

유사 세라마이드(PC-9)를 함유한 다중 층상 유화물의 제조

박병덕, 염종경, 이명진, 김 윤
애경산업 중앙연구소

The Preparation of Multi-Lamellar Emulsion Which Containing Pseudoceramide(PC-9)

Byeong Deog Park, Jong Kyung Yeom, Myungjin Lee, Yoon Kim
Aekyung Central Research Lab.

요 약

본 연구는 유사 세라마이드(N-Ethanol-2-myristyl/palmityl-3-oxostearamide/arachidamide (PC-9))를 함유한 다중층상 유화물의 조제와 이의 효능 평가에 대한 연구이다. 다중층상 유화물의 제조를 위하여, 일차적으로 지질유사성분 혼합조성(유사세라마이드(PC-9), 지방산, 콜레스테롤)의 phase 연구를 통하여 액정형성이 용이한 조성비를 결정하고, 액정형성이 용이하다고 알려진 유화제인 Glycerol monostearate 와 polyoxyethylene glycerol monostearate 를 사용하여 유화물을 제조하였다. 유성성분으로는 올리브 오일과 같은 천연오일이 다중층상 유화물이 잘 형성되는 경향을 보였으며, 전체적으로 유성성분의 양이 많아질수록 제조된 유화물의 편광하에서 광학 이방성을 나타내는 정도는 감소하였다. 지질유사성분과 유화제 성분의 양이 유성성분에 비해 높은 경우 건조과정에서도 높은 유화입자의 안정성을 보여주었으며, 유성성분을 증가하여 다중층상 유화물을 제조할 경우 건조시 액정상(liquid crystal)으로의 전이과정을 보여주었으며, 완만한 수분 건조속도와 실제 피부 적용 시 뛰어난 경피수분상실 억제효과를 보여 주었다.

1. 서론

최근 기능성 화장품에 대한 관심의 증대와 더불어 스킨케어 화장품에는 피부 각질층 혹은 표면에서의 구조형성에 의한 수분유지, 유용성 물질의 흡수, 침투 등의 기능적인 욕구에 대응하여 리포솜, 액정, gel, 다중층상 유화물(multi-lamellar emulsion)이라고 하여 양친매성 지질의 구조체 또는 분산계가 주목되어 왔다¹. 이러한 분산계를 이루는 성분으로서 최근에 크게 주목되어 있는 성분 중에 하나로 세라마이드를 들 수 있다². 세라마이드는 각질 세포간 지질의 주성분이고, 지방산이나 콜레스테롤 등과 함께 층상의 회합체를 형성하여 수분의 유지나 세포간 접착 혹은 외적자극에 대하여 barrier로서의 기능에 기여하고 있다³. 그러나 세라마이드는 자연계에서는 동물의 뇌 등에 미량으로 존재하는 성분이기 때문에, 유사 분자구조를 갖는 합성 세라마이드의 개발이 화장품 개발에 있어서 큰 관심사가 되어 왔고 실제 제품 중에도 배합되기도 하는 것으로 알려져 있다⁴. 세라마이드 혹은 유사 세라마이드를 피부관련 외용제에 이용시 지방산이나 cholesterol 등의 다른 각질세포간 지질성분과 동시에 다층의 라멜라 구조의 회합체를 형성한 조성물을 제조하여 수분 유지능이 저하한 피부에 사용할 경우, 지질이 각질층 속으로 침투·유지되어 각질세포간 지질의 라멜라 구조가 재구축됨과 동시에 피부의 수분유지기능이나 barrier 능이 회복되는 것이 보고됨에 따라 세라마이드의 본래의 기능을 효율적으로 발휘할 수 있는 제형으로서 라멜라의 회합구조를 가지는 유화물의 제조가 많은 관심이 되어 오고 있다⁵.

이러한 배경하에 본 연구에서는 합성 유사 세라마이드인 PC-9을 이용하여 생체 내 지질성분의 일종인 지방산과 콜레스테롤을 함유한 다중 층상 에멀전 제조의 방법적인 측면과 제조된 다중 층상 유화물이 피부의 항상성 유지에 주는 효과에 대하여 발표하고자 한다.

