



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년09월20일
 (11) 등록번호 10-1066197
 (24) 등록일자 2011년09월14일

(51) Int. Cl.
B82B 3/00 (2006.01) *C30B 33/00* (2006.01)
H01L 21/306 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-0029620
 (22) 출원일자 2009년04월06일
 심사청구일자 2009년04월06일
 (65) 공개번호 10-2010-0111180
 (43) 공개일자 2010년10월14일
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2004242509 A*
 JP60025918 A
 JP2004203812 A
 JP2003321352 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 한국생명공학연구원
 대전 유성구 어은동 52번지
 (72) 발명자
 정봉현
 대전광역시 서구 월평동 누리아파트 113동 607호
 한정현
 충청남도 논산시 강경읍 중앙리 135번지
 (74) 대리인
 특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 11 항

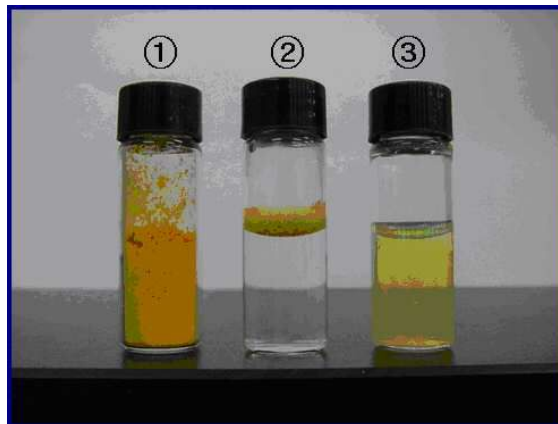
심사관 : 박정민

(54) 코엔자임 Q10 나노입자, 그 제조방법 및 상기 나노입자를 포함하는 조성물

(57) 요약

본 발명은 코엔자임 Q10 나노입자, 그 제조방법 및 상기 나노입자를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 코엔자임 Q10을 수산화성 유기용매만을 단독으로 사용하여 용해시키고, 낮은 에너지 조건인 단순 교반에 의해 쉽게 나노화 및 가용화시킬 수 있으며, 아미노산 또는 단백질에 의해 분산 안정화시킬 수 있다. 코엔자임 Q10이 나노 크기를 갖고 가용화됨에 따라 체내 흡수율이 증가하며, 나노입자와 함께 아미노산 및 단백질을 동시에 전달할 수 있는바, 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 식품, 화장품, 의약에의 효과적인 활용이 가능하다.

대표도 - 도9



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KGM1110923 , LCM0100815

부처명 과학기술부 , 지식경제부

연구관리전문기관

연구사업명 기관고유사업 , 지자체주도연구개발사업

연구과제명 스마트 바이오 칩/센서 기술개발 , 나노구조체/생체소재 인터페이싱 및 활용기술개발

기여율

주관기관 한국생명공학연구원 , 한국생명공학연구원

연구기간 2009년 01월 01일 ~ 2009년 12월 13일 , 2008년 07월 01일 ~ 2009년 06월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

- 1) 코엔자임 Q10을 수산화성 유기용매 중에 용해시켜 코엔자임 Q10이 용해된 혼합용액을 제조하는 단계;
- 2) 단계 1)의 혼합용액을 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 수용액에 가하고 교반하여 상기 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10의 나노입자를 생성하는 단계; 및
- 3) 상기 수산화성 유기용매를 제거하는 단계를 포함하는, 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 수산화성 유기용매는 디메틸포름아마이드(DMF), 디메틸아세트아마이드(DMAc), N-메틸피롤리돈, 피롤리돈, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (DMPU), 헥사메틸 포스포르아마이드 (HMPA), 아세톤 및 아세트나이트릴로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 수용액의 농도는 0.001 내지 50%인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 수혼화성 유기용매를 제거하는 단계는 교반에 의한 용매증발 방법, 감압에 의한 용매증발 방법, 동결건조 방법 또는 분리막 필터를 이용하여 수행하는 것인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 아미노산은 시스테인 또는 세린으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 아미노산은 수용성 아미노산을 추가로 포함하는 것인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 수용성 아미노산은 메티오닌, 아르기닌, 글리신, 글루타민, 트레오닌, 프롤린, 아이소루신, 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 16

제9항에 있어서,

상기 단백질은 젤라틴, 알부민, 피브리노겐, 리소자임, 건피브로인, 세리신, 트립시노겐 및 펩신으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 단백질은 수용성 단백질을 추가로 포함하는 것인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 18

제9항에 있어서,

상기 아미노산의 함량은 코엔자임 Q10 1 중량부에 대해 0.5 내지 100 중량부인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

청구항 19

제9항에 있어서,

상기 단백질의 함량은 코엔자임 Q10 1 중량부에 대해 0.5 내지 100 중량부인 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

