



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년08월01일  
 (11) 등록번호 10-1763947  
 (24) 등록일자 2017년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/50* (2006.01) *A61K 31/685* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-0042580  
 (22) 출원일자 2011년05월04일  
 심사청구일자 2016년04월06일  
 (65) 공개번호 10-2012-0124745  
 (43) 공개일자 2012년11월14일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020020091492 A  
 KR1020030058839 A

(73) 특허권자  
**주식회사 두산**  
 서울특별시 중구 장충단로 275 (을지로6가, 두산타워)  
 (72) 발명자  
**한지영**  
 서울특별시 서초구 방배천로8길 34, 201호 (방배동)  
**한정준**  
 경기도 용인시 수지구 신봉1로 28, 효성아파트 402동 905호 (신봉동)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**윤여광, 염주석, 조우제**

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 (a) 포스파티딜세린을 식용유지에 녹여 포스파티딜세린 액상 조성물을 제조하는 단계; (b) 단계 (a) 이전, 이후 또는 이와 동시에, 친유성 및 친수성을 갖도록 가공된(modified) 가공 전분을 물과 섞어 전분 수용액을 준비하는 단계; (c) 상기 전분 수용액을 포스파티딜세린 액상 조성물과 혼합 균질화하여 유화시키는 단계; 및 (d) 얻어진 유화액을 건조하는 단계를 포함하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법을 제공한다.

(72) 발명자

**이관형**

경기도 수원시 팔달구 권선로 739, 1316호 (인계동, 벨로시티)

**정국훈**

경기도 성남시 분당구 황새울로 54, 상록우성 아파트 325동 503호 (정자동)

**황성기**

경기도 성남시 분당구 장안로41번길 13, 110동 904호 (분당동, 건영아파트)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (a) 포스파티딜세린을 식용유지에 녹여 포스파티딜세린 액상 조성물을 제조하는 단계;
  - (b) 단계 (a) 이전, 이후 또는 이와 동시에, 친유성 및 친수성을 갖도록 가공된(modified) 가공 전분을 물과 섞어 전분 수용액을 준비하는 단계;
  - (c) 상기 전분 수용액과 포스파티딜세린 액상 조성물을 혼합 균질화하여 유화시키는 단계; 및
  - (d) 얻어진 유화액을 건조하는 단계
- 를 포함하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 포스파티딜세린은 동물조직 유래의 천연 포스파티딜세린; 식물조직 유래의 천연 포스파티딜세린; 또는 대두 레시틴, 채종 레시틴, 어류 유래 레시틴, 연체동물 유래 레시틴 및 난황 레시틴으로 구성된 군으로부터 선택된 레시틴을 포스포리파제 D의 존재 하에서 세린과 반응시켜 얻어진 포스파티딜세린으로서, 탄소수 6 내지 30의 포화 지방산, 모노-불포화 지방산 또는 다가-불포화 지방산, 또는 이의 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 암모늄염, 인산염, 염산염 또는 황산염을 포함하는 포스파티딜세린인 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (a)에서, 식용유지는 탄소수 6 내지 10의 지방산으로 구성된 유지, 콩기름, 해바라기유, 포도씨유, 채종유, 올리브유, 옥수수유, 호박씨유, 홍화씨유 및 팜유로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서

상기 단계 (a)에서, 상기 포스파티딜세린 액상 조성물은 DHA 또는 EPA가 포함된 어유, 쏘팔메토 열매 추출물, 비타민 및 향료로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서

상기 단계 (b)에서, 가공 전분은 열, 효소 및 산(acid)으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상으로 처리된 전분인 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서

상기 단계 (b)에서, 가공 전분은 5 내지 30배(w/w)의 물에서 50 내지 90℃의 온도에서 호화되는 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서

상기 단계 (b)의 전분 수용액 및 단계 (c)의 유화액 중 적어도 하나는 말토덱스트린, 아라빅검, 구아검, 잔탄검, 카제인 나트륨, 젤라틴, 레시틴 및 알긴산 나트륨으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 부형제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서

상기 단계 (c)는

(c1) 상기 전분 수용액과 포스파티딜세린 액상 조성물의 혼합물을 30 내지 60℃에서 1,000 내지 10,000 rpm으로 균질화하여 1차 유화액을 얻는 단계; 및

