

# 기능성 기초 화장품

조완구

LG 화학 화장품 연구소

## Cosmeceuticals in Skin Care

W.-G. Cho

LG Cosmetics R&D Institute

### 요약

기초 화장품의 연구 방향은 환경 요인과 심리적 요인의 다양화에 따라 단순 기능에서 고기능을 추구하며 기능의 세분화 방향으로 변화되고 있다.

피부 노화 현상에 대한 관심이 점점 높아짐에 따라 최근 유전자 레벨에서의 연구, 피부 대사에 대한 연구 등이 활발하며 특히 피부 미백에 대한 관점은 서양에서 조차 관심의 대상이 되고 있다.

본 논문에서는 최근의 노화 방지제 개발을 중심으로 한 피부 노화 화장품, 분자 모델적 측면에서 본 피부 미백제 개발 등과 최근 연구되는 계면활성제 Free 등의 화장품 제재를 중심으로 기초 화장품 영역의 향후 연구 발전 방향을 논의하고자 한다.

## 목차

1. 서론
2. 피부 미백(Skin Lightening)
  - 2.1 Tyrosinase 의 작용 기작
  - 2.2 Tyrosine 에의 접근 차단
    - 2.2.1 chelation 에 의한 활성 저해
    - 2.2.2 기질의 크기와 tyrosinase 의 활성 부위 크기와의 관계
    - 2.2.3 미백 효과와 기질 극성과의 관계
  - 2.3 활성화 tyrosinase 를 비활성화 tyrosinase 로 환원하여 비활성화
  - 2.4 Tyrosinase 주위의 산소를 차단하여 tyrosinase 의 재활성화 차단
  - 2.5 결론
3. 피부 노화(Skin Aging)
  - 3.1 노화의 다양성
  - 3.2 노화 연구와 화장품
    - 3.2.1 자외선과 피부 노화
    - 3.2.2 대사 회전 속도의 관점
    - 3.2.3 화장품에 의한 대사 회전 속도의 억제
  - 3.3 결론
4. 기능성 화장품의 제형
  - 4.1 Emulsions
  - 4.2 Microemulsions
  - 4.3 Liposomes
  - 4.4 Pickering Emulsions
  - 4.5 High Internal Phase Emulsions(HIPE)
5. 결론

참고문헌

## 1. 서론

최근 생활의 풍요와 과학 기술의 발달은 어떻게 젊고 건강하게 나이를 먹어가는가 즉 성공적인 노화(aging)는 실현될 수 있는가라는 질문에 긍정적인 답의 가능성을 더해주고 있다. 또한 환경적인 요인의 악화나 사회의 다양화에 따른 소비자들의 화장품에 대한 욕구는 기능성 화장품의 세분화를 지속적으로 요구하고 있다. 다가오는 21C에도 이와 같은 양상은 더욱 심화될 것으로 예측된다.

본 논문에서는 기능성 기초화장품의 다양한 영역 가운데서도 특히 관심이 높은 피부 미백과 노화에 대해서 최근의 미백제 및 노화 방지제의 개발을 중심으로 논의하고 기능성 화장품의 제재에 대하여 소개하고자 한다.

## 2. 피부 미백(Skin lightening)

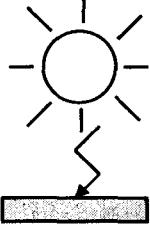
사람의 피부색은 melanin, carotene 및 hemoglobin의 양에 따라 결정되는데 이중 melanin이 가장 결정적인 요소다. Melanin은 피부내의 가장 깊숙한 부분에 위치하고 있는 기저층에 존재하는 색소 세포(melanocyte)에서 합성되며 주변 각질 세포(keratinocyte)로 전이 되어 사람의 피부색을 나타낸다. Melanin이 비 정상적으로 적게 생성되면 백반증(vitiligo)과 같은 피부 병변이 나타난다. 반대로 과잉의 생산은 기미, 주근깨 등을 형성한다. 현재 알려져 있는 미백의 기작은 여러 가지 방법(그림 2.1)이 있으며 크게 다음과 같다.

- 1) 자외선 차단
- 2) 신호 억제
- 3) 유전자 발현 억제
- 4) 효소(tyrosinase) 작용 억제
- 5) 색소 환원
- 6) 각질층 제거

Melanin은 quinone 유도체의 폴리머로서 quinone 유도체와 catechol 유도체가 대략 1:1 비율로 섞여 있는 것으로 알려져 있다(1). 이는 melanin을 완전히 환원 시키거나 역으로 산화 시킬 경우 melanin의 짙은 색이 탈색될 가능성을 시사한다. 실제로 dopa-melanin에 환원제인 sodium hydrosulfite를 적용하면 검은색에서 연한 갈

그림 2.1

미백 개념과 미백제

Melanogenesis	미백 개념	미백제
 <p>신호 전달</p>	자외선 차단	Sunscreen agent 무기 분체
<p>표피세포층</p> <p>↓</p> <p>효소 합성</p>	신호 억제	Cytokine regulator
<p>색소세포</p> <p>↓</p> <p>색소 합성</p>	유전자 발현 억제	식물 추출물
<p>↓</p> <p>색소 전이 색소 침착</p>	효소 작용 억제	Hydroquinone Arbutin Kojic Acid LG 106W
<p>표피세포</p> <p>↓</p> <p>탈락 파괴</p>	멜라닌 색소 환원	Vitamin C Vitamin C 유도체
<p>각질세포</p>	각질층 제거	AHA BHA Placenta

색으로 변하는데 이 환원된 melanin 에 산화제인 potassium ferrocyanide 를 다시 적용하면 검은색으로 복귀한다는 것은 오래 전부터 알려져 왔다(2).

현재까지 미백제 연구는 tyrosinase 의 활성 저해제 개발에 치중되어 왔다. Tyrosinase 는 잘 알려진 효소이며 일반적으로 알려진 효소 저해제의 기작은 주로 두 가지로 분류된다. 첫째는 tyrosinase 의 활성 부위에 포함되어 있는 Cu 이온에 chelation 되는 것이며 대표적인 성분으로는 kojic acid 가 있다. 둘째는 tyrosinase 의 활성 저해와 기작이 상호 관련이 있으나 Cu 이온과 chelation 되는 정도가 약하거나 없는 경우다. 대표적인 물질로는 arbutin 을 들 수 있다. 그러나 이 부분의 활성 저해 기작의 규명은 실제 기대하였던 것 만큼의 효과를 보기 어려워 한계점을 보이고 있는 상태이다.

Melanin 은 피부 표피의 기저층에 존재하는 melanocyte 의 세포에서 tyrosine 이 효소 및 비효소적 산화 반응을 거쳐 생성되며 표피를 구성하고 있는 각질 세포로 전이 된다. Melanin 의 생 합성 과정은 비교적 잘 알려져 있다(3,4). 본 장에서는 미백제 중 tyrosinase 의 활성 부위에 접근을 방해하는 방법을 중심으로 논의해 보고자 한다.

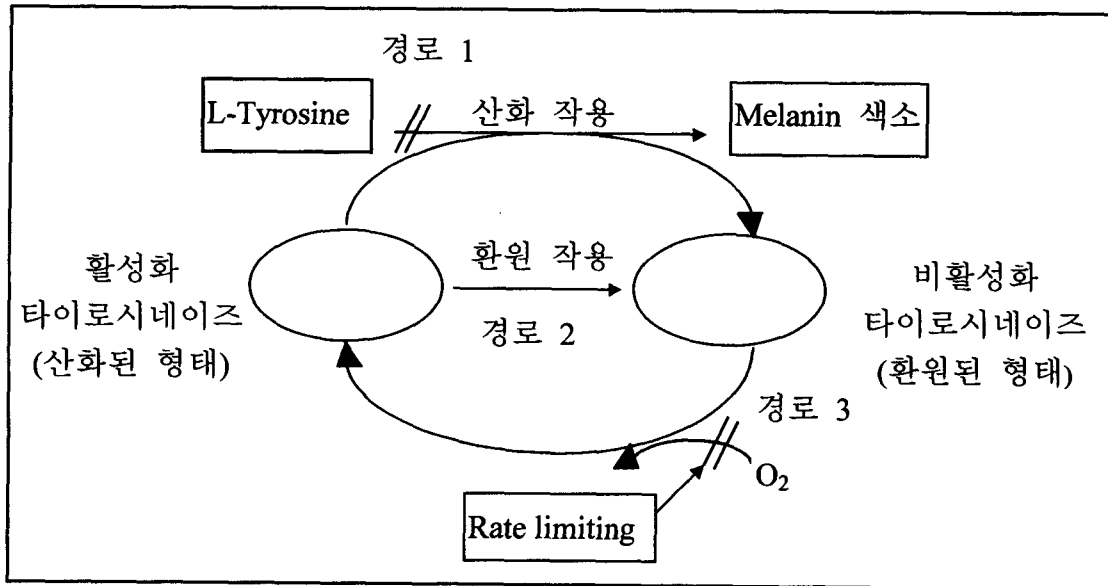
## 2.1 Tyrosinase 의 작용 기작

위에서 언급한 바와 같이 tyrosinase 는 산화 반응에 의하여 tyrosine 으로 부터 melanin 을 생 합성한다. 또한 tyrosinase 의 산화 반응 기작 역시 비교적 상세히 알려져 있다(5). 그러나 미백제 개발 분야에 관련하여 tyrosinase 의 작용 기작을 세밀히 검토 응용한 예는 많지 않다. 여기 그림 2.2 에 미백제 개발에 관계가 있으리라고 여겨지는 사항을 tyrosinase 와 monophenol 간의 작용 기작으로 도식하였다.

Tyrosinase 는 활성 부위 안에 한 쌍의 Cu 이온을 포함하고 있는데 이 Cu 이온의 형태에 따라 두 가지로 구분할 수 있다. 활성화된 형태인 oxy-tyrosinase 는 한 쌍의 Cu 2 가 이온과 산소를 포함하고 있다. 한편 비활성화 된 deoxy-tyrosinase 는 Cu 이온이 환원된 형태인 1 가 이온으로 존재하며 산소를 포함하고 있지 않다.

Tyrosine 과 같은 monophenol 유도체는 oxy-tyrosinase 의 활성 부위에 접근하여 Cu 2 가 이온과 chelation 된 후 산화되어 물을 배출한 후 catechol 유도체로 전환

그림 2.2  
Tyrosinase의 활성 저해 경로.



- 경로 1. tyrosine의 효소 접근 차단, 구리 이온 chelator
- 경로 2. 효소 환원, 항산화력 있는 작은 분자
- 경로 3. 산소 공급 차단, 재 활성화 억제

된다. Catechol 유도체 complex는 다시 산화되어 melanin의 전구 물질인 o-quinone 유도체 complex로 바뀌며 이때 oxy-tyrosinase는 Cu 이온이 환원되면서 비 활성화된 형태인 deoxy-tyrosinase으로 전환된다. 비 활성화된 deoxy-tyrosinase는 세포로부터 산소를 공급 받아 oxy-tyrosinase로 다시 활성화되어 phenol 유도체와 다시 반응한다. 이때 산소를 공급하는 과정이 tyrosinase 작용의 rate-limiting step이라고 알려져 있으나 자세한 기작은 아직 명확히 밝혀지지 않았다.

Tyrosinase의 활성 저해 방법은 첫째는 가장 잘 알려진 방법으로 효소를 저해하는 방법으로 대부분의 tyrosinase의 활성 저해 연구는 이 범주에 속한다. 이 개념은 가능한 tyrosinase 활성의 여러 경로를 총칭하여 사용되기도 하기 때문에 tyrosinase 활성 저해제 연구에 혼동을 유발 시키기도 한다. 여기서 이 기능은 inhibitor가 tyrosinase 활성 부위를 차단 시켜 tyrosine이 tyrosinase에 접근하지 못하게 하는 기능으로 그 의미를 구체화 시킨다. 두 번째는 melanin 합성 중 형성된 o-quinone 유도체 즉 dopa-quinone을 diphenol 유도체로 환원 시키는 방법이다.

세 번째는  $\text{Cu}^{+2}$ 가  $\text{Cu}^{+1}$ 로 환원시키는 방법으로 효소를 활성화된 oxy-tyrosinase 으로부터 비활성화 형태인 deoxy-tyrosinase 으로 환원 시키는 것이다. 마지막으로  $\text{O}^2$ 가 tyrosinase 에 up-take 되는 것을 줄이는 방법도 제안 된바 있다.

위의 과정을 고찰해 볼 때 tyrosinase 의 활성을 저해하는 경로는 다음 3 가지로 정리할 수 있다.

경로 1) tyrosinase 의 활성 부위에 tyrosine 의 접근 방해

경로 2) 활성화된 tyrosinase 을 비활성화된 tyrosinase 로 환원하여 비활성화

경로 3) tyrosinase 주위의 산소를 차단하여 tyrosinase 의 재활성화를 방지하는 방법이다.

## 2.2 Tyrosine 의 접근 차단

이 경우는 물질이 tyrosinase 의 활성 부위를 쉽게 차단하여 tyrosine 이 tyrosinase 에 접근을 방해함으로써 melanin 의 합성을 저해하는 경우로 생물 활성 원료 개발에 가장 많이 연구되는 방법이다. Tyrosinase 의 활성 부위와 기질간의 구조와 크기가 일치될 때 최적의 저해 효과를 나타내는 것으로 알려져 있기 때문에 물질의 구조와 저해 효과간의 상관 관계를 밝히는 것이 무엇보다 중요하다. Tyrosinase 의 활성 부위에 작용하여 tyrosine 의 접근을 차단하는데 영향을 주는 요소는 다음 세 가지를 고려해 볼 수 있다.