본 발명은 코엔자임 Q10 나노입자, 그 제조방법 및 상기 나노입자를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 코엔자임 Q10은 유비데카레논 또는 조효소 Q10이라고도 하며, 2,3-디메톡시-5-메틸-6-폴리프레닐-1,4-벤조퀴논 측쇄의 이소프렌단위가 10인, 고등 동물에 존재하는 유비퀴논류(C₅₉H₉₀O₄, 분자량 863.34)이다. 코엔자임 Q10은 조효소로서 활성을 가질 뿐만 아니라, 산소 이용효율을 개선시키는 작용을 갖는 비타민유사 작용물질로 알려져 있다. 또한 미토콘드리아 중의 아데노신 3 인산 생산에 필수적인 조효소이며, 면역기능을 향상시켜 심장병, 고혈압, 류머티즘성 변(valve) 질환, 치조의 염증 등에 대한 유효성을 갖는 것으로 보고되어 있다. 또, 울혈성 심부전, 뇌혈관장애, 항암제의 부작용 방지(아드리아마이신(adriamycin)에 의한 심장 장애의 방지), 피로회복, 에너지 부활, 생체 내 활성산소에 대한 항산화 등에 사용되고 있으며, 피부외용제로서의 노화방지에 대한 유효성도 기대된다.
- [0003] 그러나 물에 대해 난용성이며 빛, 열 또는 pH 변화에 따라 안정성이 떨어지는 문제점이 있어, 현재 코엔자임 Q10의 안정성을 확보하고 체내 흡수율을 높이기 위한 연구가 다양하게 수행되고 있다.
- [0004] 수 난용성 활성성분을 가용화하는 종래기술로서 다음과 같은 것들이 있다.
- [0005] 일본 특개소 60-199814호 공보에는 폴리에틸렌글리콜, 경화 피마자유 폴리옥시에틸렌-(20)-에테르 등의 비이온성 계면활성제를 사용하고, 만톤고린(Manton Gaulin) 형의 고압 호모게나이저 (500-550 kg/cm²)로 처리된 지방유제가 개시되었다.
- [0006] 유럽특허EP494651B1호 및 미국특허US 5298246 호 공보에는 유비퀴논을 유지에 용해하여 포유류 젖 중 지방구 피막을 이용하여 유화하고, 입자지름의 입자(1-5 μm) 를 분획하여 흡수성을 개선시킨 조성물이 개시되었다.
- [0007] 또한 수 난용성 활성성분을 비극성 오일에 균질하게 용해시키고, 폴리올 또는 다가알콜에 레시틴을 가하고 계면활성제를 가하여 가온 교반한 다음, 레시틴이 균질하게 분산되었을 때 여기에 수 난용성 활성성분이 용해된 비극성 오일을 첨가하여 프리-에멀전화 시키고, 상기 프리-에멀전을 고압유화기(microfluidizer)에 통과시켜 자기유화 전달체를 생성하는 제조방법이 한국등록특허 10-0835250호에 개시되었다.
- [0008] 한국등록특허 10-0463167호에는 코엔자임 Q10을 함유한 나노입자를 제조하는 방법으로서, 생체 내에서 분해되지 않는 난분해성 고분자인 폴리메틸메타크릴레이트와 코엔자임 Q10을 디클로로메탄과 같이 물과 거의 섞이지 않고 끓는점이 그리 높지 않은 유기용매에 용해시킨 후 계면활성제를 함유한 수성용액에 1차 유화시키고 고압유화기(500 bar 내지 1,500bar 압력, 20ml/min 내지 150ml/min 유속)를 이용하여 2차 유화시켜 나노유화물을 수득하고 용매추출에 의해 디클로로메탄을 제거하면서 유화물을 경화시켜 내부에 활성성분으로서 코엔자임 Q10을 함유한 경피흡수형 나노입자를 제조하는 방법이 개시되어 있다.
- [0009] 또한 미국공개특허 US2008/0160095 호에는 수 난용성인 파클리탁셀(paclitaxel)을 클로로포름에 용해시킨 뒤 사람혈청 알부민 수용액에 첨가시켜 일차 교반시킨 다음 9,000-40,000 psi 의 높은 압력을 이용한 고압 호모게나이저를 사용하여 알부민과 결합된 파클리탁셀 나노에멀전을 제조하고 40℃에서 감압 하에 유기용매를 제거 하고 160-220nm의 크기를 갖는 파클리탁셀 나노입자를 제조하는 제조방법이 개시되었다. 상기 방법에 의하면 수산화성 용매를 단독으로 사용할 경우에는 나노에서 마이크로 크기의 광범위한 결정성 입자가 형성되므로 나노 크기의 입자만을 제조할 경우에는 수불혼화성 용매와 혼합하여 사용해야 하고, 또한 고압 호모게나이저와 같은 고에너지가 필요로 하는 장치를 사용해야 한다.
- [0010] 상기 설명한 바와 같이, 수 난용성 활성성분을 가용화하기 위한 종래의 방법들은 유화제를 비롯한 다수의 첨가제를 사용해야 하거나, 가온과 1차 교반 및 2차로 높은 압력을 이용한 분산방법을 사용해야 하기 때문에 많은 에너지를 필요로 하며, 여러 공정을 거쳐야 하는 문제가 있었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0011] 본 발명은 수 난용성인 코엔자임 Q10을 가용화하여 체내 흡수율을 높인 코엔자임 Q10 나노입자를 제공함을 목적으로 한다.
- [0012] 또한 본 발명은 제조공정을 단순화하고 낮은 에너지를 사용하여 제조 효율을 높인 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법 및 상기 나노입자를 포함하는 조성물을 제공함을 목적으로 한다.

과제 해결수단

[0013] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 아미노산 및 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자를 제공한다. 또한 수산화성 용매만을 단독으로 사용하여 코엔자임 Q10을 용해시키고 상기 용액에 아미노산 또는 단백질을 가한 뒤 수산화성 용매를 제거하여 코엔자임 Q10 나노입자를 제조하는 방법 및 상기 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물을 제공한다.

효과

[0014] 본 발명에 따르면, 코엔자임 Q10을 수산화성 유기용매만을 단독으로 사용하여 용해시키고, 낮은 에너지 조건인 단순 교반에 의해 쉽게 나노화 및 가용화시킬 수 있으며, 아미노산 또는 단백질에 의해 분산 안정화시킬 수 있다. 코엔자임 Q10이 나노 크기를 갖고 가용화됨에 따라 체내 흡수율이 증가하며, 나노입자와 함께 아미노산 및 단백질을 동시에 전달할 수 있는바, 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 식품, 화장품, 의약에의 효과적인 활용이 가능하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 아미노산 및 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자를 제공한다.

[0016] 코엔자임 Q10을 물과 친화력이 있는 수산화성 유기용매에 용해시킨 후 상기 용액을 아미노산 및 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 용액 내에 첨가하여 교반하고 상기 유기용매를 제거함으로써 아미노산 또는 단백질과 결합된 코엔자임 Q10 나노입자를 얻을 수 있다. 상기 아미노산 또는 단백질과 코엔자임 Q10과의 결합은, 예를 들어, 소수결합(hydrophobic interaction), 수소결합(hydrogen bonding), 정전기적 결합(electrostatic interaction), 반데르발스 결합(van der waals forces) 등의 물리적 결합일 수 있다. 상기 아미노산 또는 단백질과 결합된 코엔자임 Q10 나노입자는 아미노산 또는 단백질에 의해 보호되어 안정하면서도 수중에 가용화될 수 있으며 수용액 내에서의 뭉침 현상이나 물보다 낮은 비중에 따른 코엔자임 Q10의 수면 부상효과가 발생하지 않는바, 본 발명은 물에 가용화되어 체내 흡수가 용이하고 안정성이 증가된 코엔자임 Q10 나노입자를 제공한다. 본 발명의 아미노산 및 단백질로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조를 위해 상기 아미노산과 단백질을 각각 사용할 수도 있고, 아미노산과 단백질을 혼합 사용할 수도 있다.

