

나노구조체를 이용한 피부흡수조절 및 안정화 기술

한상훈

(주)태평양기술연구원 나노텍연구팀

서론

나노란 희랍어 “나노스”(난장이)에서 유래된 말로 10억분의 1을 나타내며, 1 나노미터(nanometer)는 머리카락 굵기의 약 8만 분의 1에 해당한다.

나노 수준의 크기에서는 일상적인 수준에서 나타나지 않는 전혀 새롭고 기능이 현저히 향상된 물리, 화학, 생물학적 물성이나 현상, 공정 등이 나타날 수 있는데, 나노기술이란 나노미터 크기인 원자, 분자 수준에서 물질의 현상을 규명하고, 그 구조 및 구성요소를 조작하고 제어하는 기술을 말한다.

이러한 나노기술은 아래와 같은 특징들을 가지고 있다.

- 기존 기술의 한계 극복 : 단전자 소자 등
- 높은 경제성 : 크기, 소비 에너지 최소화, 최고 성능
- Interdisciplinary 연구 필수
- 기존 학문 분야의 횡적 연결, 새로운 기술 영역 창조
- 기존 인적 자원과 학문 분야간의 시너지(Synergy) 효과
- 높은 기술 집약도 필요
- 오염 발생 방지, 효과적 오염 제거를 통한 환경 친화
- 자연에 가장 근접한 기술

나노기술 연구의 일반적 영역으로는

- 나노공정 (Nano-Processing) : 물리적, 화학적, 기계적, 광학적, 생체적 공정 방법 개발
- 나노구조 (Nano-Structuring) : 0, 1, 2, 3 차원구조
- 나노기능 (Nano-Functions) : 기계, 전자, 자기, 화학, 광학, 역학적, 생체적 기능
- 나노부품 및 시스템 (Nano-Components & Systems) : 나노소자, 나노센서, Lab-on-a chip, NEMS, 에너지 시스템 등이 있으며,

이러한 나노기술을 응용할 수 있는 산업 분야로는 다음과 같은 것들이 있다.

- 전자/통신 : 새로운 정보저장/메모리 반도체, 평판표시, 포켓컴퓨터
- 재료 : 분자단위에서 설계된 고기능성/고성능/고효율 소재
- 보건의료 : 의약 및 약물전달시스템, 의약품 제형개발, 생체모방기술
- 생명공학 : 바이오칩, 나노바이오센서, 인공감각
- 환경 : 오염물 감소 및 제거용 소재, 재활용 소재
- 에너지 : 고성능배터리, 청정연료의 광합성, 양자태양전지
- 우주 : 경량 우주선, 극소형 로봇시스템
- 안보 : 나노구조 전자장치, 나노로봇, 무인 전투차량, 초소형 정찰기, 화학 및 생물학적 탐지기

아직까지는 프랑스를 제외한 해외 글로벌 선진 장업사에서도 나노기술의 화장품 적용에 대한 연구를 시작한지 얼마되지 않은 초기 단계이므로, 우리나라에서 나노 바이오 거동분석, 나노 약물전달시스템, 나노 생체모방재료 등의 주제로 보건의료, 재료, 생명공학 등의 산업 분야와 공동으로 활발한 연구를 진행하게 되면 조만간 나노기술 적용 산업 분야에서는 가장 먼저 선진국을 추월할 수 있는 상품 기술력을 확보할 수 있을 것으로 전망된다.

본 론

최근 들어 화장품 기술의 조류는 우수한 효능을 발휘할 수 있는 기능성화장품의 개발로 집약되고 있다. 기능성화장품이란 생리활성을 갖는 소재를 함유하는 화장품이라고 할 수 있으며, 대표적인 예로는 미백화장품, 주름방지화장품, 자외선차단화장품 등이 있고, 지난 몇 년간 그 시장 규모가 급속도로 성장하여 현재는 전체 화장품 시장을 성장시키는 견인차 역할을 담당하고 있다.

고기능성 화장품 개발은 고령화 사회로의 진입에 따른 시대적 요구와 젊고 주름이 없는 피부를 소망하는 여성들의 욕구 증대가 맞물려 화장품업계의 전략을 집중하는 연구개발이 진행되고 있으며, 다양한 활성 물질의 개발 및 기존의 의약품개발에 이용되어 오던 생명공학 기술을 화장품과 접목시킨 제품개발이 이어질 것으로 전망된다.

나노테크놀로지를 기능성 화장품 제형 기술에 접목하면 물리화학적으로 불안정한 생리활성물질을 분자수준에서 안정화하며, 활성물질을 선택적으로 피부에 흡수시킴으로써 원하는 효능을 극대화하는 cosmeceuticals 기능을 가질 수 있을 것이다. 2000년 7월 화장품법의 시행으로 국내 화장품 산업은 의약품 수준의 효능을 가지면서 화장품의 피부 안전성을 확보하는 새로운 시스템 개발에 주력하지 않을 수 없게 되었으며, 특히 노화방지, 항산화 및 미백용 기능성 화장품은 2000년에 1,000억원대의 시장을 형성하였고, 2001년의 경우 2,000억원을 돌파하는 거대 시장으로의 성장가능성을 예고하고 있고, 미국의 경우 약 35천만불의 규모로 추정되는 실정이다.

