

피부 미백제를 함유한 안정한 o/w 나노에멀전의 융복합형 화장품 이용

조완구
전주대학교 기초의과학과

Application of Stable o/w Nanoemulsions with Skin Depigmenting Agent for Integration Type of Cosmetics

Wan-Goo Cho

Dept. of Basic Medical Science, Jeonju University

요 약 정제수/Span 80-Tween 80/화장품용 피부 미백제 계에서 PIC 방법을 이용하여 o/w 나노에멀전을 제조하였다. 제조 온도를 30 oC에서 80 oC로 상승시킴에 따라 제조된 나노에멀전의 입경은 150 nm에서 40 nm로 감소하여 나노에멀전을 형성하였다. 혼합 계면활성제의 HLB를 변화함에 따라 13.0~14.0 부근에서 가장 작은 입경을 형성하는 최적 HLB가 존재하였다. 오일/유화제의 비율이 증가하면 에멀전의 입자 크기가 증가하였다. $f \leq 0.15$ 조건에서 나노에멀전의 크기 분포는 2 개월 이상 일정하게 유지 되었다. 제조 온도의 증가는 단 분산 나노에멀전의 제조를 가능하게 하였다. 나노에멀전이 생성되면, Ostwald ripening에 대한 안정성은 연속 상에서 화장품용 피부 미백제의 매우 낮은 용해도로 인해 안정하였다.

주제어 : 융합, o/w 나노에멀전, 피부 미백, PIC, 화장품

Abstract Oil-in-water(o/w) nanoemulsions were prepared in the system of water/Span 80-Tween 80/long-chain paraffin oil via PIC method. With the increase of preparation temperature from 30 oC to 80 oC, the diameter of emulsion droplets decreased from 150 nm to 40 nm. By varying the HLB of mixed surfactants, we found that there was an optimum HLB around 13.0~14.0 corresponding to the minimum droplet size. The size of emulsion droplets increased upon increasing the ratio of oil/emulsifying agent. At $f \leq 0.15$, the size of nanoemulsions could be kept constant more than 2 months. The increase in preparation temperature makes it possible for producing monodisperse nanoemulsions. Once the nanoemulsion is produced, the stability against Ostwald ripening is outstanding due to the extremely low solubility of the liquid paraffin oil in the continuous phase.

Key Words : convergence, o/w nanoemulsion, skin whitening, PIC, cosmetics

* 본 논문은 2014년 글로벌코스메틱사업단의 학술연구비에 의하여 지원되었음

Received 9 February 2015, Revised 24 March 2015

Accepted 20 April 2015

Corresponding Author: Wan Goo Cho

(Dept. of Basic Medical Science, Jeonju University)

Email: wgcho@jj.ac.kr

ISSN: 1738-1916

© The Society of Digital Policy & Management. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 서론

멜라닌은 피부를 보호하는 중요한 방어수단이나, 자외선, 호르몬 또는 약물 부작용 등의 여러 가지 요인으로, 멜라닌이 과도하게 합성되어 피부 표면에 침착되면, 기미, 주근깨 등의 원하지 않는 색소 침착을 유발하게 된다. 따라서, 이러한 색소 침착을 방지 및 해결하기 위해, 멜라닌 합성을 조절 및 저해하는 알부틴(arbutin), 하이드로퀴논(hydroquinone), 비타민 C 유도체 (vitamin C derivatives) 등의 물질이 개발되어 왔으나, 효과가 충분하지 않거나 피부 자극 등의 안전성, 제형내의 안정성 등의 한계로 화장품 제형에는 제한적으로 사용되어 왔다 [1,2]. 필자 등은 유기 합성 방법을 활용하여 에스테르 형태의 미백제를 개발하여 보고하였다[2].

나노에멀전은 입경이 20~200 nm 정도의 크기를 갖으며 입경이 작기 때문에 반투명한 외관을 갖는다[3,4,5]. 마이크로에멀전과는 다르게 나노에멀전은 열역학적으로 안정하지 않지만 장시간 물리적으로 안정할 수 있으며 산업적으로 중요한 의미가 있는 계면활성제의 함량이 적기 때문에 의약품, 화장품 및 농업 분야에서 다양하게 응용되고 있다[6,7]. 일반적으로 나노에멀전은 전단력을 가진 믹서를 이용하여 계에 기계적인 에너지를 가하거나 고압 유평기 또는 초음파 등과 같이 높은 에너지를 사용하는 방법으로 제조된다[8]. 그러나 저 에너지를 이용한 유평 방법이 최근 관심의 대상이 되고 있는데 이는 상전이 방법, 직접 또는 자발적 유평 방법 등이며 이들 방법은 미세한 입경의 에멀전 제조는 물론 입경 분포의 폭이 적은 에멀전을 얻을 수 있다[9].