[0017] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 아미노산은 시스테인 또는 세린으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0018] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 아미노산은 수용성 아미노산을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 수용성 아미노산은 메티오닌, 아르기닌, 글리신, 글루타민, 트레오닌, 프롤린, 아이소루신, 알라닌, 라이신 및 글루탐산으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0019] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 단백질은 젤라틴, 알부민, 피브리노겐, 리소자임, 건피브로인, 세리신, 트립시노겐 및 펩신으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 상기 젤라틴, 혈청알부민 등은 소수결합 또는 정전기적 결합과 같은 흡착 작용을 갖으며, 이러한 흡착 작용에 기인하여 콜로이드 입자를 용액 내에서 분산안정화 시키는 기능을 가진다는 것이 보고되었다(Lakshmi-narasimhan Krishnamurthy et al., *Journal of Colloid and Interface Science*, 280, 264-275, 2004).

[0020] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 단백질은 수용성 단백질을 추가로 포함할 수 있다.

[0021] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 아미노산의 함량은 코엔자임 Q10 1 중량부에 대해 0.5 내지 100 중량부일 수 있다. 아미노산의 함량이 0.5 중량부 미만인 경우에는 코엔자임 Q10을 충분히 둘러싸 안정화시킬 수 없으며, 100

중량부 초과인 경우에는 점도가 너무 높아 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 제조할 수 없다.

- [0022] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 단백질의 함량은 코엔자임 Q10 1 중량부에 대해 0.5 내지 100 중량부일 수 있다. 단백질의 함량이 0.5 중량부 미만인 경우에는 코엔자임 Q10을 충분히 둘러싸 안정화시킬 수 없으며, 100 중량부 초과인 경우에는 점도가 너무 높아 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 제조할 수 없다.
- [0023] 또한 본 발명은 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조방법을 제공한다. 구체적인 제조방법은 다음과 같이, 1) 코엔자임 Q10을 수산화성 유기용매 중에 용해시켜 코엔자임 Q10이 용해된 혼합용액을 제조하는 단계; 2) 단계 1)의 혼합용액을 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 수용액에 가하고 교반하여 상기 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10의 나노입자를 생성하는 단계; 및 3) 상기 수산화성 유기용매를 제거하는 단계를 포함한다.
- [0024] 단계 1)은 계면활성제를 비롯한 유화제 또는 다수의 첨가제를 사용할 필요 없이 수산화성 유기용매만을 사용하여 코엔자임 Q10을 용해시키는 것을 특징으로 한다. 상기 수산화성 유기용매는 이에 제한되는 것은 아니나, 예를 들어, 디메틸포름아마이드(DMF), 디메틸아세트아마이드(DMAc), N-메틸피롤리돈, 피롤리돈, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논 (DMPU), 헥사메틸 포스포르아마이드 (HMPA), 아세톤 및 아세트나이트릴로 구성된 균으로부터 선택될 수 있다.
- [0025] 단계 2)는 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 또는 둘 이상의 성분을 포함하는 수용액 내에 단계 1)의 혼합용액을 첨가하여 교반하면, 수산화성 유기용매가 물로 빠르게 확산되면서 코엔자임 Q10이 아미노산 및 단백질과 결합하여 수용액 내에서 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 형성하는 단계이다. 본 발명에 따르면, 종래기술에서처럼 고에너지의 호모제나이저(homogenizer), 호모믹서(homomixer) 등을 사용할 필요 없이 낮은 에너지 수준의 단순 교반만으로도 코엔자임 Q10의 가용화 및 나노화가 가능하다. 본 발명의 한 구체예에서, 상기 단순교반의 교반속도는 100 내지 1000rpm일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조를 위해 상기 아미노산과 단백질은 각각 사용할 수도 있고, 아미노산과 단백질을 혼합 사용할 수도 있다.
- [0027] 단계 3)에서 수산화성 유기용매를 제거하는 방법은 특정한 방법에 한정되지 않으며 당업계에 공지된 방법을 이용할 수 있다. 예를 들어, 휘발성 용매를 사용하는 경우 교반에 의한 용매증발 방법, 감압에 의한 용매증발 방법 또는 동결건조 방법을 사용할 수 있으며, 경우에 따라서는 분획분자량(Molecular Weight of Cut-Off) 분리막 필터를 이용하여 상대적으로 분자량이 낮은 유기용매만을 선택적으로 분리하여 유기용매를 제거할 수 있다.
- [0028] 예를 들어, 단백질이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자로부터 수산화성 유기용매를 제거하는 경우에는 분리막 필터를 이용하여도 코엔자임과 결합하지 않고 수용액 내에 남아 있는 분자량이 큰 단백질까지 정제할 수 있다. 다만, 아미노산이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자로부터 수산화성 유기용매를 제거하기 위해 분리막 필터를 사용하는 경우에는 코엔자임 Q10과 결합하지 않고 수용액 중에 남아있는 아미노산은 분자량이 작아 분리막 필터를 통과해 빠져나가 남아있는 아미노산을 재사용할 수 없는바 동결건조하는 것이 바람직하다.
- [0029] 또한 본 발명은 상기 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물은 식품 조성물일 수 있다.
- [0031] 그 용도에 있어서 특별히 제한은 없고, 모든 종류의 식품에 적용하는 것이 가능하다. 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물을 함유하는 식품의 예로는 청량 음료, 스포츠 음료, 탄산 음료, 과즙 음료, 유산균 음료, 알코올 음료, 비타민·미네랄 음료, 드링크제 등의 음료; 우동이나 스파게티 등의 면류; 초콜릿, 빵, 비스킷, 캔디, 젤리 등의 빵·과자류; 아이스크림, 빙과 등의 빙과류; 요구르트, 햄 등의 유육 가공 식품; 된장, 소스, 액상 수프, 타레, 드레싱 등의 조미료; 두부, 면류 등의 가공 식품; 마가린, 지방 (fat) 스프레드, 쇼트닝 등의 유지 가공 식품 등을 들 수 있으나, 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다. 또한 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라 식품에 통상 사용되는 첨가제를 포함하여 코엔자임 Q10을 함유한 식품을 제조할 수 있다.