(c2) 상기 1차 유화액을 200 내지 300 bar의 압력조건에서 30 내지 60℃에서 균질화하여 2차 유화액을 얻는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

**청구항 9**

제 1 항에 있어서

상기 단계 (d)에서, 건조는 분무건조 또는 유동층 건조인 것을 특징으로 하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 방법으로 제조가능한, 식품 또는 의약품 용도에 적합한 포스파티딜세린을 포함하는 마이크로캡슐 제제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 뇌기능을 향상시키는 소재로 잘 알려진 포스파티딜세린(phosphatidylserine, PS)을 마이크로캡슐형 제제로 제조하는 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 피복물질로 생분해성 고분자 물질인 전분을 사용하여 포스파티딜세린을 마이크로캡슐화하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 마이크로캡슐화(Microencapsulation) 기술은 고체, 액체, 기체상의 중심물질에 피복물질을 이용하여 막을 형성함으로써 중심물질을 외부 환경으로부터 보호하거나 특정 조건하에서 원하는 속도로 방출시키기 위한 방법이다. 의약품, 식품, 화장품 분야 등 광범위하게 응용될 수 있으며, 불안정한 중심물질을 외부요인으로부터 보호하여 손실을 줄이고, 반응성이 큰 중심물질을 격리할 수 있으며, 독성, 냄새, 맛을 은폐시키거나 고형화하여 취급을 간편하게 하고, 내용물의 용출 속도를 조절하는 등의 목적으로 이용되고 있다.

[0003] 식품분야에서는 반응성이 높은 생리활성 성분 및 식품소재를 마이크로캡슐화함으로써 산화방지 및 보존성 향상, 원하지 않는 향미의 차단, 방출 제어, 생체 이용률 제고, 물성변화에 의한 취급 및 가공성 향상 등의 이점을 가진다. 식품에 이용되는 캡슐의 피복물질은 반드시 식용이 가능하며 용해가 뛰어나고 유화성이 높아야 하며 마이크로캡슐화 도중 조작이 용이해야 한다. 또한 가공과 저장 중 중심물질과 반응성이 적고 외부 환경으로부터 중심물질을 보호해야 하며, 가격이 낮아 경제적이어야 한다. 피복물질로는 탄수화물류, 젤라틴, 셀룰로오스, 유지, 단백질, 검(gum) 등이 사용되고 있으며, 반응성이 큰 물질의 단점을 극복하기 위하여 각종 피복물질을 사용하여 코팅시키는 마이크로캡슐화 방법이 연구되고 있다.

[0004] 포스파티딜세린(Phosphatidylserine, PS)은 자연계에 존재하는 인지질(Phospholipid)의 일종으로써, 세린기(친수성 부분), 인산기, 글리세롤 및 2개의 지방산기(소수성 부분)로 구성된 물질이다.

[0005] 인간의 뇌는 건조 중량 중 레시틴이 거의 절반을 차지하고, 그 레시틴 대부분이 신경 세포의 막에 포함되어 있다. 이와 같이 세포막의 중요한 성분인 레시틴에는 포스파티딜세린이 포함되어 있는데, 그 포스파티딜세린은 특히 뇌에 많이 존재하며 신경세포막을 구성하여, 생명 유지 활동을 위한 에너지의 출입, 신경전달물질의 방출이

나 시냅스의 활동 등의 정보 전달 등 신경세포의 기능 발현에 깊게 관여하고 있는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 이유로 인해 포스파티딜세린은 "뇌의 영양소"라 불리우기도 한다.

[0006] 포스파티딜세린은 1942년 조르디 폴크(Jordi Folch)에 의해 최초로 분리된 이후 현재까지 수십 건의 임상시험 대상이 되고 있으며, 그 결과 알츠하이머성 치매증의 개선 및 노화에 의한 뇌 기능 감퇴 개선에 있어 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 뇌기능개선 효과 이외에도 간질에 대한 개선 효과, 스트레스 내성, 호르몬 분비 리듬의 회복 등의 기능도 나타내는 것으로 보고되고 있다.

[0007] 포스파티딜세린은 100 내지 300 mg/일(day)을 섭취하여야 효과가 있는 것으로 보고되고 있으나, 식품을 통한 공급에는 제약이 있어 다양한 제조를 통한 공급이 활발히 검토되고 있다(대한민국 공개특허공보 제2002-0085756호 참조).

