

## Swollen Micelle을 이용한 난용성 효능물질의 안정화 연구

김수지·정유리·남진주·장지희·여혜림·윤명석·유권종·이준배<sup>†</sup>

코스맥스 R&I Center

(2015년 11월 24일 접수, 2015년 12월 14일 수정, 2016년 1월 18일 채택)

### A Study of Stabilization for Insoluble Active Ingredients Using Swollen Micelles

Su Ji Kim, You Lee Jeong, Jin Ju Nam, Ji Hui Jang, Hye Lim Yeo,  
Moung Seok Yoon, Kweon Jong Yoo, and Jun Bae Lee<sup>†</sup>

COSMAX R&I Center, 255, Pangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13486, Korea  
(Received November 24, 2015; Revised December 14, 2015; Accepted January 18, 2016)

**요약:** 마이셀을 이용한 가용화 제형은 화장품 산업에서 스킨 로션, 토너, 미스트 등 다양한 제형으로 이용되고 있다. 마이셀은 입자 자체가 매우 작기 때문에 효능 물질의 담지체 역할보다는 향을 가용화시키는 정도로 활용되고 있다. 본 연구에서는 효능 물질인  $\beta$ -sitosterol을 담지 할 수 있는 새로운 마이셀을 개발하기 위하여 투명한 외관을 갖는 swollen micelle을 고려하였다. 특히, 효능 성분과의 용해도 계수를 고려하여 swollen micelle을 제조함으로써 난용성 효능 성분이 마이셀 내부에 안정하게 존재할 수 있는 새로운 방법을 개발하였다. 이렇게 만들어진 swollen micelle의 안정도는 동적광산란장치(dynamic light scattering, DLS)를 이용하여 확인하였고, 투명한 입자의 외관과 모양은 육안 관찰 및 cryo-TEM을 통해 확인하였다. 또한, DSC를 이용한 열분석을 통해 난용성 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol이 swollen micelle 내에서 안정하게 존재함을 확인하였다. 본 연구를 통해 용해도 계수를 고려한 swollen micelle은 난용성 효능 성분의 새로운 담지체로서 이용할 수 있음을 확인하였다.

**Abstract:** Micelles, which are called solubilization formulation, have been widely used in skin lotion, mist or various formulations for the purpose of solubilizing the fragrance rather than the role of the active ingredient carrier because the particles are very small. In this study, we developed the swollen micelle having a transparent appearance to deliver  $\beta$ -sitosterol. When preparing the swollen micelle, solubility parameter was considered with active ingredient. This method allowed insoluble active ingredient to be safely entrapped inside the micelles. Stability of micelle was evaluated by dynamic light scattering (DLS). The transparency and shape of the micelles were confirmed by cryo-TEM. In addition, through the thermal analysis using DSC,  $\beta$ -sitosterol was found to be stably present in the swollen micelles. These results indicate that swollen micelles considered solubility parameter could be used as a new carrier for the insoluble active ingredients.

**Keywords:** solubilization, solubility parameter, swollen micelle,  $\beta$ -sitosterol

---

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: jblee@cosmax.com)  
call: 031)789-3192

## 1. 서 론

일반적으로 화장품에서 가용화 제형은 향을 가용화시켜 투명 또는 반투명한 외관을 갖도록 만들어진 마이셀로 구성된 제형을 의미한다. 이러한 마이셀들은 입자 크기가 보통 8 ~ 18 nm 수준으로 매우 작다[1,2]. 따라서 적량의 향 이외에 다른 난용성 효능 성분들을 마이셀로 담지 하는 것은 쉬운 방법이 아니다. 보통 난용성 효능 성분을 토너, 미스트 등과 같은 가용화 제형에 적용하기 위해서는 고압유화 방식을 이용한 별도의 장치를 사용한다[3,4]. 하지만, 이러한 기술의 경우 제조비용이 증가하기 때문에 경제적인 측면에서 바람직하지 못하고, 기존의 가용화 시스템과는 전혀 다른 원료들이 추가되기 때문에 사용감이 변화될 수도 있다. 따라서 마이셀 자체에 효능 성분을 어느 정도 담지 할 수 있다면 상기와 같은 문제점을 해결할 수 있을 것으로 기대된다.

마이셀에서 가용화가 일어나는 위치는 피가용화제(solubilizate)의 구조와 물성에 따라 Figure 1과 같이 다섯 가지 영역으로 분류된다[5]. 즉, 마이셀의 표면, 마이셀과 용매의 계면(1), hydrophilic head group의 사이(palisade layer) (2), 2, 3개의 탄소원자와 친수기 사이(3), hydrophobic chain의 깊숙한 위치(4), 마이셀의 core(5) 위치로 구분된다[6].