- [0032] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물은 화장품 조성물일 수 있다.
- [0033] 코엔자임 Q10은 항산화, 항염, 피로회복, 피부 보습 및 노화방지 효과를 제공하는바, 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물을 화장품에 이용 가능하다. 본 발명에 의한 화장품 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 젤, 에센스, 립스틱, 메이크업 베이스, 파운데이션, 로션, 연고, 겔, 크림, 클렌징, 세안제, 비누, 샴푸, 린스, 트리트먼트 및 미용액 등에 포함될 수 있다. 이러한 화장품은 수성 비타민, 유성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스펅고 지질 등의 통상의 성분들을 포함할 수 있으며, 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라 용이하게 제조될 수 있다. 또한 상기 성분과 더불어 화장품에 통상 사용되는 첨가제, 예를 들어 항산화제, 자외선 차단제, 각질층 박리제, 계면활성제, 향료, 색소, 방부제, pH 조정제, 킬레이트제 등을 적절히 배합하는 것이 가능하다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 조성물은 의약 조성물일 수 있다.
- [0035] 코엔자임 Q10은 항산화, 항염 및 면역기능 촉진 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 발명의 아미노산 및 단백질로 구성된 균으로부터 선택되는 하나 이상의 성분이 결합된 코엔자임 Q10 나노입자를 포함하는 의약 조성물은 특정 질환의 치료용 의약 조성물에만 한정되는 것이 아니라, 상기의 효과를 얻고자 하는 의약에 추가적인 유효성분으로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 심장병, 고혈압, 류머티즘성 변(valve) 질환, 치조의 염증, 울혈성 심부전, 뇌혈관장애, 항암제 부작용(아드리아마이신(adriamycin)에 의한 심장 장애)에 유용한 의약 등에 이용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 또한 유효 성분 이외에 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 보조제를 사용하여 제조될 수 있으며, 상기 보조제로는 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제 또는 향미제 등의 가용화제를 사용할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 의약 조성물은 투여를 위해서 유효 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 의약 조성물로 바람직하게 제제화할 수 있다.
- [0038] 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용 가능한 약제학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 해당분야의 적절한 방법으로 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 의약 조성물의 약제 제제 형태는 과립제, 산제, 피복정, 정제, 캡슐제, 좌제, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 주사 가능한 액제 및 활성 화합물의 서방출형 제제 등이 될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 의약 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 투여할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 의약 조성물의 유효성분의 유효량은 질환의 예방 또는 치료, 또는 뼈 성장 유도 효과를 이루는데 요구되는 양을 의미한다. 따라서, 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 예컨대, 성인의 경우, 상기 코엔자임 Q10의 유효량은 1일 1 내지 100mg/kg으로, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회로 나누어 투여할 수도 있다.
- [0042] 본 발명의 의약 조성물은, 예를 들어, 인간, 오랑우탄, 침팬지, 마우스, 랫트, 개, 소, 닭, 돼지, 염소, 양 등에 투여할 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

실시예

[0043] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0044] **<실시예 1> 시스테인에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조**

[0045] 코엔자임 Q10 5mg을 아세톤 1ml에 녹였다. 이 혼합용액을 500rpm 으로 교반되는 1% 시스테인 수용액 30ml에 빠르게 일괄 첨가, 분산시켜 코엔자임 Q10을 가용화 시킨 후 6시간 동안 500rpm 으로 교반시켜 용매를 제거하였다. 코엔자임 Q10 나노입자가 분산된 수용액은 반투명한 노란색을 나타내었다. 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자 수용액은 4℃에 보관하였다.

[0046] 도 1은 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 1의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 135-280nm인 것을 확인하였다.

[0047] **<실시예 2> 세린에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조**

[0048] 코엔자임 Q10 5mg을 N-메틸피롤리돈 1ml에 녹였다. 이 혼합용액을 500rpm 으로 교반되는 1% 세린 수용액 30ml에 빠르게 일괄 첨가, 분산시켜 코엔자임 Q10을 가용화 시킨 후 -20℃에서 동결시켜 동결건조장치(EYELA FDU-2100, EYELA, 일본)를 이용하여 24시간동안 감압 동결 건조하여 연노란색의 분말을 얻었다. 이후 분말을 멸균된 증류수에 재 분산시켜 코엔자임 Q10 나노입자가 분산된 수용액이 반투명한 노란색을 나타내는 것을 관찰하였다. 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자 수용액은 4℃에 보관하였다.

[0049] 도 2는 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 2의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 70-315nm인 것을 확인하였다.

[0050] **<실시예 3> 물고기 피부에서 추출한 젤라틴에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조**

[0051] 코엔자임 Q10 10mg을 N-메틸피롤리돈 1ml에 녹였다. 이 혼합용액을 500rpm 으로 교반되는 1% 물고기 피부에서 추출한 젤라틴 수용액 30ml에 빠르게 일괄 첨가, 분산시켜 코엔자임 Q10을 가용화 시켰다. 이후 분획분자량 (Molecular Weight of Cut-Off) 분리막 필터를 이용하여 분자량이 낮은 유기용매를 제거하였고 코엔자임 Q10 나노입자가 분산된 수용액은 반투명한 노란색을 나타내었다. 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자 수용액은 4℃에 보관하였다.

[0052] 도 3은 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 3의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 110-550nm인 것을 확인하였다.

[0053] **<실시예 4> 돼지 피부에서 추출한 젤라틴에 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조**

[0054] 돼지피부에서 추출한 젤라틴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일하다.

[0055] 도 4는 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 4의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 250-850nm인 것을 확인하였다.

[0056] **<실시예 5> 소 피부에서 추출한 젤라틴에 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조**

[0057] 소 피부에서 추출한 젤라틴을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일하다.

[0058] 도 5는 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 5의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 100-700nm인 것을 확인하였다.

[0059] <실시예 6> 난백 알부민에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조

[0060] 난백(卵白)알부민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일하다.

[0061] 도 6은 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 6의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 40-300nm인 것을 확인하였다.

[0062] <실시예 7> 소 혈청 알부민에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조

[0063] 소 혈청 알부민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일하다.

[0064] 도 7은 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 7의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 70-500nm인 것을 확인하였다.