상전이 방법은 유평과정 중에 발산되는 화학적 에너지를 이용하는 방법으로 이는 계면활성제 분자의 곡률이 음에서 양으로 또는 양에서 음으로의 변화를 의미한다. 이러한 변화는 일정 온도에서는 조성의 변화로 달성할 수 있으며 이러한 유평법을 조성 상전이 유평법 (phase-inversion composition method, PIC)이라 칭한다 [10,11,12]. 이와는 다르게 일정 조성에서는 온도의 변화에 의해 달성될 수 있으며 이는 상전이 온도 유평법이라 칭한다(phase inversion temperature method, PIT)[13,14]. PIC 유평방법에서 중심이 되는 사항은 작은 입경의 에멀전을 얻기 위해서는 유평과정에서 라멜라 액정상 또는 이중연속상 마이크로에멀전이 생성되어야하며 이는 계면활

성제 집합체의 평균 곡률이 영이 됨을 의미한다[15].

본 연구에서는 기 개발된 피부 미백제를 오일상으로 하고 Tween 80과 Span 80의 혼합계면활성제를 사용하여 상승된 온도에서 저 에너지 유평법의 일종인 PIC 유평법을 이용하여 형성된 에멀전의 성질과 안정성에 대해 보고하고자 한다.

2. 재료 및 시험방법

2.1 시약

<Table 1>에 실험에 사용한 원료를 정리하였다. 화장품용 원료는 각 생산업체로부터 받아 그대로 사용하였으며 물은 Milli Q (Millepore Co., Milford, MA, USA)에서 18 MW·cm로 통과시킨 것을 사용하였다. 백색 무취의 RS White는 resorcinol diphenyl ether으로서 제시된 시료를 그대로 사용하였다.

<Table 1> List of Used Reagents.

Chemical name	Trade name	Company
Polyoxyethylene (20) sorbitanmonooleate	Tween 80	Croda (UK)
Sorbitan Monooleate	Span 80	Croda (UK)
Candelilla wax	Candelilla wax	Kahl GmbH & Co. KG(Germany)
Resorcinol bis-ethylhexanoate	RS -EH	R&S (Korea)
EDTA-2Na	EDTA-2Na	AKZO(Netherlands)

2.2 O/W 나노에멀전의 제조

비이온성 계면활성제인 Tween 80과 Span 80을 칸델릴라 왁스에 80 °C로 용해하고 미백제를 첨가하여 오일상을 제조하였다. 수상은 EDTA-2Na를 물에 용해하여 제조하였으며 오일상에 수상을 첨가하기 위하여 열판 자석 교반기를 사용하였다. 유평은 80 °C에서 진행하였으며 수상을 오일상에 첨가하기 전 각각 80 °C로 가열하였다. 혼합은 400 rpm으로 하였으며 100 g을 제조할 때 분당 오일상을 40 g 정도의 속도로 첨가하였다. 유평온도의 유지를 위하여 물중탕을 활용하였다.

2.3 입자 크기 및 다분산도 측정

평균 입경과 분포도는 dynamic light scattering 방법

을 활용한 입자측정기 (DLS, ESLZ, Photal, Japan)를 사용하여 에멀전을 희석 없이 실온에서 측정하였다. 측정할 때의 산란각은 90 도에서 진행하였다.

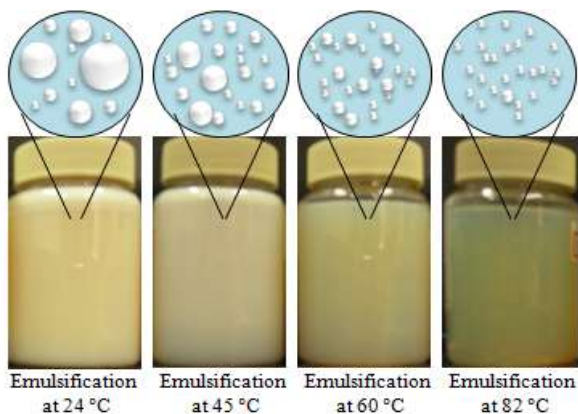
2.4 장기 안정성 실험

나노에멀전의 장기 안정성을 평가는 시료를 실온에 보관하면서 주기적으로 입도 분포를 측정하였다.