Figure 1에서 각각의 위치마다 가용화 환경이 다른데 slightly polar hydrocarbon은 (3), (4)번 위치에 nonpolar hydrocarbon은 (5)번 위치에 가용화되며 long chain alcohol이나 polar dye류는 (2)번 위치, small polar group은 (1)번 위치에서 가용화가 주로 일어난다. 특히, 난용성 효능 성분들은 주로 (3), (4)번 또는 (5)번 위치에서 가용화 되는데, 마이셀 자체의 크기가 작기 때문에 이러한 난용성 효능 성분을 충분히 가용화시키는 것은 쉬운 일이 아니다. 이러한 이유로 마이셀은 난용성 효능 성분을 담지 하는 전달체로써 고려되지 못하고, 대부분 리포솜과 같은 전달 시스템을 이용한 효능 성분 담지 기술이 이용되었다. 하지만, 이는 고압유화와 같은 별도의 공정이 필요하다는 단점을 가지고 있다.

Swollen micelle은 소비자들이 영양감을 느낄 수 있도록 불투명한 외관을 갖게 설계된 가용화 제형이다. 이러한 swollen micelle은 보통 페닐트리메치콘과 같은 실리콘 성분을 첨가하여 micelle의 크기를 수백 nm 정

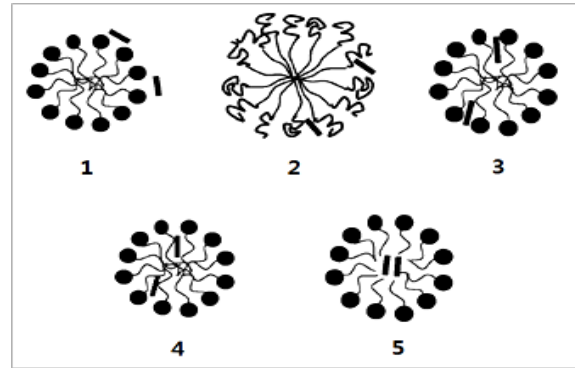


Figure 1. Locus of solubilization.

도로 만들어 주기 때문에 일반적인 가용화 제형과 달리 우윳빛의 불투명한 외관을 특징으로 한다. 그러나 이러한 swollen micelle의 주요 목적은 단순한 외관 변경이었고, 난용성 효능 성분 담지와 관련된 연구 사례는 없었다. 본 연구에서는 난용성 효능 성분으로  $\beta$ -sitosterol을 이용하였다.  $\beta$ -sitosterol은 식물체에 존재하는 대표적인 phytosterol의 일종으로 항암, 항산화, 항염증 등의 효과가 알려져 있다[7,8]. 본 연구에서는 swollen micelle을 이용하여 확장된 크기를 갖는 micelle 내에 난용성 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol을 안정하게 담지시킬 수 있는 새로운 방법에 대해 기술하고자 한다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 기기 및 시약

가용화 제형에서 가장 많이 사용되는 polyoxyethylene hydrogenated castor oil (POE-HCO)을 기본 가용화제로 선정하였다. 또한, 이와 유사한 용해도 계수를 갖는 isostearic acid (KOKYU ALCOHOL KOGYO, Japan) 및 isostearyl alcohol (CRODA, Netherlands)을 swollen micelle 형성 관련 보조 원료로 사용하였다. 난용성 효능 성분으로는  $\beta$ -sitosterol (Sigma Aldrich, USA)을 사용하였다. 그 외의 모든 시약 및 화장품 성분들은 모두 화장품 원료등급의 원료를 사용하였다.

### 2.2. 투명한 Swollen Micelle의 제조

투명한 swollen micelle은 에탄올에 HCO-60, PPG-6-decyltetradeceth-12와 isostearic acid 또는 isostearyl alcohol 및 난용성 효능 물질인  $\beta$ -sitosterol을 가온 용해시킨 후,

**Table 1.** Composition of  $\beta$ -sitosterol Loaded Formulation for Swollen Micelle

Component		%
	HCO-60	1
	Isostearyl alcohol (or Isostearyl acid)	1
	PPG-6-decyltetradeceth-12	0.5
A	$\beta$ -sitosterol	0.2
	EtOH	3
	Polyol	5
	Preservative	0.5
B	Water	To 100

실온의 수상에 첨가한 다음 agitator로 3 min 동안 교반하여 만든다(Table 1).

