

## 화장품에서 유화기술의 발전 및 전망

경 기 열<sup>†</sup> · 이 천 구

LG 생활건강 기술연구원 화장품 연구소  
(2006년 10월 4일 접수, 2006년 10월 15일 채택)

### Development and Prospect of Emulsion Technology in Cosmetics

Kee-Yeol Kyong<sup>†</sup> and Cheon-Koo Lee

Cosmetics R&D Center, LG Household & Health Care Research Park, #84, Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 350-343, Korea  
(Received October 4, 2006; Accepted October 15, 2006)

요 약: 유화란 서로 섞이지 않는 액체들간의 분산계이다. 화장품에 사용되는 원료에는 서로 잘 섞이지 않는 물질들이 많기 때문에 이들을 한 제제 내에 잘 혼합할 수 있는 유화기술이 매우 유용하게 이용되고 있다. 유화제제의 안정화 및 물성 변화를 위하여 유화제의 발달과 함께 여러 가지 다양한 형태의 유화기술이 개발되었다. 1950년대에 Griffin이 제안한 HLB법을 시작으로 PIT법, 겔(gel) 유화법, D상 유화법 등이 있으며, 최근에는 피부 친화성 또는 인체에 대한 안전성을 높이기 위한 수단으로 천연 유래의 유화제 및 고분자계 유화제의 사용이 늘고 있다. 이 외에도 제품의 외관 차별화 및 유효성분의 전달 효율을 높이기 위한 수단으로 나노 유화, 다중 유화, 액정 유화, 피커링 유화 등이 개발 적용되고 있으며, 리포솜이나 큐보솜 같은 나노 구조체 입자들의 응용에 관한 연구도 활발하게 진행되고 있다. 리포솜은 생체막의 주요 구성성분인 양친매성 인지질의 이중층으로 구성된 계이고, 큐보솜 역시 생체 유래 성분인 모노올레인 같은 물질로 만들어지는 나노 입자의 일종으로 그 분자 구조적 특성으로 인해 수용액 내에서 입방상 구조의 이연속적 수상 채널을 갖는다. 이러한 나노 입자에 효능물질을 봉입시켜 제제화 함으로서 생체 친화적이면서 물질의 전달 효율을 높일 수 있다. 여기서는 화장품용 유화물 및 나노 입자들의 제조 방법, 응용 등에 대하여 간략히 소개하였다.

Abstract: Emulsion is a dispersion system among liquids which are not miscible together. There are numerous cosmetic raw materials which have different physicochemical properties. Therefore, emulsion technology is very useful in cosmetics. With the development of emulsifier, several emulsification technologies have been developed. Since HLB method by Griffin in 1950's, PIT method, gel method, and D-phase methods, etc, have been developed. Recently, the application of natural emulsifier and polymeric emulsifier increases in cosmetics in order to achieve enhanced safety and biocompatibility. Besides nano-emulsion, multiple-emulsion, liquid crystal emulsion, and Pickering emulsion have been developed and applied as means of differentiating appearance and texture of products and achieving enhanced delivery of active ingredients. Meanwhile, the application studies of nano-dispersed structural system such as liposome or cubosome are on progress. Liposome is a bi- or multi-lamella layer dispersion system composed of amphiphilic molecules - phospholipids which are main components of plasma membrane. Cubosome also is a nano-sized dispersion system composed of a specific molecule like glyceryl monooleate derived from natural products. And it has a cubic bicontinuous structure in water due to its unique molecular structure. Incorporating compounds (active materials) into such nano-particles can increase biocompatibility and delivery efficiency of target compounds. Manufacturing process and application of cosmetic emulsions and nano-particles are briefly introduced in this paper.

Keywords: cosmetic emulsion, emulsification method, liposome, cubosome

### 1. 서 론

일반적으로 유화(emulsion)란 물과 오일처럼 서로 섞이

지 않는 액체의 한쪽을 미립자(분산질) 상태로 다른 한 액체(분산매) 중에 안정한 상태로 분산시킨 것을 말한다. 유화는 화장품뿐만 아니라 의약품, 식품, 농약, 도료 등 여러 산업 분야에서 폭넓게 이용되고 있다. 화장품에서 유화기술은 매우 중요한데, 이는 제품의 안정성, 안전성,

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: kykyung@lgcare.co.kr)

Table 1. Emulsion Types for Cosmetics

	Emulsion type	Continuous phase	Dispersed phase	Advantage	Disadvantage
Simple emulsion	O/W	Water	Oil	Texture Economic efficiency Stability	Moisturizing effect Water resistance Long-lasting efficiency
	W/O	Oil	Water	Moisturizing effect Water resistance Long-lasting efficiency	Texture Economic efficiency Stability
Multiple emulsion	W/O/W	Water	Water/Oil	Stabilization of active ingredients Texture	Economic efficiency Stability
	O/W/O	Oil	Oil/Water	Stabilization of active ingredients Unique texture	Economic efficiency Stability

기능성과 밀접한 관련이 있기 때문이다. 유화는 열역학적으로 불안정하여 인젠가는 상이 서로 분리된다. 그런데 유화를 안정하게 한다는 것은 달리 말하면 유화의 파괴 속도를 늦추는 것을 의미하며, 오래 전부터 이에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다. 유화는 그 목적에 따라 유상의 종류 및 농도, 사용 가능한 유화제(계면활성제)에 한계가 있고, 소기의 목적에 적합한 것을 얻는 것은 쉽지 않다. 유화의 생성조건으로서는 여러 가지 인자들이 작용하는데, 예를 들면, 특히 다음과 같은 인자들이 중요하다. 즉, 수상과 유상의 비율, 유화제의 종류, 유화방법(유화제의 첨가방법, 유화온도, 교반조건), 냉각방법에 따라서 생성되는 유화제품의 물성(입자경 및 분포, 점탄성 성질)에 차이가 많다. 그 중에서도 가장 중요한 것이 유화제라고 할 수 있는데, 이는 사회적 요구에 따라 안전성이 높은 것, 순도가 높은 것으로 많은 발전이 이루어져 왔다. 또 유화 방법에 있어서도 많은 진보를 이루었다. 본 고에서는 화장품에 있어서 유화기술의 발전 및 연구 개발 동향을 살펴보고, 화장품용 유화제 및 유화기술의 종류 및 특성에 대해서 논의하고자 하였다. 또한 최근 화장품에서 관심이 높은 약물 전달체로서의 나노 분산시스템인 리포솜과 큐보솜에 대해서 간단히 소개하고자 한다.