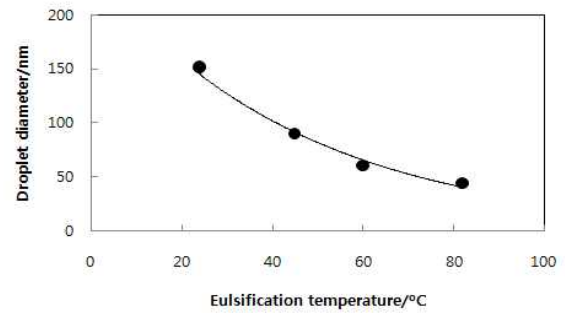
3. 결과 및 토의

3.1 고정된 조성에서 유화 온도에 따른 에멀전 입자

[Fig. 1]에 Tween 80/Span 80/RS-EH/칸테릴라 왁스/EDTA-2Na 수용액을 4.5/0.5/3.0/3.0/89.0의 비율로 유화온도에 따라 제조된 에멀전의 모형과 사진을 나타냈다. 유화는 오일상과 수용액을 각각 80 °C로 가열하여 수용액을 오일상에 첨가하는 PIC 유화방법을 사용하였으며 온도를 유지하고자 물중탕을 사용하였다. 유화 온도가 증가함에 따라 에멀전의 현탁도는 감소하였으며 에멀전의 입자 크기도 감소하였다. 이는 유화온도가 나노에멀전 제조에 매우 중요한 요소 작용함을 보여준다. [Fig. 2]에 에멀전 입자는 24 °C에서 제조한 경우 151.4 nm에서 82 °C의 43.5 nm까지 감소하였다. 유화온도를 90 °C로 상승시킬 경우도 유화입자는 40 nm 정도를 유지하였다. 향후 진행되는 실험에서 유화온도는 80 °C로 고정하여 실시하였다.



[Fig. 1] Schematic diagram and photograph of nanoemulsions prepared varying different emulsification temperature.



[Fig. 2] The effect of emulsification temperature on emulsion droplet diameter for samples with O/S = 6:5 and f = 0.11.

3.2 HLB의 유화 입자 크기에 대한 영향

여기서는 Tween 80과 Span 80의 혼합 계면활성제의 조성에 따른 최적의 나노에멀전을 제조하기 위하여 혼합 계면활성제의 HLB에 따른 에멀전의 입도 분포를 평가하고자 하였다. 혼합계면활성제의 HLB는 다음의 산술적 방법으로 계산할 수 있었다.

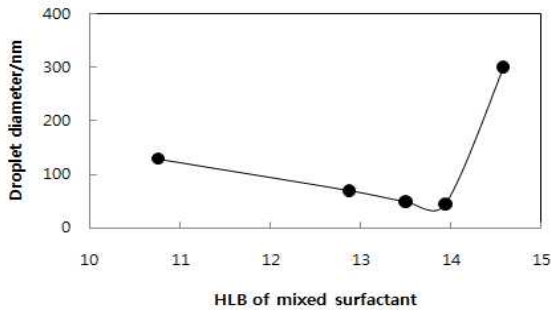
$$HLB_{mix} = HLB_A \times A\% + HLB_B \times B\% \quad (1)$$

여기서 HLB_{mix} 는 혼합계면활성제의 HLB이고 $HLB_{A/B}$ 는 각각 계면활성제 A와 B의 HLB이며 A%와 B%는 계면활성제 A와 B의 중량 %이다. 모든 HLB는 25 °C에서 얻었다. [Fig. 3]에는 입자 크기에 대한 HLB의 영향에 대해 나타냈다. 입자 크기가 작은 것을 기준으로 한다면 혼합 계면활성제의 HLB는 13~14 사이에서 최적을 나타냈다. 그러나 HLB 값이 12이하이거나 15 이상에서는 나노에멀전이 형성되지 않고 마이크로에멀전이 형성되었으며 외관상으로도 현탁된 모습을 보였다. 이들 마이크로에멀전은 제조 후 1주일 이내에 크리밍 현상으로 인한 상분리 현상을 보여 불안정하였다.