[0008] 포스파티딜세린은 최종 제품의 처리 과정에 따라 다르지만, 분말 및 과립 형태가 일반적이다. 이러한 분말 및 과립 형태는 유지(fat) 및 물에 대한 용해성이 좋지 못해 제품에 이용하기가 어려운 점이 있다. 유지에 대한 용해도를 높이기 위한 방안으로서, 대한민국 공개특허공보 제2003-0058839호는 포스파티딜세린과 유지를 포함하는 조성물에 중쇄지방이 더 첨가된 액상의 조성물을 개시하고 있다. 이러한 액상 조성물은 포스파티딜세린을 불포화지방산 함유 유지에 용해시키는 경우 점도가 높아지거나 경화되는 현상을 방지할 수 있고 나아가 연결캡셀 등의 형태로 건강식품 및 의약품에 이용될 수 있는 것으로 기재되어 있다. 그러나, 음료, 우유 등의 적용을 위해서는 포스파티딜세린의 수분산성이 좋지 못하고, 수용액에 분산되더라도 수상에서 포스파티딜세린의 에스터 결합이 서서히 자연 가수분해되며, 또한 상대적으로 산화안정성이 낮은 단점을 가진다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0009] 본 발명의 목적은 전분을 피막물질로 사용하여 포스파티딜세린을 마이크로캡슐화하는 방법을 제공하는 것으로, 포스파티딜세린의 수용액에서의 분산성, 용해성, 안정성을 향상시키고, 빛이나 공기 중 산소에 의한 산화를 방지할 수 있으며, 포스파티딜세린의 고유의 기능을 유지하면서 장기 보존 및 운반 특성을 개선할 수 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 방법으로 제조가능한 마이크로캡슐 제제를 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 (a) 포스파티딜세린을 식용유지에 녹여 포스파티딜세린 액상 조성물을 제조하는 단계; (b) 단계 (a) 이전, 이후 또는 이와 동시에, 친수성 및 친수성을 갖도록 가공된(modified) 가공 전분을 물과 섞어 전분 수용액을 준비하는 단계; (c) 상기 전분 수용액과 포스파티딜세린 액상 조성물을 혼합 균질화하여 유화시키는 단계; 및 (d) 얻어진 유화액을 건조하는 단계를 포함하는, 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법을 제공한다.

[0012] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 상술한 방법으로 제조가능한, 식품 또는 의약품 용도에 적합한 포스파티딜세린을 포함하는 마이크로캡슐 제제를 제공한다.

**발명의 효과**

[0013] 본 발명에 따른 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 방법은 포스파티딜세린이 빛이나 공기 중 산소에 의하여 산화되는 것을 방지하고, 물에 대한 분산성, 용해성, 안정성을 향상시키며, 저장 및 운반 특성을 개선할 수 있다. 또한, 인지기력 저하 예방, 스트레스 완화 등 포스파티딜세린 고유의 기능을 유지하면서 포스파티딜세린을 건강기능식품 (특히, 음료), 의약품 등의 캡슐 제형으로 효과적으로 제제화할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0014] 본 발명은 기억력, 치매 개선 등의 뇌기능개선, 간질에 대한 개선 효과, 스트레스 내성, 호르몬 분비 리듬의 회복 등의 기능을 갖는 포스파티딜세린을 생분해성 고분자 물질인 전분을 피막물질로 하여 마이크로캡슐화하는 방법, 특히 분말형태로 마이크로캡슐화하는 방법을 제공한다.

[0015] 이하, 본 발명의 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화 공정을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