## 2. 화장품용 유화의 종류 및 특성

화장품용 유화의 종류를 형태별로 분류하면 크게 수중유형(O/W type), 유중수형(W/O type), 다중형(multiple type) 유화로 나눌 수 있다. 수중유형 유화의 경우 내상인 분산상이 오일이나 왁스 같은 지용성 물질로 되어 있고 외상인 연속상은 보습제, 물 등 수용성 물질로 되어 있어 피부에 도포가 용이하고 사용시 산뜻한 감촉을 나타내며 제조가 용이한 점 외에도 경제적인 장점을 갖고 있어 화장품에서 가장 많이 이용되는 제형이다. 그렇지만 피부에서의 수분 유지력, 내수성, 지속성이 상대적으로 부족한 단점이 있다. 반면 유중수형 유화는 내수성이나 지

속성이 우수한 장점이 있으나 사용시 피부에서의 발림성 및 사용감촉이 수중유형 유화에 비해 떨어지는 단점이 있다. 최근에는 유중수형 유화물의 이러한 단점을 해결하기 위해 실리콘 계통의 오일 및 유화제 등의 개발이 활발히 이루어지고 있으며 이를 적용한 많은 제품들이 시판되고 있다.

한편 O/W형과 W/O형의 장점을 살린 유화 형태라고 할 수 있는 다중형 유화에는 W/O/W형과 O/W/O형이 있는데 이들은 제조 및 안정화가 어려워 화장품에서는 그다지 잘 이용되지 않는 제형이다. 그렇지만 유효성분의 안정화라든지 제형적 특성에서 오는 독특한 사용감촉 등으로 인해 극히 일부 제품에서 적용된 예가 있다. Table 1에 화장품에서 사용되는 유화제형의 장·단점을 간단히 요약해 놓았다.

한편, 유화입자의 크기에 따른 유화형태의 분류에 의하면 마크로 에멀전(macroemulsion), 마이크로 에멀전(microemulsion), 나노 에멀전(nanoemulsion) 등으로 나눌 수 있다. 마크로 에멀전은 통상의 유화를 일컫는 것으로 크기가 약 0.5 ~ 10  $\mu\text{m}$  정도이며 성상은 우유처럼 백색을 나타낸다. 보통의 유화입자는 유화제(계면활성제)에 의한 계면장력 저하 및 기계적인 에너지에 의해 일시적으로 안정한 미세 입자상태로 존재하지만 이는 열역학적으로 불안정한 상태이다. 그러므로 크리밍 현상이나 유화 입자들 간의 응집(flocculation), 합일(coalescence) 등의 과정을 통하여 일정 시간이 지나면 서로 분리될 수 밖에 없는 불안정한 계이다. 이에 반해 마이크로 에멀전은 크기가 가시광선의 파장보다도 작은 약 10 ~ 50 nm 정도의 크기를 갖고 있어 빛이 산란이나 굴절을 하지 않고 그대로 통과하므로 외관은 투명한 성상을 나타낸다. 마이크로 에멀전의 경우 유화 입자가 매우 작기 때문에 증력의 영향을 받지 않고 브라운 운동을 하며 열역학적으로 안정한 계이다. 그런데 최근 유화제 및 유화기술의 발달과 함께 마크로 에멀전과 마이크로 에멀전의 중간 위치에 해당하는 약 50 ~ 500 nm 정도의 크기를 갖는 나노 에멀전

Table 2. Particle Size and Property of Emulsion[1]

	Particle size (nm)	Appearance	Tyndall effect		Thermodynamical stability
			Reflection	Transmission	
Emulsion	1,000 ~ 10,000	White	Non	Non	Unstable
Nanoemulsion	100 ~ 1,000	Blue/White	Pale blue	Pale red	
Microemulsion	50 ~ 100	Semi-transparent	Blue	Red	Stable
Solubilization	5 ~ 10	Transparent			

Table 3. Trends of Emulsion Technology[3]

Trends	~ 1970	~ 1980	~ 1990	~ 2000
	Achievement of basic life	Focus on natural		Focus on function
	Usage, Stability	Safety	Multi-purpose	Information
Emulsifiers	Soap Lanolin-cholesterol MGS Propylene glycol stearate POE sorbitan ether POE alkyl ether	Sucrose ester Soya sterol Hydrogenated castor oil derivative Sorbitan branched fatty acid ester POE alkyl phosphate	Phospholipid Amino acid derivative Phosphoric acid ester Monoglyceryl ester Silicone derivative	Low irritation emulsifier Fluorinated emulsifier Polymeric emulsifier Natural plant emulsifier Bio-surfactant Mixture
Methods	Physical method Low energy mechanical force (ex. Propeller mixer)	Self-emulsifying method Non-aqueous method Gel method Multiphase method LEE method	High energy mechanical force D-phase method LC method PIT method Powder method Electric method	SPG membrane emulsification High internal phase emulsion Polymer matrix
Formulation types	Classical emulsion (ex. O/W, W/O)	Macroemulsion	Microemulsion Multiple emulsion	Liposome Cubosome Nanoemulsion Multiple emulsion LC emulsion Pickering emulsion

의 이용이 활발한 상황이다. 나노 에멀전의 경우 일반 에멀전에 비해 크기가 작기 때문에 외관이 푸른 빛을 띠며, 보통의 에멀전 보다는 상대적으로 안정한 편이나 열역학적으로 안정한 수준은 아니다(Table 2).