전세계에서 출시된 화장품 중 나노기술을 이용한 화장품이 차지하는 비중은 아직까지는 미미한 실정이지만, 현재 출시되거나 준비 중에 있는 기능성화장품들 중 대부분이 피부에서의 생체적합성을 증가시켜 피부 안전성을 확보하고, 활성성분의 피부흡수를 증진시킴으로써 속효성을 발휘할 수 있는 제품을 개발하기 위해 나노기술을

접목하고자 하는 시도가 활발히 전개되고 있다.

현재 화장품 분야에서 나노기술을 적용함으로써 큰 파급효과를 기대할 수 있는 분야를 분류해보면 크게 다섯 가지로 나누어 볼 수 있다.

첫째, 생체 적합성이 낮은 난용성 성분이나 활성 성분을 나노 사이즈로 가용화시켜 생체 이용률을 증진시키는 나노 소재의 개발, 둘째, 펩타이드나 단백질, 유전자와 같은 거대분자의 생체 내 전달을 효율적으로 시키는 거대분자 나노 전달체의 개발, 셋째, 피부나 인체의 특정 부위 혹은 특정 세포와 반응하는 표적형 나노소재의 개발, 넷째, 무기 파우더의 나노 분산을 통한 자외선 차단능력을 극대화시키는 나노분산 소재, 그리고 다섯째 신제형 및 신기능을 나타내는 나노소재의 개발이다.

상기 다섯 가지 분야에서 이용될 수 있는 기술을 설명하면, 생체 이용률 증진용 나노 소재의 경우 ①난용성 활성성분 가용화 기술, ②나노캡슐화 기술-나노 유화 및 리포솜과 나노파티클 제조 기술, ③피부 흡수 조절기술 등이 있다. 거대 분자 나노전달체의 경우는 ①생체적합가능성 나노소재, ②자기회합가능성 나노소재, ③거대 분자 안정화 나노 소재 등으로 나눌 수 있으며, 셋째, 표적형 나노 소재의 개발에 있어서는 아직 화장품 분야에서 개발된 기술은 없으며, 의약품 분야에서 개발된 Stealth liposome 기술이 있다.

넷째, 무기 나노 입자의 제조 및 분산 소재는 ①무기 나노 입자의 제조 및 가공 기술, ②분체의 분산 기술 등이 있으며, 마지막으로 신제형 및 신기능을 나타내는 나노소재는 ①외부환경에 따라 유변학적 변화를 유발하는 환경지능형 나노소재 제조 기술, ②외부환경에 따라 외관의 변화를 유발하는 환경지능형 나노소재 제조 기술 등이 있을 수 있다.

나노 기술을 이용하여 화장품용 나노소재를 개발하는 원료 회사를 살펴보면 아래 표 1과 같다. 아직까지는 레시틴을 이용한 리포솜 구조 및 이와 유사한 나노에멀전 구조를 가지는 소재 개발이 대부분을 차지하고 있으나, 최근에는 레시틴의 물리화학적 안정성이

낮은 것을 보완하는 고분자 계통의 소재를 이용한 베지클 구조 개발에도 많은 관심을 보이고 있다.

<표-1> 나노 기술을 이용하여 화장품용 나노 소재를 개발하는 원료 회사

업체명 (국가)	개발 및 연구내용	소재명 및 응용상품
Mibelle AG- biochemistry (스위스)	*Super-transparent 리포솜 제조 -hydrophilic agent 수용 가능. *Nanoparticles 개발 -lipophilic agent 포집(isoflavone aglycones, Tretinoin, Retinol, Vitamin E Acetate, UV-Filters, Fragrance)	* Lipobelle시리즈 (lipobelle soyaglycon) ● 이 원료를 사용하여 직접 제품 개발.
ROVI GmbH (독일)	리포솜 기술을 이용하여vitamins를 비롯한 활성물질들의 encapsulation (carrier system으로 이용)	*rovisome ACE *rovisome-LG *rovisome retinal *rovisome E-acetate
Lipoid GmbH (독일)	*Water soluble active agents을 encapsulation 할 수 있는 Liposome 개발 *Lipophilic actives를 위한 nanoemulsion 개발	*Kryosome (dry liposome) *cerasome (ceramide포함) *ultrasphere
Kuhs cosmetics (독일)	*Liposome system 연구 *Nanoemulsion 연구 (lecithin을 이용)	*DMS (Dermal Membrane System)
Ciba (스위스)	리포솜 연구	TINODERM NMF (ultra-small liposome)

현재 유수의 화장품 원료회사에서 나노테크놀로지를 이용한 나노 소재 개발을 위한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 중 가장 활발하게 진행되는 분야는 기존에 잘 용해되지 않거나 안정화가 어려웠던 활성 물질들 또는 오일들을 함유할 수 있는 나노에멀전 베이스와 리포솜의 개발 분야이다.

