

레티노이드 안정화를 위한 다중층 액정제제

윤명석 · 정연복* · 한 건*†

LG 화장품연구소, *충북대학교 약학대학

(1999년 4월 20일 접수)

Multilamellar Liquid Crystals for the Stabilization of Retinoids

Moung Seok Yoon, Youn Bok Chung* and Kun Han*†

Cosmetics R & D Center, LG Chemical, Ltd./Research Park #84, Jang-dong, Yusong-gu, Taejon 305-343, Korea

*College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, 360-763, Korea

(Received April 20, 1999)

ABSTRACT—Retinoids in anti-wrinkle cosmetics are widely used for the treatment of the photoaging skin these days, but very unstable in the presence of water. Multilamellar liquid crystal vesicles consisted of poly(oxyethylene)₁₅oleyl ether (POE₁₅OE) or poly(oxyethylene)₁₅ stearyl ether(POE₁₅SE), cetostearyl alcohol (CSA) and cholesterol or oils were prepared to increase the stability of retinyl acetate or retinyl palmitate. POE₁₅OE-CSA-Water systems were more unstable than POE₁₅SE-CSA-Water systems due to the bended structure of oleyl groups. For the modification of vesicles, cholesterol was added. The enthalpy values were decreased reaching to zero and the water permeability of systems was decreased, but the stabilizatoin of retinyl acetate was not greatly improved. The stability of retinyl acetate may depend on its location in the structure. Various oils were added for further stabilization and isopropyl myristate was most effective. In practice, retinyl palmitate showed better stability in the same vesicle than retinyl acetate, and the improved vesicles could be used for the anti-wrinkle cosmetics

Keywords—Retinoids, Enthalpy, Liquid crystal, DSC

Retinoids는 잔주름 제거 및 완화, 광노화(photoaging) 피 부치료에 탁월한 효과가 있어 화장품 제제에 많이 쓰이고 있으나 물과 접촉 시 매우 불안정하여 사용 시 제한을 받고 있다. 현재 캡슐화 및 vesicle 사용 등으로 안정화를 위한 발전은 많은 진전을 하였으나 경시변화에 따른 문제점을 극복하지 못하고 있다.

Hydrophilic 크림과 liposome과 같은 vesicular system의 구조는 연구결과에 따르면 lamellar surfactant arrangement를 나타낸다고 한다.¹⁻³⁾ Barry⁴⁻⁵⁾는 o/w cream이 lamellar liquid crystal을 형성하는 혼합 계면활성제의 망상구조를 함유하고 있다고 주장하였다. 일반적으로 고온에서 계면활성제 혼합계에 물을 첨가하면 팽윤된 liquid crystalline lamellar mesophase가 형성되며⁶⁾ 냉각하면 alkyl chain은 극성그룹 사이에 물층을 갖는 결정구조를 이루며 lamellar gel phase를 형성한다.

이와 같이 유화입자 주위에 액정이 형성되면 유상에 용해 되어있는 약물의 방출속도를 늦출 수 있고 그렇지 않

은 계보다 더욱 향상된 안정성을 갖기 때문에 서방형 제제로 응용될 수 있다고 Bodde 등⁷⁾은 주장하였다. 이를 niosome이라고 부르고 있으며 nonionic amphiphiles 단독, 혹은 cholesterol과 함께 만들어진다. 이 분야가 각광 받기 시작한 이유는 인지질과 콜레스테롤의 혼합으로 만들고 있는 liposome에 비해 안정성이 매우 우수하며 포접된 약물의 산화를 잘 막아주는 등 많은 장점을 갖고 있기 때문이다.

Niosome과 multilamellar liquid crystal vesicle은 대개 같은 의미로 사용되나 o/w emulsion 제법으로 만들고 있는 niosome과는 달리 multilamellar liquid crystal vesicle은 liquid crystal emulsification 방법, 즉 액정상을 먼저 만들고 여기에 물을 첨가하면서 희석된 o/w 액정 emulsion이 되게 하는 제법으로 만들어진다는 점이 다르다.

본 연구에서는 알킬체인의 구조가 다른 계면활성제와 cetostearyl alcohol, water로 이루어진 삼성분계에서 retinoids의 안정성을 살펴보고 또한 이들 계에 cholesterol의 첨가가 안정성에 미치는 영향을 고찰함으로써 retinoids를 안정화 시킬 수 있는 multilamellar liquid crystal vesicle를 만들고자 하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 0431)261-2800 E-mail : Khan@cbucc.chungbuk.ac.kr

실험방법

시약

Cetostearyl alcohol(이하 CSA)은 cetyl alcohol:stearyl alcohol=6:4 비율의 혼합물로서 일본 Yakuri Pure Chemical 사의 시약급이 사용되었고 비이온 계면활성제로 poly(oxyethylene)₁₅ oleyl ether(이하 POE₁₅OE)와 poly(oxyethylene)₁₅ stearyl ether(이하 POE₁₅SE)는 화장품용 원료로 일본 Nihon Emulsion사로부터 구입하였다. Retinyl acetate(2,800,000 I.U./g) 와 retinyl palmitate(1,800,000 I.U./g)는 Sigma사로부터 구입되었다. Cholesterol(Brook사), octyl dodecanol(Henkel사), isopropyl myristate (Unichema사), liquid paraffin(Penreco 사)은 화장품용 원료로 각각 구입하였다.