[0065] <실시예 8> 사람 혈청 알부민에 의해 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 제조

[0066] 사람 혈청 알부민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일하다.

[0067] 도 8은 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 측정된 실시예 8의 나노입자의 입도 분포를 나타낸 입도분포도이다. 가용화된 나노입자의 입도분포는 평균 70-400nm인 것을 확인하였다.

[0068] 상기 실시예 1 내지 8에서 제조된 나노입자의 입경을 레이저 광 산란법을 이용한 장치(ELS-Z, 오즈카, 일본)를 사용하여 1회 측정시 100회씩, 총 3회 측정하여 평균입경을 표 1에 나타내었다.

표 1

[0069]

시료 명	평균입경(nm)	표준편차(±)
시스테인 (아미노산)	250.5	49.4
세린 (아미노산)	190.4	40.1
젤라틴 (물고기 피부 추출)	223.4	5.5
젤라틴 (돼지 피부 추출)	423.9	1.5
젤라틴 (소 피부 추출)	264.6	10.8
알부민 (계란 흰자)	95.9	1.9
알부민 (소 혈청)	244.2	38.6
알부민 (사람 혈청)	151.3	2.7

[0070] <실험예 1> 코엔자임 Q10 나노입자의 가용화 확인

[0071] 도 9의 ①은 코엔자임 Q10 분말, ②는 코엔자임 Q10 분말을 물에 분산시켰을 때 상층으로 층 분리된 수용액, ③은 본 발명의 실시예 7의 코엔자임 Q10 나노입자 수용액의 사진을 나타낸 것이다.

[0072] 도 9로부터 알 수 있는 바와 같이, 물에 녹지 않아 물과 분리된 층을 형성했던 난용성 코엔자임 Q10이 알부민과 결합해 가용화되어 물에 녹아 반투명의 노란색 수용액을 형성하였다.

[0073] <실험예 2> 투과전자현미경을 이용한 코엔자임 Q10나노입자의 관찰

[0074] 실시 예 7 에서 제조된 나노입자의 형태를 관찰하기 위해서 단백질에 의해 가용화된 나노입자를 원심분리방법을 이용하여 4℃에서 17000rpm으로 3회 세척한 다음 시편을 제작하여 투과전자현미경(Transmission Electron Microscope)을 이용하여 관찰하였다.

[0075] 도 10은 소 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 투과전자현미경(Transmission Electron Microscope) 사진을 나타낸 것이다. 소 혈청 알부민으로 둘러싸인 코엔자임 Q10 나노입자가 까맣게 관찰되었다.

[0076] <실험예 3> 코엔자임 Q10 나노입자의 안정성 확인

[0077] 코엔자임 Q10나노입자 수용액의 장기간의 안정성을 조사 하기 위하여 실시예 8의 제조방법을 이용하여 제조된 반투명의 노란색 수용액을 3군으로 제조하여 UV가 차단된 조건에서 5개월간 실온에서 방치하여 1개월 단위로 평균입경을 측정하여 분산 안정성을 조사하였다. 상기 실험은 멸균된 조건에서 수행하였으며 기타 방부제 및 첨가제는 사용하지 않았다.

[0078] 도11은 사람 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10나노입자의 장기간의 분산 안정성을 나타낸 것이다. 코엔자임 Q10 나노입자의 제조 후 5개월이 경과한 후에도 나노입자의 평균입경이 크게 변하지 않음을 확인하였다.

[0079] <제조예 1> 투명 겔 형태의 가용화 제형의 제조

[0080] 하기 표 2의 조성으로 투명 겔 형태의 가용화 제형으로 제조예 1을 제조하였다. 제형의 점도는 약 4,000cps 이다. 한편, 점도는 Brookfield (LVDVII+)를 이용하여 30℃, 12rpm에서 측정하였다.

표 2

[0081]

성분 (함량:중량%)	제조예 1
글리세린	5
프로필렌글리콜	4
실시예 7의 코엔자임 Q10 나노입자	5
에탄올	10
소듐폴리아크릴레이트	0.5
방부제	적량
정제수	to 100

[0082] <제조예 2> 불투명 겔 형태의 가용화 제형의 제조

[0083] 하기 표 3의 조성으로 불투명 겔 형태의 가용화 제형으로 제조예 2를 제조하였다. 각각의 유상과 수상을 70℃에서 완전 용해시키고, 7,000rpm에서 5분간 유회시켜 불투명 겔 형태의 로션을 제조하였다. 로션의 점도는 약 2,500cps 이다. 한편, 점도는 Brookfield (LVDVII+)를 이용하여 30℃, 12rpm에서 측정하였다.

표 3

[0084]

	성분 (함량: 중량%)	제조예 2
유상	스테아린산	2
	세틸알코올	2
	라놀린 알코올	2
	액상파라핀	7
	사이클로메치콘	5
	폴리옥시에틸렌 모노올레익산 에스테르	2
	방부제, 항산화제	적량
수상	글리세린3	3
	프로필렌글리콜	5
	트리에틸아민	1
	실시예 7의 코엔자임 Q10 나노입자	10
	소듐폴리아크릴레이트	0.15
	정제수	to 100

[0085] <제조예 3> 크림 제형의 제조

[0086] 하기 표 4의 조성으로 크림제형의 제조예 3을 제조하였다. 제조과정은 상기 제조예 2와 동일하다.

표 4

	성분 (합량: 중량%)	제조예 3
유상	비즈왁스	2
	스테아릴알코올	5
	스테아린산	8
	스쿠알란	10
	프로필렌글리콜모노스테아레이트	3
	폴리옥시에틸렌세틸에테르	1
	방부제, 향산화제	적량
	프로필렌글리콜	8
수상	글리세린	4
	트리에틸아민	1
	실시예 7의 코엔자임 Q10 나노입자	10
	정제수	to 100

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 시스테인으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0089] 도 2는 세린으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0090] 도 3은 물고기 피부에서 추출한 젤라틴으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0091] 도 4는 돼지 피부에서 추출한 젤라틴으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0092] 도 5는 소 피부에서 추출한 젤라틴으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0093] 도 6은 난백알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0094] 도 7은 소 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

[0095] 도 8은 사람 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 입도 분포도이다.