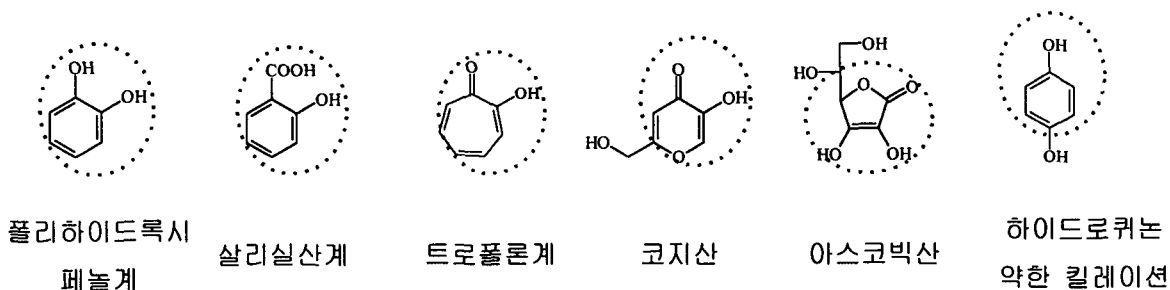
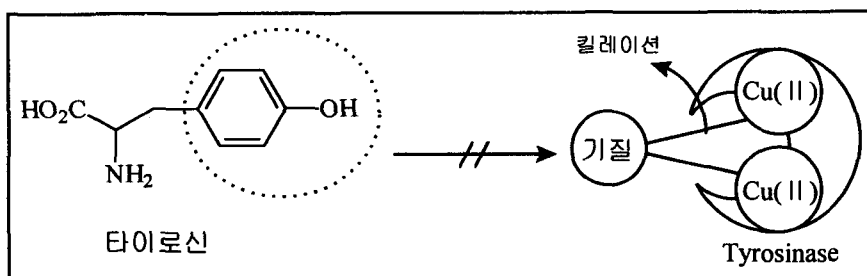
- 1) 활성화된 tyrosinase 의  $\text{Cu}^{2+}$ 가 이온과 chelation 되는 경우
- 2) 기질의 크기와 tyrosinase 의 활성 부위 크기의 관계
- 3) 기질의 극성과 효과간의 상관관계를 들 수 있다.

### 2.2.1 Chelation 에 의한 활성 저해

Chelation 에 의한 활성 저해는 미백제 연구의 주 연구 분야로써 많은 문헌에 소개된 바 있다. Tyrosinase 와 저해제 간의 반응 연구는 주로 가역 반응에 초점이 모아져 있다. 저해제-tyrosinase 간에 complex 를 이루는 것이 각각 떨어져 있는 경우 보다 안정할 때 저해 효과가 높아진다. 즉 저해제 효소와 complex 를 잘 이루어야 저해 효과가 높아진다. 효소가 금속 특히 전이 금속을 포함하는 경우 저해제와 활성 부위 안에 있는 금속간의 complex 형성은 저해 효과와 밀접한 관계가

있다. Tyrosinase 는 Cu 2 가 이온 한 쌍이 6 개의 histidine residue 와 complex 를 이루고 있다(그림 2.3).

그림 2.3  
Tyrosinase 의 구조



대표적인 기질인 phenol 과 catechol 유도체들은 이 binuclear Cu 이온과 complex 를 이룬 후 산화 및 폴리머화 되어 검은 색소를 형성하는 것으로 되어 있다. 그러므로 일차적으로 inhibitor 는 Cu 2 가 이온과 잘 결합할 수 있는 ligand 을 포함한 작은 크기의 분자를 들 수 있다. 작은 크기의 ligand 으로는 -OH, -COOH, -CN, -CO, -N<sub>3</sub>, -SH 등을 들 수 있으며 -NC 도 매우 강한 ligand 에 속한다. 많이 연구된 ligand 은 방향족 알코올과 carboxyl 기가 대표적 chelator 이며 질소 원자를 함유한 amine 계통은 덜 주목을 받고 있다. Protonated-inhibitor 들의 저해 효과는 pH 에 강하게 영향을 받는다. Inhibitor 가 exchangible-proton 을 포함하고 있는 경우 다시 말해서 산도가 높을 경우 Cu 이온과 강하게 결합한다고 알려져 있다. 따라서 carboxylic acid, phenol 유도체 또는 amine 의 conjugate acid(-NH<sup>4+</sup>) 등이 유용한 inhibitor 로 보이며 free amine 은 적당한 inhibitor 가 아닌 것으로 보인다. 이것이 일반적으로 알려진 tyrosinase active site 에 작용하는 물질 대부분이 aromatic ring 을 포함한 평면 구조이거나, kojic acid, tropolone 및 ascorbic acid 등 변형된 특수 acid



유도체들도 평면 구조를 취하게 되는 주된 이유로서 inhibitor 설계의 가장 기본이 된다.

Tyrosinase 에 관련하여 자주 언급되는 chelator 들은 phenol, catechol, resorcinol 등 polyhydroxyphenol 유도체와 tropolone 유도체 및 4-hydroxybenzoic acid 나 salicylic acid 등 방향족 acid 들이 자주 보이는 예들이다. Chelator 에 의한 저해제로써 tropolone 유도체가 효과가 좋으나 자극성이 있다고 보고되어 있기 때문에 성공적인 예는 kojic acid 을 들 수 있다. Ascorbic acid 도 구조적으로 좋은 chelator 가 될 수 있으나 활성이 약한 것으로 알려져 있다.

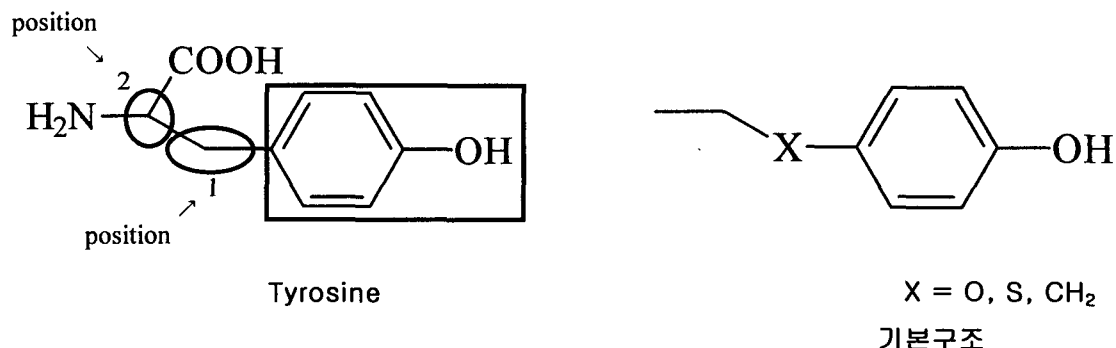
Binuclear Cu 이온을 포함한 대표적인 효소로 tyrosinase 을 들 수 있다. 이 효소의 Cu 이온의 성격과 구조는 잘 알려져 있으며 광범위하게 model 연구가 된바 있다. 대부분의 높은 활성을 보이는 chelator 들은 두 개의 산소 chelator 을 포함하여 한 쌍의 Cu 이온과 이중 chelation 을 할 때 강한 chelation 을 할 것으로 기대되어진다. Cu 이온은 한 쌍으로 이루어져 있으며 그 거리는 약 3.6 Å 으로 catechol(-2.9 Å)과 resorcinol(-5.1 Å)의 산소 원자간 거리의 중간에 가깝다. 그러나 분자 모델 연구를 해보면 기질이 이중 chelation 할 가능성은 catechol 이 resorcinol 보다 훨씬 높고 hydroquinone 은 거의 불가능함을 알 수 있다. 이것은 두 hydroxy 기의 거리가 짧은 catechol 유도체가 resorcinol 유도체보다 저해 효과가 더 높다는 것을 설명해 준다. Kojic acid 와 tropolone 의 예를 본다면 더 명백해져서 두 hydroxy 기의 chelator 간의 거리가 짧은 것이 효과가 높은 것으로 나타난다.

Hydroquinone 의 경우 tyrosine 과 비교할 때 구조상으로 active site 에 들어가는 부분은 크게 차이가 날 것 같지 않다. 즉 hydroquinone 구조는 binuclear-copper-ion 과 double chelation 이 불가능한 구조임에도 불구하고 높은 저해 효과를 보이고 있다. 이것은 Cu 이온과 chelation 효과나 분자 구조로는 설명이 어려운 부분으로 다른 요소가 작용함을 추측 할 수 있다.

### 2.2.2 기질의 크기와 tyrosinase 의 활성 부위 크기의 관계

기질의 크기가 tyrosinase 의 활성 부위의 크기와 같을 때 최대 효소 억제 효과를 보인다. 최대 효과를 나타내는 기질의 적당한 크기, 모양을 실제 실험 결과에 근거하지 않고 쉽게 정의하는 것은 위험하다(그림 2.4).

그림 2.4  
Tyrosine 의 chiral center.



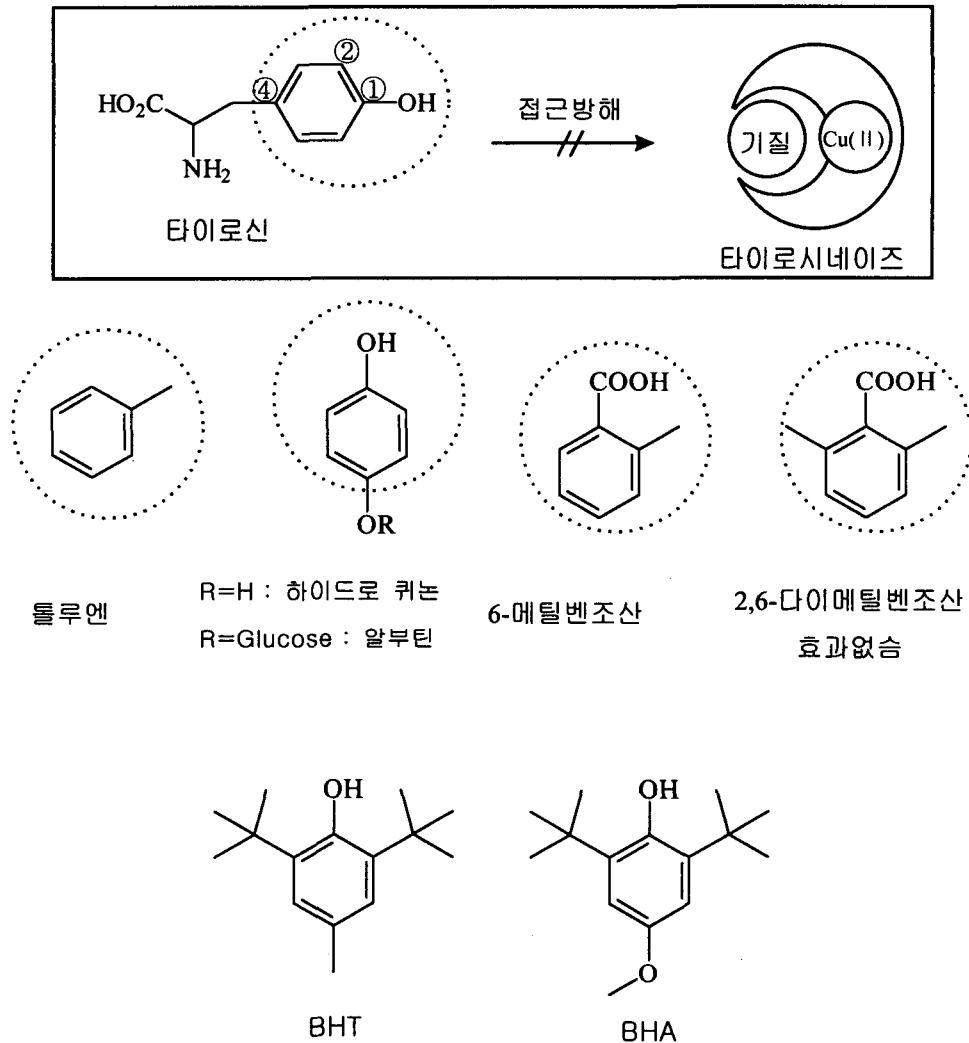
Tyrosine 이 tyrosinase 에 기질로 작용하여 melanin 을 형성하기 때문에 tyrosinase active site 의 구조에 관한 기본 고찰은 tyrosine 으로부터 출발하는 것이 타당한 것으로 보인다. Tyrosine 의 방향족 부분은 tyrosinase active site 안에서 -OH 기가  $0Cu$  이온과 작용하여 산화 반응이 일어나는 부분이다. Tyrosine 이 melanin 으로 전환되는 속도는 D 형태가 L 형태보다 약 2 배 가량 빠르다. Tyrosine 의 광학 이성질체는 물성 및 화학 반응성이 같기 때문에 이러한 속도의 차이는 tyrosinase active site 와 대응하는 구조의 차이에서 비롯된 것으로 보인다. 즉 tyrosine 의 chiral center 인 position 2(그림 2.4)의 차이도 active site 에 작용하는데 영향을 미친다. 하나의 실 예를 본다면 4-hydroxyanisole 은 구조적으로 4-phenoxyphenol 보다 쉽게 tyrosinase 와 반응하여 산화 된다.