시료제조

Multilamellar liquid crystal vesicles 처방 조성을 Table I에 나타내었다. 즉, E₁에서 E₉의 조성 중 물을 제외한 성분들을 200 ml 비이커에 칭량하여 넣고 75°C로 가열하여 완전히 용해된 상태로 만들었다. 여기에 75°C로 가열된 물을 서서히 혼입하면서 교반믹서로 3분 동안 1800 rpm에서 교반하여 vesicles을 만든 다음 수욕에서 공기가 혼입되지 않도록 서서히 저으면서 25°C로 냉각하였다. 각각의 시료들은 25°C 및 40°C 항온조에 밀봉 및 광차단 용기에 넣어져 보관된 후 경시에 따라 측정되었다.

HPLC측정

20 ml 용량 플라스크에 E₁에서 E₉의 시료들을 0.2 g을 칭량하여 넣고 isopropyl alcohol을 주입, 흔들어 녹인 후 표정하고 불용분을 제거하기 위해 Teflon syringe filter (0.45 μm)를 사용하여 여과 후 HPLC로 정량분석 하였다. HPLC기기(Hewlett-Packard사, model 1050 series quaternary

pump)는 UV/VIS 검출기(Hewlett-Packard사, model 1050 series variable wavelength detector)가 부착되어 있다. 컬럼은 YMC-pack ODS-A(5 μm, 250×4.6 mm)를 사용하였다. 이동상은 methanol 100%을 사용하였고 검출기의 파장은 330 nm였다. 이때 유속은 retinyl acetate의 경우 1 ml/min로 하였고 retinyl palmitate는 2 ml/min로 하였다.

열시차 분석

시료는 POE₁₅SE 5%에 물 83.5%을 함유하고 있으며 여기에 CSA와 cholesterol의 함량은 11.5%로 고정시키고 CSA와 cholesterol의 비율만을 달리하였다. 이들 시료에 대한 열시차 분석은 Hart(model 4207)사의 기기를 사용하여 10°C와 80°C 온도 사이에서 heating rate는 1°C/min로 측정하였다. 이 기기의 측정오차는 ±5 μcal/°C 이다. 흡열 peak와 baseline사이의 면적은 적분치로써 엔탈피 값(cal/g)으로 계산되었다.

SEM 및 광학현미경

Cryogenic scanning electron microscopy(SEM)는 JEOL JSM-840A을 사용하였다. 시료는 액체질소로 동결시킨 후 낮은 온도로 유지되는 준비실로 옮겨져 -80°C에서 분쇄(fracturing) 및 음각(etching)시킨 후 금으로 도금되었다. 도금된 시료는 -160°C로 유지되는 측정대로 옮겨져 관찰되었다. 또한 시료의 액정형성을 보기위해 편광을 볼 수 있는 장치가 부착된 Leica 현미경(Model No. wild M10)이 사용되었다.

점도측정

Brookfield viscometer(model:LVT)를 사용하여 spindle No. 4, 30 rpm, 25°C, 1분 후 측정조건에서 점도를 측정하였다.

Table I—Test formulations of E₁ to E₉ samples (wt%)

Ingredients	Test Formulations								
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
POE ₁₅ SE	5.0	-	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
POE ₁₅ OE	-	5.0	-	5.0	-	-	-	-	-
CSA	11.5	11.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	11.5
Cholesterol	-	-	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	-
Retinyl acetate	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-
Retinyl palmitate	-	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0
Isopropyl myristate	-	-	-	-	3.0	-	-	3.0	3.0
Octyl dodecanol	-	-	-	-	-	3.0	-	-	-
Liquid paraffin	-	-	-	-	-	-	3.0	-	-
D.I. Water	82.5	82.5	82.5	82.5	79.5	79.5	79.5	79.5	79.5

결과 및 고찰

물 및 오일계에서 retinyl acetate 안정성

물과의 접촉이 가장 큰 가용화계와 오일상계에서 retinyl acetate의 안정성을 비교하였다. POE₁₅SE(5%)와 retinyl acetate(1%)를 에탄올(5%)에 용해 시킨 후 교반하면서 물(89%)에 주입하여 가용화계를 만들었고 오일상계는 octyl dodecanol(99%)에 retinyl acetate(1%)을 용해 시켜 만들었다.