더불어 이를 이용한 활성 물질들의 피부 흡수 이용율을 증진시켜 적은 농도로 높은 효능을 나타내고자 하는데 많은 노력을 들이고 있다. 최근에는 국내 장업계에서도 활발한 나노기술 연구를 통해 리포솜과 나노에멀전 시스템을 응용한 새로운 나노 소재들을 개발하여 제품에 적용하고 있다.

나노 리포솜 입자 혹은 나노에멀전 내부에 난용성 생리 활성물질이나 낮은 생체 이용률을 가진 물질을 함유하여 생체 이용률을 증진시킴으로써化妆품을 통해 생리활성물질을 선택적으로 피부에 흡수시킬 수 있다면 향후 점차 커져 가는 기능성화장품(cosmeceuticals) 분야에서 시장의 우위를 점유할 수 있을 것으로 예측되며 다양한 신제형과 새로운 사용성을 가지는 나노에멀전 화장품의 개발은 시장 확대를 가져올 것으로 기대된다. 더불어, 새로운 다양한 나노 소재의 개발은 대부분의 나노 소재를 외국에서 수입하고 있는 국내 현실에서 벗어나 국제 시장에서 대등한 경쟁력과 시장을 확보할 수 있어 국내 화장품 산업의 기술경쟁력을 국제화시킬 것으로 기대된다.

다음은 ㈜태평양에서 수행한 “나노구조체를 이용한 생리활성물질의 피부흡수기술”(국가지정연구실 사업, 2000-N-NL-01-C-270, <http://www.nanotech21.org>) 연구내용을 중심으로 화장품 분야에서 상기의 기능을 가질 수 있는 나노소재들로 나노유화나리포솜과 같은 형태의 지질나노구조체와 자기회합형 고분자 마이셀 또는 캡슐이나 미립구 형태의 고분자 나노구조체, 그리고 나노구조체를 이용한 안정화 기술 등에 대해 설명하겠다.

1) 지질 나노구조체 연구

나노 에멀전은 안정성, 유연학적 특성, 균일성, 높은 계면 면적 등 기존의 일반 에멀전과는 다른 물리화학적 특성을 지닌다. 본 연구에서는 레시틴을 이용하여 평균입자크기가 200 nm 이하인 피부흡수 증진용 에멀전 베이스에 대한 연구를 진행하였다. 나노에멀전에 사용하는 주원료인 레시틴은 그 가격이 고가이고 합성 계면활성제와 혼용시 계가 불안정해지는 이유로 이전까지는 화장품 분야에서는 널리 사용되지 못하였다. 본 연구는 나노에멀전 콜로이드 안정성의 문제를 해결하는데 초점을 맞추어 진행하였다. 또한 100 nm 이하의 유화시스템을 고압 유화기를 이용하여 대량 생산하는 방법 개발에 관한 연구를 수행하였다.

1-1) 나노에멀전의 계면거동 연구

에멀전, 포말, 친유성 졸과 같이 하나의 상이 연속상에 분산되어 있는 계의 계면 excess 자유에너지는 계 전체의 자유에너지가 열역학적 평형보다 높은 자유에너지를 가지게 하므로, 이러한 콜로이드는 자발적으로 분산될 수 없으며 열역학적으로 불안정하므로, 열역학적인 접근법보다는 동역학적 접근법이 필요하다. 대부분의 에멀전 입자들은 0.1-100 μm 의 크기를 가지며, 크기에 따라 macroemulsion, miniemulsion, microemulsion등으로 분류한다.

이러한 분류 중 화장품이나 식품 원료로써 큰 에멀전 액적을 고압유화를 거쳐 100 - 200 nm 크기의 에멀전 액적으로 분산시킨 나노유화기술이 주목을 받고 있다.

나노에멀전은 작은 크기의 액적이 가진 장점 때문에 큰 액적의 에멀전에 비해 creaming이나 sedimentation이 적고 계면에 존재하는 계면활성제의 fluctuation이 작으며, 액적간의 높은 steric repulsion에 의해 flocculation, coalescence를 감소시킬 수 있다는 장점을 가지고 있다.

나노에멀전을 마이크로에멀전과 비교할 때 마이크로에멀전은 열역학적으로 안정한 상을 유지하지만, 나노에멀전은 열역학적으로는 불안정하나 동역학적으로 안정한 상을

유지하기 때문에, 구조 및 안정성을 평가하는데 있어서 동역학적인 접근을 통하여 분석이 이루어져야 한다.

Oil in water 형태의 pre-emulsion을 일반유화법으로 제조한 후 고압유화를 통과하여 나노에멀전을 제조하였다. 일반유화를 통해서 만들어지는 에멀전 액적의 크기는 평균적으로 수~수십 μm 에 걸쳐 분포하며 유화의 온도, 시간, 속도에 크게 영향을 받는다.