### 2.3. 입도분포 측정 및 제형 안정도 관찰

제조된 swollen micelle은 동적광산란장치(dynamic light scattering, DLS) (SZ-100, HORIBA)를 이용하여 입도분포를 확인한다. 또한, 4가지 항온조 조건(4 °C, RT, 37 °C 및 45 °C)에서 3개월간 입도분포 관찰을 통해 제형 안정도를 확인하였다.

### 2.4. Cryo-TEM 관찰

유용성 물질을 함유한 swollen micelle의 모양 및 크기 확인은 cryo-TEM을 이용하여 관찰하였다. 구체적인 관찰방법은 다음과 같다. 준비된 액체 시료는 Vitrobot (FEI Company)를 이용하여 grid (Lacey formvar / carbon, 200 mesh copper; Ted Pella, Redding, CA, USA) 위에 올려진 소량의 액체 시료(3  $\mu$ L)를 ice crystal 없이 냉동시키기 위해 준비된 액화 ethane 용액에 순간 냉동 고정하여, 액체 질소에 저장한 후에 dry pumping station (Model 655, Gatan)로 zeolite bake out cycle을 최소한 2 h 이상(실제 약 12 h) 사용한 cryo transfer specimen holder (Model 626 DH, Gatan)를 영하 40 °C 이하로 냉각시킨 후에 냉동 고정을 위하여 액체 질소에 저장 준비된 grid 시료를 냉각된 specimen holder에 장착하여 한국과학기술연구원 특성분석센터에 설치된 cryo-TEM (CryoTecnai F20, FEI Company)으로 관찰하였다.

### 2.5. DSC (Differential Scanning Calorimetry) 측정

Swollen micelle의 열적 특성 분석을 위해 시차주사 열량계(MC-DSC, TA Instruments)를 사용하였다. DSC

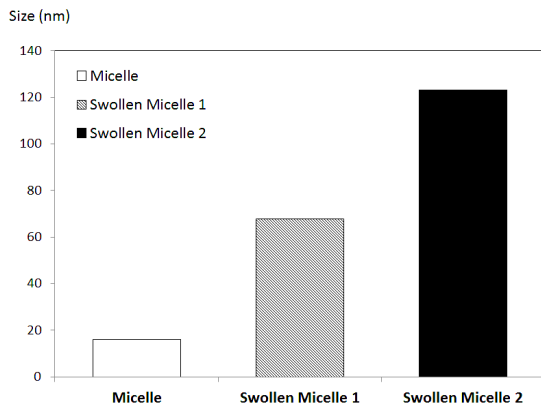
**Table 2.** Solubility Parameter of Solubilizates

Materials	Solubility parameter
Castor oil (Solubilizer tail)	18.45
Isostearyl alcohol	17.82
Isostearic acid	19.83
$\beta$ -sitosterol	18.19

측정 조건은 질소기류 하에서 2 °C /min의 승온 속도로 30 ~ 150 °C의 온도범위에서 측정하였다. 사용된 DSC는 대용량의 시료를 측정할 수 있는 액상 및 에멀전 전용 장비로 실제 측정에서 사용된 시료의 양은 약 300 mg 정도이다.

## 3. 결과 및 고찰

본 연구에서는 난용성 효능 성분이 함유된 투명한 외관을 갖는 swollen micelle을 제조하기 위하여 난용성 효능 성분과 가용화 공간에서의 용해도 계수를 고려하였다. 난용성 효능 성분은  $\beta$ -sitosterol을 모델 약물로 선정하였다. 난용성 효능 성분의 주된 가용화 위치는 대부분 마이셀 내부 공간이기 때문에 난용성 효능 성분을 효과적으로 담지하기 위해서는 1) 마이셀 내부 공간의 확장, 2) 마이셀 내부 공간을 구성하는 구성 성분들-난용성 효능 성분, 가용화제, 기타 보조성분-의 용해도 계수간 유사성이 중요한 인자가 된다. 먼저, 마이셀의 크기를 확장시키기 위해 일반적으로 사용되는 가용화제들을 조합할 수 있다. 이렇게 만들어진 mixed micelle의 경우, 기존 마이셀과 유사한 크기를 갖기 때문에 단순히 가용화제 종류와 함량만으로는 마이셀 크기를 확장시킬 수 없다. 따라서 본 연구에서는 기존의 가용화제 조합 대신 마이셀의 크기를 확장시켜 줄 수 있는 물질로 새롭게 isostearyl alcohol과 isostearic acid을 선택하였다. 상기 두 성분을 선택한 이유는 가용화제와 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol, 그리고 이 성분들의 용해도 계수가 유사한 데에 있다. 용해도 계수( $\delta_i$ )는 분자들의 열역학적 개념으로부터 도출된 이론적으로 molar attraction constants ( $F_i$ )와 molar volume ( $V_i$ ) 등 분자 고유의 열역학적인 물성치로부터 용해도 계수값을 아래식과 같이 구할 수 있다[9]. 특히,  $F_i$  값은 어떤 모델을 설정하느냐에 따라 차이가 있겠지만, 본 연구에



**Figure 2.** The particle size of three different micelle including  $\beta$ -sitosterol (micelle: conventional micelle, swollen micelle 1: using isostearic acid, swollen micelle 2: using isostearyl alcohol).