2. 실험 및 결과

2-1. 합성 및 시약

N-Ethanol-2-myristyl/palmityl-3-oxostearamide/arachidamide(PC-9)은 alkylketene dimer 와 monoethanolamine 을 에탄올하에서 반응시켜 제조하였다. PC-9 의 구조는 그림 1 에 표시한 바와 같으며 지방산 및 콜레스테롤, 유화제 등 기타 유화에 필요한 시약들은 화장품용 시약을 사용하였다.

2-2. 에멀전의 제조

유성성분 및 각질층 사이의 지질유사성분(pseudoceramide(PC-9), stearic acid, cholesterol), 다가 알코올을 유화제와 혼합하여 용융한 후 약 55-70 도 사이에서 교반하면서 물을 가하여 유화한 후 냉각하여 제조하였다. 제조된 에멀전의 광학 이방성은 Nikkon 사 편광현미경을 사용하여 관찰하였다.

2-3. 경피수분상실량의 측정

피험자의 양팔 내측의 경피수분상실량을 측정한 후 이를 기준점으로 잡은 후, 아세톤과 에틸에테르의 혼합용매(1:1)를 함유한 용기를 피부표면에 밀착시켜 2 분 간 피부각질층의 지질성분을 용해 시킨 후 경피수분상실량을 측정하였다. 이후에 제조된 에멀전(0.05 g)의 시료를 지름 3.2 cm 의 피부에 도포한 후 시간에 따라 tewameter 로서 각 피험자의 경피수분상실량을 측정하여 평균값을 구하였다.

2-4. 수분증발량 측정

지름 8.4cm 의 페트리 디쉬에 제조된 유화물 5g 을 도포한 후 45 도 incubator 내 에서 감소되는 수분의 양을 시간에 따라 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

본 연구의 일차적인 목적은 피부각질층의 지질성분들을 다량 함유하고 있으며 전체적으로는 다중층상구조를 가지는 유화물을 제조하는 것이다. 유사세라마이드 자체로서도 통상 액정구조를 잘 형성하는 것으로 알려져 있으나, 통상의 유화물의 경우 유성성분, 친수성 보습성분, 유화제, 증점제 등의 여러 종류의 성분이 혼합되어 최종 유화물이 제조되므로 유사세라마이드 자체가 높은 액정 형성능을 가지고

있다고 하더라도 최종 유화물에서 다중층상구조를 가지기는 매우 어렵게 된다. 따라서, 정상적인 유화제품으로서 다중층상구조를 가지기 위해서는 유화물 제조에 사용되는 각 성분들의 적절한 조성비가 필요하며 전체적으로 라멜라 구조가 발현이 되도록 각 성분들에 대한 과학적인 접근이 필요하다고 볼 수 있다. 이에 따라 일차적으로 각질층의 지질유사성분(SC lipid, Stratum corneum lipid)들의 혼합물에서 적절한 라멜라의 층상구조가 발현되는 조성비를 관찰하였다. PC-9은 매우 넓은 영역에서 라멜라형의 액정구조를 형성하는 것으로 보여주고 있다(그림 2). 특히 유사세라마이드, 콜레스테롤, stearic acid 세가지 조성성분 중 지방산이 많이 함유되고 콜레스테롤이 적게 함유되는 조성물에서도 액정구조의 발현이 용이하여 효율적인 조성물의 제조가 가능하였다. 각질층의 지질성분만으로는 유성성분과 혼합된 이후 유화가 잘 일어나기 어려우므로 적절한 유화제를 선택하여 유화를 수행하여야 한다. 유화제는 액정구조 형성이 용이하다고 알려진 GMS와 POE-GMS를 사용하였다. 유화제의 혼합물과 지질성분 중 라멜라 형성이 잘 되는 조성물을 일정 비율로 혼합하면서 라멜라 구조가 잘 유지되는 조성비를 관찰하였다(그림 3). 전체적으로 각질층 지질유사성분(SC lipid)의 함량 : 유화제의 함량비가 8:2 - 5:5의 혼합비에서 라멜라 액정상이 잘 나타나는 경향을 보였다. 상기와 같은 혼합비로 유화를 수행할 경우에 유성성분을 함유하고 있지 않는 상태로도 다중층상 구조의 조성물 제조가 가능하였다. 오일의 종류가 다중층상구조 형성에 미치는 영향이 컸으며, 올리브유와 같이 천연오일의 첨가시 액정구조가 용이하게 나타나는 경향을 보여 주었다(그림 4). 이러한 다중층상 유화물은 편광 현미경하에서 “maltese cross”라는 무늬가 나타나는 것으로 확인할 수 있었으며, 오일의 함량이 증가됨에 따라서 “maltese cross” 무늬가 약해지는 것을 확인할 수 있었다. 상기 조성물을 유성성분과 혼합하여 유화를 수행하여 본 결과, 본 유화 시스템은 사람의 지질구성성분을 다량 함유함으로써, 유성성분에 있어서 그 함량이 높아 통상의 유화법을 사용할 경우에 균질하고 미세한 유화물의 제조가 어려운 경향을 보여 주었다. 이는 유화 중 대단히 회합수가 높은 분자 집합체가 형성되어, 액정이나 gel 등의 고차구조를 이루기 때문으로 이해되어지며, 다가 alcohol을 혼합한 조성물에 유상을 첨가하여 D상(계면활성제상)을 만든 후 유화할 경우 좀더 미세한 유화물의 제조가 가능하였다. 다가 알코올로서는 glycerine, propylene glycol, butylene glycol이며