Tyrosine 은 4 번 위치에 methylene 이 치환되어 있다. 위에서 언급한 바와 같이 chiral center 의 구조 차이도 영향을 받는 것으로 여겨지므로 active site 에 더 가까운 position 1 위치도 구조에 영향을 받는다. 효능을 보장 받기 위해서는 이 부분이 methylene 이나 methylene 보다 크기가 작은 -H-, -O-, -S- 등이 치환된 형태를 취하는 것이 확실하다.

결론적으로 tyrosinase 에 효과적으로 작용하기 위해서는 4 번 위치가 치환된 phenol 종류가 적당하나 side chain 의 크기는 기질로 작용하기 위해서는 작은 것이 일단 유리해 보인다. 그러나 물질을 inhibitor 용도로 개발할 때는 작은 것이 유리하다고만은 할 수 없을 것 같다.

여기서는 tyrosine 의 방향족 부분의 유도체를 중심으로 tyrosinase 의 active site 에 작용하기 위한 inhibitor 의 크기 조건을 살펴보기로 한다(그림 2.5). 순수하게 크기로만 저해 효과를 보이는 경우는 toluene 을 들 수 있다. Toluene 은 Cu 이온에 대한 활성기가 없으나 tyrosine 의 방향족과 비슷한 정도의 크기를 가지므로 약하지만 tyrosinase 에 대해 저해 효과를 보인다.

그림 2.5  
효과와 기질 크기의 관계.



현재 이야기되고 있는 Cu 이온 chelator 의 전형적인 구조 중 하나인 mono-phenol 및 benzoic acid 유도체와 같이 Cu 이온 chelator 가 하나 있는 경우는 bulky 하거나 crowd 한 치환체가 있으면 효과가 없다고 알려져 있다. 때문에 BHT 및 BHA 와 같은 mono-phenol 유도체 항 산화제는 active site 에 작용하지 않음으로 효과가 없

는 것으로 알려져 있다. 활성기가 acid 인 benzoic acid 의 경우 ortho 위치에 메틸기가 하나만 치환되어 있을 경우는 효과를 보이지만, ortho 위치에 메틸기가 2 개 치환되어 있어 aromatic acid 부위의 크기가 증가된 2,6-demethylbenzoic acid 가 저해 효과를 보이지 않는 것은 tyrosinase 의 active site 가 크지 않다는 것을 의미한다.

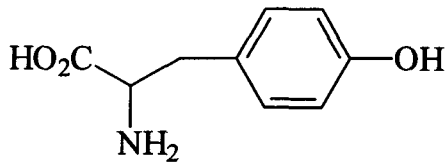
Cu 이온에 강하게 chelation 하는 반응기로는 iso-nitrile 기를 들 수 있다. Cyclohexyl iso-nitrile 보다 활성 부위가 작은 iso-nitrile phenol 유도체는 매우 높은 활성을 보이지만 2,6-dimethyl-phenyl iso-nitrile 유도체는 효과를 보이지 않는다. 이 결과를 근거로 본다면 2,6-dimethyl-phenol 도 2,6-dimethyl-benzoic acid 나 2,6-dimethyl-phenyl iso-nitrile 과 같이 methyl 기에 의한 구조적 영향을 더 받기 때문에 활성을 보이지 못하는 것으로 보아야 한다. 즉 hydroxy 의 결합은 acid 나 iso-nitrile 보다 거리가 짧기 때문에 ortho 위치에 치환된 알킬기의 영향을 크게 받을 것으로 예측된다.

그렇다면 2 위치가 아닌 치환체 즉 3- 또는 4- 위치에 치환된 alkyl 기의 영향에 관해 살펴보자. 물론 상기의 tyrosine 의 경우에서 언급한 바와 같이 4-위치에 치환된 methylene 의 경우 active site 에 작용하는데 역작용은 없는 것 같다. 3 번 위치의 경우 다음 예를 들어 그 영향을 추론할 수 있다. Cardanol(그림 2.6)의 경우 3-hydroxy alkyl benzene 유도체를 뜻하는데 측정된 유도체 모두 유효한 효과를 보이지 않았다. 즉 alkyl benzene 유도체에 para-(4) 위치에 치환된 -OH group 은 Cu 이온에 chelation 이 되는 반면 meta-(3-) 위치에 치환된 -OH group 은 Cu 이온에 약하게 chelation 되거나 chelation 되지 않는다. 이중으로 chelation 되는 것으로 믿어지는 o-diphenol 유도체 및 kojic acid 유도체에서도 알킬기 주위에 steric hinderance 가 커지면 효과가 떨어진다. 특히 kojic acid 와 maltol 간의 저해 효과에 있어서 상당한 차이를 보여 주는데 이것은 효과적인 inhibitor 의 구조의 실험 결과를 주는 실험 결과 중 하나이다.

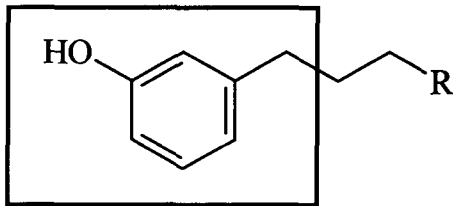
Kojic acid 의 저해 효과를 topolone 과 비교해 볼 때 para 위치에 치환된 hydroxymethyl group 은 저해 효과에 큰 영향을 주는 것 같지 않다(그림 2.7).

이것은 melanin 생합성의 전구 물질인 Dopa 의 구조와 비교해 볼 때 그 이유는 명확하다. Kojic acid 는 구조상 Dopa 의 유사 물질로서 kojic acid 의 6 번 위치가 Dopa 의 alkyl 이 치환된 위치에 해당한다. 즉 dopa 는 tyrosinase 와 반응하여 o-

그림 2.6  
Cardanols 의 구조.



Tyrosine



Cardanols

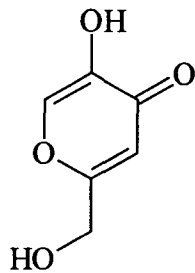
R=C<sub>12</sub> Saturated and unsaturated hydrocarbons

IC<sub>50</sub> > > 2300 μg/mL

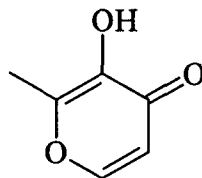
quinone 을 생성한 뒤 polymerize 하여 검은 색소인 melanin 을 만들지만 kojic acid 는 tyrosinase 와 complex 만 형성하고 산화 반응을 하지 않거나 산화 반응 생성물 이 색을 띠지 않는 Dopa 의 유도체이다. Dopa 또는 tyrosine 의 para 위치는 dopa 가 tyrosinase 와 complex 을 이룰 때 tyrosinase active site 의 내부와 외부를 연결해 주는 통로 부분에 위치하는 것으로 보인다.

효소 active site 의 구조에 대하여 예측하기 어려운 결과는 resorcinol 유도체의 저해 결과에서 볼 수 있다. 앞에서 언급한 바와 같이 resorcinol 자체는 phenol 이나 catechol 에 비해서 active site 에 작용하지 않는다고 알려져 있다. 그러나 갈변 방지제로 알려져 있는 4-hexyl-resorcinol 의 경우에는 매우 높은 저해 효과를 나타내

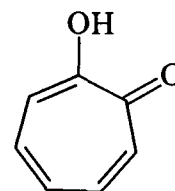
그림 2.7  
Kojic acid, Maltol and Topolone.



Kojic acid



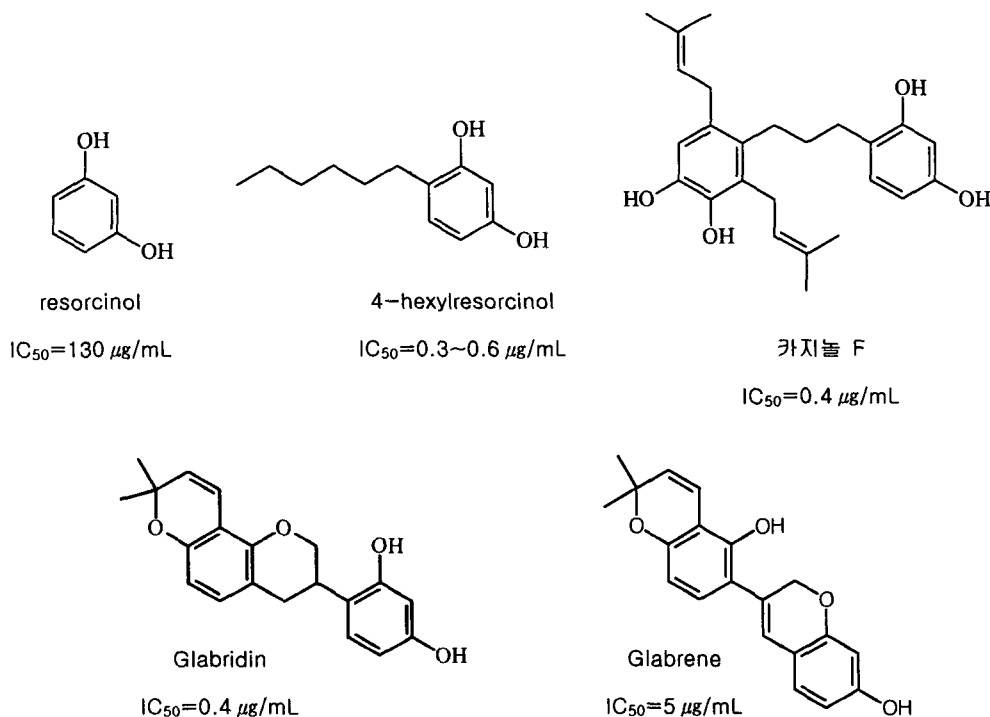
Maltol



Tropolone

고 있다. 이와 같이 4-alkyl-resorcinol 유도체가 높은 효과를 보이는 예는 전통 한방의 미백 요법인 감초 추출물인 glabridine 과 glabrene 및 닥나무 추출물인 카지놀 F가 있으며 상백피 추출물에서도 다수 발견되고 있다(그림 2.8).

그림 2.8  
Resorcinol 유도체와 Glabridin.



위의 경과에서 알 수 있듯이 4번 위치에 alkyl 기가 치환된 것과 치환되지 않은 resorcinol 과는 그 효능 면에서 큰 차이가 있다. 더구나 3번 위치의 -OH 기는 -OCH<sub>2</sub> 또는 -OCH<sub>3</sub>로 치환 되었을 경우에도 효능은 약간 떨어지지만 역시 높은 효능을 보이고 있다. 분자 model 연구에 의하면 resorcinol 자체는 binuclear Cu 과 double complex 를 이루기 어려운 것으로 나타내고 있다. 4번 위치의 alkyl 기는 substrate 가 binuclear Cu 이온과 double complex 를 이루기 쉬운 형태로 conformation 을 고정 또는 변형 시키는 것으로 예측된다.

여기서 위의 내용을 요약하면

\* 기질은 산화-polymerize 되어 색소를 형성한다. 때문에 좋은 inhibitor 는 산화되지 않거나 산화되더라도 무색의 무독성 물질로 바뀌어야 한다. 이 점을 고려하

면 electron donor group 등을 포함하고 있는 단순한 phenol 또는 catechol 유도체는 inhibitor로서는 부정적이다.

\* 높은 효과를 보이려면 acidic 한 proton 이 있어야 한다. 이 경우 alkyl alcohol 및 free amine 은 적합하지 않으며 phenol 류의 aromatic alcohol 이나 acid 가 유용하다. 이 조건에 적합한 분자의 경우 phenol, catechol 등 방향족 물질이거나 kojic acid, tropolone 등 변형된 acid 이다. 그러나 aromatic alcohol 의 경우 대부분 tyrosinase 에서 산화 polymerize 하기 때문에 위의 조건과 상충된다.

\* Mono-ligand 보다는 bi-ligand 에 의하여 binuclear Cu 이온과 double chelation 할 때 높은 저해 효과를 보인다. 여기서 대표적인 것이 catechol 유도체, kojic acid 및 tropolone 이다.

\* Phenol 을 기준으로 볼 때 (-OH)기의  $\alpha$  위치에 bulky 한 group 이 있으면 저해 효과는 심하게 떨어지고  $\beta$  위치에 있으면 약하게 떨어지며  $\gamma$  위치에 있으면 영향을 덜 받거나 저해 효과를 높인다.