일반적으로 일반유화 제조공정을 이용해 평균입경을 작게 만들게 되면 시간이 지남에 따라 creaming과 sedimentation과 같은 현상을 보이며 장기 안정성이 좋지 못한 문제점을 보이지만, 고압유화를 거쳐 제조된 나노에멀전은 서술된 불안정화요인의 지배를 받지 않았다.

일반유화법으로 제조된 에멀전의 입경은 통상 중력의 영향을 받는 영역으로, Stokes' law에 의해 에멀전의 안정도가 지배를 받지만, 고압유화에 의해 제조된 나노에멀전은 통상 100~200nm의 평균입경을 가짐으로써 중력의 영향이 무시될 수 있는 영역에 속하기 때문이다. 고압유화기의 압력을 증가시킴으로써 더 작은 에멀전 입자의 형성이 가능해지지만, 본 연구에서 사용된 계면활성제의 화학적 안정성을 위해 상온, 1000기압에서 3회에 걸쳐 고압유화를 가함으로서 나노에멀전을 제조하였다.

나노에멀전의 안정도에 영향을 미치는 변수로서 오일의 종류에 따라 실험한 결과, 물에 대한 용해도가 낮은 오일을 첨가하지 않고 vitamin E acetate만 사용하는 경우 입경이 크게 나타날 뿐 아니라 계의 장기안정성도 떨어지지만, 오일을 함께 첨가하게 되면 입경을 효과적으로 줄일 수 있을 뿐 아니라 장기안정성도 향상시킬 수 있었다.

일반적으로 같은 계면활성제를 사용한다면 생성된 에멀전 액적의 크기가 작고 균일할수록 안정도가 높다고 알려져 있다.

표 2는 4가지 종류의 오일에 대해 실험한 결과이다.

수첨된 branched chain hydrocarbon으로써 squalane, 합성 에스터 오일으로써 pentaerythrityl isostearate, 합성 고분자 오일으로써 hydrogenated polydecene, 지방족 오일으로써 caprylic/capric triglyceride을 나노에멀전의 안정화용 오일로 시험하였다.

Pentaerythrityl isostearate를 제외하고 대부분의 오일이 에멀전입자의 평균입경을 감소시킬뿐만 아니라 입경분포를 줄여주는데 기여하는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 pentaerythrityl isostearate 내에 잔존하는 hydroxyl 기가 나노에멀전 내부의 오일상에 존재하기보다 오일과 물간의 계면상에 존재함으로써 안정화용 오일로서의 효율을 감소시켜 에멀전계의 불안정화를 유도한 것으로 해석된다.

한편 각 나노에멀전의 제타전위는 오일의 성질과 관련없이 45~50mV에 해당하는 낮은 값을 나타냈다. 일반적으로 순수한 phosphatidyl choline으로 구성되어 있는 레시틴은 양쪽성 계면활성제이므로 phosphatidyl choline으로 제조된 리포솜이나 나노에멀전은 10mV 내외의 값을 가지는 것으로 알려져 있으나, 본 연구에서 사용된 레시틴은 phosphatidyl choline 이외에 음이온성 지질인 phosphatidic acid, phosphatidyl inositol, phosphatidyl glycerol 등이 포함되어, 이들이 계면에 분포함으로써 제타전위를 떨어뜨리기 때문이다.

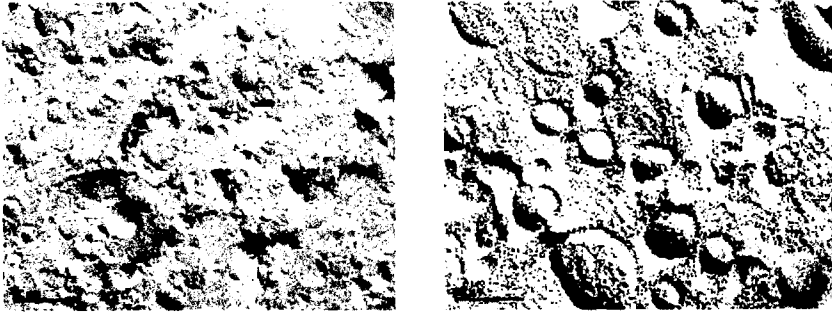
<표-2> 오일의 종류에 따른 나노에멀전 액적의 크기

Ingredients	-	Squalane	Hydrogenated polydecene	Pentaerythrityl isostearate	Caprylic/capric triglyceride
Size (nm)	204	148	166	151	135
Polydispersity	0.303	0.133	0.122	0.237	0.137

일반적으로 물에 대한 용해도가 극히 낮고 소수성이 높은 오일일수록 나노에멀전의 액적크기를 감소시키며 안정도를 향상시킬 수 있으므로, 오일분자 내에 존재하는 hydroxyl group과 같은 친수기는 에멀전의 안정도를 감소시킬 수 있다. 따라서 본 연구에서는 소수성이 높고 물에 대한 용해도가 낮은 오일으로써 caprylic/capric triglyceride를 vitamin E acetate를 포함하는 나노에멀전의 안정화용 오일로 사용하였다.