- [0016] (1) 포스파티딜세린을 식용유지에 녹여 포스파티딜세린 액상 조성물을 제조하는 단계
- [0017] 본 발명에 따른 포스파티딜세린 액상 조성물은, 분말 또는 과립 형태의 포스파티딜세린을 식용유지에 녹여 제조된다. 분말 형태를 띠는 포스파티딜세린은 분말 입자가 물에 잘 녹지 않고 또한 인지질의 특성상 친수성 부분과 소수성 부분을 함께 가지고 있어서 친유성의 가공(modified) 전분 내로 혼입되기가 어렵다. 이에 포스파티딜세린을 식용유지를 이용하여 녹여서 유지 타입을 만들어 친유성에 더 가깝게 만드는 것이 중요하다.
- [0018] 상기 포스파티딜세린은 동물조직 유래의 천연 포스파티딜세린; 식물조직 유래의 천연 포스파티딜세린; 대두 레시틴, 채종 레시틴, 어류 유래 레시틴, 연체동물 유래 레시틴 및 난황 레시틴으로 구성된 군으로부터 선택된 레시틴을 포스포리파제 D의 존재 하에서 세린과 반응시켜 얻어진 포스파티딜세린으로서, 탄소수 6 내지 30의 포화 지방산, 모노-불포화 지방산 또는 다가-불포화 지방산, 또는 이의 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 암모늄염, 인산염, 염산염 또는 황산염을 포함한 포스파티딜세린일 수 있다.
- [0019] 식용유지는 중쇄지방, 콩기름, 해바라기유, 포도씨유, 채종유, 올리브유, 옥수수유, 호박씨유, 홍화씨유, 팜유 등으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 "중쇄지방"이라 함은, 탄소 수 6 내지 10의 지방산으로 구성된 유지를 말한다. 중쇄지방은 체장 리파제 및 담즙이 없이도 흡수될 수 있으며 장쇄지방에 비해 흡수속도가 무려 4배나 빠르고 축적지방이 되지 않는 장점이 있다. 또한, 장쇄지방에 비해 극성이 커서 포스파티딜세린을 가용화시키는데 매우 적합하다.
- [0021] 상기 포스파티딜세린 액상 조성물은 DHA 또는 EPA가 포함된 어유, 쏘팔메토 열매 추출물, 비타민, 향료 등의 기능성 성분을 1종 이상 추가로 포함할 수도 있다.
- [0022] 본 발명에서 사용되는 분말 또는 과립 형태의 포스파티딜세린과 식용유지는 유기용매에 녹인 후 감압농축하여 유기용매를 모두 제거하여 사용될 수 있다. 유기용매는 에탄올, 프로판올, 헥산, 사이클로헥산 등 일반적인 유기용매를 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0023] 포스파티딜세린은 조성물 총 중량을 기준으로 10 내지 50 중량%로 포함될 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] (2) 친유성 및 친수성을 갖도록 가공된(modified) 가공 전분을 물과 섞어 전분 수용액을 준비하는 단계
- [0025] 본 발명의 포스파티딜세린 분말 캡슐의 외벽물질로는 전분이 사용된다. 전분을 사용하면 표면을 구성하는 막은 거칠어지지만, 견고하고 유연한 탄성과 내충격성을 갖게 되고, 산화로부터 내부 물질을 보호하는 특성이 뛰어난 제형이 얻어진다.
- [0026] 피복물질로 사용된 가공 전분은 미가공(unmodified) 전분을 열, 효소(예: 가수분해 효소, 이성질화 효소, 산화 효소, 가지화 효소(branching enzyme) 등), 산(예: 호박산, 숙신산, 초산, 염산 등) 등으로 처리하여 얻어진 가공(변성) 전분으로서, 일반 전분과는 달리 친수성 및 친유성 성질을 모두 지니고 있어 안정된 에멀전 형성과 우수한 필름 형성능을 가지며 이로 인해 유지 성분을 함유하고 있는 식품 등에 여러 용도로 사용되는 전분이다.
- [0027] 전분은 대략 5 내지 30배(w/w), 바람직하게는 5 내지 15배(w/w)의 물에서 50 내지 90℃, 바람직하게는 80℃에서 호화되어 사용될 수 있다.
- [0028] 전분 수용액의 준비는 상술한 포스파티딜세린 액상 조성물의 제조단계 이전, 이후 또는 이와 동시에 수행될 수 있다.
- [0029] 경우에 따라, 전분 수용액은 전분 내로 혼입되는 포스파티딜세린의 용출을 억제하고 동시에 수용액상에서 분산성을 향상시키기 위해 말토덱스트린, 아라빅검, 구아검, 잔탄검, 카제인 나트륨, 젤라틴, 레시틴, 알긴산 나트륨 등의 부형제를 1종 이상 추가로 포함할 수 있다.
- [0030] (3) 전분 수용액과 포스파티딜세린 액상 조성물을 혼합 균질화하여 유화시키는 단계
- [0031] 본 단계는, 앞서 준비한 전분 수용액과 포스파티딜세린 액상 조성물을 섞어 1,000 내지 10,000 rpm으로 5 내지 10 분간 균질화하여 1차 유화액을 얻은 다음, 조성 안정성을 높이기 위해 고압 균질기(homogenizer), 초음파 유화기 등을 이용하여 1차 유화액을 200 내지 300 bar의 압력조건에서 10 내지 30분간 추가로 균질화하여 2차 유

화액을 얻는 단계로 구성될 수 있다.