이들이 다중층상 유화물 제조에 주는 영향은 비슷한 것으로 나타났다. 제조된 다중층상 유화물은 유성성분의 비와 유화제 및 지질성분의 비에 따라 안정성에 큰 차이를 보여 주었으며 비교적 안정하게 제조된 유화물은 45도 항온기에서 페트리 디쉬 상에 도포한 상태로 하루동안 건조시에도 유화물의 광학적 이방성이 유지되는 튼튼한 라멜라막이 형성되어 있음을 확인할 수 있었다. 제조된 다중층상 유화물은 high vacuum 하에서 표면 피막이 터지는 현상을 보여주어 유화물의 내부에 유상이 존재하고 표면에 지질성분에 의한 다층의 피막이 형성되었음을 간접적으로 확인할 수 있었다(그림 5). 유성성분을 적절하게 조절하여 제조된 multi-lamellar emulsion 을 multi-lamellar 구조가 존재하지 않는 에멀전에 대비하여 건조되는 양을 시간에 따라 살펴본 결과, 다중층상 유화물의 경우, 시간에 따른 수분증발량이 매우 천천히 진행됨을 확인할 수 있었으며(그림 6), 수분증발과 더불어 LC(liquid crystal) phase 로의 전이가 일어남을 편광현미경으로 확인할 수 있었다(그림 7). 경피수분상실량 측정결과에 있어서는 다중층상구조를 가지는 유화물이 비슷한 성분을 함유하지만, 다중층상구조를 보이지 않는 유화물에 비하여 보다 뛰어난 수분증발 억제효과를 보여 다중층상구조 화합물의 유용성을 확인할 수 있었다(그림 8).