그림 1은 제조된 나노에멀전의 freeze-fracture transmission electron microscopy

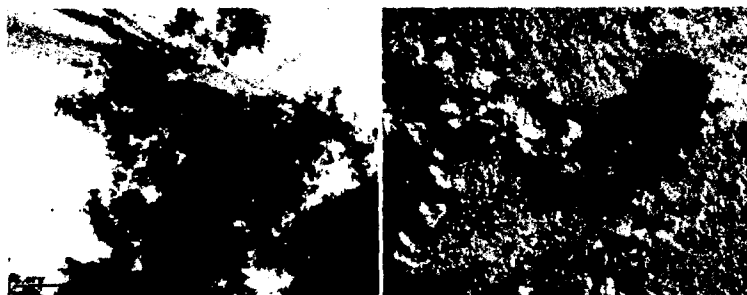
(FF-TEM) 사진으로 대부분의 에멀전 입자가 50-200nm에 걸쳐 분포하였으며, 사용된 레시틴의 대부분이 계면활성제로 사용됨으로써 FF-TEM으로 확인할 수 있는 multi-lamellar vesicle (MLV) 형태의 리포솜은 관찰되지 않았다.



<그림-1> Vitamin E acetate를 함유하는 나노에멀전의 FF-TEM 사진(좌). (우)의 사진은 확대사진으로서 50nm가량의 작은 입자들이 많이 분포함을 확인할 수 있다.

1-2) 세치제에서 vitamin E acetate의 nanoemulsion을 이용한 구강점막 침투증진에 관한 연구

그림 2(좌)는 나노에멀전이 포함되어있지 않은 세치제의 FF-TEM 사진으로서 다공성을 가진 실리카 입자외에 에멀전에 의한 contrast가 관찰되지 않았다. 한편 그림 2(우)는 나노에멀전이 포함되어있는 세치제의 사진으로서 실리카 입자와 함께 나노에멀전에 의한 구형의 contrast를 보임으로써 세치제 내에서도 나노에멀전의 형태가 유지되고 있음을 확인할 수 있다.



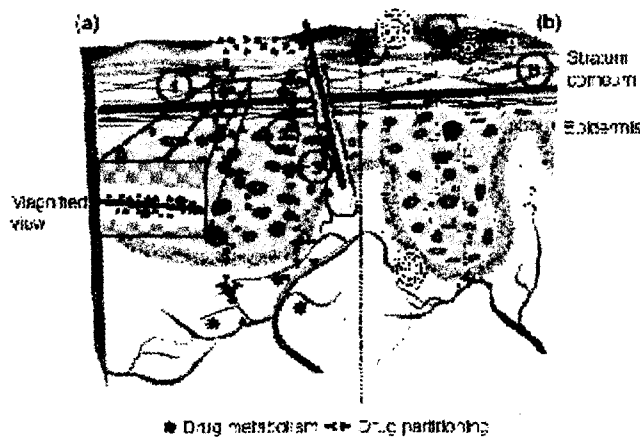
<그림-2> 구강용조성물(좌) 및 나노에멀전을 포함하는 구강용조성물(우)의 FF-TEM 사진

잇몸질환 예방효과를 가진 vitamin E acetate를 구강점막 내부로 전달하기 위해 평균입경 135 nm의 nanoemulsion을 제조하고 구강점막 흡수실험을 수행하였다.

vitamin E acetate는 나노에멀전 형성이 어려운 오일이지만 안정화의 향상을 위해 난용성 오일을 첨가함으로써 크기를 감소시키고 장기안정성이 우수한 에멀전을 제조할 수 있었다.

TEM으로 확인한 결과 나노에멀전의 크기는50~200 nm에 분포하고 있음을 보였으며, 구강용 조성물에서도 동일한 구조를 형성하고 있었다. 잇몸질환 예방효과를 확인하기 위해 in vitro 햄스터 협낭실험 결과 나노에멀전이 일반에멀전에 비해 우수한 침투효과를 가지는 것으로 나타났다.

다음 그림 3은 지질 구조체를 이용한 생리활성물질의 피부흡수 모식도이다.



<그림-3> 지질 구조체를 이용한 생리활성물질의 피부흡수 모식

2) 고분자 나노구조체 연구

2-1) 50nm 이하의 고분자 나노입자의 신제조공법 개발

포집기술로써의 마이크로 단위 고분자 입자에 대한 연구는 단백질 약물의 서방형 제제로, 나노입자의 경우에는 수동표적 지향성 운반체로 이미 제약산업 등에서 많은