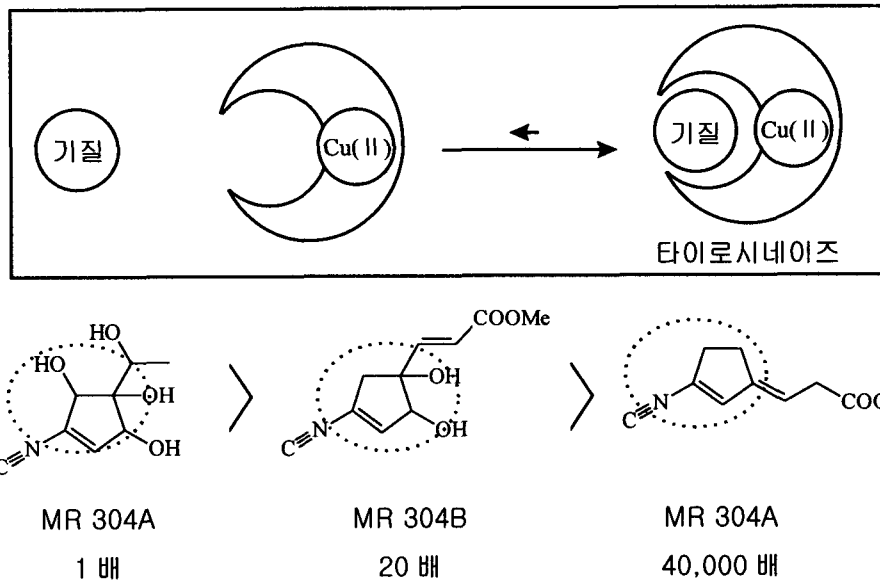
이상의 조건을 고려할 때 4-alkyl resorcinol 유도체가 비록 phenol 유도체라 하더라도 저해 효과도 높고 산화 반응에 저항성이 비교적 높기 때문에 단점을 보완하면 우수한 미백제로 개발할 잠재성이 있다고 볼 수 있다.

### 2.2.3 기질의 극성과 효과간의 상관관계

Tyrosinase 의 active site 의 안쪽은 비교적 비 극성이라고 알려져 있다. 때문에 active site 에 들어갈 부분은 비 극성인 물질이 효소 저해 효과가 높은 경향을 보인다. 이것은 앞에서 언급한 toluene 이 Cu 이온과 chelation 을 할 수 없음에도 불구하고 저해 효과를 보이는 이유가 된다(그림 2.9).

Tyrosinase 의 내부는 hydrophobic 하고 외부는 hydrophilic 한 양상을 보이는 이유는 효소 저해 실험 조건이 극성 용매인 물에서 수행하기 때문인 것으로 알려져 있다. 즉 단백질인 tyrosinase 내부의 peptide residue 부분보다 tyrosinase 외부의 수용액의 극성이 상대적으로 크기 때문에 일어나는 현상이다. 실제 생체 내의 세포도 다량의 물을 포함하고 있기 때문에 이는 실제 생체 내 시스템에도 적용된다 하겠다.

그림 2.9  
효과와 기질 극성의 관계.



이상 서술한 관점에서 보면 tyrosinase 내부에는 비극성 moiety 외부에는 극성인 당 moiety 가 붙은 arbutin 과 같은 물질이 최적의 inhibitor 로 보인다. 이 가정의 예 중 하나는 tyrosine 의 경우에 tyrosine 의 glucose ester 유도체가 melanin 합성을 촉진 시키는 인자가 된다는 보고와 함께 피부 흑화제로 개발 된 바 있다. 이유는 수용성이 강해져서 피부에 용해도가 낮은 tyrosine 을 높은 농도를 유지할 수 있게 하여 주기 때문이라 밝히고 있다. 부가적으로 위에서 언급한 극성에 의한 효과라고 짐작해 볼 수 있다. Arbutin 이 hydroquinone 에 당을 붙인 유도체이다. 여기서 한가지 의문이 생기는데 과연 당 유도체는 과연 효능 증가에 유용한 유도체 인가 하는 점이다.

Arbutin 은 tyrosinase 의 안쪽에 적용하는 부분은 작은 크기의 비극성이고 외부에 작용하는 부분은 극성을 띠고 있기 때문에 tyrosinase 에 대해 적합한 배열을 취하고 있는 것으로 보인다. 그러나 한가지 고려해야 할 점은 극성 부분과 비 극성 부분의 거리가 짧고 극성 부분에 비해 비 극성 부분의 크기가 작기 때문에 complex 상태에서 전체가 극성 부분의 물성에 지배 받을 확률이 높다는 것이다. 즉 hydrophobic 한 phenol moiety 가 Cu 이온과 강한 complex 를 이루지 못하고 비극성화 정도로 약한 데다가 hydrophilic 하고 물과 solvated 되어 크기가 증가된 glucose 가 hydrophobic 한 tyrosinase 의 active site 에 근접하여 서로간의 repulsion



force 가 작용할 가능성이 높다. 이 경우 친수성인 glucose 가 용매인 물에 용해되는 성질이 전체 분자를 물 쪽으로 dissociation 시킬 것으로 예측된다. 이때의 tyrosinase 에 대한 활성이 매우 저하 된다.

지금까지 tyrosinase 라는 효소에 관련된 기질과 inhibitor 를 고찰하여 tyrosinase 의 active site 구조를 간접적으로 고찰하고 좋은 inhibitor 를 디자인 할 수 있는 조건에 대하여 알아 보았다. 이 inhibitor 의 개발은 광범위하게 연구된바 있으나 고효능 미백제 개발에 있어서 만족할 만한 성과를 거두지 못하고 있다. Inhibitor 로서 최적 조건을 갖추고 있는 물질은 kojic acid 를 들 수 있고 부가적으로 4-hexyl resorcinol 을 들 수 있다. Kojic acid 는 높은 inhibition 효과와 기질에 작용하여 색소를 형성하는 기능이 알려지지 않았기 때문에 현재 까지도 미백제 시장의 높은 시장 점유율을 유지하고 있는 제품이다. 그러나 B16 melanoma cell line 에서 melanin 생합성의 저해 효능은 chelation 효과가 낮은 hydroquinone 보다 매우 약하며 human melanoma cell 의 경우는 arbutin 보다 약한 효능을 보이고 있다. 실제 임상 실험 결과에 있어서도 미백 효능이 있다는 보고와 없다는 보고가 엇갈려 보고되고 있는 실정이다. 4-hexyl resorcinol 유도체도 tyrosinase 에 높은 저해 활성을 보이지만 B16 melanoma cell line 에서 melanogenesis 의 저해 효능은 tyrosinase 저해 활성에 비해 상대적으로 매우 낮은 것으로 나타나고 있다. 이와 같이 tyrosinase 에 inhibition 효과는 실제 melanin 합성에 저해 효과가 높지 않은 경우가 일반적인 현상으로 나타나고 있다. 그렇다면 그 반대의 경우는 어떠한 것이 있는가 하는 의문이 제기 될 수 있다. 이 경우는 가장 오랫동안 사용되어 왔던 hydroquinone 과 앞에서 언급한 ascorbic acid 의 그리고 arbutin 을 예로 볼 수 있다. 이들은 모두 tyrosinase 의 작용과 관련이 있는 것으로 알려져 있으므로 tyrosinase 를 통한 다른 제 3 의 미백제 기작이 존재하며 또한 미백 효과에 필수적인 작용을 할 것이라는 것을 추론할 수 있다.

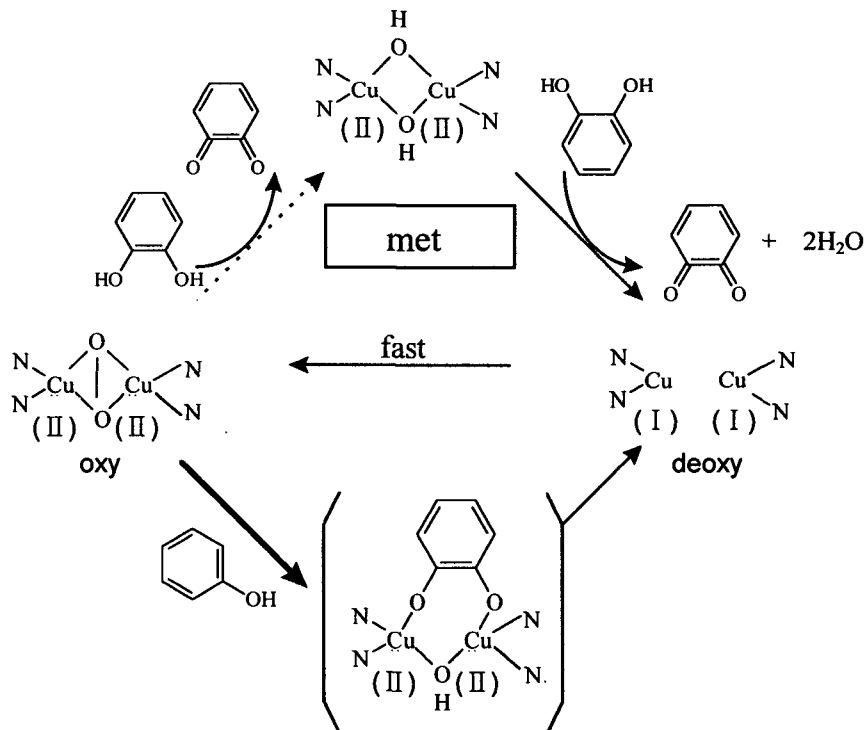
Tyrosinase 가 tyrosine 과 작용하는 경로는 두개의 경로로 이루어져 있다. Tyrosinase 의 형태는 이미 소개한 deoxy- 및 oxy-tyrosinase 외에도 met-tyrosinase 로 알려져 있다. 자연계에 존재하는 대부분의 tyrosinase 는 met 형태로 resting enzyme 으로 소개되고 있다. 즉 met 형태가 tyrosinase 의 가장 안정한 형태라고 이야기할 수 있다. Met-tyrosinase 는 oxy-tyrosinase 로부터 2 개의 전자를 받아 환원된 형

태이며 oxy-tyrosinase 와 deoxy-tyrosinase 의 중간 단계이다. Met-tyrosinase 가 dopa 와 같은 catechol 유도체와 반응하는 과정 즉 catecholase 반응을 tyrosinase 가 monophenol 과 반응하는 과정과 연계하여 그림 2.10 에 나타냈다.

Tyrosinase 의 자연계에 존재하는 형태 즉 불활성화된 형태는 앞에서 언급한 바 와 같이 met-tyrosinase 이다. 산소는 met-tyrosinase 에 complex 를 이룰 만큼 강한 ligand 가 아니기 때문에 Met-tyrosinase 는 산소와는 반응하지 못하며 dopa 와 같은 catechol 유도체와 반응하여 deoxy-tyrosinase 로 전환된다. 형성된 deoxy-tyrosinase 는 산소와 빠르게 반응하여 oxy-tyrosinase 가 되고 activated 된 oxy-tyrosinase 는 monophenol 과 반응하여 quinone 을 생성하는 동시에 deoxy-tyrosinase 로 바뀌며 이 로서 cycle 이 종료된다. 즉 met-tyrosinase 가 포함된 catecholase cycle 은 cycle 을 초 기화 시킬 때에만 참여하고 이후 반응은 cresolase 의 반응 경로에 따라 진행된다.

그림 2.10

Met-tyrosinase 의 catechol 유도체의 반응.



Tyrosine 과 같은 mono-phenol 은 met 형태와 반응하지 못하고 oxy-tyrosinase 에만 반응한다. 반면에 dopa 와 같은 catechol 유도체들은 met- 형태와 oxy-형태에 모두 반응한다. 기존의 tyrosinase 저해효과를 측정할 때 기질로 tyrosine 을 사용한 것은 oxy-tyrosinase 의 활성 저해만을 측정한 것이라고 할 수 있다. 최근 이와 병행하여 기질로 dopa 을 사용한 실험은 met-형태 및 oxy-형태의 활성 저해를 측정하는 것이다. 정상적인 상태에서 met-형태는 비활성화 된 형태이며 외부적인 자극이 있어야 deoxy-형태를 거쳐 oxy-형태로 활성화 된다. 이 외부 자극에 해당하는 것은 피부에서는 tyrosine 이 tyrosinase 와 반응한 leuco-dopaquinone 이 주가 되거나 자외선에 의한 superoxide 와 같은 reactive oxygen species 가 될 것으로 보인다.

### 2.3 활성화된 tyrosinase 를 비활성화된 tyrosinase 로 환원하여 비활성화

이 부류에 속하는 미백제는 주로 환원제로  $Cu^{++}$  이온을  $Cu^{+}$ 로 환원 시켜 tyrosinase 자체를 비 활성화된 형태로 전환 시키는 방법이다. Tyrosinase 의 Cu 이온은 활성 부위의 안쪽에 있다. Tyrosinase 의 산화 상태를 효과적으로 변화시키기 위해서는 기질의 크기가 활성 부위보다 같거나 작아야 한다. 그러나 이와 같은 작은 크기의 환원/항산화제는 드문 편이며 또한 빛 등으로부터 보호 되어야 하기 때문에 어려움이 있다. 이 범주에 속하는 미백제로는 hydroquinone 및 ascorbic acid 나 kojic acid 등이 속한다.

### 2.4 Tyrosinase 주위의 산소를 차단하여 tyrosinase 의 재활성화 차단

이 단계에 대한 연구는 현재 진행 단계에 있지만 이 방법은 비활성화 된 deoxy-tyrosinase 은 주위 산소에 의해 oxy-tyrosinase 로 재 활성화되는 것에 근거한다. 이 미백제의 대표적인 부류는 kojic acid 를 들 수 있으며 또한 linoleic acid 등도 보고되고 있다(6). Linoleic acid 는 라디칼에 의하여 산소와 과산화 반응을 한다(7). 방향족 산과 resorcinol 유도체인 식물 추출물에서 보여주는 높은 활성 효과도 같은 맥락에서 볼 수 있다(8). 여기서 표 1 에 문헌 등에 나타난 미백제의  $IC_{50}$  을 정리해 보았다.