4. 결 론

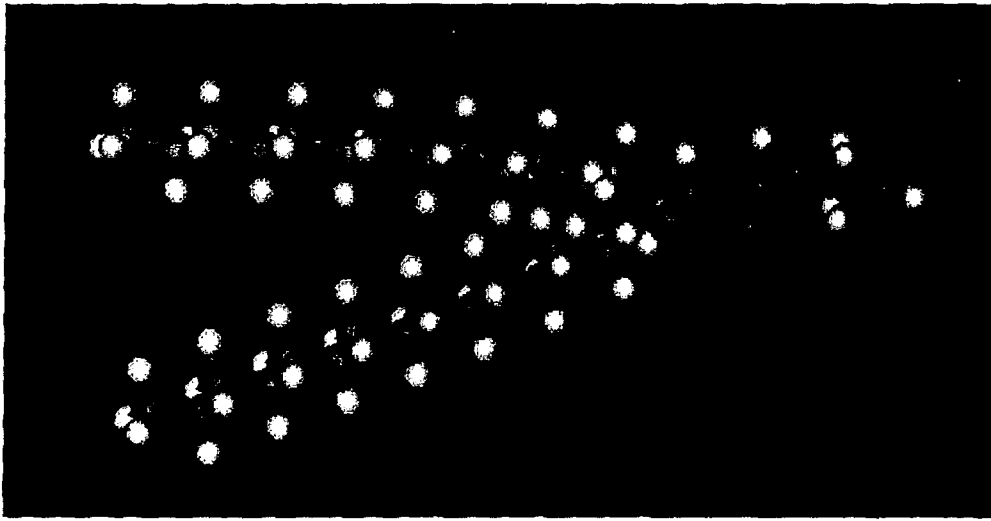
유사세라마이드를 함유한 다중층상 유화조성물의 제조에 있어서, 지질 유사성분의 조성비, 유화제와의 혼합비, 유성성분과의 혼합비 및 다가알코올의 혼합비를 조절함으로써 다양한 안정성을 보이는 유화물의 제조가 가능하다는 것을 확인할 수 있었다. 제조된 유화물은 내부의 유성성분을 포접하고 표면을 다중층상구조로 감싼 구조를 보였으며, 수분증발과 더불어 액정상으로 전이함도 보여주었다. 이러한 상전이 현상은 자체적으로 수분증발 속도를 억제하고 피부에 도포시 경피수분상실량의 억제효과를 보이는 것으로 관찰되었다.

Abstract

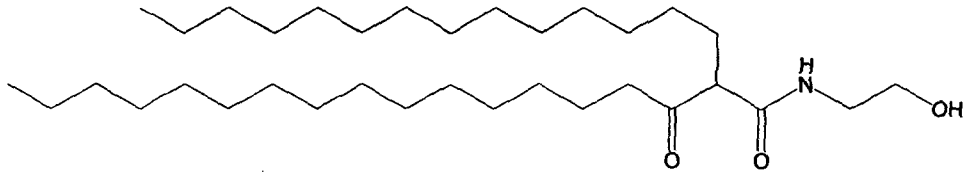
A multi-lamellar emulsion containing a pseudoceramide, N-Ethanol-2-myristyl/ palmityl-3-oxostearamide/arachidamide(PC-9) has been prepared and its efficacy evaluation has been investigated. In order to prepare a multi-lamellar emulsion, first, the gram ratios of PC-9, fatty acid and cholesterol on the phase diagram to be capable of forming their lamellar liquid crystal structures were determined and secondly, the multi-lamellar emulsion was prepared using glyceryl monostearate and polyoxyethylene glyceryl monostearate as emulsifiers together with above mentioned pseudo-stratum corneum lipid components. Besides natural oils such as olive oil had a tendency to build up the multi-lamellar emulsion. And according as the amount of oil increased in the emulsion, it was observed that the optical anisotropy of "Maltese Cross" which was a typical configuration of multi-lamella mesophase texture diminished. In the dried state of the multi-lamella emulsion, it was examined to transform its emulsion phase into a lamella liquid crystal one. And finally, when the emulsion was applied into a human skin, it was investigated that it had effectiveness in reducing transepidermal water loss (TEWL) of the skin.

5. 참고문헌

1. J. Place, *Soap & Detergents*. **75**, No 2, 38-41 (1999)
2. a) P. Wertz, D. Downing, R. Freinkel and T. Trazyk, *J. Invest. Dermatol.* **83**, 193-195 (1984). b) P. M Elias, *Arch. Dermatol. Res.* **270**, 95-117 (1981).
3. a) H. J. Yardley, *Int. J. Cosmet. Sci.* **9**, 13-19 (1987) b) D. Maes, K. Marenus and W. P. Smith, *Cosm. & Toil.* **105**, oct., 43-50 (1990), c) M. Kerscher., et al., *Eur. J. Dermatol.*, **1**, 39-43 (1991). d) G. Imokawa, S. Akasaki, A. Kawamata, S. Yano and T. Takaishi, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **40**, 273-285 (1989)
4. a) EP 0146810 (1985), b) WO 92-21321 (1992), c) H. Lambers, F. Farin, W. Keuning and W. Vander Wilden, *2nd ASCS*, 106-125 (1995)
5. H. Iwai, J. Fukasawa, M. Fukuda, I. Sugai, H. Uchida and T. Suzuki, *J.Jpn. Soc. Cosmet. Chem.*, **30**, 310 (1996)