가용화 및 오일상계의 25°C, 40°C에서의 경시변화에 대한 안정성을 Figure 1에 보였다. 오일상계에서는 매우 안정함을 보였으나 보관 온도차에 따라 분해속도가 약간 달라짐을 알 수 있었다. 가용화계에서 안정성은 매우 저조하였으며 특히 40°C에서 2달 후 잔존량은 거의 없었다. 즉 retinyl acetate의 안정성은 물과의 접촉이 크면 클수록 급격히 저하되며 온

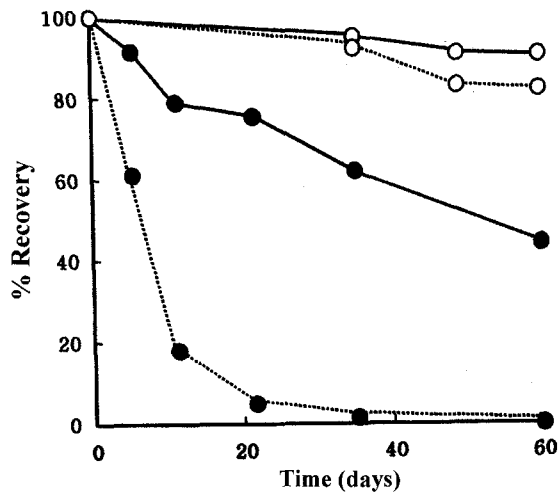


Figure 1—Chemical stability of retinyl acetate in oil phase(○) and solubilization phase(●) during storage at 25°C(—) and 40°C(---).

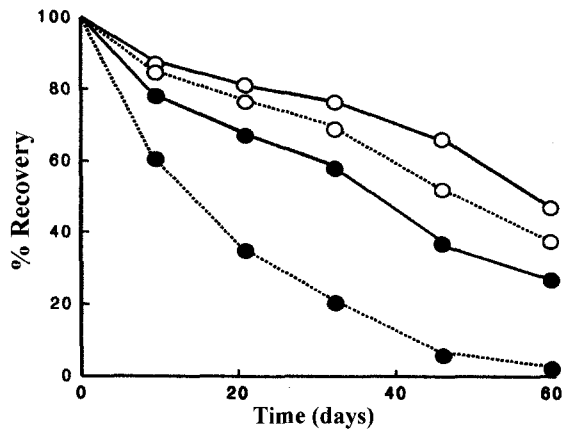


Figure 2—Chemical stability of retinyl acetate in E₁(○) and E₂(●) during storage at 25°C(—) and 40°C(---).

도에 따라 영향이 있음을 알 수 있었다.

E₁ 및 E₂계에서 retinyl acetate 안정성

처방 E₁ 및 E₂ 에서 retinyl acetate의 안정성을 25°C, 40°C에서 경시변화에 따른 결과를 Figure 2에 나타내었다. POE₁₅OE는 POE₁₅SE 보다 liquid crystal(이하 LC) 형성능력이 떨어지며 retinyl acetate와 같은 유용성 물질은 LC구조 안에 존재한다고 알려졌다.⁸⁾ E₁에 비해 E₂에서 retinyl acetate의 안정성이 떨어짐을 알 수 있었고 이와 같은 결과는 계면활성제 종류에 따른 LC형성능력과 retinyl acetate의 안정성이 매우 밀접한 관계를 갖고 있음을 입증하고 있다.

한편 25°C에서 5개월 동안 보존한 E₁ 및 E₂ 의 유화안정성을 Figure 3은 나타내고 있다. Friberg⁹⁾가 언급한대로 계내에 LC형성은 유화계의 안정성에 지대한 영향을 준다는 사실을 알 수 있었다. E₁ 은 어떠한 분리현상을 보이지 않은 반면 E₂ 는 경계선이 뚜렷하게 두 층으로 분리되었다. 즉 잘 형성된 LC는 유화계의 안정성과 유화입자 내에 존재하는 retinyl acetate의 안정성을 향상시키는데 중요한 역할을 하고 있음이 분명하다.