### 2.5 결론

향후의 미백제의 연구는 앞에서 논의된 방법의 지속적 발전은 물론 melanocyte 및 그것을 둘러 싸고 있는 microenvironment 에 존재하는 cytokine network 을 이용하여 melanin 생성을 증가 시키는 cytokine 의 작용을 저해하는 cytokine network regulator 로서 차세대 미백제의 최대 관심 분야가 될 것이 예측된다. 따라서 미백 화장품은 이와 같은 미백제의 발전과 그 축을 같이 할 것이다.

표 1.  
미백제와 효능효과

미백제	Mushrom tyrosinase IC <sub>50</sub> (μg/ml)	B16-Melanoma IC <sub>50</sub> (μg/ml)	참고 문헌
Anacardic acid	380		14
Arbutin	11 - 1770	11	22
Ascorbate Sodium Salt	150		13-15,30
Ascorbic acid	18 - 270		10,11,15
Azielaic acid	190		20
Brazilin	75	2.5	19
Cardanols	>> 2,400		14
Cardol	13		14
Citric acid	> 500		24
Curcumin	17		15
Cyclohexyl iso-nitrile	0.04		13
Cyclopentadione(1,3)	780		13
Cyclopenten-1-yl-acetic acid(2-)	1380		13
Cyclopentene	6800		13
Cyclopentene-1-one(2-)	4900		13
Cysteine(L-)	15		9
Dihydroxytropolone(3,7)	1		9
Dimethyl-4-hydroxy-2[2H]-	120		30

furanone(2,5)			
Dithiothreitol	9.2		29
EDTA	200		9
Epicatechin	-	< 250	26
Etamycin	> 200	0.5	9
Feldamycin	> 200	20	9
Ferulic acid	8.7		15
Glabrene	5		11
Glabridin	0.42		11
Glutathione	52		29
Glycolic acid	> 500		24
Hexyl-resorcinol(4-)	0.3 - 0.6		21
Hydroquinone	1 - 5.5	0.1	9,10,12,13
Hydroxy-3-methoxy-cinaldehyde(4-)	13.7		15
Hydroxy-benzoic acid(4-)	262		17
Hydroxy-anisole(4-)	15		9
Hydroxy-indole(5-)	0.7		9
Hydroxy-tropolonr(5-)	5		9
Hydroxy-tropolone(7-)	0.15		9
Isoquercetin	-		17
Kaempferol	74		17
Kazinol F	0.4		16
Kojic acid	1.7 - 60	15	9,10,13,17,19, 30
Polyhydroxydiphenylpropanol	0.0025 - 0.05		28
Lactic acid	> 500		24
Linoleic acid	-	7	19
Malic acid	>500		24
Maltol	> 4,000		22

Mandelic acid	> 500		24
Melanostatin	> 200	1.6	12
Mercaptobenzothiazole(3-)	0.2		9
Methy-cardol(2-)	<1,500		14
Mikamycin B	> 200	3.2	9
Oxyresveratol	5		11
Oxytetracycline	> 200	2	9
Pentadecyl-resorcinol(5-)	< 700		14
Propyl paraben	1,930		17
Querceretin	15 - 18		24,25
Resorcinol	130		14
Retinoic acid	-		24
Rutin	-		17
Salicylic acid	540		14
Sodium azaide	30		9
Sodium bisulfate	20		29
Sodium thiosulfate	30		9
Tartaric acid	> 500		24
Tetraic acid	> 200	>6.3	9
Tropolone	0.02		9
Vanillin	620		15
Virginiamycin M	>200	2	9
Versiniamycin S	>200	3.2	9
Yakuchinone B	17		15

효능 IC<sub>50</sub> 으로 표기됨

미백제	Tyrosine K <sub>i</sub> (mM)	pH	참고문헌
Benzoic acid	18	5.6	23
2-Toluic acid	6.8	5.6	23
3-Toluic acid	9	5.6	23

4-Toluic acid	80	5.6	23
2,6-dimethy toluic acid	-	5.6	23
4-methyl thiobenzoic acid	8.3	5.6	23
1-naphtoic acid	140	5.6	23
2-naphtoic acid	13	5.6	23
4-hydroxy benzaldehyde	37	5.6	23
4-nitrophenol	62	5.6	23
benzimidazole	12,000	5.6	23
indazole	230	5.6	23
isoquinoline	1,500	5.6	23
2-naphtoic acid	26 - 130	6.3	23
Toluene	23,000	7.0	23

효능  $K_i$ (dissociation constant)로 표기됨

### 3. 피부 노화(Skin aging)

노화 현상에 대한 연구는 그 관심사 만큼이나 많은 연구가 진행되어 왔으나 아직은 대부분의 경우 노화의 현상적 분석에 그치고 있으며 보다 진전된 연구 결과도 대부분 세포 수준에서 연구가 되어 특히 고등 생물의 개체 수준에서 노화 및 수명을 통제하는 유전적 조절 기작 및 그 유전자에 대한 연구 결과는 아직까지 극히 제한 되어 있다. 그러나 개체 수준의 노화의 유전적 조절 연구 및 노화 유전자의 분리는 노화 기작의 이해에 큰 돌파구를 만들어 근본 기작 이해에 더욱더 다가 가고 있다.

최근 고령화 사회에 들어서면서 피부의 노화방지에 대한 관심이 점차 높아지고 있으며 화장품에 대한 기대도 매우 높아지고 있다. 근년에 피부 과학과 화장품 과학의 진보에 따라 화장품의 피부 생리에 대한 평가도 연구가 활발하다. 여기서는 노화라는 큰 테마 중에서 화장품의 피부 노화 방지라는 관점에서 논의 하고자 한다.

#### 3.1 노화의 다양성

최근 노화를 억제하는 유전자로써 새로운 klotho 유전자가 발견 되었다(31). Klotho 유전자는 이 유전자가 결핍된 klotho 마우스의 수명이 정상의 마우스의 십분의 일 정도 밖에 안되었고 뼈와 피부의 노화 현상이 명백한 사실로부터 발견 되었다. 최근 더욱 흥미로운 것은 klotho 유전자의 산물이 세포 외부로 분비되어 혈중을 순환 할 가능성이 있는 단백질( $\beta$ -glucosidase 와 유사)이며 그것도 정상의 마우스에서는 노화 증상이 나타난 피부에서도 발현되지 않는다는 것이다. 또 klotho 마우스에서 얻어지는 섬유아세포의 in vitro 에서의 분열 횟수는 정상 mouse 와도 다르다. 이것은 klotho 단백질이 항 노화 인자 이거나 또는 노화에 관련된 물질을 억제하고 있는 가능성을 시사한다.

지금 까지 노화에 대한 학설은 프로그램 노화설, 에러 축적설 등으로 대별될 수 있다. 프로그램 노화설은 세포의 유전자 수명을 결정하는 정보(유전자적 우세)가 보존되고(32,33) 생물의 내부에 생물 시계가 기억되어 있어 이 프로그램을 따라 노화가 진행된다는 이론이다. 이 시계의 후보로써 최근 화제의 염색체 말단의 텔로미어와 그 길이를 억제하는 효소 텔로메라제가 열거되고 있다(34). 두 번째는 free radical 설(35), 가교 결합설(36), 돌연변이 누적설(37), 노폐물 누적설(38) 등이 있고 노화가 여러 가지 장애나 노화 물질의 누적으로 인해 진행된다고 생각된다. 그 중에서도 DNA 의 복제나 돌연 변이의 수정에 관여하는 DNA 에 ligase 가 핵 내로 이행되지 않는 돌연 변이에서 돌연 변이 누적설을 강하게 지지하고 있다. 어떠한 설이 바르다는 것 보다는 이들 요인이 복잡하게 영향을 주어 노화가 진행된다고 보아야 한다. 오히려 노화의 영향을 유전적 요인에 의한 것과 환경적 요인에 의한 것으로 크게 나누고 또 개체, 조직, 세포 구성 성분의 노화를 나누어 생각하는 것이 이해하기 쉽다. 앞서 서술한 klotho mouse 에는 개체나 조직의 노화 현상이 나타나고 있지만 세포의 노화는 보여 지지 않았다. 또 화장품에서 중요한 과제인 자외선은 대단히 영향이 큰 환경 요인 이며 직접 collagen 이나 hyaluronic acid 등의 구성 성분에 영향을 주어 keratinocyte 나 melanocyte 등의 세포 기능 변화를 일으킨다. 이와 같이 노화라는 것도 그 정체가 다양하고 아주 복잡한 현상이 있다.

### 3.2 노화 연구와 화장품



피부의 노화 방지를 목표로 하는 화장품의 연구에 있어서 금후 무엇이 대두 할 것인가? 화장품은 당연 의약품이 아니기 때문에 유전자의 이상에 바탕을 둔 피부의 노화를 목표로 두는 것은 아니다. 비록 유전자 레벨의 연구가 진보되었다 해도 화장품의 역할은 지금까지와 같이 금후에도 환경 요인이 최대의 관심사가 된다. 애초부터 노화 증상의 진행은 유전적 요인보다 환경 요인이 큰 요소로 관여하고 있다는 최근의 보고도 있다. 환경 인자로서는 습도, 기온, 자외선 등 자연 인자나, 영양, stress 등의 생활 인자 혹은 life style 에 관한 인자가 있지만, 이들이 어떻게 피부의 노화 증상의 출현이나 진행에 관여하는가 또는 그 이전에 자연적인 나이 등에 의한 노화 증상의 조직 생리학적, 생화학적 변화가 어떻게 억제되는가의 과학적 근거를 축적 할 필요가 있다. 자외선이 피부에 미치는 영향에 대해서는 형태적 변화, 조직학적 변화, 유전자나 단백질 합성 변화 등 현상으로써의 지식이 모두 모여 있다. 그러나, 이들의 인과 관계나 억제 시스템에 대해서는 아직 해명되지 않고 있는 부분도 많다. 이하에서는 이들의 문제점에 대해서 다루면서 화장품에서의 노화 방지 연구에 대해서 생각해 보기로 한다.

### 3.2.1 자외선과 피부 노화

#### (1) 자외선과 피부 면역

자외선의 피부에 대한 영향은 기미 주근깨 처짐 피부 거치러짐 등이 있다. 기미 주근깨는 연속적인 자외선의 조사를 받으면 색소 형성 세포(Melanocyte)의 활동이 활발해지고 Melanin 색소를 증가 시키고 색소의 병리 현상을 일으켜 부분적인 색소 침착이 생긴다. 주름이나 처짐은 자외선을 장기적으로 받으면 진피 섬유가 변화를 일으켜 피부의 탄력이 저하 된다. 또 피부 거침은 자외선을 받아 피부가 타면 damage 을 받은 피부 세포를 회복해야 되기 때문에 피부 생성 리듬에 이상이 생겨 이 결과 미성숙의 각질 세포가 만들어지고 각질층의 수분량이 감소하여 일어나게 된다. 이와 같이 소위 피부 트러블에는 자외선이 크게 관계되어 있다는 것이 점점 규명되고 있다.

또 다른 측면은 최근 논의 되고 있듯이 자외선이 면역 기능을 저하 시킨다는 것이다. 신체의 저항력이 약해져 감기에 걸리게 되기도 하고 신체의 컨디션이 나빠지기도 한다. 결국 자외선은 피부 만이 아니고 전신에 영향을 주는 것이다.

인간은 자기 신체 이외의 물질이나 자기 신체에 해를 초래하는 세균, 바이러스, 알러지 물질 등의 이물질로부터 몸을 보호하기 위해 자기 방어 시스템이 구비되어 있다. 이것이 면역이다. 이 면역 기능이 정상 작용을 할 때는 저항력이 있고 건강한 신체가 유지 된다. 그러나 면역 기능이 저하되면 저항력이 떨어져 여러 가지 트러블을 일으키게 된다.

피부 표면에는 랑겔한스 세포라는 면역 기능에 필수적인 세포가 존재하고 있지만 이 랑겔한스 세포는 자외선을 받으면 damage 을 받아 이 결과 면역 기능이 저하하게 된다. 랑겔한스 세포는 이물 침입을 알게 되면 이것을 세포 내로 끌어 들여 이 정보를 임파구에 알린다. 정보를 받은 임파구는 신체로부터 임파구를 배제하는 작용을 한다. 이 랑겔한스 세포는 Damage 을 받으면 침입한 이물이 잡히지 않아 전체 면역 시스템에 침입 사실을 정할 수 없게 된다.

## (2) 피부 주름과 자외선

자외선에 의한 피부의 영향은 우선 노화 촉진을 열거할 수 있다. 고지 등 자외선이 강한 지역에 사는 사람들의 주름이 훨씬 많은 것으로 알려져 있다. 이것이 소위 광 노화이다. 이제 까지 광 노화에 대해서는 각질의 보습에 대처한다는 생각이 주류였고 또 이것이 한계였다.

그러나 이것도 근년에는 여드름 치료에 이용되고 있던 retinoic acid 의 외용제가 자외선에 의한 주름 등 광 노화 증상을 개선하는 것으로 확인 되고 있다. 약리 작용에 근거한 주름 대응의 skin care 가 현실적으로 가능하여 많은 상품화가 되고 있다.

Retinoic acid 는 표피의 증식을 촉진하고 각질의 중층화를 억제하고 또 진피에 대해서도 특히 진피 유두층의 matrix 구조에도 변화를 줄 수 있는 것이 시사되어 그러한 작용이 개선에 연결된다.

자외선은 일차적으로 과도한 노출을 삼가하고 자외선을 차단할 수 있는 Sunscreen agent 와 무기 분체를 사용한다. 특히 자외선 A 는 진피까지 침투하여 피부 노화에 큰 영향을 미친다. 따라서 ZnO 등의 미세 분체의 사용을 추천할 수 있다.