화장품에서 유화 제형이 많이 이용되고 있는 것은 다음과 같은 장점들을 가지고 있기 때문이다.

- 수용성 원료와 유용성 원료를 비교적 간단히 혼합 가능함
- 원료 자체와는 다른 외관 및 사용감
- 수용성 원료와 유용성 원료를 동일 처방에 혼합시켜 품질 향상이 가능함
- 피부에 미치는 영향을 조절할 수 있음
- 유화상태(예: 점도)를 조절하여 다양한 사용목적에 맞게 조절이 가능함

- 미량의 유효성분을 피부에 균일하게 전달 가능함
  - 유지류 단독으로 얻기 어려운 피부 보호작용을 부여함
  - 피부상에 얇게 도포가 가능하고 오일감이 적음
  - 유지류 또는 수용액 자체로는 병용하여 사용할 수 없는 물질도 적용 가능함
  - 광택 및 유백색의 외관으로 상품 가치를 향상시킴
- 유화의 형태 및 물성에 영향을 미치는 요소로는 유화제의 종류와 양, 내상과 외상의 용적비, 구성성분의 물성, 유화조건 및 방법 등이 있으며 이들에 의해 크게 영향을 받는다.

### 3. 유화기술의 발전 동향

화장품에 있어서 유화기술은 유화제의 발달과 함께 많

은 발전을 해 오고 있다. 1970년대까지는 Griffin이 제안한 HLB 법 및 PIT 법을 주로 이용하여 단순한 유화 제제를 만들었으나, 80, 90년대를 거치면서 Gel 유화법, D상 유화법 등이 개발되어 마이크로 에멀전이라든지 다중형 에멀전 등을 제조할 수 있게 되었다. 최근에는 천연 유화제 및 고분자 계통의 유화제 등의 개발과 함께 피부 및 인체에 안전한 유화 제제를 개발하고자 하는 연구가 활발하게 이루어지고 있으며, 유효성분의 안정화 및 효율 증진을 위한 제제 개발에 관한 관심이 높아지고 있다 (Table 3).

### 3.1. 유화제의 개발 동향

화장품용 유화제로서는 전통적으로 지방산 비누계 계면활성제가 일부 사용되어 왔으며, 피부 안전성이 높은 비이온 계면활성제들이 주로 사용되고 있다. 높은 HLB값의 친수성 유화제로는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르계, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르계 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르계 유화제, 낮은 HLB값의 소르비탄 지방산 에스테르계, 글리세릴 지방산 에스테르계 유화제를 혼합 사용하는 경우가 많다. 이후 최근에는 피부 안전성을 보다 향상시킬 목적으로 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 알킬에테르 같은 블록코폴리머계를 비롯하여 인지질 및 아미노산 유도체, 폴리글리세릴 지방산 에스테르 등 생체 유래의 유화제들의 사용이 확대되고 있다. 또한 최근에는 사용성 및 기능성을 향상시킬 목적으로 실리콘계 유화제의 사용이 크게 증가하고 있는 추세이며 향후에는 불소계 유화제, 고분자 유화제라든지 천연유화제 등의 사용이 늘어날 것으로 예상된다.

### 3.2. 유화방법의 진보

#### 3.2.1 반전유화법(Phase Inversion Emulsion Method)

이 유화방법은 유화제로서 계면활성제를 유상에 용해하고 거기에 서서히 수상을 첨가하면서 교반하여 연속상을 유상으로부터 수상으로 반전시켜 O/W형 에멀전을 만드는 것으로 반전유화법 또는 agent-in-oil 법이라고도 불린다. 이 방법에 의하면 계면활성제를 수상에 용해시킨 경우보다 미세한 에멀전 입자가 얻어지므로 일반적으로 널리 이용되고 있다. 그러나 실제로 이 방법으로 유화를 하는 경우 다음에 나타낸 요인에 의해 영향을 받아 재현성이 좋고 안정한 에멀전을 얻는 것은 쉽지 않다.

- 친유성 계면활성제와 친수성 계면활성제의 종류 및 비율
- 유화온도
- 교반조건

- 수상의 첨가 속도

#### 3.2.2. 전상온도 유화법(PIT Method)

이 방법은 비이온계면활성제의 HLB가 온도에 의해 변화하여 온도가 상승하면 친수성으로부터 친유성으로 변하는 것을 이용한 것이다. 즉, 온도가 상승하면 수소결합이 약해지기 때문에 일정 온도에서 친수성과 친유성이 균형을 이루는 온도를 전상온도(phase inversion temperature)라고 한다. 오일/물 계면의 계면장력을 측정하면 전상온도에서 유상, 계면활성제상, 수상의 3상 영역으로 되고 계면장력이 최저로 된다. 그래서 이 온도 부근에서 유화를 행하게 되면 아주 미세한 에멀전이 생성된다. 이 방법으로 얻어진 미세한 에멀전 입자라도 전상온도에서 장시간 방치하면 불안정화 되므로 빠른 시간 내에 급격히 냉각시킬 필요가 있다.

#### 3.2.3. D상 유화법(D-Phase Emulsion Method)

이 방법은 2단계로 만드는데, 제 1단계는 물과 다가 알코올을 함유한 계면활성제상(D상)에 오일을 섞어주면서 첨가하여 O/D형 겔상 에멀전을 형성시킨다. 제 2단계로는 이 겔상 에멀전에 물을 첨가하여 연속상을 계면활성제상으로부터 물로 변화시켜 O/W형 에멀전을 만드는 과정을 거친다. D상 유화법의 특징은 미세한 유화입자로 된 O/W형 에멀전을 만드는 것이 가능하고, 적용가능한 계면활성제의 HLB값의 범위가 넓다는 것이다.