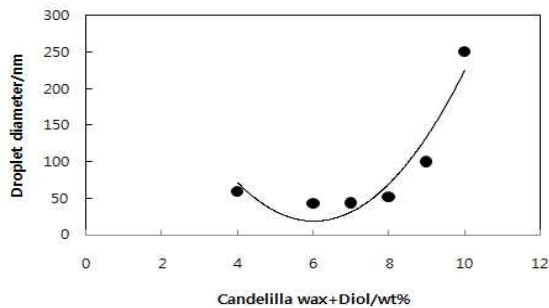
또한 우리는 O/S 비율이 나노에멀전의 입도에 미치는 영향을 평가하였다. [Fig. 4]에는 HLB를 13.9(Tween so:Span 80=4.5:1)로 고정하고 오일상(칸테릴라 왁스:미백제=1:1)를 증가할 때의 입자 크기를 나타냈다. O/S 비율이 1.6일 때 입자 크기는 100.3 nm 정도를 보여 나노에멀전과 마이크로에멀전의 경계점 정도로 생각되었다. 이와 같은 결과는 이전의 연구결과와도 일치한다[16]. [Fig. 5]에는 칸테릴라 왁스와 미백제의 함량을 8.0 wt%(1:1)

으로 고정하고 Tween 80과 Span 80(HLB = 13.9)의 농도를 증가시키면서 입자 크기를 평가하였다. 계면활성제의 농도가 증가함에 따라 입자 크기의 감소를 보였다.

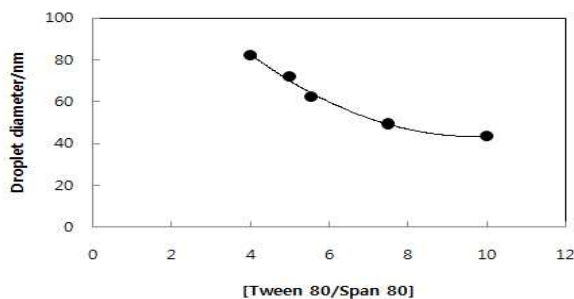
저에너지 유화에서 입자 크기에 영향을 미치는 주요한 요소는 유화과정 중에서 상전이가 일어난다는 사실이며 이때 계면장력은 최저에 이르며 이와 같은 원동력이 입자 크기를 감소시키는 중요한 원인이 된다.



[Fig. 3] Droplet diameter as a function of the HLB value for samples with O/S = 6:5, f = 0.11 and preparation Temp. = 80 oC.



[Fig. 4] Droplet diameter as a function of the oil(candelilla wax:depigmenting agent=1:1) weight at HLB = 13.9(Tween 80:Span 80=4.5:0.5).



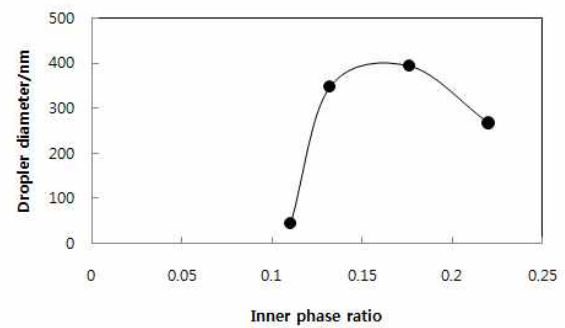
[Fig. 5] Droplet diameter as a function of concentration of Tween 80:Span 80(=4.5:0.5) at candelilla wax:depigmenting agent=1:1.

3.3 내상 비율에 따른 나노에멀전의 형성

일반적으로 고압유화기 등을 사용하는 나노유화법에 비해 PIC 유화 즉 저에너지 유화법은 많은 내상을 포함하지 못하는 단점이 보고되어 있다[17]. 여기서는 내상 비율(f)에 따른 에멀전의 입도 분포를 평가하고자 하였다.

여기서는 [Fig. 6]에 나타난 것과 같이 계면활성제를 포함한 오일을 내상으로 평가하여 f를 0.1에서 0.25까지 변화시켜 에멀전을 제조하였다.

입자크기는 O/S 비율을 1.1로 고정하였다. f가 0.11 일 때는 입자 크기가 43.5 nm 정도의 나노에멀전을 형성하였으나 f가 증가함에 따라 입자 크기가 현격하게 증가하였고 상 분리 현상을 보여 안정한 에멀전을 얻을 수 없었다.