자외선은 생체내에 존재하는 유리 산소 분자와 상호 작용을 하여 superoxide

anion radical 을 만들 수 있으며, superoxide anion radical 은 여러가지 반응 경로를 거쳐서 singlet oxygen, hydroxy radical 또는 hydrogen peroxide 와 같은 유해 활성 산소종을 만드는 연쇄반응을 거친다. 생체막 내부는 이미 알려진 것처럼 소수성 성질이 강하고 superoxide anion radical 은 이러한 환경하에서 생성과 연쇄 반응이 잘 일어나기 때문에 세포와 조직에 많은 피해를 준다. 이러한 유해 활성 산소종과 free radical 은 superoxide dismutase, glutathione peroxydase, ascorbic acid, vitamin E,  $\beta$ -carotene uric acid 그리고 metal chelator 등의 효소와 생체 물질들은 free radical 를 소거하거나 중화 또는 억제하기도 하고 free radical 반응 결과 생성되는 물질들은 proteinase, protease 그리고 peptidase 등과 같은 효소들에 의해 분해되기도 한다.

### 3.2.2 대사 회전 속도의 관점

노화 증상을 말할 때 우선 양의 관점에서 논의가 시작된다. 나이가 들에 따라 진피 collagen 이나 hyaluronic acid 양이 감소하든가, 광 노화에서 elastin 이 증가한다. 그렇다면 이것은 예를 들면 나이의 증가와 함께 저하하는 collagen 을 단지 증가 시키면 그 곳이 개선될 것인가? 여기서 생각 할 필요가 있는 것은 대사 회전 속도(turendver rate)이다. 또 피부 matrix 의 주성분인 collagen 과 hyaluronic acid 등을 예로 들어 보자.

#### (1) collagen 의 대사 회전

피부에서 collagen 과 hyaluronic acid 의 합성과 분해를 억제하고 있는 것은 주로 섬유아세포이다. collagen 이 합성되면 생화학적, 물리화학적 안정성을 확보하기 위하여 생리적으로 결합하여(성숙 가교), matrix 로의 기능을 발휘한다. 그러나 안정하기 때문에 수명이 길고(대사 회전이 떨어지고), 젊은 rat 에서도 반감기가 27일로 보고되고 있다. Histino-hydroxydino-leucine(HHL)과 같은 소위 노화 가교가 형성된다. 사람 피부의 HHL 양은 노화와 함께 증가하고 collagen 의 대사 회전 속도는 노화와 함께 저하 한다고 생각된다. 이들의 노화 collagen 은 세포의 기능에서도 영향을 주어 collagen 에 대해서는 양 자체만이 아니고 질이라는 데도 착안 필요가 있다. 즉 합성과 분해를 동시에 고려하여 노화에 따른 대사 회전 속도를 방지할 수 있다고 생각할 수 있다. 그러기 위해서는 collagen 의 합성의 자체만이

아니고 collagen 을 특이적으로 분해하는 collagenase(Matrix Metalloproteinase-1; MMP-1)의 전구체인 procollagenase 의 합성과 그의 활성화, inhibitor(Tissue Inhibitors of Metalloproteinases;TIMPs)에 의한 저해 등의 억제 기구에 대해 더 이해를 찾을 필요가 있다. 정상적인 collagen 의 대사 회전에서 collagenase 가 불가피 하지만 그의 활성이 어느 정도 억제되어 있다는 것을 고려하면 collagenase 가 자외선에 의해 유도된다는 사실과 주름 개선 작용을 갖는다는 retinoic acid 가 collagenase 합성을 억제하는 사실로부터 collagenase 가 주름의 원인이라는 단순한 결론에 도달하는 것은 곤란하다. 생리적 노화나 광노화에서 논의된 elastin 의 분해에 대해서도 같은 형태다. Elastin 분해에는 collagen 분해에 비해 훨씬 protease 가 관여할 수 있어 이들 모두가 기능적 elastase 라고 부르는 경우가 있다. 결론을 내기 위해서는 이들 효소의 성질, 역할, 분포, 억제 등과 함께 각 효소의 내인성 inhibitor 도 함께 해결해야 하는 등의 많은 문제가 남아 있다.

## (2) Hyaluronic acid 의 대사 회전

Collagen 에 비해 hyaluronic acid 는 대조적으로 수명이 짧으며 피부에서의 양을 유지하기 위해서는 합성의 촉진이 가해져 분해의 억제가 문제가 된다. 따라서 합성과 분해의 억제를 알 필요가 있지만 의외와 불분명한 점이 많다. 최근 드디어 hyaluronic acid 합성 효소 유전자(Has)가 마침내 cloning 되어 현재까지 적어도 3 종류의 다른 유전자가 보고 되었다(39). 최근 우리들은 HAS1 및 Has2 유전자가 실제 피부에서 발현되고 있으며, cytokine 에 의해 다른 억제를 받는 것이 밝혀졌지만 지금부터 이들 3 유전자의 역할이 서로 다른 것에 대해 연구가 필요하다. 일방적인 분해에 있어서도 피부 섬유아세포에서 이제 까지 일반적으로 생각할 수 있었던 lisosome 형의 소위 hyalurodase 는 아니고 미 동정형의 막 결합형 분해 시스템의 존재가 나타나고 있다. 이 분해가 histamine 에 의해 촉진되는 한편 heparipine 으로 억제되는 것이 발견되어 제어 기구의 실마리를 잡아가고 있다(40). 또 섬유아세포에 의한 분해에서는 lisosome 분해와는 달리 수만의 분자량까지 밖에는 분해되지 않는다. 최근 명확하게 되고 있는 분자량이 다름에 따른 hyaluronic acid 의 기능이 다른 것에 대해 금후에도 질의 관점에서의 연구가 기대된다.

### (3) 표피 층의 대사 회전

Matrix 성분만이 아니고 세포 레벨에서도 대사 회전에 대해 생각할 수 있다. 표피 층에서는 turnover에 요하는 일수가 나이가 들어감에 따라 2-3 배 정도 증가한다. 표피 층 전체의 대사 회전 속도는 기저 세포의 증식 속도, 각화 속도, 각질의 이탈 속도에 따라 억제 된다고 생각되지만, 각 층이 증충화 하는데 역으로 건조하다는 노화 현상이 어떠한 기작에 의한 것인지는 상세히 알려져 있지 않다.

각질층 증충화의 개선으로 최근 각광을 받는 a-hydroxy acid(AHA)는 각질 세포의 세포간 결합을 약화시켜 corneocyte의 탈락을 촉진시켜줌으로써 세포 증식을 증가시킨다. 이용되고 있는 물질로는 lactic acid, citric acid, glycolic acid, malic acid 등이 있으며 최근  $\beta$ -hydroxy acid(BHA)에 대한 연구가 진행되고 있다. AHA는 피부 pH 범위인 5.3-6.1 범위를 벗어나 너무 낮으면 피부 자극성을 유발하므로 5.0 이상 정도를 추천할 수 있고(41) Cosmetic Ingredient Review panel(CIR)에서는 3.5 이상을 추천하고 있다. 따라서 자극성을 피하면서 유효한 효과를 얻기 위해서는 부분적인 AHA의 중화가 필요해 진다.

#### 3.2.3 화장품에 의한 대사 회전 속도의 억제

사람은 탄생 후 여러 가지 대사계가 작용하고 성장해 간다. 미리 유전자에 program된 정보를 바탕으로 대사 회전이 빠를 수도 늦을 수도 있다. 그리고 일정의 정상 변화 영역을 갖고 나이를 먹는다. 환경으로부터 자극에 대응하기 위해서는 때로는 대사가 생리적으로 항진하기도 하고 저하 되기도 하지만 항상성(homeostasis) 유지의 힘에 의해 정상 영역으로 돌아온다. 이 변화가 현저할 때가 병이며 정상적으로 돌아오기 하기 위해 의약품의 힘을 빌린다. 그리고 노화가 진행되어 항상성을 유지할 수 없으면 죽음에 이르게 된다.

피부에 대해서도 같은 형태로 생각할 수 있다. 예를 들면 피부가 자외선을 받으면 melanocyte에서 tyrosinase가 활성화 되어 melanin 합성이 촉진된다(42). 그 내용 자체는 tyrosinase의 효소 단백질, mRNA, tyrosine 등의 melanin 전구체나 중간 대사 물질, 또는 melanocyte의 turnover rate 등이 복잡하게 변화되는 결과가 나타난다. 그리고 필요 시간 지속 후에는 정상화 되어 간다. 화장품의 역할은 생리적 변화 영역에 있는 세포나 피부 구성 성분의 대사 회전 속도의 변화의 정도를 완

화하고 지속 시간을 정상화하여 빠르게 정상 영역으로 돌리는 것 또는 저하 항진  
의 정도를 젊은 사람의 변화 영역으로 가게 하는 것 등이라 할 수 있다. 이 결과  
노화의 진행과 함께 생기는 피부의 노화 증상의 출현을 늦추기도 하고 그 정도를  
완화할 수도 있다. 이를 위해서는 앞서 서술한 것과 같이 노화 증상을 현상으로  
써 정확하게 포착하는 것만이 아니고 그의 변화에 대해서 인과 관계나 억제 시스  
템에 대해서 금후 더욱 연구가 기대된다(42).

### 3.3 결론

이상 서술한 것은 어디까지나 현상의 화장품이 노화방지의 관점에서 수행한 기  
능을 보다 높이기 위한 전망이다. 피부의 보습이나 자외선에 대한 대책이 기본인  
것은 의심의 여지가 없다. 환경 요인으로써 risk factor 를 회피하고 life style 등도  
개선한 상태에서 이들의 연구 결과를 달성 시킨 화장품에 의한 “표피에서 진피  
에 이르는 total skin care” 의해 아름답게 나이를 먹을 수 있다.

최근의 연구는 각질층의 물리 화학적으로는 될 수 없을 정도로 생화학적 반응  
을 나타내어 여기서 일어나는 현상은 확실히 표피-진피 까지 영향을 미치는 것으  
로 판명되었다. 세포끼리는 서로 상호 정보를 교환하여 생명 현상을 영위한다.  
이러한 과학의 발전 중에서 화장품 과학에서도 이미 각질을 물리화학적으로만 고  
찰 하는데는 무리가 있다.

Skin care 는 moisture balance 이론을 1 세대 여기에 효소의 작용이 가해진 2 세대  
여기에 피부를 생명체의 일부로 보는 3 세대로 진화하고 있다. 피부에 있는 면역  
세포의 일종인 랭겔한스 세포는 신경세포와 접촉하는 것이 Shiseido 와 하바드 대  
학의 공동 연구에 의해 실증되고 있다.

이것을 한마디로 하면 마음과 신체가 피부로 연결되어 있다는 것을 의미한다.  
여기서 화장이라는 행위는 머리와 마음을 포함한 전신계에 깊이 관여되고 있음을  
알 수 있다.

## 4. 기능성 화장품의 제형

기능성 화장품의 제형을 설계할 때 우선 여러 가지 요소들이 고려 되어야 한다.

그 요소들 중에는 제형의 안정성, 안전성 및 경피 흡수 등을 들 수 있으나 여기서는 현재 연구 중인 화장품 제형들을 경피 흡수 및 안전성에 초점을 맞춰 논의 해 보기로 한다.

유효 성분의 경피 흡수는 각질층 구조의 구조적 변화에 달려 있다. 즉 각각의 분자에 영향을 받고 초기 상태의 처방에는 덜 영향을 받는다.

#### 4.1 Emulsions

당의 흡수는 cubic lamellar 또는 inverse hexagonal liquid crystal 에서는 증가 되지 않지만 물의 경우는 cubic 또는 lamellar 구조에서는 두 배 정도 더 흡수가 되며 오히려 inverse hexagonal phase 에서는 감소한다(43).

O/w miniemulsion 에서 즉 입자의 크기가 100-300 nm 정도 일 때 보통 크기의 emulsion 에 비해 유효 성분의 경피 흡수가 촉진 된다(44-46).

#### 4.2 Microemulsions

Microemulsion 은 emulsion 보다 입자 크기가 매우 작으며 경피 흡수의 관건인 지질막의 구조를 변화 시킨다. Carbamate 타입의 마취제가 일반의 수용액상 보다 w/o 타입 microemulsion 에서 한층 효과가 있고(47), pentacian 의 흡수도 일반 microemulsion 보다 liquid crystalline 구조가 포함된 microemulsion 젤이나 계면 활성제의 농도가 높을 때 향상되는 것으로 보고되고 있다(48). Propranolol hydrochloride 의 축적이 점성이 있는 w/o microemulsion 에서는 4 시간 정도의 시험에서 수용액 상보다는 9 배, 일반 petrolatum 제형 보다도 3 배 이상 흡수가 촉진 된다(49).

W/o 타입의 microemulsion 은 즉 오일을 기체로하며 전기적 전도도를 가진 제형은 수용성 유효 성분을 iontophoresis 을 이용하여 성공적으로 경피 흡수 시킴을 보고하고 있는데(1) 이는 적은 양의 전류를 피부에 흘려서 작으면서 하전된 성분을 몸속으로 전달하는 방법이다. W/o 타입의 lecithin microemulsion 은 점성을 가지며 열역적으로도 안정하기 때문에 많은 연구가 되고 있다(2,3).