#### 3.2.4. 아미노산 겔 유화법(Amino Acid Gel Emulsion Method)

아미노산 또는 그 염의 수용액을 화학구조상 일정 조건을 갖는 친유성 계면활성제 중에 혼합시키면 외상이 계면활성제, 내상이 아미노산 또는 그 염의 수용액을 갖는 겔상이 생성된다. 이 겔상을 유상중에 분산시키고 거기에 수상을 가하여 유화하면 넓은 범위의 물을 함유하는 매우 특징적이고 안정한 W/O형 에멀전이 얻어진다. 이를 “겔 유화법”이라고도 부른다. 이렇게 만들어진 유화물은 외관이 약간 투명하고 사용시 피부에 밀착감 있게 발리는 장점이 있는 반면, 끈적임이 남는 등의 단점도 있다. 그러므로 아이크림 같은 부분용 제품에 이를 적용하면 좋다.

### 3.3. 최근 유화기술의 개발 동향

#### 3.3.1. 나노유화(Nanoemulsion)

미세한 에멀전의 제조기술로는 D상 유화법과 HLB유화법 등이 있어 이들이 화장품에 많이 이용되어 왔다. 그런데 이들은 계면장력을 낮추는 것으로 간단히 미세한 에

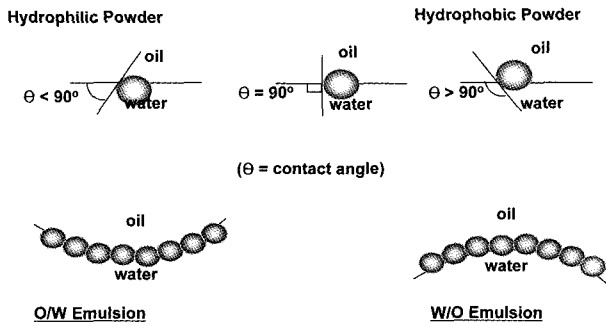


Figure 1. Principle and scheme of pickering emulsion.

멀전을 제조하는 기술이지만 화장수 같은 저점도 제형에 있어서 크리밍 염려가 없는 수십 나노미터 정도의 미세 에멀전(나노에멀전)을 제조하는 것은 어렵다. 그러므로 나노에멀전을 제조하기 위한 여러 가지 새로운 방법들이 개발되었는데, 여기에는 가용화 영역을 이용하는 방법, 고압 호모게나이저를 이용하는 방법, 응축법에 의한 제조 등이 있다.

먼저 가용화 영역을 이용하는 방법은 계면활성제-오일-물로 구성된 계를 먼저 가용화시킨 다음 이를 실온으로 급냉시켜 입자경 50 nm 이하의 초미세 에멀전을 생성시키는 방법이다. 고압 호모게나이저를 이용하는 방법은 부틸렌글리콜 및 글리세린 같은 수용성 용매를 고농도 배합한 수상을 함유한 O/W에멀전을 고압 호모게나이저로 유화함으로써 입자를 30 nm까지 작은 에멀전을 제조할 수 있는 방법이다. 응축법에 의한 방법은 저분자량의 실리콘 오일이 에탄올에 용해하는 것에 착안하여 계면활성제, 실리콘오일을 알코올에 용해시킨 다음 수상에 고속 주입하는 것에 의해 실리콘오일의 나노에멀전을 생성시키는 방법이다.

나노 에멀전의 장점으로는 유화입자가 작아서 피부에 침투가 잘 된다는 점과 화장수 같은 저점성의 투명 제형에 많은 양의 오일을 함유시킬 수 있는 점, 그리고 외관이 투명하고 사용시 느낌이 특이한 점 등을 들 수 있다. 단점으로는 제조가 다소 복잡하고 번거롭다는 것이다.

3.3.2. 다중 유화(Multiple Emulsion)(4)

다중 에멀전은 분산상 중에 다른 별도의 상이 분산된 다층구조를 갖는 에멀전으로 O/W/O형과 W/O/W형이 있다. 다중 에멀전은 약학분야에서는 약물전달체로의 응용 및 불안정한 약제의 안정화, 식품업계에서는 휘프 크림 및 버터 등의 물성 개선 등을 위한 연구가 진행되고 있다. 이는 또 불안정한 약제의 안정화 및 피부상에 도포시 사용감촉의 변화 등이 주목된다. 화장품에서의 응용예로는 O/W에멀전을 제조한 후 유기변성 점토광물을 이용한 W/O유화법을 2차 유화로 이용한 O/W/O다중 에멀전

에 관한 것도 있다. 이러한 2단계 유화법은 제조가 복잡하나, 내외상의 조성을 비교적 자유롭게 조절할 수 있는 장점이 있다. 실제로 외유상 중에 휘발성 실리콘오일, 내유상 중에 고형 유분을 함유한 O/W/O에멀전은 도포 시 처음에는 약간 리치한 감촉이 느껴지나 중간에서는 급격히 가벼워지고 최후에는 촉촉하게 마무리 되는 종래의 에멀전에서 볼 수 없는 특징적인 감촉을 나타낸다.

3.3.3. 액정유화(Liquid Crystal Emulsion)(5)

계면활성제-고급알콜-물의 3성분계로 이루어진 라멜라 액정은 O/W크림에 이용된다. 라멜라 액정은 양호한 사용감촉과 피부에의 수분보급뿐만 아니라 크림의 수상부분으로 네트워크 구조를 형성함으로써 그것이 항복치(yield value)를 갖는 레올로지 특성을 나타내기 때문에 O/W에멀전의 합일에 대한 안정성에 기여한다.