엔탈피 변화

Liposome 형성 시 phospholipids와 cholesterol사이의 상호작용에 대해 많은 연구가 되어왔다.⁹⁻¹²⁾ Phospholipids, nonionic surfactant, CSA와 같은 lipid에 cholesterol이 첨가 되면 그들 사이의 hydrophobic interaction에 의해 용점에서 ΔH를 감소시키고 water permeability를 감소시킨다는 사실이 알려져 왔다. 이와 같은 사실을 근거로 POE₁₅SE-CSA-Water계에서 cholesterol의 첨가에 의해 ΔH값의 변화와 water permeability에 어떠한 영향을 주는지 살펴보았다. POE₁₅SE를 5%로 고정시키고 CSA와 cholesterol의 전체함

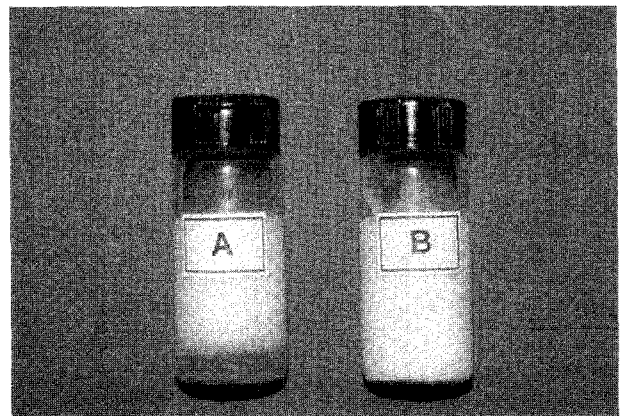


Figure 3—Photographs showing stability of E₂(A) and E₁(B) after 5 months storage at 25°C.

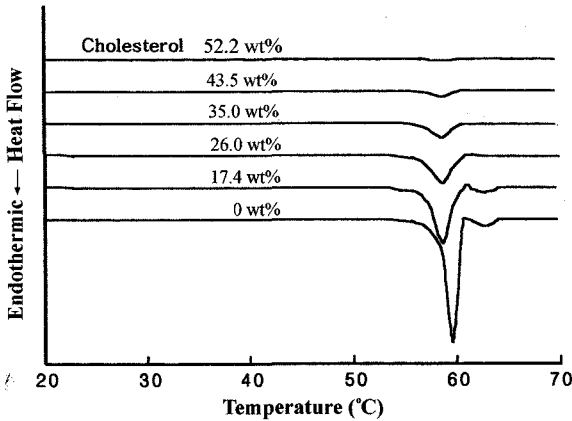


Figure 4—Effect of cholesterol contents (wt%) on the POE₁₅SE/CSA/Cholesterol/Water system (16.5% total lipid) by DSC. Heating rate was 1°C/min.

량은 11.5%로 유지 시키면서 단지 CSA와 cholesterol의 wt% 비율을 달리하여 POE₁₅SE-CSA-cholesterol-water계의 DSC에 의한 cholesterol 함량의 영향을 Figure 4에 나타내었다. 60°C 부근에서 하나의 강한 흡열 peak가 형성되었고 이 시료는 편광현미경 상에서 multilamellar liquid crystal구조 특징을 잘 나타내는 Maltese-cross(4개의 꽃잎모양)를 보여주었다. Cholesterol의 wt% 비율이 증가함에 따라 peak크기가 점점 감소되다가 52.2 wt% 이상부터 peak가 사라졌다.

Figure 5는 cholesterol의 wt% 비율에 대해 ΔH를 나타낸 것이다. χ축에 대해 외삽 시 44wt% cholesterol 농도와 만난다. 즉 CSA : cholesterol = 1 : 0.79 비율일 때 ΔH값이 0이 되는 점과 만난다. 따라서 POE₁₅SE-CSA-water계에 cholesterol을 첨가하였을 때 이 계의 ΔH=0가 되는 각 성분의 wt%는 POE₁₅SE : CSA : cholesterol = 5 : 6.4 : 5.1이 될 것

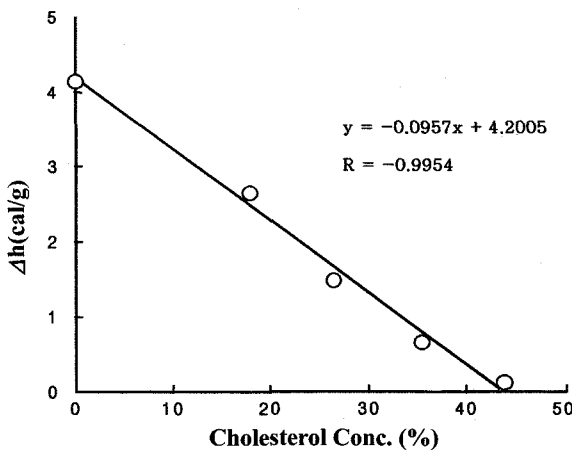


Figure 5—Enthalpy changes of the POE₁₅SE/CSA/Cholesterol/Water system (16.5% total lipid) as a function of cholesterol concentration. Heating rate was 1°C/min.

이며 이론상 이와 같은 비율이 되었을 때 가장 안정한 유화계를 만들고 물의 permeability가 극소화 되기 때문에 유화입자 안에 존재하는 retinyl acetate의 안정성이 높아질 것으로 사료되었다.