[Fig. 6] Droplet diameter of emulsions with O/S = 6:5 as a function of f.

3.4 나노에멀전의 안정성

Ostwald ripening은 일반적으로 나노에멀전의 불안정화 기작으로 설명된다[18]. 입자가 작으면 용해도가 증가하고 다분산 입자로 존재하는 나노에멀전에서 큰 입자는 작은 입자를 소비하여 입자 크기가 증가된다. 이는 오일 분자의 연속상을 통한 분자 확산을 통해 일어난다. Ostwald ripening 속도(w)는 LSW(Lifshitz-Slezov-Wagner) 이론에 의해 다음과 같이 나타낼 수 있다[19].

$$w = dr^3/dt = 8gC_{\infty}V_m D/9RT \quad (2)$$

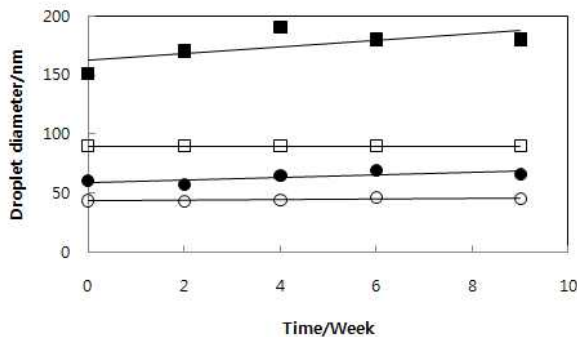
여기서 r은 평균 입자 반경, t는 보관 시간, C_∞는 벌크 용액의 용해도, γ는 계면장력, V_m는 오일의 몰부피, D는 연속상에서 오일의 확산 계수, R은 기체상수이며 T는 온

도이다. 식(2)는 입자 반경의 세제곱과 시간이 직선적 관계에 있음을 보여준다.

일반적으로 나노에멀전의 응용성을 제한하는 것은 안정성인데 고압 유회기 등을 사용하여 제조된 나노에멀전은 오일의 점도를 증가시켜 안정성 향상을 유지하고자 하는데 이는 C_{∞} 를 감소시키기 위한 것이다.

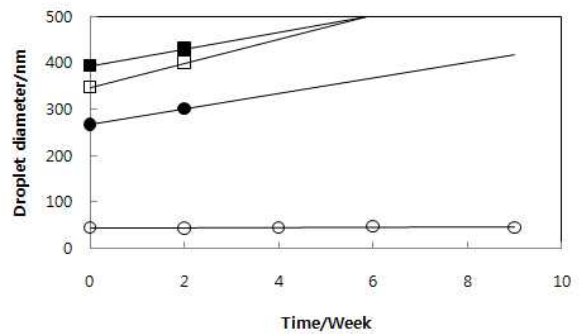
이 방법으로 제조된 나노에멀전은 8주 이상 안정하였다[20]. 그러나 이 방법의 단점은 많은 에너지가 필요하며 이는 고압 유회기의 압력이 50에서 100 MPa가 필요한데서 기인된다[21]. 저에너지 유회법을 사용한 유회에서 오일상의 탄소 수에 따른 에멀전의 안정성을 검토한 결과 탄소수의 증가에 따라 안정성이 향상됨을 보고하였다[22]. Ostwald ripening 속도는 오일의 탄소 수가 증가함에 따라 용해도의 감소로 인한 안정성 개선으로 설명될 수 있다.

여기서는 제조된 에멀전을 실온에 보관하면서 입도 변화를 관찰하였다. [Fig. 7]에는 유회 온도에 따라 제조된 에멀전의 안정성을 검토한 결과 제조 초기에 나노에멀전이 형성된 경우의 8 주 이상 안정성이 유지되었다. [Fig. 8]에는 내상의 분율에 따른 에멀전의 입도 분포를 평가였다. 나노에멀전은 8 주 동안 입도의 큰 변화는 관찰되지 않았으나 f 가 증가하였을 때는 안정한 에멀전이 형성되지 않았다. [Fig. 9]에는 HLB에 따라 제조된 에멀전의 입도 변화를 평가하였다. 나노에멀전이 형성된 경우에는 입도의 변화가 관찰되지 않았다.