친유성의 유효 성분을 함유하고 있는 고상 지질인 nonospheres(또는 lipospheres) 는 찬물에 o/w 타입의 microemulsion(온도가 높음)을 첨가하여 분산 시킴에 의해

쉽게 제조할 수 있는데 이는 systematic 한 유효성분 전달에 많이 쓰인다(4). 최근에는 친수성과 친유성인 유효 성분을 쌍으로 하여 서방성 제형의 제조에 대한 보고도 있다(5).

#### 4.3 Liposomes

Liposome 은 피부 표면에 lamellar 상을 형성하여 모낭이나 피지선에 선택적으로 유효 성분을 전달할 수 있다고 알려져 있다(55-57). FFEM(Freeze Fracture Electron Microscopy)은 각질층에 liposome 이 흡수되며 지질의 구성에 따른 상호 작용이 달라짐에 따라 더 깊은 세포간 지질 영역으로의 흡수 등도 보고 되어 있다(58). POE[3]-stearyl ether 로 구성된 gel 상의 vesicle 은 유효성분 전달을 저해하지만 POE[3]-lauryl ether 또는 POE[3]-oleyl ether 은 estradiol 의 흡수를 촉진한다. 전자 현미경에 의해 POE[3]-lauryl ether 는 각질층의 구조를 변화 시키는 것이 확인 되었지만 POE[3]-stearyl ether 은 아무 변화도 없었다.

Phosphatidylcholine 의 vesicle 은 포집 된 caffeine 의 표피 내 축적으로 보아 liposome 이 유효성분 전달에 효과적임을 보여주고 있다(59). 0.3  $\mu\text{m}$  크기의 중간 liposome 이 0.06  $\mu\text{m}$  또는 0.6  $\mu\text{m}$  정도의 크기보다 가장 높은 유효 성분 전달 양을 보였다(57).

#### 4.4 Pickering emulsions

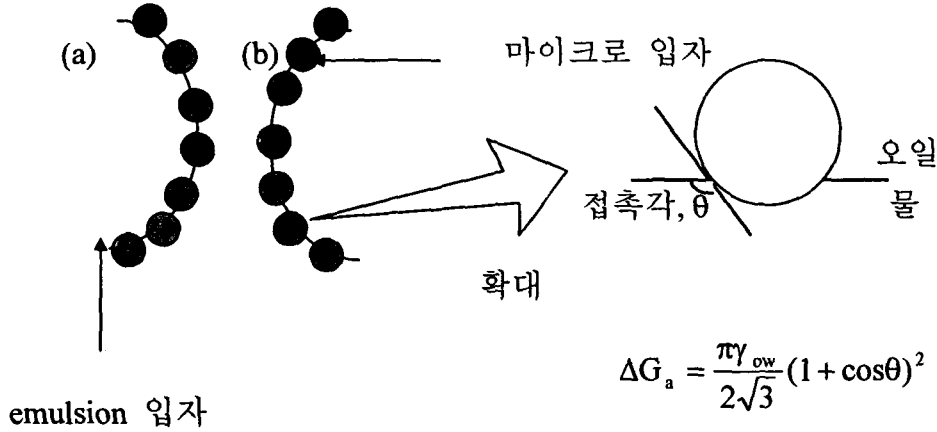
계면활성제를 사용하지 않음으로써 발생할 수 있는 피부 자극성을 원천적으로 봉쇄할 수 있는 emulsion 제조 시도는 오랜 역사를 가지고 있다(60). 예를 들면 직경 0.1  $\mu\text{m}$  크기의 고체 입자의 오일/물 계면에서의 계면 장력은  $25 \text{ mNm}^{-1}$  이고 이때의 접촉각( $\theta$ )이  $90^\circ$  라면 입자를 계면에서 제거하는데 필요한 에너지는 약  $5 \times 10^4 \text{ kT}$  정도이다. 따라서 적당히 접촉각을 조절하면 이 정도의 에너지 양은 열 에너지 정도 변화로는 입자를 계면에서 제거하기 쉽지 않음을 시사한다.

만약 emulsion 의 o/w 계면이 위와 같이 강하게 흡착되어 있는 입자로 싸여 있다면 emulsion 입자의 합일이 일어나기 위해서는 에너지 장벽이 존재하게 된다(그림 4.1). 이와 같이 고체 입자로 안정화된 emulsion 은 실 생활에 오랜 기간 존재해 왔으며 통상 Pickering emulsion 이라 한다(61,62). 실제적으로 가장 안정한



그림 4.1

고체 입자가 계면에 흡착되어 있는 모식도 (a) 입자가 분산상에 우세하게 분산된 경우; (b) 입자가 연속상에 우세하게 분산된 경우.



$$\Delta G_a = \frac{\pi\gamma_{ow}}{2\sqrt{3}}(1 + \cos\theta)^2$$

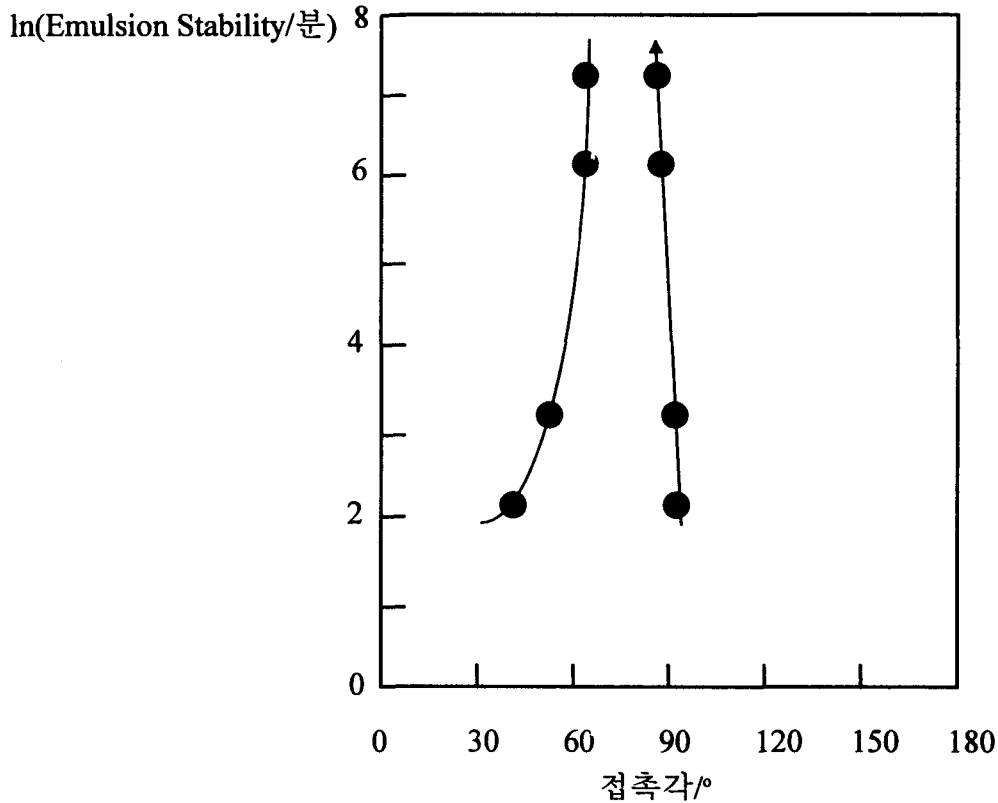
G : 고체 입자를 계면에서 제거하는데 필요한 Gibbs free energy

emulsion 은 고체 입자가 emulsion 입자보다 아주 작아야 되며 고체 입자가 촘촘히 계면에 존재해야 하며 이때의 접촉각은 90° 부근이 된다. 실제로 계면활성제를 전혀 사용하지 않은 emulsion 의 제조가 가능하며 접촉각이 < 90° (수상에서 측정하였을 때)일 때는 o/w emulsion 을 그 반대의 경우는 w/o 타입의 emulsion 이 형성됨이 발견되었다(63).

Octadecylamineborn tetrachloride-물 emulsion 의 합일 현상에 대한 안정성을 접촉각 대비 실험한 결과가 그림 4.2 에 나타나 있다. 그림에서 보듯이 최대 안정성은 60 - 85°에서 나타나고 있으며 θ가 90°일 때는 안정성이 상대적으로 떨어진다. Emulsion 타입에 대한 설명은 물-오일 계면이 고체 입자가 덜 습윤 되는 액체 방향으로 응축이 일어나는 것으로 설명된다. 그러나 여기서 간과하지 말아야 될 사항은 고체 입자의 표면의 균일성 등 다른 요인의 고려 여부이다. Emulsion 입자 사이의 얇은 액체막이 얇아져 입자가 계면으로부터 돌출되어 있는 거리보다 짧아지면 고체 입자가 다른 계면에 포획될 수도 있다. 이때 얇은 막에서 측정한 접촉각이 < 90°이면 얇은 막은 안정화된다(64). 즉 얇은 막이 더욱더 얇아지면 막의 계면의 curvature 가 증가됨으로 써 막 사이에 음의 capillary pressure 가 생성되게 된

그림 4.2

접촉각 대비 CCl<sub>4</sub>-물 emulsion 의 안정성(silica 입자에 의한 안정  
안정성은 emulsion 입자의 합일까지의 시간),(참고문헌 66)



다(65). 따라서 안정화된 막은 emulsion 의 안정화를 가져 온다. 그러나 역으로 > 90° 면 emulsion 막이 안정화되지 못함으로 합일 현상이 일어난다. 이는 다시 말하면 선호되는 emulsion 타입은 연속상으로 고체 입자가 흡윤 되기 쉬운 쪽으로 형성되게 된다.

위에서 설명 했듯이 일정한 합일 현상이 일어난 후에 계면에는 궁극적으로 고체 입자의 단층막을 형성한다. 이 경우의 자세한 안정화 기작에 대한 설명은 참고 문헌(64)을 참조할 수 있고 결국 선호되는 emulsion 타입은 상기와 같게 된다.

이와 같이 아주 작은 입자의 접촉각과 크기 및 표면 상태를 조절함에 의해 계면활성제의 사용을 배제함으로써 자극성을 원천적으로 봉쇄할 수 있는 제형의 개발이 가능하다.

#### 4.5 High Internal Phase Emulsions(HIPE)

HIPE 는 이론상으로 74.05 %의 내상을 포함하는 emulsion 이다. 내상은 얇은 막으로 둘러싸여 있고 그 구조는 기체-액체로 형성된 기포와 흡사한 구조를 가지고 있다. 따라서 이는 특이한 Rheological 특성을 가지며 이를 화장품 제형으로 이용함으로써 피부 적용시 사용감 차별화와 함께 유효 성분의 제재화에도 큰 장점이 있어 화장품에의 응용이 증가 추세에 있다. 본 고에서는 HIPE 의 여러 가지 특성 중 안정성에 대해서 논의 해보고자 한다. HIPE 의 안정성에 영향을 미치는 요소로는 유화제의 성질과 농도, 연속상의 성질, 온도 및 수상의 염도 등이 포함된다. Ford(67) 등은 water-in-xylene 의 HIPE 을 실험하면서 유화제를 변경함에 의해 안정성을 개선하기 위해 다음의 세가지 가정을 하고 실험을 하였다 : a) water-oil 의 계면 장력을 낮춘다. b) rigid 한 계면막을 형성시킨다. c) 계면에 유화제의 흡착 시간을 줄인다.

Emulsion 의 안전성을 위해 가장 중요한 요소는 rigid 한 계면 막을 형성시켜야 한다는 것이었다. 이는 이웃한 유화제 사이에 수소 결합이나 정전기적인 힘을 형성시켜야 했다. 예를 들면 oleic acid 계통과 함께 긴 chain 의 amine 계통의 유화제는 polar 한 head group 사이에 강한 정전기적인 힘을 가진 mixed 계면막을 형성하였다. Organic phase 의 극성은 친수성 용매의 경우는 친유성의 유화제를, 용매의 친유성이 증가함에 따라서는 친수성의 유화제가 더 안정한 유화물을 생성하였다.

HLB 온도가 안정한 emulsion 형성의 중요한 요소인데 w/o HIPE(68-70)은 system 의 HLB 온도보다 높을 때 형성되었고, 반면에 o/w 의 HIPE(71)는 PIT 온도보다 낮은 영역에서 형성되었다. 유상의 성질도 중요한데 aromatic 오일의 경우 HIPE 가 형성되지 않았고(69), aliphatic 오일인 경우 오일의 화학적인 성질에 의존하였다 이는 각 오일들이 서로 HLB 온도가 다른 영향으로 생각된다.

Ruckenstein(72)은 HIPE 의 안정성이 system 의 계면장력과 관련이 있다고 보고하였다. 이는 그의 실험에서 유화제의 양을 증가함에 의해 내상의 증가가 가능하였으며 Solans(68)은 hydrocarbon 을 사용한 HIPE 에서의 계면 장력은 매우 낮았으며 따라서 입자 주위에 유화제 phase 가 쉽게 퍼졌다. 온도를 상승 시키면 emulsion 의 안정성은 반감되는데 이는 Kunieda(69,71)가 확인 하였고 thermal energy 가 증가하면 분산상의 합일이 촉진 된다. Pons(73)은 온도를 상승시키면 계면 장력의 증

가에 따라 emulsion의 입경이 커진다고 보고하였다.