Cholesterol 첨가 영향

상기와 같은 결과를 토대로 E₃, E₄ 처방 중 25°C 및 40°C에서 retinyl acetate의 안정성을 Figure 6에 보였다. POE₁₅SE-CSA-Water계에 cholesterol을 첨가한 E₃는 E₁에 비해 25°C에서의 안정성은 향상되었으나 40°C에서는 거의 차이가 없었고 E₂와 cholesterol를 첨가한 E₄는 25°C 및 40°C 모두에서 안정성의 차이를 보여주지 않았다. 즉 E₃는 25°C에서 안정성이 향상 되었다고는 하나 retinyl acetate의 안정성 향상에 cholesterol 첨가가 크게 기여하지 못함을 알 수 있었다. 따라서 cholesterol 첨가에 의한 water permeability변화를 확인해볼 필요가 있다.

CSA를 함유한 유화계는 유화 후 냉각과정 중 유화입자 내부로부터 LC가 외상으로 이동하면서 수화(swelling)과정을 통해 외상에 gel network를 형성한다.¹³⁾ 이로 인해 계의 점도가 형성되며 이 수화 정도는 계면활성제의 oxyethylene unit 길이와 lipophilic sheets의 water permeability와 관련이 있다.¹⁾ 한편, liposome연구 결과에서 cholesterol 첨가로 water permeability가 감소된다고 하였고 Friberg¹⁴⁾는 LC구조에 cholesterol 함유시 hydrocarbon층에 cholesterol이 위치하여 water permeability가 감소하여 물 층이 줄어들기 때문에 결국 interlayer spacing(Å)이 감소한다고 설명하고 있다. 즉, interlayer spacing(Å)이 감소하기 위해 물 층에서의 수화 정도가 감소해야 하고 수화 정도의 감소는 결국 계의 점도가 떨어지는 것과 상관성이 있다.

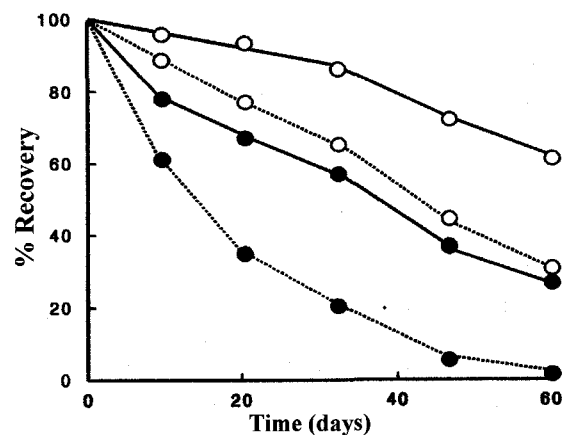


Figure 6—Chemical stability of retinyl acetate in E₃(○) and E₄(●) during storage at 25°C(—) and 40°C(···).

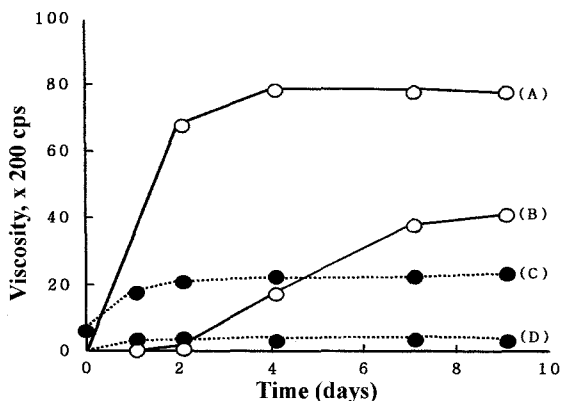


Figure 7—Viscosity changes of the emulsions containing POE₁₅SE, CSA and octyl dodecanol with (●) and without cholesterol at 25°C. (A)=POE₁₅SE : CSA : Octyl dodecanol=5% : 8.5% : 3% (B)=POE₁₅SE : CSA : Octyl dodecanol=5% : 5.5% : 3% (C)=(A)+3% Cholesterol (D)=(B)+6% Cholesterol

Figure 7은 POE₁₅SE-CSA-octyl dodecanol 계에서 cholesterol의 존재에 따른 유화제의 점도 변화를 나타낸 것이다. (A)는 (B)보다 CSA 함량이 3% 더 많기 때문에 더 많은 LC를 생성함으로써 큰 점도 상승을 보여주고 시간이 지남에 따라 수화 과정이 극대화 된 후 점도 변화는 일정하게 되었다. (C), (D)는 (A)와 (B)에 cholesterol을 3%, 6% 첨가한 것으로 cholesterol의 첨가로 water permeability가 저하되어 수화 정도가 낮아짐으로써 점도가 저하됨을 알 수 있었다. 특히 (D)의 경우 cholesterol 6% 함유 시 수화 과정이 거의 일어나지 않아 water permeability가 크게 감소되었고 따라서 점도 변화는 거의 없었다. 이와 같은 실험결과를 미루어 볼 때 POE₁₅SE-CSA-Water계에서 cholesterol 함량이 증가하면 ΔH값의 감소가 일어나고 water permeability가 감소되기 때문에 retinyl acetate의 안정성이 향상 되었어야 하나 안정성 향상에 대한 영향이 기대보다 크지 않음을 알 수 있었다.

