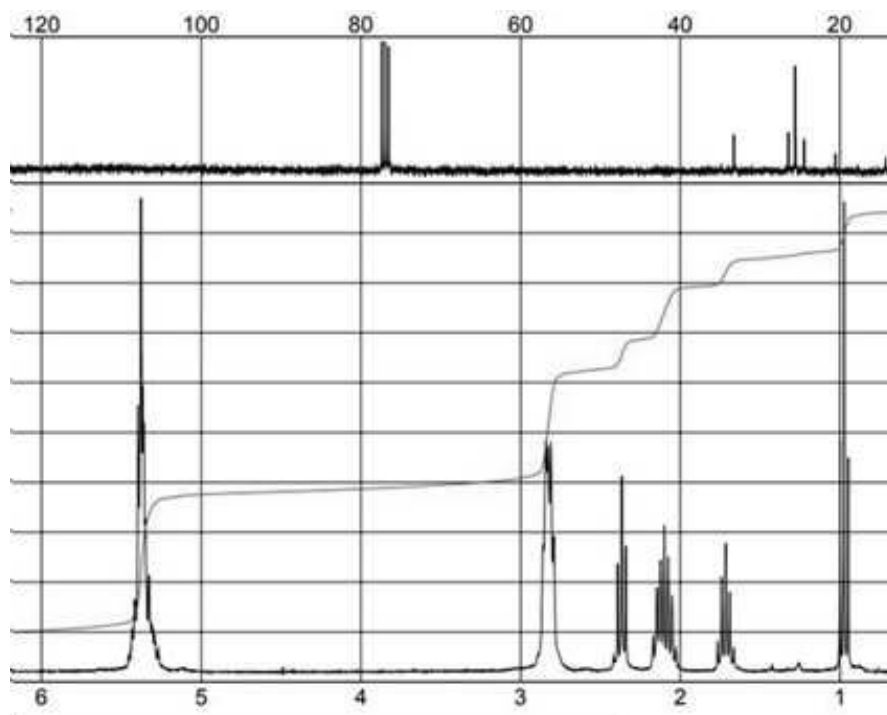
도면1



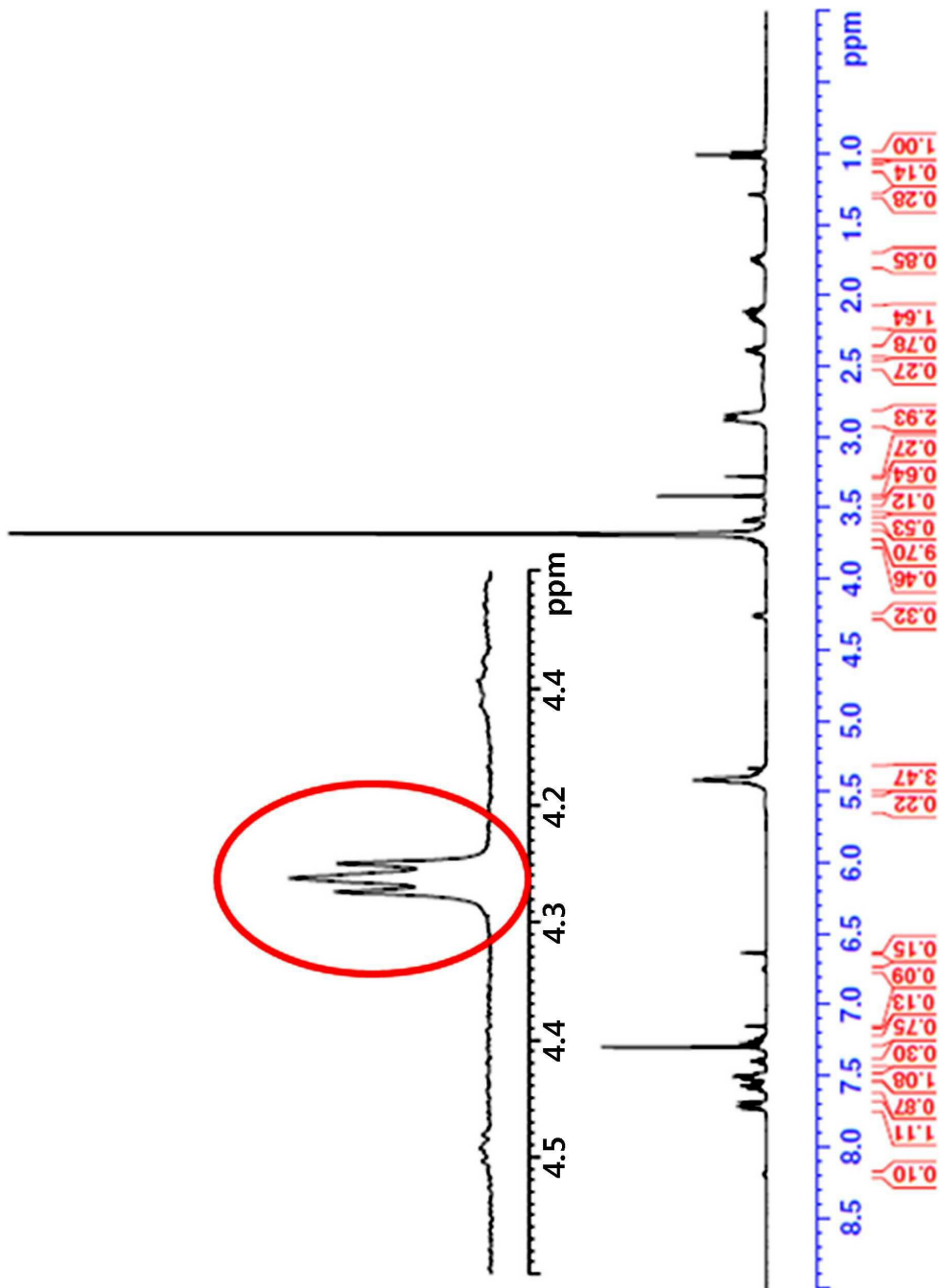
도면2



도면3



도면4



도면5