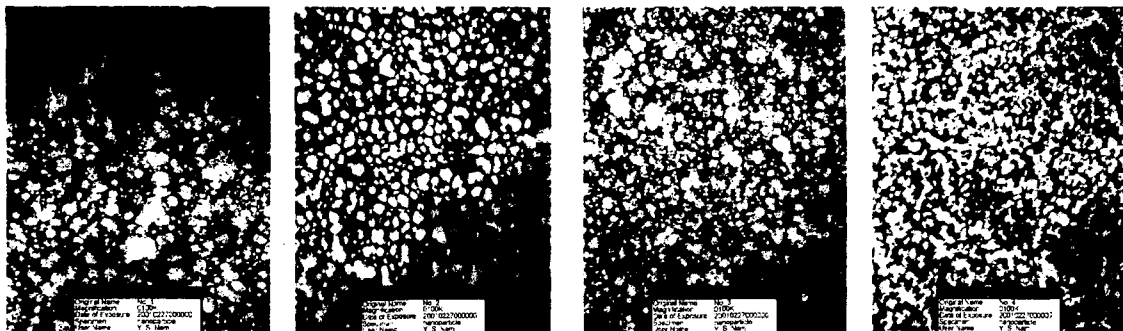
연구가 이루어져왔다.

본 연구에서는 나노수준의 구조체를 담지한 고분자 소재를 이용한 활성물질의 안정화와 서방형 방출로 인한 지속적 효과와 자극완화, 표면개질을 통한 피부흡수의 최적화를 목표로 연구를 수행하였다.

특히, 고압유화공정을 도입하여 50 nm 이하의 고분자 나노입자를 대량으로 생산할 수 있는 기술을 개발하였으며, 다양한 양친성 고분자의 합성과 표면개질을 통해 피부에 가장 적합한 친화성을 갖는 최적의 고분자 나노소재에 대한 연구를 진행 중이다.

본 연구에서는 기존의 고분자 마이크로 제조에서 사용되는 에멀전 시스템에 고압유화기술을 도입하여 50nm이하 의 입자를 제조할 수 있었다. 1차 상압유화 후 고압유화기를 통한 2차 유화를 실시하였다. 고압유화기의 interaction chamber를 통과하면서 1차 유화된 에멀전은 전단력 및 cavitation에 의한 항력의 작용으로 미세한 나노에멀전으로 분화된다.

이후 내상에 존재하는 용매는 서서히 수상으로 확산이 이루어지며 고분자는 서서히 경화된다. PMMA 나노입자에 함유된 ubiquinon의 안정도 측정 결과 상온에서 초기치 대비 거의 일정함을 알 수 있었다. 또한 입자의 콜로이드 안정도도 초기의 입자와 거의 변화가 없어 입자가 상당히 안정하게 유지됨을 알 수 있었다. 그림 4는 이와 같이 제조된 나노입자의 투과전자현미경 사진이다.



<그림-4> 입자 크기별로 분류한 나노입자의 투과전자 현미경 사진

2-2) 안정화 구조체 연구

화장품 산업의 꽃이라 할 수 있는 기능성화장품이 이름 그대로의 의미를 실현하기 위해서는 기능을 나타내는 성분이 화장품 제형 안에서 우리 피부에 전달되기까지 그 효능을 유지해야 하며, 우리 피부에 도포되었을 때 그 효능을 나타낼 수 있는 적절한 곳까지 잘 전달되어야 한다. 이와 같이 기능성화장품에서 안정화와 전달기술은 주요 핵심기술이며, 이 두 기술의 개발이 불가피하다. 우리 피부에 노화방지나 보습효과 등 고기능성 효과를 나타내지만, 비타민 A (레티놀) 및 이의 유도체, 토코페롤 및 이의 유도체, 불포화지방산, 비타민 F, 비타민 C 등과 같은 생리활성물질은 대기 중에 노출되었을 경우, 쉽게 변성되거나 화장품 제형과 같은 수용액 중에서 쉽게 산화되어 변색, 변취가 일어나는 문제점이 발생한다.

따라서, 상기 생리활성물질을 보다 효과적으로 기능성 화장품에 응용하기 위해서는 제형 내에서의 안정화가 최우선적으로 진행되어야만 한다. 따라서, 본 연구에서는 가장 대표적인 생리활성물질인 레티놀과 비타민 C를 나노 단위의 구조체에 함입시켜 고정화하는 독창적인 방법으로 각각 안정화하였다.

2-2-1) 액정 공배열 안정화 시스템을 이용한 레티놀 안정화

레티놀은 주름, 피부 거칠음, 건조함, 이상 각화 등에 의해 노화된 피부회복에 효과적인 것으로 알려져 있지만, 대기중의 산소, 빛, 열, pH, 수용액 등과의 접촉에 의해서 쉽게 파괴되어 역가가 저하되므로 화장품 제형화가 극히 제한되어 왔다.

레티놀을 안정화하기 위한 방법으로는 항산화제와 킬레이트제를 함께 사용한 O/W 조성이 있고, 좀 더 레티놀의 안정성을 향상시키기 위해 W/O형태의 조성이 사용되지만 이는 레티놀의 자극문제 뿐 아니라, 사용감 면에서도 문제가 될 수 있다. 이 외에도 레티놀의 안정성 향상을 위한 방법으로 감마-싸이클로덱스트린의 사용 (미국특허 5985296), 다공성 마이크로 입자의 사용 (미국특허 5851538), 아민류 고분자의 사용 (미국 특허 6162448), 양이온성 리포솜, 특히 알킬암모늄 지방산염으로 형성된 리포솜

캡슐 (미국 특허 6183774), ascorbyl-2'-phosphate에 의한 안정화 (미국특허 6124274), 고체지질입자(SLN)의 사용 (J. Contr. Rel. 66, 2000, p.115) 등이 제안되고 있다.