3.3.4. 피커링유화(Pickering Emulsion)(6)

피커링 유화는 유화제, 즉 계면활성제 대신에 나노미터 크기의 미세한 무기분체에 의해 안정화된 유화를 말한다. 이는 무기분체의 계면에서의 접촉각에 따라 O/W 또는 W/O형태의 에멀전을 얻을 수 있다. 즉, 접촉각이  $90^\circ$ 보다 작은 경우에는 O/W에멀전을,  $90^\circ$ 보다 큰 경우에는 W/O에멀전을 생성하게 된다. 피커링 유화는 무기분체의 접촉각에 의해 안정화된 유화이다 보니 계면막이 그다지 강하지 않기 때문에 외부의 물리적 충격이나 약간의 조성 변화에 의해 유화파괴가 쉽게 일어날 수 있다. 그러므로, 화장품에서 피커링 유화를 이용하면 사용시 빠른 유화파괴에 따른 독특한 사용감촉을 얻을 수 있는 반면 안정화가 어려운 단점이 있다(Figure 1).

3.4. 인지질과 리포솜(Liposome)(7)

인지질은 생체막을 구성하는 주성분이므로 이는 생체 친화적 화장품 제조에 있어서 많이 응용되고 있는 물질이다. 인지질은 인산기에 결합된 알킬기의 종류에 따라 phosphatidyl choline (PC), phosphatidyl ethanolamine (PE), phosphatidyl glycerol (PG), phosphatidyl serine (PS) 등 여러 종류가 있다(Figure 2). Figure 3에서 볼 수 있듯이 이들은 양친매성 물질로 분자구조상 라멜라 또는 베지클(리포솜) 형태의 구조를 잘 형성하기 때문에 생체막의 모델로서 많이 연구되어 왔다. 리포솜은 약물전달시스템(DDS)으로서도 많은 응용연구들이 이루어져 왔는데, 대표적인 응용 예로는 불안정한 약물의 안정화, 불용성 약물의 용해도 증진, 약물의 타겟 세포로의 전달효율 향상 등을 들 수 있다.

한편, 인지질은 리포솜 제조에 있어서 주로 이용되어 왔지만, 최근에는 유화제로의 이용이 활발하다. 특히 나노

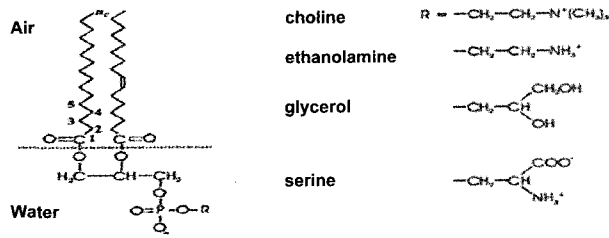


Figure 2. Molecular structure of phospholipids.

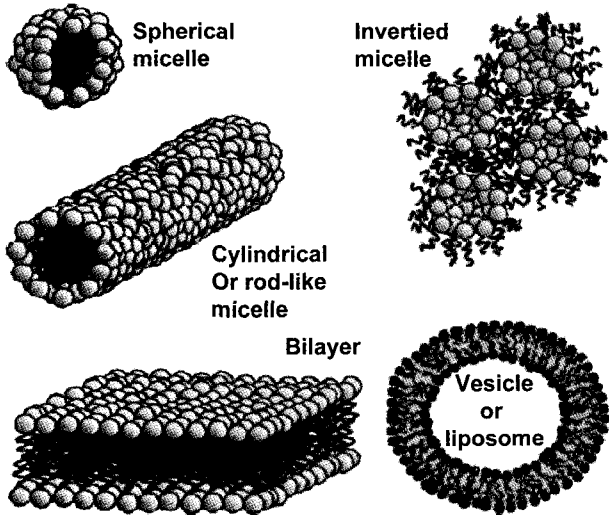


Figure 3. Aggregates formed by amphiphilic molecules [2].

에멀전 같은 미세한 유화입자를 얻기 위해서는 고압호모제나이저 등 강력한 에너지를 필요로 하지만 유화제의 선택이 무엇보다 중요하데, 여기에 인지질이 매우 유용하게 이용되고 있다. 인지질은 분자 내에 불포화결합을 가지고 있어 산패가 쉽고 가격이 고가인 단점도 있지만, 최근에는 산패문제를 해결한 수첨레시친이라든지 유사 합성 세라마이드 같은 물질들이 개발되어 많이 응용되고 있다.

리포솜은 Bangham 등에[8] 의해 발표된 이후 많은 연구가 이루어져 왔으며 최근에도 다양한 분야에 응용하기 위한 연구가 시도되고 있다. 또한 리포솜은 극성 및 비극성 물질을 모두 봉입할 수 있고, 다양한 소수성 막을 통과하여 봉입된 약물을 세포 내로 운반할 수 있기 때문에 [9] 약물 수송체로서의 응용에 많은 관심이 집중되고 있다. 반면에 사용되는 인지질은 대개 화학적으로 불안정하여 산화적 분해가 쉽게 일어나므로, 장기간 보관상의 문제점을 내포하고 있으며, 가격이 고가이고 정제가 매우 까다롭다는 단점도 있다. 이러한 이유로, 화학적으로 안정하고 가격이 저렴한 합성 양친매성 물질을 이용한 약물 수송체 개발에 관한 많은 시도가 이루어지고 있는 상황이다.

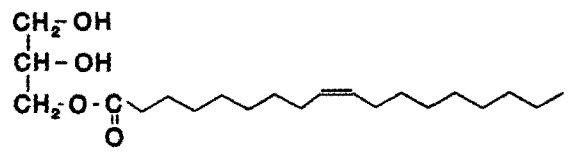


Figure 4. Chemical structure of monoolein.