(a)



(b)

그림 1. PC-9 의 분자구조

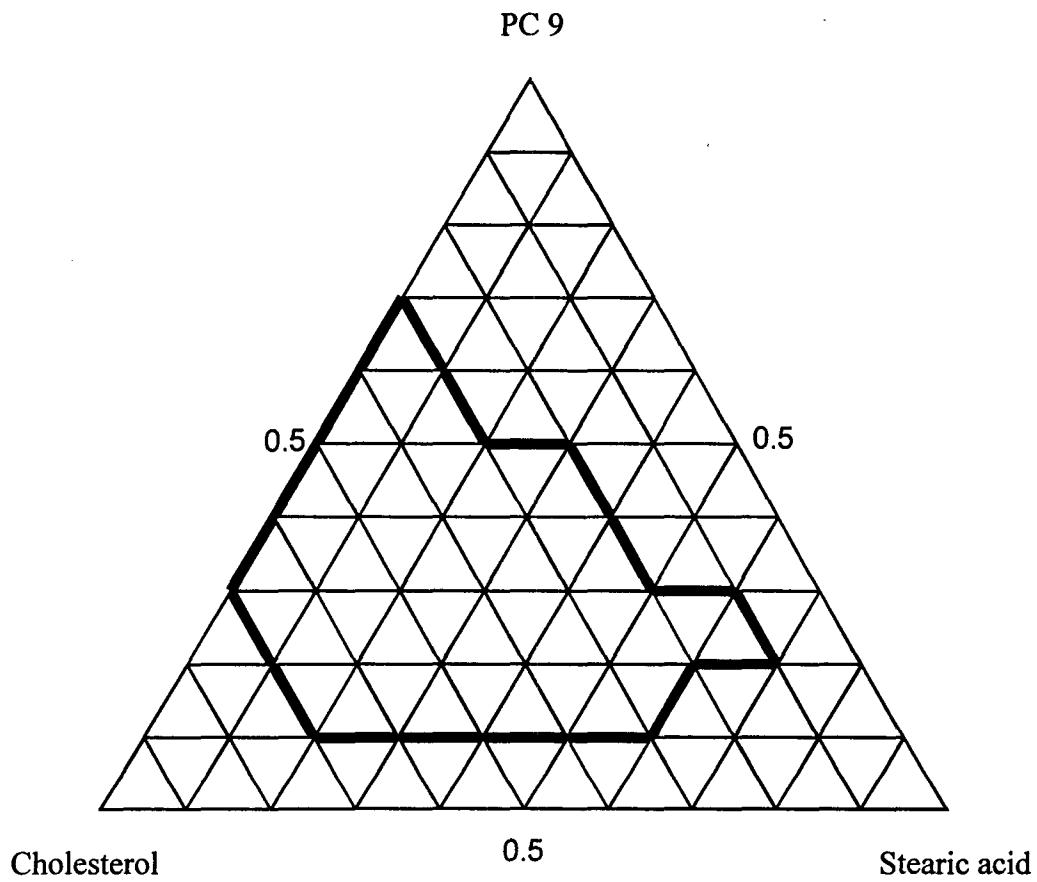


그림 2. 유사세라마이드, 콜레스테롤, 지방산의 혼합시스템에서의 상평형도와
Maltese cross configuration 이 나타나는 영역