- [0032] 여기서, 포스파티딜세린은 전분 100 중량부에 대해 20 내지 50 중량부로 혼합될 수 있다.
- [0033] 포스파티딜세린은 상기 혼합물 총 중량을 기준으로 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 3 내지 20 중량%일 수 있다. 포스파티딜세린 함량이 1 중량% 미만이면, 최종 산물에서 생리활성기능을 발휘하는 농도를 유지하기 어렵고, 30 중량%를 초과하면 유화 안정성이 떨어질 수 있다.
- [0034] 2차 유화는 조성물을 보다 안정화시키기 위해서 1회 이상 수행될 수 있다.
- [0035] 1차 및 2차 유화과정에서는 열이 발생하기도 하는데 균질화 온도는 일반적으로 30 내지 60℃, 바람직하게는 50℃일 수 있다. 균질화 온도가 60℃를 초과하면, 포스파티딜세린의 산패가 촉진될 수 있고, 30℃ 미만이면 피복물질이 굳어져 캡슐의 안정성이 떨어질 수 있다. 대략 50℃일 때 내부물질과 피복물질의 호화 정도가 균일하게 유지될 수 있고, 특히 포스파티딜세린의 산패를 억제하는데 효과적이다.
- [0036] 상기 1차 유화액 및 2차 유화액 중 적어도 하나는 전분 내로 혼입되는 포스파티딜세린의 용출을 억제하고 동시에 수용액상에서 분산성을 향상시키기 위해 말토덱스트린, 아라빅검, 구아검, 잔탄검, 카제인 나트륨, 젤라틴, 레시틴, 알긴산 나트륨 등의 부형제를 1종 이상 추가로 포함할 수 있다.
- [0037] 전분을 이용한 포스파티딜세린의 1차 캡슐화 후, 내산성, 저장성, 운반성, 내부물질을 산화로부터 보호하는 성능을 향상시키기 위해 또 다른 피복물질로 2차 캡슐화를 수행할 수 있다. 2차 캡슐화에 사용되는 피복물질로는 유청 단백질, 사이클로덱스트린, 말토덱스트린, 카제인나트륨, 젤라틴, 전분 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0038] (4) 유화액의 건조단계
- [0039] 앞서 얻어진 유화액은 슬러리 상에서 안정성이 다소 부족하여 내부물질이 밖으로 빠져나올 가능성이 있다. 이에 유화액을 건조하면 건조와 동시에 포스파티딜세린이 마이크로캡슐화되어 분말화될 수 있다.
- [0040] 최종제품의 형태를 분말화하기 위해서는 연속적인 분무 건조법 또는 유동층 건조법이 이용될 수 있다.
- [0041] 예를 들어, 분무건조는, 열풍기의 온도 150~200℃, 노즐부분의 온도 100~150℃, 싸이클론(cyclone)부분의 온도 40~100℃에서, 1~5mm 크기의 노즐을 이용하여 유화액을 분사시켜 수행될 수 있다.
- [0042] 건조 후 얻어진 마이크로캡슐의 평균 입경은 대략 400 내지 700 nm 범위일 수 있다.
- [0043] 상기 방법에 의해 제조된 마이크로캡슐은, 포스파티딜세린의 수용액에서의 분산성, 용해성, 안정성을 향상시키고, 빛이나 공기 중 산소에 의한 산화를 방지할 수 있으며, 포스파티딜세린의 고유의 기능을 유지하면서 장기 보존 및 운반 특성을 개선할 수 있고, 나아가 포스파티딜세린을 고농도로 포함할 수 있으므로, 포스파티딜세린을 주성분으로 하는 의약품, 식품(건강기능식품) 등으로의 활용 능력을 증대시킨다.
- [0044] 이에 본 발명은 또한 상술한 방법으로 제조가능한, 식품 또는 의약품 용도에 적합한 포스파티딜세린을 포함하는 마이크로캡슐 제제를 제공한다. 여기서 포스파티딜세린의 함량은 최종 용도에서의 효과량에 따라 달라질 수 있겠지만 마이크로캡슐 총 중량을 기준으로 1 내지 25 중량%일 수 있다.
- [0045] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 상세히 설명하면 다음과 같다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0046] **제조예: 포스파티딜세린 액상 조성물의 제조**