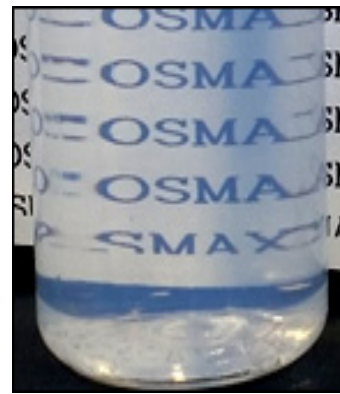
서는 가장 최근에 연구된 Van Krevelen 모델로부터 제안된 수치를 사용하였다[10].

$$\delta i = \sum F_i/V_i$$

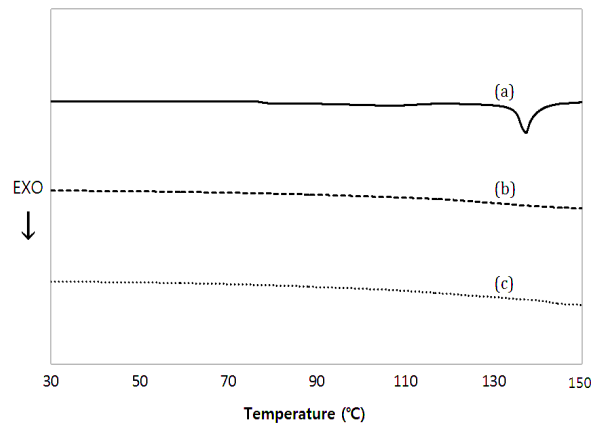
Table 2에서는 위의 식을 이용하여 얻어진 각 물질들의 용해도 계수를 나타내었다.

Isostearyl alcohol과 isostearic acid는 모두 가용화제 및 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol의 용해도 계수와 유사하기 때문에 최적의 가용화 환경을 제공해 줄 수 있다. 또한, isostearyl alcohol과 isostearic acid를 가용화제와 함께 사용할 경우, 기존 마이셀보다 크기가 커지는 swollen micelle을 만들 수 있음을 확인하였다. 이때, 특이적으로 입자의 크기가 50 ~ 100 nm 수준이 되어 입자의 크기와 외관을 조절할 수 있다(Figure 2). 그리고 일반 마이셀에서  $\beta$ -sitosterol은 가용화 공간이 작은 문제로 제조직후 석출과 같은 문제가 발생하였기 때문에 담지체로서 적절하지 못하다. 하지만, swollen micelle에서는 확장된 가용화 공간의 도움을 받아  $\beta$ -sitosterol이 swollen micelle 내에서 안정화된 것을 확인할 수 있었다(Figure 3). 또한, 90일간의 안정도 관찰 결과에서도 swollen micelle은 4가지 온도 조건에서 모두 안정한 결과를 보여주었다.

본 연구자들은  $\beta$ -sitosterol의 swollen micelle 내에서의 안정성을 확인하기 위해 DSC를 이용하여 열적 특



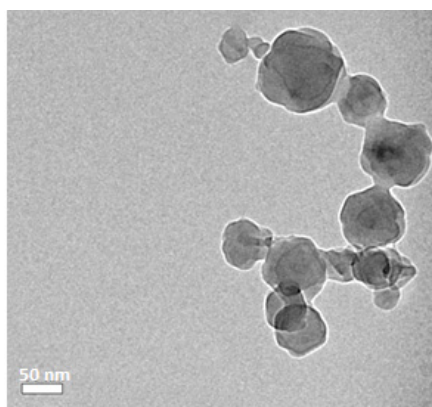
**Figure 3.** Appearance of swollen micelle including  $\beta$ -sitosterol.



**Figure 4.** DSC pattern of swollen micelle by isostearyl alcohol : (a)  $\beta$ -sitosterol standard, (b) swollen micelle by isostearyl alcohol including  $\beta$ -sitosterol, (c) swollen micelle by isostearyl alcohol.