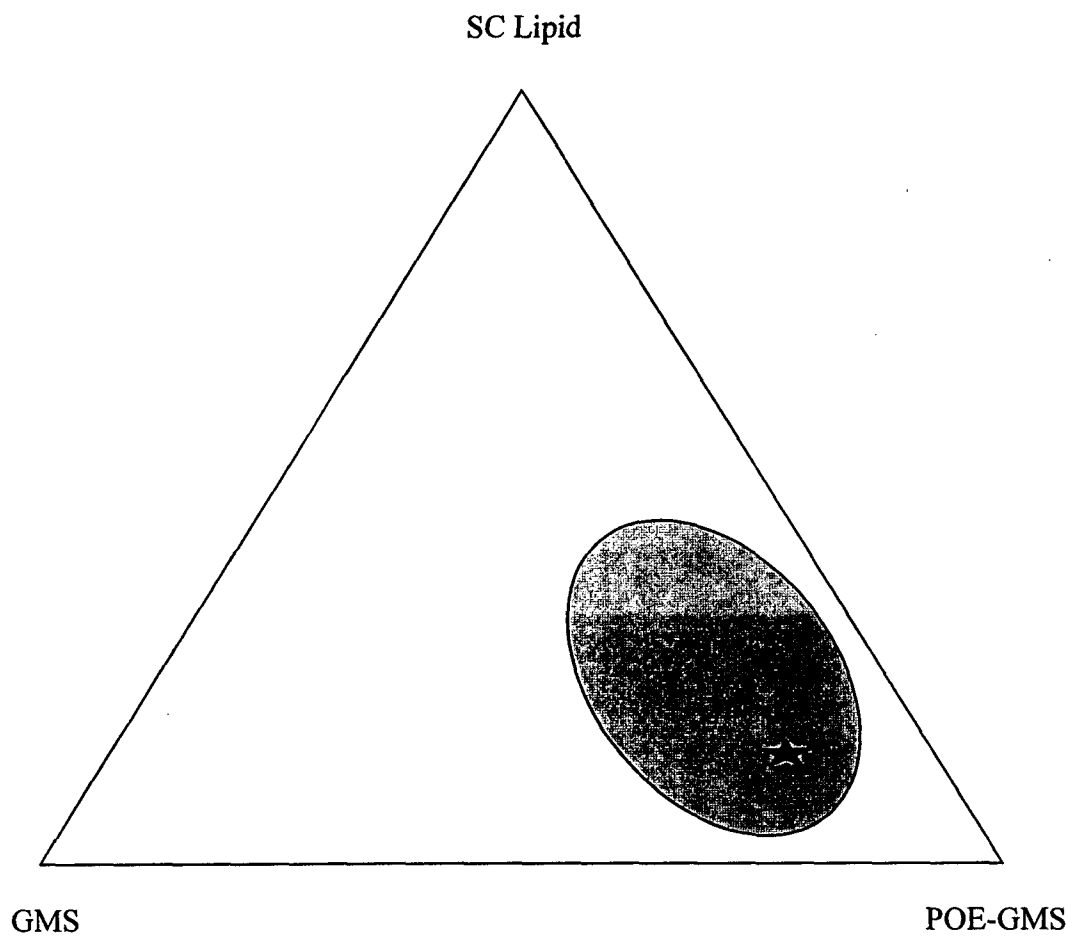
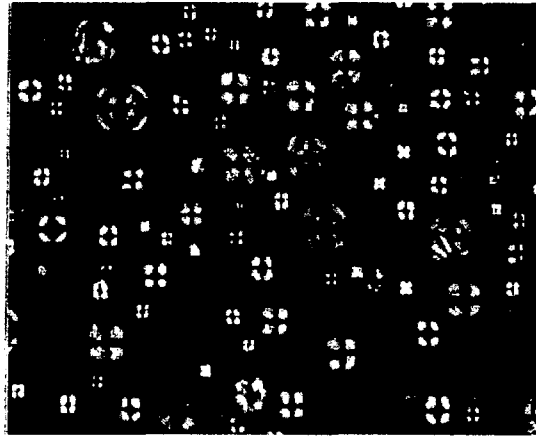
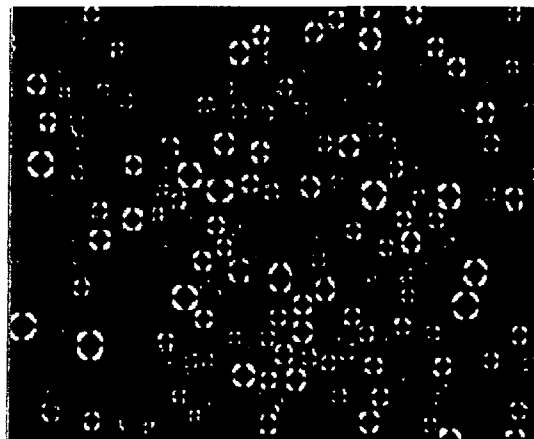