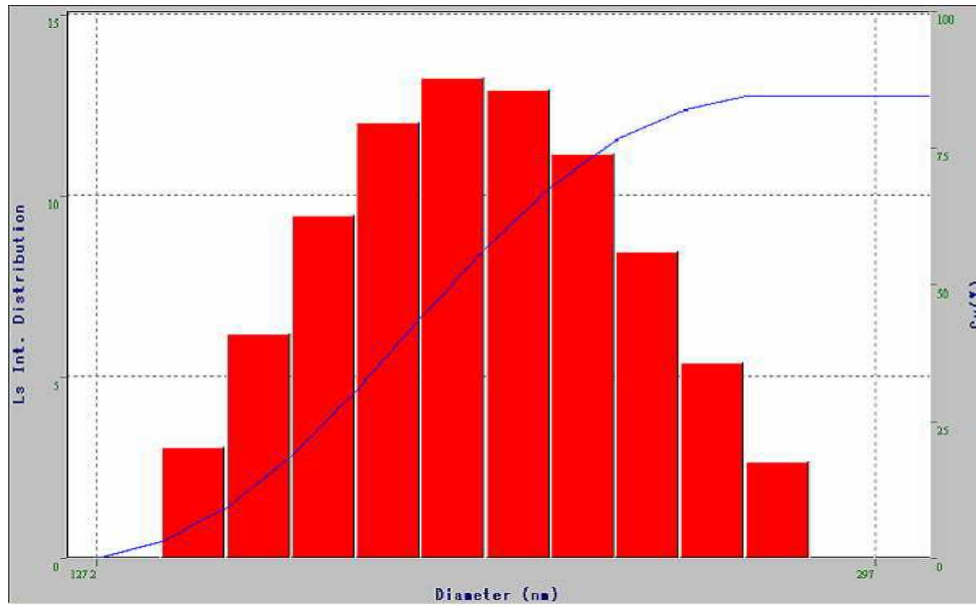
[0096] 도 9는 ① 코엔자임 Q10 분말, ② 코엔자임 Q10 분말을 물에 분산시켰을 때 상층으로 층 분리된 수용액, ③ 코엔자임 Q10이 소 혈청 알부민으로 가용화되어 생성된 반투명의 노란색 수용액의 사진이다.

[0097] 도 10은 소 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10 나노입자의 투과전자현미경 사진이다.

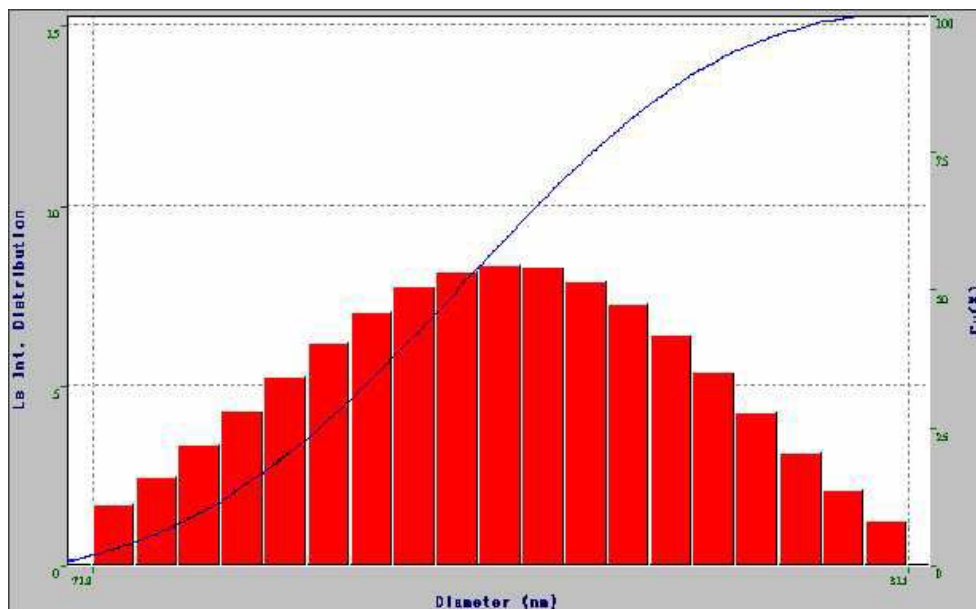
[0098] 도 11 은 사람 혈청 알부민으로 가용화된 코엔자임 Q10나노입자의 장기간의 분산안정성을 나타낸 그래프이다.