성 분석을 수행하였다.  $\beta$ -sitosterol은 136 ~ 140 °C 정도의 높은 녹는점을 갖고 있는 결정성 물질로 가용화가 용이하지 않은 물질이다. 본 연구에서는  $\beta$ -sitosterol이 함유된 swollen micelle에 대하여 DSC 측정을 수행하였다. 그 결과, Figure 4에서처럼  $\beta$ -sitosterol이 함유된 swollen micelle에서는  $\beta$ -sitosterol의 피크가 관찰되지 않았음을 확인할 수 있었다. 이를 통해 결정성 특징을 갖는 난용성 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol이 swollen micelle 내에서 안정하게 존재함을 확인할 수 있었다.

또한, 본 연구에서는 cryo-TEM을 이용하여 swollen micelle의 실제 입자모양과 입자크기에 대한 분석을 수



**Figure 5.** Cryo-TEM image of swollen micelle containing  $\beta$ -sitosterol.

행하였다. Figure 5에서 볼 수 있듯, 둥근 모양의 swollen micelle들이 약 50 ~ 100 nm 분포의 크기로 존재함을 알 수 있었다. Cryo TEM 이미지에서 완벽한 원모양 대신 약간씩 울퉁불퉁한 원모양의 이미지가 관찰된 이유는 동결과정에서 시료들이 일부 손상될 수 있기 때문으로 사료된다.

#### 4. 결 론

본 연구에서는 난용성 효능 물질이 함유된 swollen micelle을 제조하고 그 안정도에 관한 연구를 수행하였다. 기존의 실리콘 오일을 사용하는 swollen micelle과 달리 본 연구에서는 isostearyl alcohol 및 isostearic acid와 같은 용해도 계수를 고려한 물질을 사용하였다. 이를 통해 마이셀 크기 확장은 물론, 난용성 효능 성분과 유사한 용해도 계수를 갖도록 가용화 공간을 최적화하여 안정한 swollen micelle을 제조할 수 있었다. DLS를 이용한 입도 분석 및 장기 안정도 관찰을 통해 제조된 swollen micelle들의 입자 안정도를 확인할 수 있었다. 또한, DSC 분석을 통해 효능 성분인  $\beta$ -sitosterol이 제형 내에서 안정하게 존재함을 확인할 수 있었다. 기존 마이셀을 이용한 가용화 제형은 향을 가용화하기 위한 담지체로서의 역할 정도밖에 수행할 수 없었다. 본 연구에서는 용해도 계수를 고려한 가용화 공간의 변형을 통해 swollen micelle이 효능 물질의 담지체로서 새로운 가능성이 있음을 보여주었다.

#### Acknowledgement

This study was supported by a grant of the World Class 300 Project, Small and Medium Business Administration (SMBA), Republic of Korea (Grant no. 2341055).

#### Reference

1. M. B. Mathews and E. Hirschhorn, Solubilization and micelle formation in a hydrocarbon medium, *J. Colloid Sci.*, **8**(1), 86 (1953).
2. R. L. Price, Exploring structure and dynamics of biological assemblies by digital-imaging cryo-TEM, *Microsc. Microanal.*, **11**, 1082 (2005).
3. S. Sharma and K. Sarangdevot, Nanoemulsions for cosmetics, *IJARPB*, **2**(3), 408 (2012).
4. M. S. Lim, M. A. Park, and S. N. Park, Preparation of nano-emulsion containing *Polygonum aviculare* extract for enhanced transdermal delivery, *Appl. Chem. Eng.*, **23**(2), 222 (2012).
5. C. O. Rangel-Yagui, A. Pessoa-Jr, and L. C. Tavares, Micellar solubilization of drugs, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **8**(2), 147 (2005).
6. P. H. Elworthy, A. T. Florence, and C. B. Macfarlane, Solubilization by surface-active agents and its applications in chemistry and the biological sciences, *Solubilization by surface-Active Agents*, Chapman & Hall, London (1968).
7. S. Loizou, I. Lekakis, G. P. Chrousos, and P. Moutsatsou, Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells, *Mol. Nutr. Food. Res.*, **54**(4), 551 (2010).
8. M. B. Gupta, R. Nath, N. Srivastava, K. Shanker, K. Kishor, and K. P. Bhargava, Anti-inflammatory and antipyretic activities of  $\beta$ -sitosterol, *Planta Med.*, **39**(6), 157 (1980).
9. J. T. Fried, *Polymer science and technology*, Englewood cliffs, New Jersey: Prentice Hall PTR, 99 (1995).
10. S. H. Pine and J. B. Hendrickson, *Organic chemistry* 4th Ed, McGraw-Hill Book company, 830 (1980).