Persson 등¹⁵⁾은 oleic acid/palmitic acid의 LC에 retinoic acid가 첨가되었을 때 retinoic acid의 cyclohexene 때문에 retinoic acid의 polar group은 multilamellar LC 구조에서 물 층과 hydrocarbon 층 사이의 계면에 위치하고 있음을 알아냈다. 이와 마찬가지로 같은 극성 그룹을 갖고 있는 retinyl acetate도 retinoic acid와 유사하게 위치하고 있을 것이다. 따라서 LC구조 형성 시 물이 함유되면 구조 내에 완벽하게 물 층 형성을 제거할 수 없기 때문에 retinyl acetate의 극성그룹들은 물층과 접촉상태로 존재할 수 밖에 없어서 cholesterol 첨가에 의해 retinyl acetate의 안정성이 크게 향상되지 않은 것으로 사료된다. 이와 같은 가정이 사실이라면

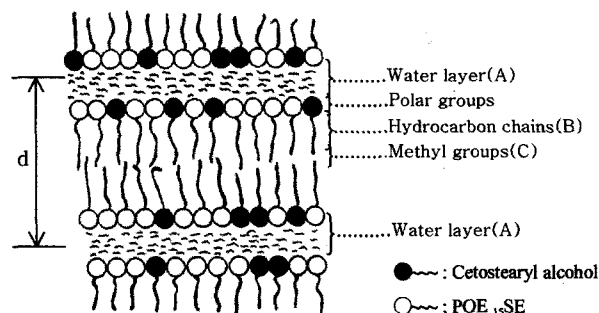


Figure 8—Illustration of the lamellar liquid crystal structure of E₁ sample. d represents interlayer spacing(Å).

LC내에서의 retinyl acetate의 위치에 따라 안정성이 달라질 것이며, 만약 retinyl acetate가 LC구조의 hydrocarbon층 깊숙이 위치한다면 물 층과의 접촉이 떨어져 안정성이 향상될 수 있을 것이다.

Figure 8은 처방 E₁에 대한 다층 액정 구조의 모식도를 나타낸다. LC구조는 크게 물 층(지역A), hydrocarbon층(지역B), methyl group층(지역C)로 대별할 수 있다. 만약 어떤 오일이 LC구조에 첨가 되었을 때 retinyl acetate를 지역 B 깊숙이, 혹은 지역 C로 이동하게 만들어 준다면 retinyl acetate의 극성 그룹들은 물 층과의 접촉을 피할 수 있을지도 모른다.

오일류 첨가영향

Figure 9와 Figure 10은 E₃에 오일류인 isopropyl myristate, octyl dodecanol, liquid paraffin을 각각 3% 사용한 E₅, E₆, E₇ 처방에서 retinyl acetate의 안정성을 25°C, 40°C에서 경시변화에 따라 고찰한 것이다. Liquid paraffin이 첨가된 E₇은 E₃보다 안정성이 더 나빠졌으나 isopropyl myristate와 octyl dodecanol이 첨가된 E₅와 E₆는 안정성이

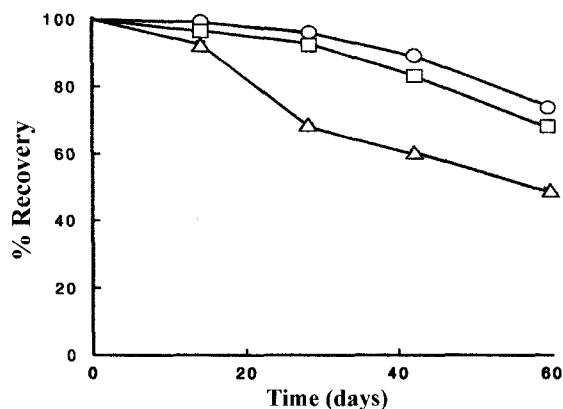


Figure 9—Effect of oils on the chemical stability of retinyl acetate in E₅(○), E₆(□) and E₇(△) during storage at 25°C.