HIPE에서 수상에 염의 첨가는 안정성의 큰 증가를 가져오는데 일반적으로 w/o의 경우 증가됨이 보고되어 있다(70,74-79). 그러나 이때 사용하는 염의 성질이 중요하다(76). 수상에 존재하는 비이온 계면활성제의 clouding point을 낮추는 즉 salting out 효과가 큰 것이 유리하다. Oil-water 계면에서 계면활성제 간에 작용하는 힘은 염도의 증가에 의해 ethylene oxide의 dehydration에 따라 증가된다. 이는 ESR 법으로 증명되었고(80), 이는 염도의 증가에 따라 계면에 존재하는 계면활성제의 배열이 더욱더 규칙적이 됨을 말해준다. Kizling(77)는 수상의 염도를 증가시키면 두 가지 요인에 의해 안정성이 증가한다고 보았는데 첫째는 Ostwald ripening의 과정이 염의 첨가에 의해 유상의 용해도가 떨어짐이고, 두 번째는 emulsion 입자간의 인력이 낮아지는데 이는 유상의 refractive index가 수상 쪽으로 근접하는 결과이다. 두 상의 refractive index가 일치하면 인력은 최소가 되고 안정하며 투명한 emulsion이 형성된다. 여기서 emulsion 입자 간에 작용하는 힘은

$$A = a(\epsilon_1 - \epsilon_2)^2 / (\epsilon_1 + \epsilon_2)^2 + b(n_1^2 - n_2^2)^2 / (n_1^2 + n_2^2)^{3/2}$$

여기서  $n_i$ 와  $\epsilon_i$ 는 각각 refractive index와 dielectric constant이며 a와 b는 상수이다.

이외도 다양한 제형을 고려할 수 있으나 본 고에서는 특징적인 제형을 중심으로 간략하게 논의 했으며 불소계 유화제를 사용한 유화물도 고려할 수 있는 제형이 되겠다. 그러나 이러한 제형을 고려할 때 가장 중요한 것은 서두에서도 언급 했듯이 경피 흡수 측정과 자극성을 고려하여 개발해야 함이 가장 중요한 점이라 할 수 있겠다.

## 5. 결론

21C의 화장품은 이상에서 논의 되었던 미백과 노화방지를 실현하기 위해 원료, 피부 및 제형을 중심으로 더욱더 연구가 심화될 것이며 이것에 더해 화장 요법 및 화장 심리학인 측면 또한 그 발전의 축을 같이 할 것이다. 따라서 21C 화장품은 “일반적인 화장품을 초월하는 화장품” 이라고 할 수 있다. 화장의 어원은 피부 청결 및 미화이지만 21세기 화장품은 이제까지의 발상과는 아주 달리 종합

적인 것이 될 것이다. 금후 연구가 진행되면 점점 피부의 생명체의 시스템과 어떠한 깊은 연관 관계가 있는가가 해명되어 갈 것이다. 이것만으로 화장품은 금후 점점 통합화 되어 인간 전체에 관계 있는 것으로 갈 것이다.

본고를 작성하는데 활발한 토의와 자료 제공 등을 해주신 당 연구소의 많은 연구원들께 깊은 감사를 드립니다.

## 참고문헌

1. M. Pittelle, E. Fattorusso, S. Magno and R.A. Nicolaus, *Tetrahedron*, 18, 941 (1962).
2. F.H. Figge, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 41 127 (1939).
3. P.Mason, *J. Biol. Chem.*, 172, 83 (1948).
4. H.S. Raper, *Physiol. Rev.*, 8, 245 (1928).
5. J.S. Conrad, S.R. Dawso, E.R. Hubbard, T.E. Mayers and K.G. Strothkamp, *Biochemistry*, 33, 5739 (1994).
6. H. Ando, A Ito and M. Ichihashi, *J. Cell. Physiol.*, 163(3), 608 (1995).
7. N.I. Krinsky, *Trends in Biochem. Sci.*, 2, 35 (1977).
8. I. Kubo, I. Hori and Y. Yokokawa, *J. Nat. Products*, 57, 545 (1994).
9. K. Tomita, N. Oda, M.Obayashi, H. Kamei, M. Konishi and T. Oki, *J. Antibiot.*, 43, 1601 (1990).
10. D.I. Dong, B.G. Lee, C.O. Jeon, N.S. Jo, J.H. Park, S.Y. Cho, H. Lee, J.S. Koh, *Proceedings, 2nd Scientific Conference of the Asian Soc. Of Cosmetic Scientists*, P 296 (1995).
11. I. Takeo and T. Tatsuhico, *Fragrance J.*, 6, 59 (1990).
12. Y. Ishihara, M. Oka, M. Tsunakawa, K. Tomita, M. Hatori, H. Yamamoto, H. Kamei, M. . Konishi, T. Oki, *J. Antibiot*, 44, 25 (1991).
13. C.H. Lee, *phD Theses, Seoul National University* (1996).
14. I. Kubo, I. Hori and Y. Yokokawa, *J. Nat. Products*, 57, 545 (1994).
15. S. Shirota, K. Miyazaki, R. Aiyama, M. Ichioka and T. Yokokura, *Biol. Pharm. Bull.*, 17(2) 266 (1994).

16. D.I. Jang, B.G. Lee, C.O. Jeon, N.S. Jo, J.H. Park, S.Y. Cho, H. Lee and J.S. Koh, *Cosmetics & Toiletries*, 112(3), 59 (1997).
17. I. Kubo, *Phytochemicals for Pest Control*, ACS Symposium Series 658, Washington DC, (1997).
18. H. Ando, A. Ryu, S. Kikuchi, S.Kishida, *Fragrance J.* 14, 145 (1995).
19. K.T. Lee and H. Kim, *Proceedings, 3rd Science Conference of the Asian Soc. Of Cosmetic Scientists*, 33 (1997).
20. J.H. Cho, K.M. Lee, N.S. Kim, W.H. Kang, *Proceedings, 3rd Scientific Conference of the Asian Soc. Of Cosmetic Scientists*, 162 (1997).
21. R.M. Dawley and W.H. Flurkey, *J. Food Science*, 58, 609 (1993).
22. V. Khan, F. Schved and P. Linder, *J. Food Biochem.*, 17, 217 (1993).
23. J.S. Conrad, S. R. Dawso, E.R. Hubbard, T.E. Meyers and K.G. Strothkamp, *Biochemistry*, 33, 5739 (1994).
24. S.W. Jung, B.G. Lee, S.H. Lee and J.I. Kim, *Proceedings 2nd Scientific Conference of the Asian Soc. Of Cosmetic Scientistists*, 27 (1995).
25. C.H. Lee, Private Discussion.
26. K. Obayashi, A. Iwamoto, Y. Okano, H. Masaki and M. Ito, *Proceedings 19th IFSCC international Conference*, vol. 1, 17 (1996).
27. T. Sakamoto, M. Egawa, I. Iwai, M. Tanaka, M. Akiba and I. Yamamoto, *Proceedings 19th IFSCC International Conference*, vol. 2, 5 (1996).
28. H.H. Lee, unpublished result.
29. A. Golan-Goldhirsh and J.R. Whitaker, *J. Agric.Food Chem.*, 32, 1003 (1984).
30. C.H. Jeon, J.Y. Oh, J.S. Koh, S.W. Jung and J.Y. Kim, *Proceedings 19th IFSCC International Congress*, poster, R047 (1997).
31. M. Kuro-o et al., *Nature*, 390, 45 (1997).
32. T.H. Norwood et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 71, 2231 (1974).
33. A.L. Muggleton-Harris et al., *Exp. Cell Res.*, 103, 321 (1976).
34. R.C. Allsopp et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 89, 10114 (1992).
35. J.M. Tolmasoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*, 77, 2777 (1980).
36. M. Yamauchi et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 152, 898 (1988).
37. R. Holliday et al., *Nature*, 26, 248, 762 (1974).

38. L. Lavie et al., *Science*, 272, 258 (1996).
39. P.H. Weigel et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 13997 (1997).
40. 酒井進吾 et al., *생화학(일)*, 69, 830 (1997).
41. W. Cheng, *DCI*, June, 46 (1998).
42. S. Inoue, *Fragrance J.*, 1, 45 (1998).
43. D.I. Friedman, J.S. Schwarz and M. Weisspapir, *J. Pharm. Sci.*, 84, 324 (1995).
44. B. Forslind, *Acta Derm. Venereol.(Stockh)*, 74, 1 (1994).
45. D.A. Van Hal, E. Jeremiasse, H.E. Junginger, F. Spies and J.A. Bouwstra, *J. Invest. Dermatol.*, 106, 89 (1996).
46. J.S. Schwarz, M.R. Weisspair and D.I. Friedman, *Pharm. Res.*, 12, 687 (1995).
47. M. Zabka, M. Benkova and E. Racanska, in *Proceedings of the first world Meeting on Pharm. Biopharm. Technol:1995 May 9-11;Budapest. Budapest:APGI APV;681 (1995)*.
48. M. Zabka, F. Skoviera and V. Bohacik, in *Proceedings of the first world Meeting on Pharm. Biopharm. Technol:1995 May 9-11;Budapest. Budapest:APGI APV;727 (1995)*.
49. S. Bhatnagar and S.P. Vyas, *J. Microcapsulation*, 11, 431 (1994).
50. S. Kantaria and M.J. Lawrence, *J. Pharm Pharmacol.*, 47, 1127 (1995).
51. F. Dreher, P. Walde, P.L. Luisi and P. Elsner, *Skin Pharmacol.*, 9, 124 (1996).
52. M. Fujii, K. Shiozawa, T. Henmi, S. Yamanouchi, H. Suzuki, N. Yamashita and M. Matsumoto, *Int. J. Pharm.*, 137, 117 (1996).
53. R. Cavalli, D. Aquilano, M.E. Carlotti and M.R. Gasco, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41, 329 (1995).
54. R. Cavalli, S. Morel, M.R. Gasco, P. Chetoni and M.F. Saettone, *Int. J. Pharm.*, 117, 243 (1995).
55. A.C. Lauer, C. Ramachandran, L.M. Lieb, S. Niemiec and N. Weiner, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 18, 311 (1996).
56. E. Bernard, J.L. DuPois and J. Wepierre, *Int. J. Pharm.*, 126, 235 (1995).
57. J. DuPlessis, C. Ramachandran, N. Weiner and D.G. Muller, *Int. J. Pharm.*, 103, 277 (1994).
58. H.E. Hofland, J.A. Boustra, H.E. Bodde, F. Spies and H.E. J. Junginger, *Br. J. Dermatol.*, 132, 853 (1995).
59. E. Toutiou, F. Levi-Schaffer, N. Dayan, F. Alhaique and F. Ricciari, *Int. J. Pharm.*, 103,

- 131 (1994).
60. P.C. Hiemenz, Principles of Colloid and Surface Chemistry, Marcel Dekker, New York, 1977.
  61. S.U. Pickering, J. Chem. Soc., 91, 2010 (1907).
  62. S.U. Pickering, Kolloid-Z., 7, 14 (1912).
  63. P. Finkle, H.D. Draper and J.H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc., 45, 2780 (1923).
  64. R. Aveyard and J. Clint, J. Chem. Soc., Faraday Trans., 91(17), 2681 (1995).
  65. N.D. Danov, I.B. Ivanov, P.A. Kralchevsky and D.T. Wasan, J. Colloid Interface Sci., 150 589 (1992).
  66. P.M. Kruglyakov, G.M. Glagoleva, A.F. Koretskii and I.P. Sokolovskaya, Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk, 4, 23 (1972).
  67. R.E. Ford and C.G.L. Furmidge, J. Coll. Int. Sci., 22, 231 (1966).
  68. C. Solans, J.G. Dominguez, J.L. Parra, J. Heuser and S.E. Friberg, Progr. Coll. Polym. Sci., 82, 218 (1990).
  69. H. Kunieda, C. Solans, N. Shida and J.L. Parra, Coll. Surf., 24, 225 (1987).
  70. C. Solans, N. Azemar and J.L. Parra, Progr. Coll. Polym. Sci., 76, 224 (1988)
  71. H. Kunieda, D.F. Evans, C. Solans and M. Yoshida, Coll. Surf., 47, 35 (1990).
  72. E. Ruckenstein, G. Ebert and G. Platz, J. Coll. Int. Sci., 133, 432 (1989).
  73. R. Pons, J-C. Ravey, S. Sauvage, M.J. Stebe, P. Erra and C. Solans, Coll. Surf., 76, 171 (1993).
  74. R. Pons, C. Solans, M.J. Stebe, P. Erra and J-C. Ravey, Progr. Coll. Polym. Sci., 89, 110 (1992).
  75. C. Solans, R. Pons, S. Zhu, H.T. Davis, D.F. Evans, K. Nakamura and H. Kunieda, Langmuir, 9, 1479 (1993).
  76. H. Kunieda, N. Yano and C. Solans, Coll. Surf., 36, 313 (1989).
  77. J. Kizling and B. Kronberg, Coll. Surf., 50, 131 (1990).
  78. M.P. Aronson and M.F. Petko, J. Coll. Int. Sci., 159, 134 (1993).
  79. S. Ganguly, V. Krishna Mohan, V.C. Jyothi Bhasu, E. Mathews, K.S. Adisheshaiah and A.S. Kumar, Coll. Surf., 65, 243 (1992).
  80. V. Rajagopalan, C, Solans and H. Kunieda, Coll. Polym. Sci., 272, 1166 (1994).