3.5. 모노올레인과 큐보솜(Cubosome)

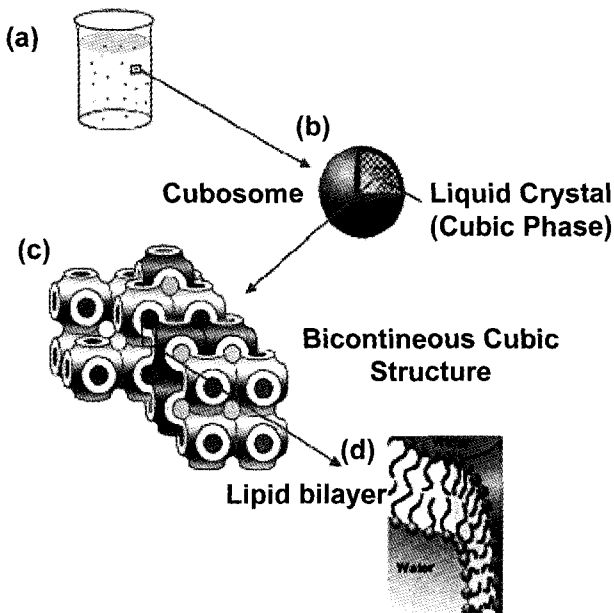
모노올레인(monoolein)은 글리세릴모노올레이트(glyceryl mono-oleate, GMO) 또는 글리세릴올레이트(glyceryl oleate)라고도 하며 백색에 가까운 약간의 특이한 냄새를 갖는 페이스트 상의 친수성 지질(lipid)이다. 인지질(phospholipids)과 같은 양친매성의 극성 지질들이 물과 혼합되면 열역학적으로 안정한 지질 이중층이 자발적으로 형성되듯이, 모노올레인 또한 그의 분자구조적 특성으로 인해 수화(hydration)에 따라 입방상 액정 구조체(cubic phase liquid crystalline)가 자발적으로 형성된다(Figure 4). 큐보솜은 상기 결과로서 생긴 입방상(cubic phase)의 점성이 강한 겔(bulk cubic gel)을 유화제를 이용하여 기계적 에너지나 초음파로 물에 분산시켜 놓은 미세한(sub-micron) 나노입자를 의미하며 이를 Figure 5에 도식화 하였다.

큐보솜은 1990년대 초 스웨덴 과학자들에 의해 개발되었다. 큐보솜 입자의 내부는 입방상을 이루는 3차원적 망상구조(network structure)로 되어 있다. 즉, 유상과 수상이 각각 연속적이나 교차하지 않는 3차원적 통로를 가지고 있으며 이는 지질 이중층(lipid bilayer)으로 분리된 각각의 두 친수성 영역으로 구분된다. 또한 나노 입자의 내부 구조는 입방상 격자(cubic lattice) 형태로 되어 있어 매우 규칙적인 등방성 구조를 가지고 있으며, 이러한 격자 구조를 형성할 때, 다양한 물성의 약물을 효과적으로 봉입할 수 있다. 이들 액정 구조는 방출제어(controlled release)가 가능한 비틀린 미로형(tortuous) 확산 경로를 제공하고[10,11], 구조간의 상호연관성으로 인해 가교고분자 하이드로겔(cross-linked polymer hydrogel)의 외관이나 유동학적 특성과 유사한 투명한 점성의 겔을 형성한다. 그러나 이는 매우 점성이 강하고 유동성이 적은 특성을 나타내는데, 이를 Figure 5(A)에 나타내었다.

이들 액정 구조는 지질을 기계로 하기 때문에 천연적이고 생체 적합적이며 체내에서 쉽게 분해되므로 생체 내 투여 시 체내에 축적되지 않고 독성이 없다. 또한 기존의 에멀전 제형이나 리포솜 제형이 각각 지용성 또는 수용성 약물의 봉입만 가능하거나 양쪽성 또는 유용성 약물의 봉입에 한계가 있었으나, 큐보솜 제형은 지용성, 수용성 약물뿐만 아니라 양쪽성 약물까지 포함하여 보다 다양한 종류의 약물 봉입이 가능하고 지용성, 양쪽성 약물의 경우 방출속도가 느리므로 서방형 약물전달시스템으로 이용될 수 있다.



(A)



(B)

Figure 5. Photograph of a cubic liquid crystalline phase gel (A) and schematic representation of the "cubosome" (B)[12]. A: Cubic phase is a clear, high-viscosity gel that does not flow under gravity. B: The particles dispersed in aqueous media (a) have cubic liquid crystalline phases in their interior (b). The cubic phases are the bicontinuous structure (c), consisting of two intercrossing water channels partitioned by lipid bilayers (d).

3.5.1. 큐보솜의 제조

큐보솜 나노 입자는 주로 두 가지 방법에 의해 제조된다. 먼저, 고점성의 입방상(bulk cubic phase) 겔을 파쇄시키기 위해 기계적 또는 초음파적 에너지를 가하여 미세입자로 분산시키는 것이다. 이 공정은 대량생산(scale-up)이 어렵고 비용이 많이 들며 온도에 민감한 유효 성분들이 파괴될 위험이 있을 뿐만 아니라, 과도한 에너지 투입과 여러 차례의 기계적 에너지를 가하므로써 독특한 입방상

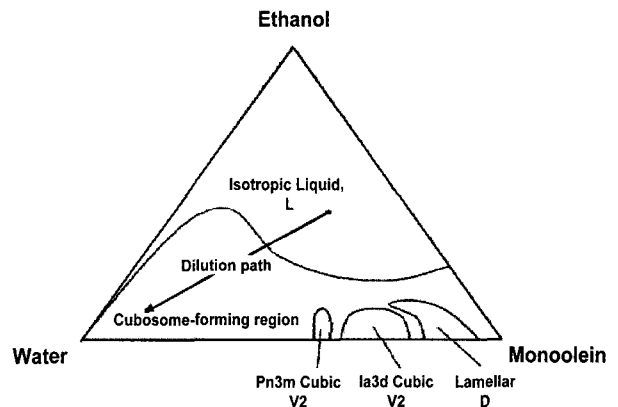


Figure 6. Ternary phase diagram for the monoolein-ethanol-water system. The system exhibits five single-phase regions, including four liquid crystalline phases, despite significant levels of ethanol hydrotrope. The large region of isotropic liquid provides broad flexibility for the formulation of precursors forming cubic gel and cubosome dispersions upon dilution.