본 연구에서는 레티놀을 안정화하기 위해 최근 지능성 약물 전달계로서 높은 관심을 끌고 있는 액정 배향 공법을 이용하였다. 일반적으로, 유효성분을 안정화하기 위해 고분자 입자의 사용이 많이 응용되고 있지만, 단순한 고분자 입자는 입자 자체 내에서는 유효성분을 안정화할 수 있지만, 화장품 제형 내의 오일이나 물, 계면활성제 등을 비롯한 다른 여러 성분들에 의해 활성성분이 입자 밖으로 유출되거나 입자가 파괴되어 안정화에 기여하지 못한다.

이런 문제점을 극복하고자 고분자 입자 내에 액정을 캡슐화하여 여기에 유효성분을 함입하였으며, 이로 인해 액정물질과 레티놀의 공배열을 유도하여 1차 안정화하였고, 이 액정구조체를 고분자 입자내로 포집시키므로써 2중 안정화 효과를 얻을 수 있었다.

이 기술을 사용하여 제조한 입자를 Vitasphere-A라 명명하였고, 이 기술을 LASS (liquid-cryatalline association stabilization system)라 명명하였다.

다음 그림 5는 LASS 공법으로 제조한 Vitasphere-A의 공촛점 레이저 주사 현미경 (CLSM) 사진이다.



<그림-5> Vitasphere-A의 CLSM 이미지

CLSM 사진에서 캡슐화된 레티놀의 위치를 정확하게 확인할 수 있다. 초록색으로 염색된 레티놀이 모든 캡슐의 내부 단일 영역으로 분산되어 있음을 알 수 있다.

이렇게 안정화된 레티놀은 화장품 제형에서 우수한 안정도를 나타내었다. 이는

레티놀과 유사 분자 구조를 지니는 콜레스테롤 액정물을 사용하였기 때문에 캡슐 내에서 액정과 레티놀몰이 공배열 구조를 형성해 레티놀이 고정화되기 때문이다.

본 레티놀 안정화 캡슐은 Viatsphere-A는 현재 주름 개선 화장품에 적용되어 상품화되어 있는 상태이며, 향후 다양한 관련 제품에 적용되어 그 응용을 확대해 나갈 예정이다.

2-2-2) 다중 유화 시스템을 활용한 비타민C 안정화

과거로부터 비타민 C는 미백, 주름개선, 피부탄력강화, 항산화 등 피부에 다양한 생리작용을 부여하는 것으로 알려져 화장품 및 피부과 제제의 활성성분으로 널리 알려져 있다.

그러나, 비타민 C는 열, pH, 활성산소, 금속이온, 자외선, x-선 등의 환경인자에 의하여 그 안정도가 많은 영향을 받게 된다. [Diao, M.L., Seib P.A., Food Chem., 30, 313, (1988), Deasy P.B. Microencapsulation and related drug process, New York, Maecel Dekker Inc., 1984]

따라서, 비타민 C는 수용액상에서 쉽게 산화되며, 특히 상기 언급한 환경인자 존재 하에서 그 산화 과정이 더욱 가속화되어 dehydro-비타민 C 뿐만 아니라 많은 분해 부산물을 형성하게 된다. [Tsao C.S., Young M., Med. Sci. Res, 24, 473, (1996)]

이와 같은 비타민 C의 수용액상에서의 낮은 안정도는 우수한 효능에도 불구하고 궁극적인 응용에 결정적인 단점이 되기 때문에 수용액상에서 그 안정도를 향상시키고자 하는 연구가 다양하게 진행되었다. 그 대표적인 경우가 고분자 마이크로캡슐을 응용하는 방법이다.

일반적으로 고분자 마이크로캡슐은 에멀전 중합법, 다중 유화중합법, 축합중합법, 용매 추출 및 증발법, 현탁가교법, 코아세르브법, 압출법, 스프레이법 등 다양한 방법에 의하여 제조할 수 있다. [Arshady, R.; Ed. In Microspheres Microcapsules & Liposomes, Citus Books, London, 1999, Uddin, M.S. Hawlader M.N.A., Zhu, H.J. J.