[0047] <제조예 1>

[0048] 포스파티딜세린 분말 (DS-PS60SW, ㈜두산) 100g에 헥산:에탄올 = 95:5 용액 500 ml를 첨가한 후 35℃에서 투명해질 때까지 혼합하였다. 이후 중쇄지방 66.7g (Medium Chain Triglycerides (MCTs), ㈜웰가)을 첨가한 후 혼합물이 완전히 투명해질 때까지 교반하고 감압건조하여 포스파티딜세린을 30 중량% 함유한 액상 조성물을 제조



하였다.

[0049] <제조예 2>

[0050] 포스파티딜세린 분말 ( ㈜두산의 PS40SW) 100g에 헥산:에탄올 = 100:3 용액 500 ml를 첨가한 후 35℃에서 투명해질 때까지 혼합하였다. 이후 콩기름 60g ( ㈜웰가)을 첨가한 후 혼합물이 완전히 투명해질 때까지 교반하고 감압 건조하여 포스파티딜세린을 25 중량% 함유한 액상 조성물을 제조하였다.

[0051] <제조예 3>

[0052] 포스파티딜세린 분말 ( ㈜두산의 PS60SW) 100g에 헥산:에탄올 = 100:3 용액 500 ml를 첨가한 후 35℃에서 투명해질 때까지 혼합하였다. 이후 중쇄지방 90g (MCTs, ( ㈜웰가)과 참치 유래 어유(DHA 27 중량% 함유) 10g ( ㈜크로다)를 10:1(w/w)로 혼합한 혼합물을 첨가한 후 혼합물이 완전히 투명해질 때까지 교반하고 감압 건조하여 포스파티딜세린을 25 중량% 함유한 액상 조성물을 제조하였다.

[0053] **실시예: 포스파티딜세린의 마이크로캡슐화**

[0054] <실시예 1>

[0055] 40g의 호박산으로 치환된 가공 전분을 540g의 멸균수에 혼합하여 80℃에서 호화시킨 다음 50℃까지 냉각하였다. 여기에 준비에 1에서 제조한 포스파티딜세린 액상 조성물 20g을 혼합(전분:포스파티딜세린 = 2:1(w/w))한 다음 균질기(homogenizer)를 이용하여 9000 rpm에서 9분 동안 균질화시켜 1차 유화액을 제조하였다.

[0056] 조성물의 안정성을 높이기 위해 상기 1차 유화액을 250 bar의 고압 균질기를 2회 통과시켜 추가로 균질화하였다. 이후 180℃에서 2시간 동안 분무건조하여 분말화시켜 평균입경 527 nm의 마이크로캡슐(포스파티딜세린 10 중량% 함유)을 제조하였다. 여기서, 마이크로캡슐의 평균입경은 Zeta PALS을 이용하여 캡슐 수용액을 멸균된 3차 증류수로 희석한 후 측정된 값이다.

[0057] <실시예 2>

[0058] 60g의 호박산으로 치환된 가공 전분을 520g의 멸균수에 혼합하여 80℃에서 호화시킨 다음 50℃까지 냉각하였다. 여기에 준비에 2에서 제조한 포스파티딜세린 액상 조성물 20 g을 혼합(전분:포스파티딜세린 = 3:1 (w/w))한 다음 균질기를 이용하여 9000 rpm으로 9분 동안 균질화시켜 1차 유화액을 제조하였다.

[0059] 조성물의 안정성을 높이기 위해 상기 1차 유화액을 250 bar의 고압 균질기를 2회 통과시켜 추가로 균질화하였다. 이후 180℃에서 2시간 동안 분무건조하여 분말화시켜 평균입경 542 nm의 마이크로캡슐(포스파티딜세린 6 중량% 함유)을 제조하였다.

[0060] <실시예 3>

[0061] 60g의 호박산으로 치환된 가공 전분을 3 중량% 아라빅검이 첨가된 520g의 수용액에 혼합하여 80℃에서 호화시킨 다음 50℃까지 냉각하였다. 여기에 준비에 2에서 제조한 포스파티딜세린 액상 조성물 20g을 혼합(전분:포스파티딜세린 = 3:1(w/w))한 다음 균질기를 이용하여 9000 rpm으로 9분 동안 균질화시켜 1차 유화액을 제조하였다.