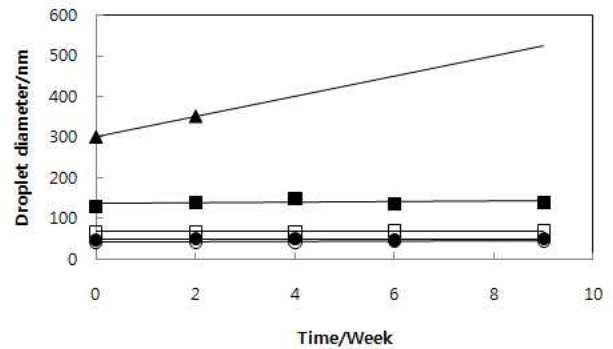


[Fig. 7] Droplet diameter as a function of time for samples prepared at different emulsification temperatures of 24 oC (■), 45 oC(□), 60 oC(●), 82 oC(○), and stored at 25oC(O/S=6:5 and $f = 0.11$).

미백제를 함유한 안정한 o/w 나노에멀전은 점도가 낮아 관능적 사용감의 선호도가 높아 자체로 화장품 제형으로 이용이 가능하며 또한 마이크로에멀전, 젤 등의 다양한 화장품 제형에 부분적 첨가로 응용될 수 있을 것으로 생각된다.



[Fig. 8] Droplet diameter as a function of time for samples with different inner volume fraction of 0.22(■), 0.18(□), 0.13(●), 0.11(○) and stored at 25oC(O/S=6:5).



[Fig. 9] Droplet diameter as a function of time for samples with different HLB of 10.8 (■), 12.9(□), 13.5(●), 13.9(○), and 14.6 (▲), and stored at 25 oC(O/S=6:5).

4. 결론

미백제/정제수 나노에멀전을 상승된 온도에서 PIC 방법으로 제조하였다. 유회온도를 상승시키면 형성된 에멀전의 입도가 현저히 감소하였으며 이는 입자 크기가 유회과정의 상전이에서 기인됨을 알 수 있었다. 비교적 넓은 범위의 온도와 내상의 분율에서 나노에멀전을 얻을

수 있었으며 형성된 나노에멀전은 장시간 안정하였다. 따라서 적절한 온도로 상승시켜 PIC 방법으로 나노에멀전을 제조하는 방법은 안정성이 담보되며 적절한 내상을 포접시킬 수 있어 향후 화장품과 식품 등에 그 활용 가능성이 매우 클 것으로 생각되며 나노에멀전으로 인한 미백의 경피 흡수 증진의 향후 실험 결과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

미백제를 함유한 안정한 나노에멀전은 웰니스 트렌드에 부응한 화장품 산업의 제품 확대에 제형 및 효능효과와 기능성 측면에서 응용이 기대된다.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was financially supported by the global cosmetic projects of Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (Project No. HN12C0056).