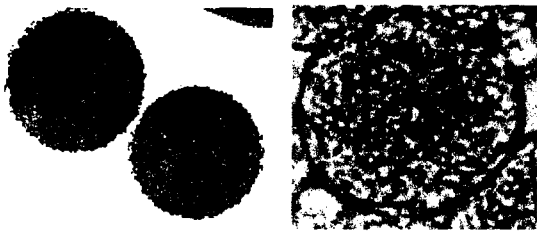
Microencapsulation, 18, 199 (2001)]

상기 방법들에 의하여 제조된 마이크로캡슐은 벽재로 사용되는 고분자의 일차적 차단효과로 인하여 기본적으로 내부에 위치하는 비타민 C와 같은 활성물질의 안정도 유지에 기여하지만, 근본적으로 외부와의 완벽한 차단은 마이크로캡슐 벽재 자체가 지니는 통기성 및 흡습성으로 인하여 그 한계를 드러내게 된다.

특히, 수용성 활성물질인 비타민 C는 분자구조상 높은 극성으로 인하여 물에 대한 용해도가 매우 높는데 이는 비타민 C 분자에 존재하는 하이드록시기가 쉽게 해리되기 때문으로, 해리된 비타민 C이온은 자기분해 및 타 비타민C 분자의 분해를 촉진시켜 주는 역할을 한다. 따라서, 상기의 비타민C 해리거동을 근본적으로 차단한 캡슐이 필요하다.

본 연구에서는 물의 활성도를 낮추기 위한 겔화 공정과 이온차폐 공정을 통하여 비타민C를 캡슐화한 오일캡슐과 고분자 캡슐을 각각 개발하였다.

각각의 소재에 대한 현미경 사진을 그림 6에 나타내었다.



<그림-6> 다중 유화 기법을 이용하여 제조된 비타민C 고분자캡슐(좌측), 오일캡슐(우측)

본 연구에서 제조한 캡슐은 모두 높은 안정도를 보였다. 고온 장기 보관 조건에서도 전혀 역가의 손실이 관찰되지 않았고, 특히 장기 보관 시 가장 문제가 되는 변색이나 변취 현상이 나타나지 않아 순수 비타민C를 안정하게 유지할 수 있는 화장품을 개발할 수 있게 되었다.

결 론

현재 세계적인 Cosmeceutical 화장품 시장은 220억불로 매년 8%씩 성장을 하고 있으며(Cosmeceutical Trends & Technologies, 2nd Ed., TCI, 1997), 5년 후의 세계 기능성화장품 시장은 약 320 억불로 예상된다. 또한 국내 화장품 시장은 3조 4천억원으로 예상되며 (산업기술백서, 정밀화학뉴스, 1997), 의약품시장은 국내의 경우 1,700억(1998년), 미국의 경우는 15억불(1997년)이며, 2002년에는 22억불로 예상된다.

이와 같이 거대한 시장 속에서 생리활성물질의 안정화 및 선택적 피부흡수 기술이 세계적으로 인정받을 수 있게 된다면 그 부가가치는 기존에 비하여 10 - 100배로 증가될 것으로 예상되므로, 나노기술의 특화는 국내 산업의 발전뿐 아니라 기업의 국제경쟁력 제고에도 매우 중요하다고 할 수 있다.

현재 나노기술의 응용으로 인하여 화장품 산업은 보다 기능에 충실한 제품 개발의 기술적 근거를 가질 수 있는 바탕이 마련되었으며, 특히 기능성화장품으로 분류되는 주름 개선, 미백, 자외선 차단 제품의 경우, 보다 가시적인 효과를 찾기 위해서 피부과 혹은 성형외과로 향하던 소비자들의 선택을 보다 다양화할 수 있는 가능성을 제시할 수 있게 되었다.

또한 안전성이 확보된 보다 고기능성의 제품 개발로 인하여 기존 의약품 시장과 화장품 시장의 경계를 허무는 기회도 제공할 수 있을 것으로 예측되며 이로 인하여 나노기술이 성숙기에 도달하는 3-5년 이후에는 새로운 패러다임의 산업 재편이 일어날 가능성도 부인할 수 없을 것이다.

세계적으로 나노기술을 이용한 생리활성물질의 안정화 및 피부흡수기술은 선진 글로벌 장업사에서도 많은 연구를 진행하고 있는 핵심분야이며, 이러한 연구를 성공적으로 수행함으로써 세계적인 기술 선도자적 위치를 점할 수 있을 것이다.

또한 원료수준에서의 안정화 및 피부흡수 조절은 외피용 제제의 제형 개발에 신축성을

부여할 수 있으므로 기능성 화장품이나 외피용의약품 분야뿐만 아니라 다른 산업 분야 기술과의 결합에 의하여 기능이 향상된 전혀 새로운 나노구조체를 개발할 수도 있을 것이다.

이러한 연구의 성공으로 선택적 피부흡수가 가능한 안정화 제제가 만들어졌을 경우, 시장에서의 매출 기여액은 새로운 시장을 창출하는 낙관적인 예측의 경우 6,000 억, 기존 시장의 대체 정도인 비관적인 예측의 경우 1,600억 정도로 예측되며, 연구의 성과에 따라서는 외피용제제인 화장품, 의약품 이외에도 기능성 식품, 페인트산업, 전자부품산업 등의 정밀화학 산업의 전 분야에 걸쳐 응용이 가능할 것으로 기대된다.