그림 3. 각질층 지질유사성분과 유화제와의 상평형도와 **Maltese cross configuration** 이 나타나는 영역



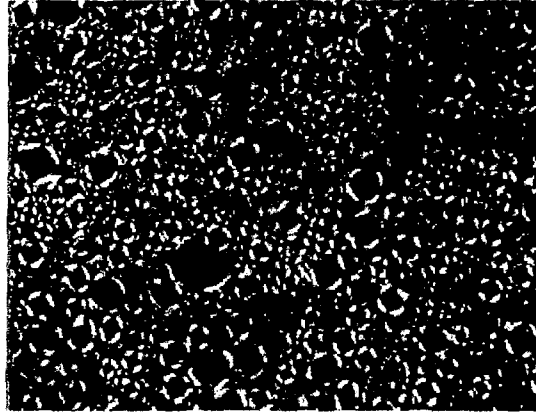
(a)



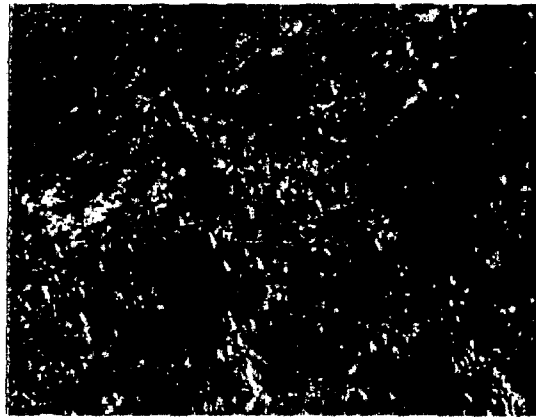
(b)

그림 4. Multi-lamellar emulsion 의 편광현미경사진(x 400)

- a. 오일이 함유되지 않을 때
- b. 오일이 함유될 때



(a)



(b)

그림 5. Multi-lamellar emulsion 의 건조시 편광현미경사진(x 400)

- a. 오일과 유상비가 1:5 일 때
- b. 오일과 유상비가 1:2 일 때



그림 6. Multi-lamellar emulsion의 TEM 사진(x 5,000)