REFERENCES

- [1] S. Briganti, E. Camera, and M. Picardo, Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation, *Pigment. Cell. Res.*, Vol. 16, No. 2, pp. 101-110, 2003.
- [2] W. G. Cho, C. T. Kim, S. H. Choi, and Y. K. Cha, Report of global cosmetic projects of Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (Project No. HN12C0056), 2014.
- [3] C. Solans, P. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, and M. J. Garcia-Celma, Nano-emulsions, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.*, Vol. 10, No. 3-4, pp. 102-110, 2005.
- [4] C. Solans, I. Sole, A. Fernandez-Arteaga, J. Nolla, N. Azemar, J. M. Gutierrez, A. Maestro, C. Gonzalez, and C. M. Pey, in: *Hidalgo-Alvarez Roque (Ed.), Surfactant Science Series*, 146, Taylor and Francis Group, pp. 457, 2010.
- [5] J. M. Gutierrez, C. Gonzalez, A. Maestro, I. Sole, C. M. Pey, and J. Nolla, Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.*, Vol. 13, pp. 245-251, 2008.
- [6] M. Antonietti and K. Landfester, Polyreactions in miniemulsions, *Prog. Polym. Sci.*, Vol. 27, No. 4, pp. 689-757, 2002.
- [7] J. M. Asua, Miniemulsion polymerization, *Prog. Polym. Sci.*, Vol. 27, pp. 1283-1346, 2002.
- [8] T. Delmas, H. Piraux, A.C. Couffin, I. Texier, F. Vinet, P. Poulin, M. E. Cates, and J. Bibette, How to prepare and stabilize very small nanoemulsions, *Langmuir*, Vol. 27, No. 5, pp. 1683-1692, 2011.
- [9] F. Ganachaud and J. L. Katz, Nanoparticles and nanocapsules created using the Ouzo effect: spontaneous emulsification as an alternative to ultrasonic and high-shear devices, *Chem Phys Chem.*, Vol. 6, No. 2, pp. 209-216, 2005.
- [10] A. Forgiarini, J. Esquena, C. Gonzalez, C. Solans, Formation of nano-emulsions by low-energy emulsification methods at constant temperature, *Langmuir*, Vol. 17, No. 7, pp. 2076-83, 2001.
- [11] W. Liu, D. Sun, C. Li, Q. Liu, and J. Xu, Formation and stability of paraffin oil-in-water nano-emulsions prepared by the emulsion inversion point method, *J. Colloid Interf. Sci.*, Vol. 303, No. 2, pp. 557-563, 2006.
- [12] O. Sonnevile-Aubrun, D. Babayan, D. Bordeaux, P. Lindner, G. Rata, and B. Cabane, Phase transition pathways for the production of 100 nm oil-in-water emulsions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, Vol. 11, No. 1, pp. 101-110, 2009.
- [13] D. Morales, J. M. Gutierrez, M.J. Garcia-Celma, and C. Solans, A study of the relation between bicontinuous microemulsions and oil/water nanoemulsion formation, *Langmuir*, Vol. 19, No. 18, pp. 7196-7200, 2003.
- [14] P. Izquierdo, J. Esquena, Th.F. Tadros, C. Dederen, J. Feng, M.J. Garcia-Celma, N. Azemar, and C. Solans, Phase behavior and nano-emulsion formation by the phase inversion temperature method, *Langmuir*, Vol. 20, No. 16, pp. 6594-8, 2004.
- [15] E. H. Kim and W. G. Cho, Nano-emulsion formed with phospholipid-nonionic surfactant mixtures and its stability, *J. Soc. Cosmet. Sci. Kor.*, Vol. 40, No. 3, pp. 221-226, 2014.

- [16] E. H. Kim and W. G. Cho, Cadelilla wax nanoemulsions prepared by phase inversion composition(PIC) method, J. Kor. Oil Chem. Soc., Vol. 31, No. 2, pp. 203-209, 2014.
- [17] E. H. Kim and W. G. Cho, Nanoemulsions containing vitamin E acetate prepared by PIC(Phase Inversion Composition) methods: Factors affecting droplets sizes, J. Kor. Oil Chem. Soc., Vol. 30, No. 4, pp. 602-611, 2013.
- [18] E. H. Kim and W. G. Cho, Stable liquid paraffin-in-water nanoemulsions prepared by phase inversion composition method, J. Soc. Cosmet. Sci. Kor., Vol. 40, No. 2, pp. 133-139, 2014.
- [19] I. M. Lifshitz and V. V. Slezov, The Kinetics of Precipitation from Supersaturated Solid Solutions, J. Phys. Chem. Solids, Vol. 19, No. 1-2, pp. 35-50, 1961.
- [20] T. G. Mason, J. N. Wilking, K. Meleson, C. B. Chang, and S. M. Graves, Nanoemulsions: Formation, structure, and physical properties, J. Phys.: Condens. Matter, Vol. 18, pp. 635-666, 2006.
- [21] M. M. Fryd and T. G. Mason, Nanoinclusions in Cryogenically Quenched Nanoemulsions, Annu. Rev. Phys. Chem., Vol. 63, pp. 493-518, 2012.
- [22] P. Taylor, Ostwald ripening in emulsions: estimation of solution thermodynamics of the disperse phase, Adv. Colloid Interface Sci., Vol. 106, No. 1-3, pp. 261-285, 2003.

조 완 구(Cho, Wan Goo)



- 1980년 2월 : 서울대학교 화학교육과(이학사)
- 1997년 10월 : University of Hull (이학박사)
- 1980년-2006년 : 아모레퍼시픽, LG 생건 선임, 책임연구원, 연구소장
- 2006년 9월 ~ 현재 : 전주대학교 기초의과학과 교수

- 관심분야 : 화장품, 에멀전
- E-Mail : wgcho@jj.ac.kr