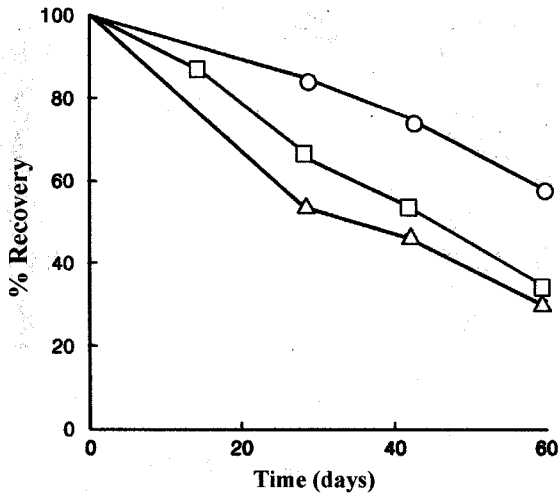


Figure 10—Effect of oils on the chemical stability of retinyl acetate in E₅(○), E₆(□) and E₇(△) during storage at 40°C.

향상되었다. 계에 오일류의 첨가로 LC구조의 alkyl chain layer에 변화가 일어남을 알 수 있다. DSC 측정결과 E₃에 비해 E₅, E₆, E₇의 ΔH값과 peak 위치에 변화가 있음은 이를 뒷받침 하고 있다.

Friberg¹⁶⁾의 실험결과에 따르면 liquid paraffin은 methyl group층(지역C)에 위치해야 하고 지역 C층이 커지므로 retinyl acetate의 안정성이 더욱 향상 되리라 생각되지만 상기 결과에서 지역 C층의 두께나 water permeability보다는 retinyl acetate의 위치가 이의 안정성에 크게 영향을 준다고 생각된다. 한편 isopropyl myristate나 octyl dodecanol이 지역 B 혹은 지역 C 중 어느 곳에 위치하고 있는지는 DSC 측정으로 알 수 없으나 이들 첨가로 ΔH값과 peak 위치가 변하고 있음은 LC구조의 alkyl chain layer에 존재하고 있다는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과로 미루어 볼 때 retinyl acetate와 이들 오일들 간의 용해도에 의해 LC구조 내에서 retinyl acetate의 위치가 달라지는 것이 아닌가 사료 된다.

Retinyl palmitate의 안정성

Retinoids의 물과 접촉 시 안정성은 종류마다 정도가 달라지며 retinyl palmitate>retinyl acetate>retinol 순위로 안정성이 좋아진다.¹⁷⁾ 또한 온도에 대한 안정성도 같은 순위이다. 따라서 오일계에서처럼 물이 전혀 없다 하더라도 온도에 의한 영향을 배제할 수 없기 때문에 nonionic lipid vesicle에 의한 retinoids의 안정화 시 이와 같은 상황을 고려하지 않으면 안될 것이다. 이와 같은 이유로 retinyl acetate 보다 retinyl palmitate의 이용이 실제에서 더 유용하다고 할 수 있다.

Figure 11은 E₃에서 retinyl acetate대신 retinyl palmitate

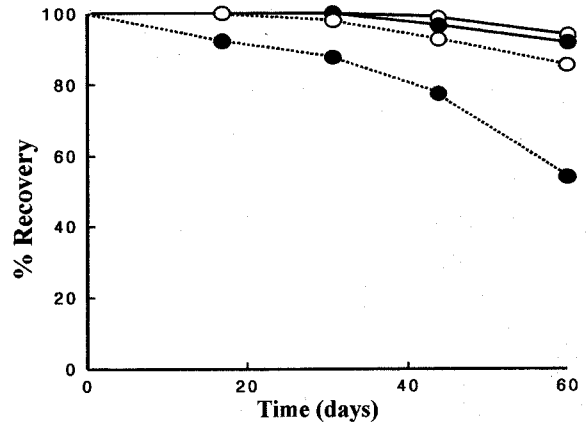


Figure 11—Chemical stability of retinyl palmitate in E₈(○) and E₉(●) during storage at 25°C(—) and 40°C(---).

가 사용된 E₈과, E₈에서 cholesterol를 전부 CSA로 대체한 E₉에 대한 25°C, 40°C에서의 retinyl palmitate 안정성 결과를 나타내고 있다. Figure 10 및 11과 비교해 볼 때 retinyl acetate보다 retinyl palmitate 사용 시 더 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있고 또한 E₉에 비해 E₈의 안정성이 더욱 향상 되었음은 오일이 첨가된 계에서 cholesterol의 영향이 커짐을 알 수 있다.

SEM 관찰

Figure 12는 E₈의 SEM 사진으로, 수많은 층이 겹겹으로 둘러 쌓여 있는 구조, 즉 양과 껍질 형태로 되어있다. E₈의 시료는 multilamellar liquid crystal vesicle로서 매우 안정하여 25°C, 40°C에서 5개월이 경과 후에도 입자파괴나 팽윤, 혹은 응집 현상을 보이지 않았다. 이와 같은 결과로 미루어 retinyl palmitate를 안정하게 함유 시킬 수 있는 vesicle로 유용하게 사용될 수 있다.