도면

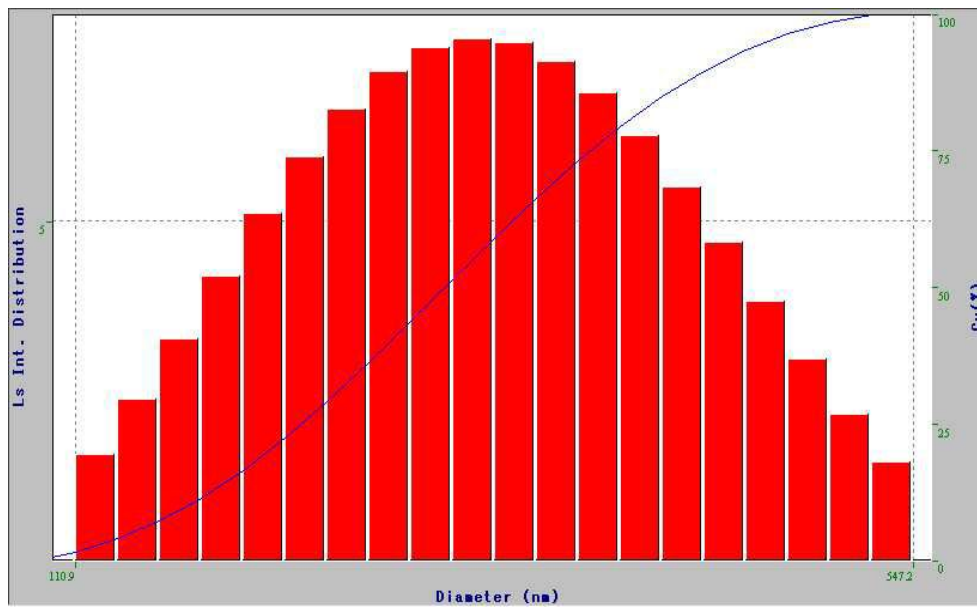
도면1



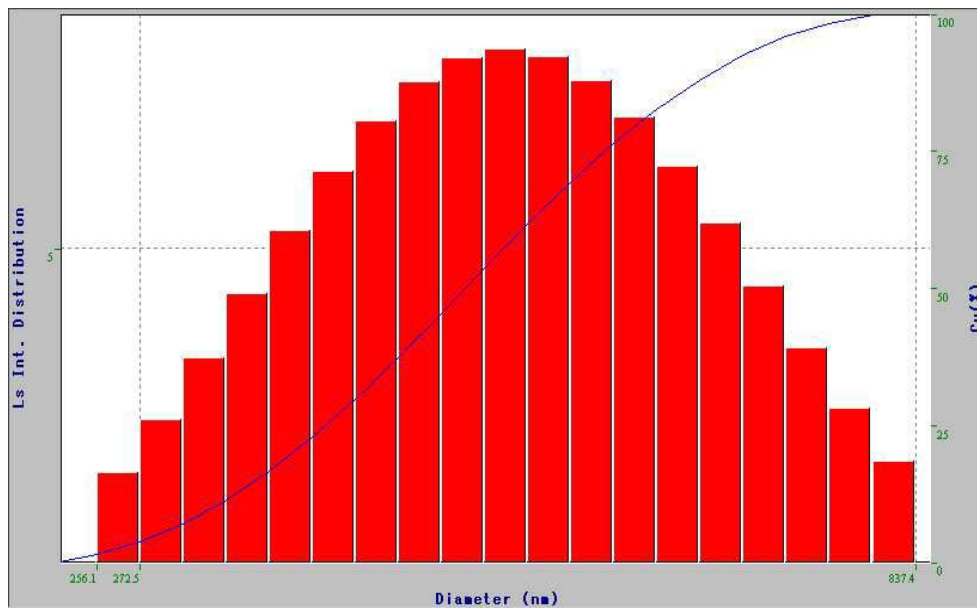
도면2



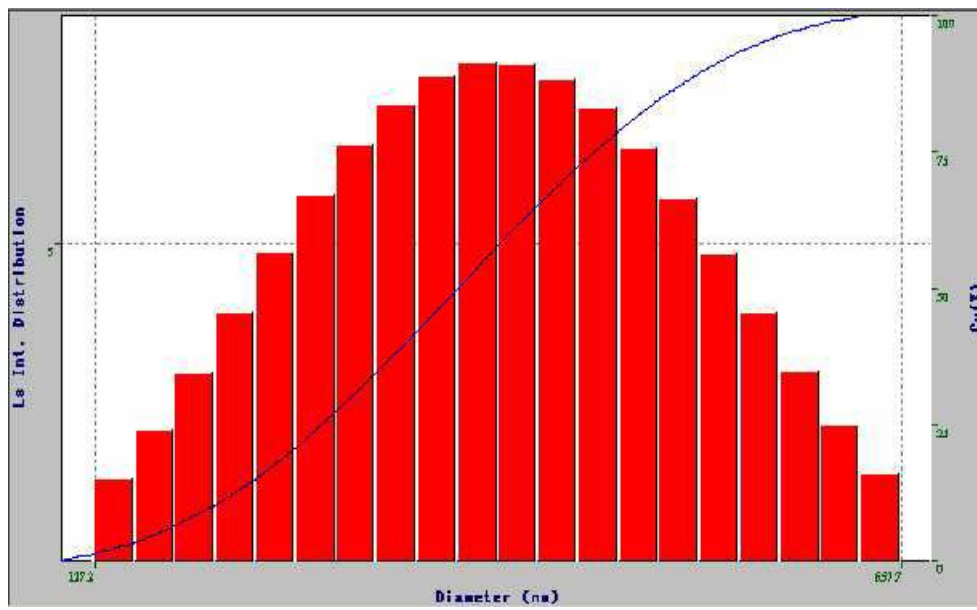
도면3



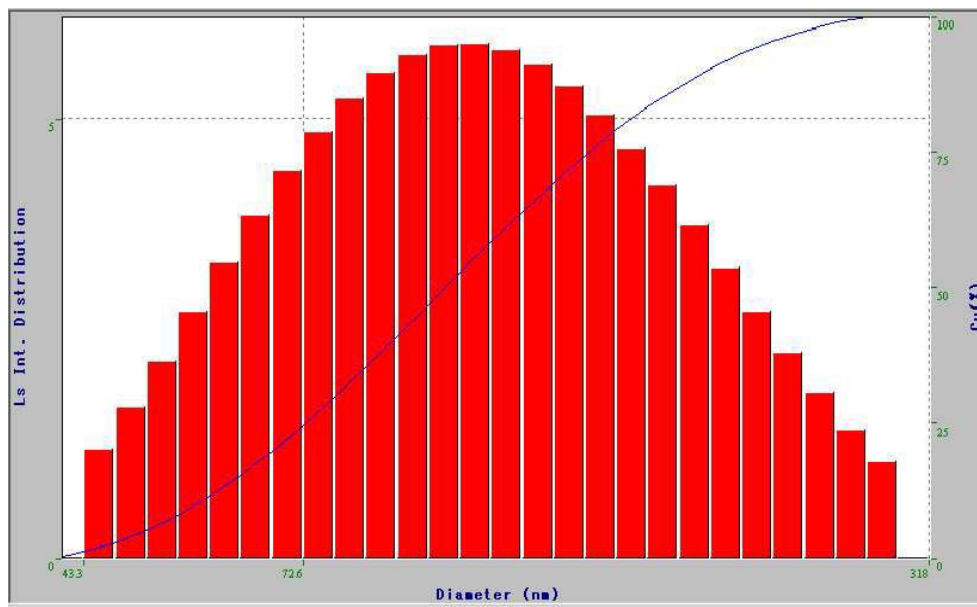
도면4