(cubic structure)이 깨질 수 있다. 두 번째 공정은 에탄올과 같은 hydrotrope의 존재 하에서 입방상 구조를 형성시키는 제조 방법이다. 이는 모노올레인-에탄올-물로 구성된 혼합계의 희석과정(dilution pathway)을 거쳐 자발적으로 형성되는 공정으로[13,14], 전통적인 고 전단력(high-shear) 또는 고압(high-pressure) 파쇄 방법에 비해 더 작고 안전한 입자가 형성되며, 더욱이 간단한 교반이나 최소 에너지 투입만으로도 제조가 가능한 이점이 있다. 상기의 두 공정 모두 입자의 응집을 막기 위해 고분자계 분산안정화제인 poloxamer 407이 콜로이드 안정화제로서 소량 사용되는데, 이것에 의해 큐보솜은 응집으로부터 안정화될 수 있다[15]. 대개 액상 전구체(liquid precursor) 제조를 위해 에탄올이 hydrotrope로서 사용되고, 이 전구체를 poloxamer 407 수용액에 혼합하면 희석이 되면서 큐보솜이 자발적으로 형성된다. Hydrotrope은 스스로 액정(liquid crystal)을 형성하지 못하지만, "salting-in" 거동을 보이며 모노올레인과 같은 수 불용성 지질들의 용해도를 증가시킨다.

희석 경로는 에탄올, 물 그리고 모노올레인의 3성분계 상평형도를 이용하면 쉽게 알 수 있다(Figure 6). 높은 농도의 에탄올이 존재하는 균일 액상(isotropic liquid) 영역(L<sub>1</sub>)은 점성이 낮고 쉽게 제조된다. L<sub>1</sub> 영역 외에 3개의 단일상 액정 영역이 있다 : lamellar liquid crystalline phase (L<sub>α</sub>), 두 개의 이연속 입방상 (bicontinuous cubic liquid crystalline phases) : Pn3<sub>m</sub> (diamond)과 Ia3<sub>d</sub> (gyroid). 입방상액정젤은 10 w/w%의 에탄올 함량까지는 견딜 수 있다. 이 상평형도는 여러 상 경로를 통한 독특한 공정개발을 위한 가이드로서 이용될 수 있다. Figure 7은 이렇게

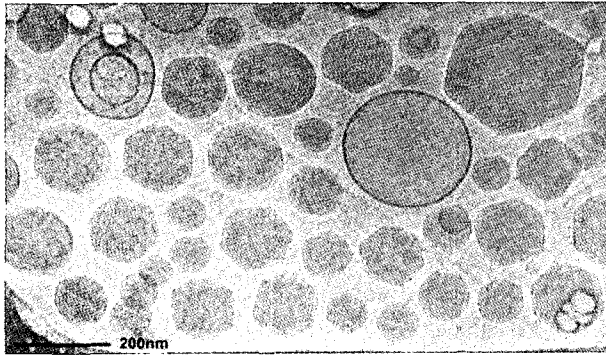


Figure 7. Cryo-TEM image of cubosome formed by liquid precursor dilution method.

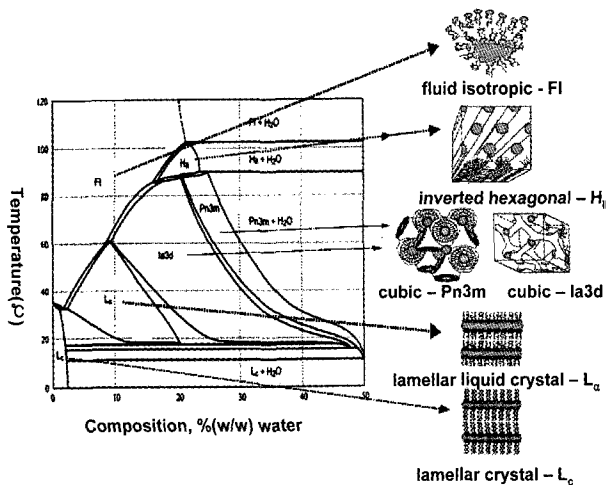


Figure 8. Temperature-composition phase diagram of a GMO/water system. The phases are labeled Lc (lamellar crystalline phase),  $L_a$  (lamellar liquid crystalline phase), HII (inverted hexagonal phase),  $I_a3d$  (cubic phase, g-surface),  $Pn3m$  (cubic phase, d-surface). And schematic representation of the various crystal, liquid crystal and fluid phases identified in the temperature-composition phase diagram of monoolein[14].

제조된 큐보솜의 전자현미경 사진의 한 예를 보여준다.