Figure 12—Crogenic scanning electron micrographs of multilamellar liquid crystal vesicle (E₈).

결 론

1. Nonionic surfactant-CSA-Water계에서 계면활성제의 alkyl chain종류에 따라 retinyl acetate의 안정성이 달라진다. Liquid crystal 형성이 용이하고 안정한 계에서 retinyl acetate의 안정성이 향상되기 때문에 stearyl기와 같은 직쇄구조를 갖는 계면활성제가 바람직하다.

2. POE₁₅SE-CSA-Water계에서 CSA : cholesterol의 비율이 1:0.79 wt%일때 $\Delta H=0$ 가 되고 retinyl acetate의 안정성이 극대화 될 것으로 사료되었다.

3. 삼성분계에 cholesterol의 첨가는 ΔH 값과 water permeability 감소를 일으키나 retinyl acetate의 안정성 향상에 크게 기여하지 못한다.

4. Retinyl acetate의 LC구조내 위치가 안정성에 큰 영향을 주며 retinyl acetate와 용해도가 좋은 isopropyl myristate사용 시 안정성이 가장 크게 향상되었다.

5. Retinyl acetate 대신 retinyl palmitate 사용 시 안정성이 뚜렷이 향상되었고 POE₁₅SE-CSA-Water계에 cholesterol과 isopropyl myristate 첨가로 형성된 multilamellar liquid crystal vesicle은 안정성이 매우 우수하며 retinyl palmitate를 함유한 vesicle로 anti-wrinkle제품이나 광노화 피부치료제제 개발에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료되었다.

문 헌

- H.E. Junginger, Kristalline Gelstrukturen in cremes, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **131**, 1933-1940 (1991).
- B.W. Barry, The control of oil-in-water emulsion consistency using mixed emulsifiers, *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 533-549 (1969).
- B.W. Barry, Structure and rheology of emulsions stabilized by mixed emulsifiers, *Rheol. Acta.*, **10**, 96-105 (1971).
- B.W. Barry, The self bodying action of the mixed emulsifier sodium dodecyl sulfate/cetyl alcohol, *J. Coll. and Interface Sci.*, **28**, 82-91 (1968).
- B.W. Barry and G.M. Saunders, Rheology of systems containing cetomacrogol 1000-cetostearyl alcohol, *J. Coll. and Interface Sci.*, **38**, 616-625 (1972).
- S.E. Friberg, Three-phase emulsion, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **30**, 309-310 (1979).
- H.E. Bodde, T. de Vringer and H.E. Junginger, Colloidal systems for controlled drug delivery structure activity relationships, *Progr. Colloid & Polymer Sci.*, **72**, 37-42 (1986).
- S.E. Friberg, Micelles, microemulsions, liquid crystals and the structure of stratum corneum lipids, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **41**, 155-171 (1990).
- D.L. Worcester and N.P. Franks, Structural analysis of hydrated egg lecithin and cholesterol bilayers, II. Neutron diffractions, *J. Mol. Bios.*, **100**, 350-378 (1976).
- S.F. Bush, R.G. Adams and I.W. Levin, Structural reorganizations in lipid bilayer systems; Effect of hydration and sterol addition on Raman spectra of dipalmitoyl phosphatidyl croline multilayer, *Biochemistry*, **19**, 4429-4436 (1980).
- M. Cortijo, Intrinsic protein-lipid interactions, Infrared spectroscopic studies of Gramacidin A, Bacteriorhodopsin and Ca-ATPase in biomembrances and reconstituted systems, *J. Mol. Biol.*, **157**, 597-618 (1982).
- Takao Yoshiko, Molecular interactions between lipids and some steroids in a monolayer and a bilayer, *Langmuir*, **11**, 912-916 (1995).
- S. Fukushima and M. Yamaguchi, Liquid crystals yielding in a cetostearyl alcohol-nonionic surfactant-water ternary system, *Yukagak*, **29**, 106-110 (1980).
- S.E. Friberg and I. Kayali, A model for the stratum corneum lipids an some implications, *Cosmetics & Toiletries*, **102**, 135-139 (1987).
- N.O. Persson, K. Fontell, B. Lindman and G. J. T. Tiddy, Mesophase structure studies by deuteron magnetic resonance, *J. Colloid Interface Sci.*, **53**, 461-466 (1975).
- S.E. Friberg and D. Osborne, Small angle X-ray diffraction patterns of stratum corneum and a model structure for its lipids, *T. Disp. Sci. and Technology*, **6**, 485-495 (1985).
- Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, Final report on the safety assessment of retinyl palmitate and retinol, *J. the American college of Toxicology*, **6**, 279-315 (1987).