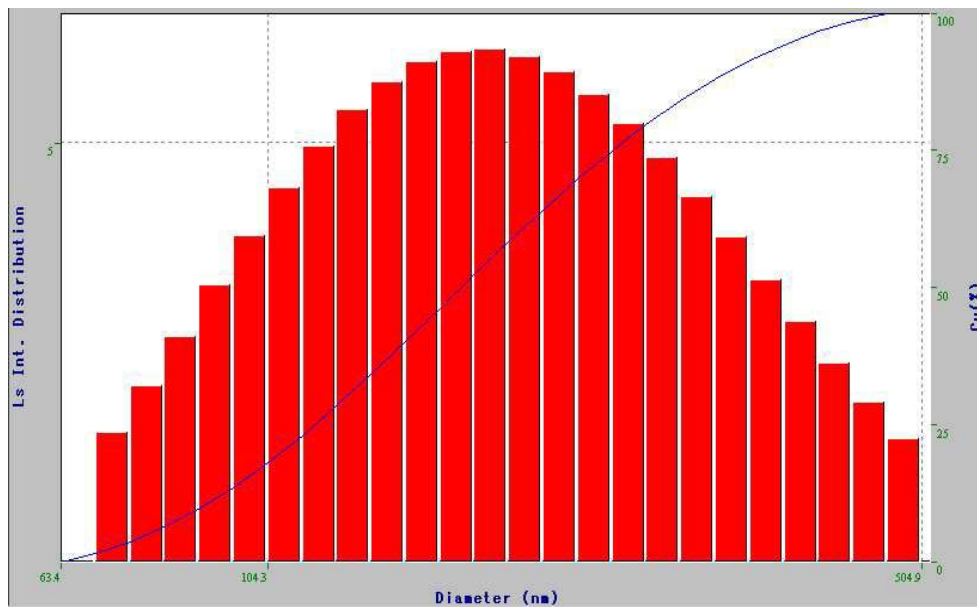
도면5



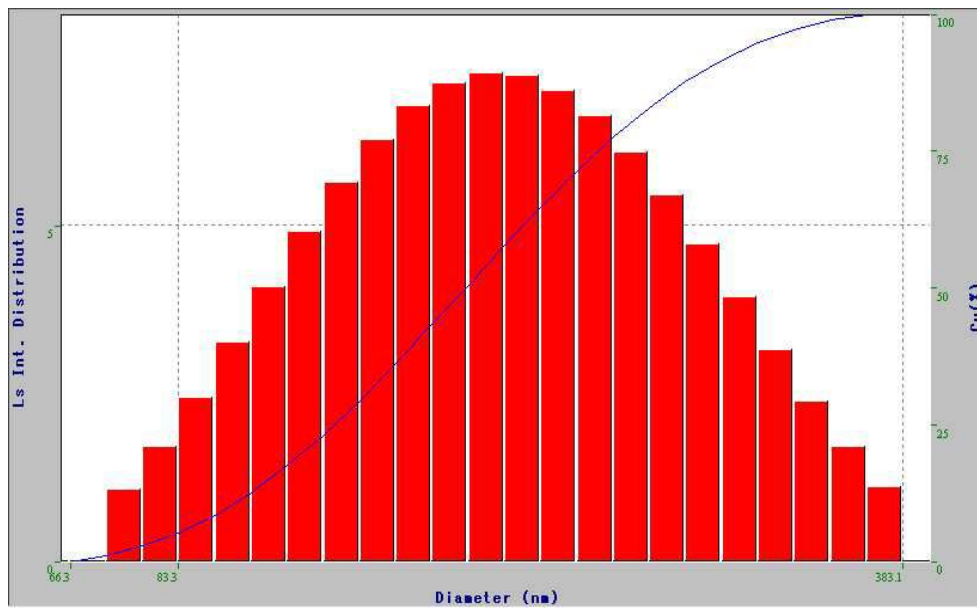
도면6



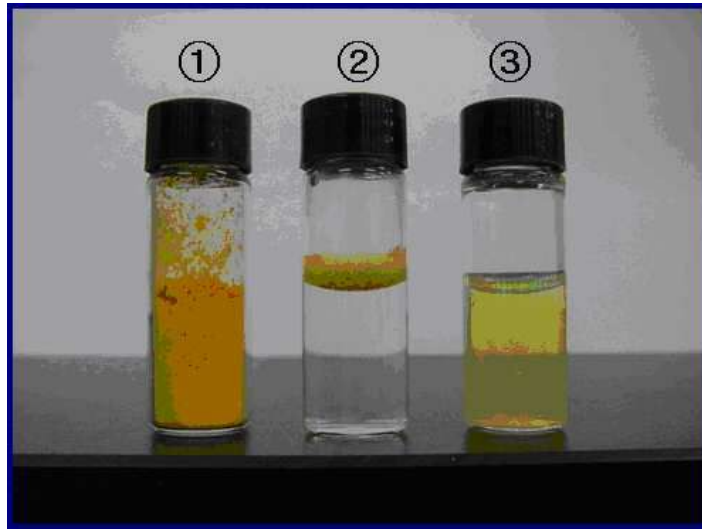
도면7



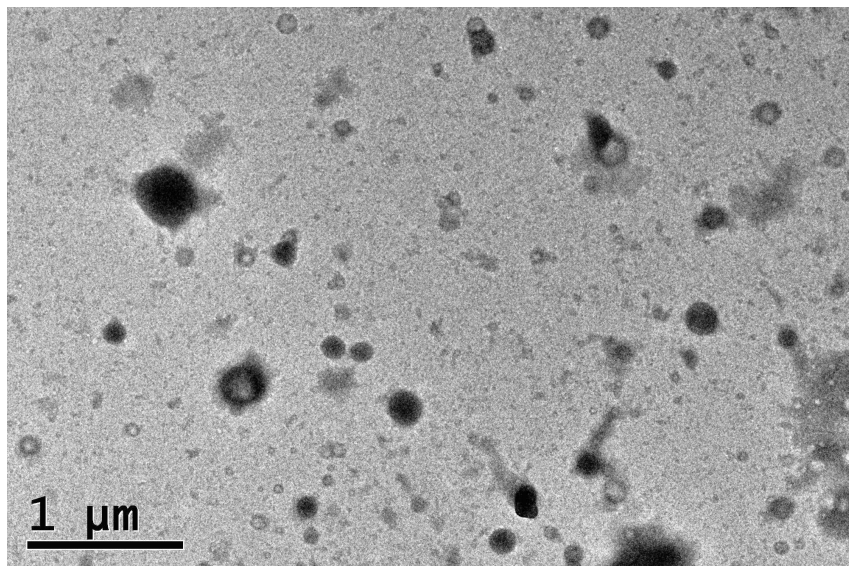
도면8



도면9



도면10



도면11