3.5.2. 큐보솜의 형태 및 응용

모노올레인과 수상의 매질로 이루어진 계는 온도와 물의 함량에 따라 역미셀( $L_2$ )과 세 가지 형태의 액정상(라멜라, 역육방정상 및 입방상 -  $I_a3d$ 와  $Pn3m$ )이 존재하며 상평형도는 Figure 8과 같다. 저온에서는 일차원의 long-range order를 갖는 라멜라상( $L_c$ )이 존재하며, 지질 이중층과 수상 통로가 직선 배열을 하고 있다. 고온에서는 물의 함량이 낮으면 액상(fluid isotropic), 높으면 역육방정상(HII)으로 존재한다. 온도를 높이거나 물의 함량을 증가시키면 라멜라상( $L_c$ )에서 입방정상( $I_a3d$  또는  $Pn3m$ )으로 전환되며,

최종적으로는 역육방정상으로 존재하는데, 이는 탄화수소 사슬의 엔트로피의 증가를 수반한다. 입방상 액정젤은 실온에서 약 20 ~ 45% (w/w)의 물과 혼합될 때 형성된다 [16].

최근 큐보솜의 이러한 제형적 특성을 이용하여 다양한 응용이 시도되고 있다. 예를 들면, 약물의 방출 제어가 가능한 약물의 전달체(delivery vehicles)[17], 유화 안정제 [18], 오염물질 제거제[19,20], 그리고 다양한 약제학 및 퍼스널케어 제품[21,22] 등에 관한 연구들이 있다. 이러한 특성들은 큐보솜이 약물수송체 뿐만 아니라 다양한 분야의 응용 가능성이 있음을 보여준다.

4. 결론

최근 화장품 산업분야에서는 기능성화장품에 대한 높은 관심과 함께 효능을 높이기 위한 노력이 많이 이루어지고 있다. 효능을 높이기 위해서는 새로운 유효성분의 개발이 필수적이지만 유효성분의 효능을 극대화시키기 위한 생체모방 연구, 안정화 연구 및 전달효율을 높이기 위한 연구 등 또한 필요하다. 계면에너지의 조절을 통하여 불용성 약물의 용해도 증진, 피부 투과성 증대, 약물 방출 속도 조절 및 표적지향화 등이 가능하다. 이를 위해서 다양한 형태의 나노미터 크기의 미세 분산계들이 개발되고 있는데, 리포솜과 큐보솜은 그들의 생체친화성 뿐만 아니라 여러 가지 전달상의 효율성으로 인해 매우 많은 관심과 응용이 기대된다.

참고문헌

1. K. Ogino, The progress and situation of colloid chemistry, eds. M. Sekine and A. Tagawa, 86, Nikko chemicals and Nippon Surfactant Kokyo, Tokyo (1987).
2. H. Butt, K. Graf, and M. Kappl, Physics and chemistry of interfaces, 246, Wiley-VCH, Weinheim (2003).
3. J. Lee, The latest trends of emulsifiers, *Fragrance J. Special Issue*, 19, 105 (2005).
4. T. Okamoto, Recent development and prospect in emulsification technique for cosmetics, *Fragrance J. Special Issue*, 19, 52 (2005).
5. Y. Nakama, O/W, W/O type emulsification method using liquid crystals, *Fragrance J. Special Issue*, 19, 83 (2005).
6. Q. Xu and M. Nakajima, The emulsification properties of hydrophilic silica nanoparticles, *Fragrance J.*



- Special Issue*, 19, 39 (2005).
7. J. D. Kim and J. H. Jung, Surface chemistry in biocompatible nanocolloidal particles, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, 30(3), 295 (2004).
  8. A. D. Bangham, M. M. Standish, and J. C. Watkins, Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids, *J. Mol. Biol.*, 13, 238 (1965).
  9. D. D. Lasic, *Liposomes form physics to application*, Elsevier (1993).
  10. US Patent 5,531,925 (1996).
  11. M. Nakano, A. Sugita, H. Matsuoka, and T. Handa, Small-angle X-ray scattering and  $^{13}\text{C}$  NMR investigation on the internal structure of "Cubosomes", *Langmuir*, 17, 3917 (2001).
  12. D. M. Anderson and H. Wennerström, Self-diffusion in bicontinuous cubic phases,  $L_3$  phases, and micro-emulsions, *J. Phys. Chem.*, 94, 8683 (1990).
  13. T. Landh, Phase behavior in the system pine oil monoglycerides-ploxamer 407-water at 20°C, *J. Physical Chemistry*, 98, 8453 (1994).
  14. G. Rummel, A. Hardmeyer, C. Widmer, M. L. Chiu, P. Nollert, and K. P. Locher, Lipidic cubic phases: new matrices for the three-dimensional crystallization of membrane proteins, *J. Stru. Biol.*, 121, 82 (1998).
  15. S. Engström, K. Alfons, M. Rasmusson, and H. Ljusberg-Wahren, Solvent-induced sponge ( $L_3$ ) phases in the solvent-monoolein-water system, *Prog. Colloid Polym. Sci.*, 108, 93 (1998).
  16. P. T. Spicer and K. L. Hayden, Novel process for producing cubic liquid crystalline nanoparticles (Cubosomes), *Langmuir*, 17, 5748 (2001).
  17. T. Landh and K. Larsson, Particles, method of preparing said particles and uses thereof, US Patent 5,531,925 (1996).
  18. A. Ribier and B. Biatry, Oily phase in an aqueous phase dispersion stabilized by cubic gel particles and method of making, US Patent 5,756,108 (1998).
  19. B. Biatry, Cosmetic or dermatological composition, EP Patent App. 968704 (2000).
  20. B. Biatry, Use of phythantriol as anti-pollution agent in a cosmetic composition, EP Patent App. 1161938 (2001).
  21. J. Schreiber and H. Albrecht, Hair care products with disperse liquid crystals exhibiting the cubic phases, DE Patent App. 10057769 (2002).
  22. W. Leesajakul, M. Nakano, A. Taniguchi, and T. Handa, Interaction of cubosome with plasma components resulting in the destabilization of cubosomes in plasma, *Colloids and Surfaces*, 34, 253 (2004).