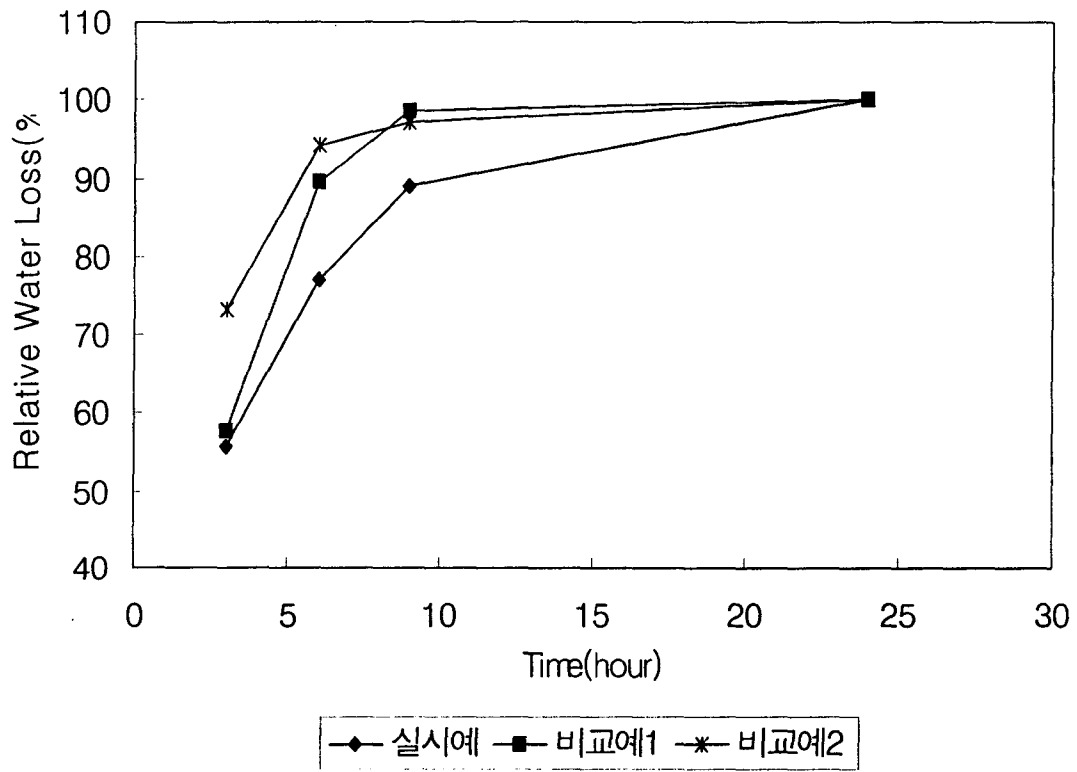
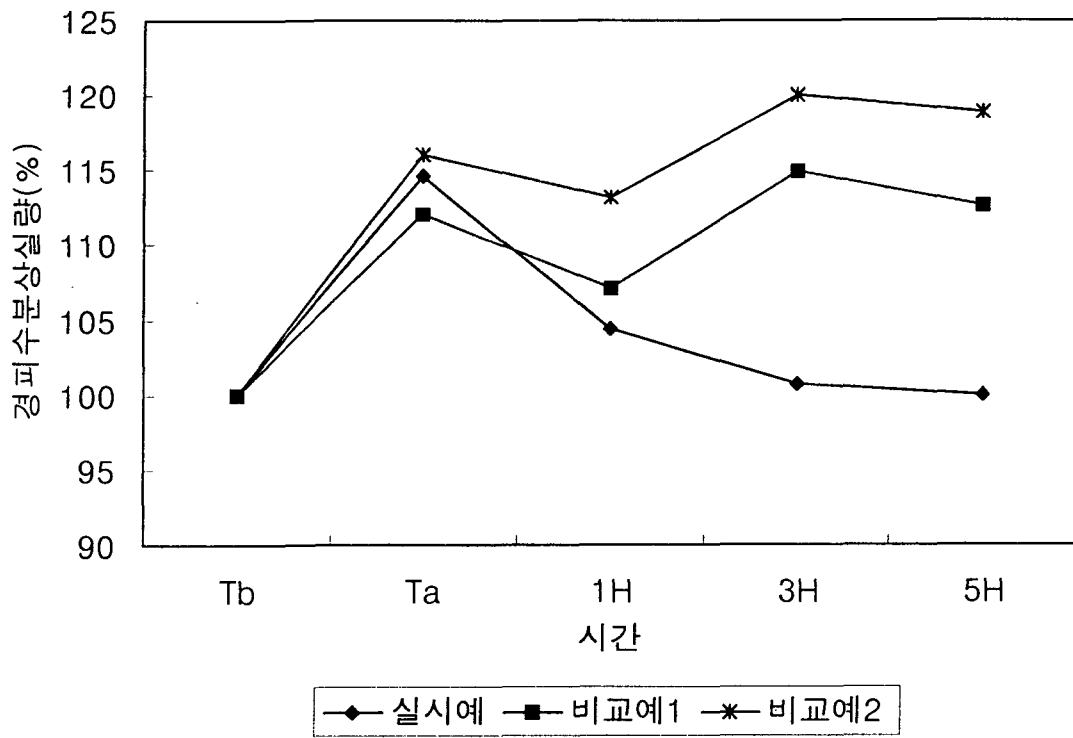


그림 7. Multi-lamellar emulsion 의 Petri-dish 에서의 수분증발량(45℃)



Tb: 유기용매처리전 1H: 시료도포 1 시간 뒤
 Ta: 유기용매처리 1 시간 뒤 3H: 시료도포 3 시간 뒤
 5H: 시료도포 5 시간 뒤

그림 8. Multi-lamellar emulsion 의 경피수분상실량