[0062] 조성물의 안정성을 높이기 위해 상기 1차 유화액을 250 bar의 고압 균질기를 2회 통과시켜 추가로 균질화하였다. 이후 180℃에서 2시간 동안 분무건조하여 분말화시켜 평균입경 487 nm의 마이크로캡슐(포스파티딜세린 6 중량% 함유)을 제조하였다.

[0063] <실시예 4>

[0064] 60g의 호박산으로 치환된 가공 전분을 1 중량% 잔탄검이 첨가된 520g의 수용액에 혼합하여 80℃에서 호화시킨 다음 50℃까지 냉각하였다. 여기에 준비에 2에서 제조한 포스파티딜세린 액상 조성물 20g을 혼합(전분:포스파



티딜세린 = 3:1(w/w))한 다음 균질기를 이용하여 9000rpm에서 9분간 동안 균질화시켜 1차 유화액을 제조하였다.

[0065] 조성물의 안정성을 높이기 위해 상기 1차 유화액을 250 bar의 고압 균질기를 2회 통과시켜 추가로 균질화하였다. 이후 180℃에서 2시간 동안 분무건조하여 분말화시켜 평균입경 475 nm의 마이크로캡슐(포스파티딜세린 6 중량% 함유)을 제조하였다.

[0066] <실시예 5>

[0067] 40g의 호박산으로 치환된 가공 전분을 520g의 멸균수에 혼합하여 80℃에서 호화시킨 다음 50℃까지 냉각하였다. 여기에 준비예 1에서 제조한 포스파티딜세린 액상 조성물 20g을 혼합(전분:포스파티딜세린 = 2:1(w/w))한 다음 균질기를 이용하여 9000rpm으로 9분간 균질화시켜 1차 유화액을 제조하였다.

[0068] 1차 유화액에 말토덱스트린 15g을 첨가하고 교반한 후, 조성물의 안정성을 높이기 위해 상기 1차 유화액을 250 bar의 고압 균질기를 2회 통과시켜 추가로 균질화하였다. 이후 180℃에서 2시간 동안 분무건조하여 분말화시켜 평균입경 463 nm의 마이크로캡슐(포스파티딜세린 6 중량% 함유)을 제조하였다.

[0069] <시험예 1> 수분산성 및 저장 안정성 시험

[0070] 실시예 1-5에서 제조한 포스파티딜세린 함유 마이크로캡슐, 비교예 1로서 포스파티딜세린 분말 (DS-PS60SW, (주)두산), 및 비교예 2로서 준비예 1에서 제조한 포스파티딜세린 30 중량% 함유한 액상 조성물을, 포스파티딜세린 300mg/100ml의 농도가 되도록 증류수에 가용화시킨 후 3개월 동안 4℃ 냉장 조건에서 보관하면서 분산성 및 유화 안정도를 육안으로 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내고 있다.

[0071] ◎ : 침전 현상 없이 안정함    ○ : 침전 현상이 매우 미세하게 있음

[0072] △ : 침전 현상이 조금 있음    X : 침전 현상 심함

표 1

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	비교예 1	비교예 2
0 일	◎	◎	◎	◎	◎	○	X
30일	◎	◎	◎	◎	◎	X	X
60일	◎	◎	◎	◎	◎	X	X
90일	◎	◎	◎	◎	◎	X	X

[0074] 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 본 발명의 방법에 따라 제조된 포스파티딜세린 함유 마이크로캡슐은 4℃에서 3개월 이상 동안 침전 및 층분리 없이 안정하게 유지되고 있으므로 수분산성 및 안정성이 매우 양호한 것을 알 수 있다. 또한, 부형제를 첨가하거나 전분 이외의 추가의 피복 물질을 사용한 제형의 경우도 매우 안정적인 형태의 마이크로캡슐 제형이 얻어지는 것을 알 수 있다.

[0075] 한편, 포스파티딜세린을 식용유지에 가용화시키지 않고 가공 전분으로 코팅처리하지 않은 비교예 1의 포스파티딜세린은 하루가 지난 후 곧바로 침전이 발생하였으며, 가공 전분으로 코팅하지 않은 비교예 2의 포스파티딜세린의 경우 곧바로 침전 및 층분리가 발생하였다.