



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

김 주 덕 교수 지도
박사학위 청구논문

캡슐화를 이용한 NMN의 안정화와
경피전달에 대한 연구

2025

성신여자대학교 대학원

뷰티산업학과

김 영 주

캡슐화를 이용한 NMN의 안정화와
경피전달에 대한 연구

김 주 덕 교수 지도

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2024년 10월

성신여자대학교 대학원


뷰티산업학과


김 영 주


인 준 서


김영주의 박사학위 논문으로 인준함


2025년 01월

심사위원장 한 지수 

심사위원 지 홍근 

심사위원 박 초희 

심사위원 신 정원 

심사위원 김 주석 

성신여자대학교 대학원

논문개요

화장품 산업은 과학기술이 발달함에 따라 화장품의 제형, 피부침투 등 다양한 방향으로 발전을 거듭하고 있으며, 이를 토대로 다양한 기능과 효능, 효과를 포함한 제품들이 다양하게 출시되고 있다. 이 중 기능성화장품은 안전성에 초점을 맞춘 일반화장품과는 다르게 미백, 주름 개선 등을 강조한 제품으로 효능·효과 뛰어난 원료가 매우 중요하다.

니코틴아마이드모노뉴클레오타이드(Nicotinamide MonoNucleotide, NMN)는 기능과 효능을 대표하는 원료 중 하나로 알려져 있으며 NAD⁺(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD)의 합성의 중간체 (NR-NMN-NAD⁺)로 인간의 노화와 건강분야에 중요한 요소 중 하나이다. 이와 같은 NMN은 주로 음식 등에서 발견되는 천연 화합물이며 세포의 에너지 생산과 다양한 효소 반응에 관여하는 NAD⁺ 전구체로서 역할을 수행한다. NMN은 주로 영양제, 식품첨가물로 많이 쓰이며, 기능성 화장품 원료로도 주목받고 있지만 빛, 온도, 물 등 다양한 조건에서의 NMN의 활성과 피부침투에 문제가 있다. 이는 빛과 열에 노출 시 분해되는 경향이 있으며, 시간이 지남에 따라 역가유지의 문제를 가져오기에 제형화의 어려움을 가지고 있다. 뿐만 아니라 현재 NMN 성분이 함유된 시판 화장품 또한 피부 흡수와 관련한 연구가 미비한 실정이다.

원료만큼이나 유효성분을 피부에 전달하는 과정은 매우 중요하다. 이에 본 연구에서는 NMN 성분을 여러 가지 캡슐화를 통해 안정도를 확인하고, 안정도가 좋은 캡슐화 제형을 액정에멀전화 하여 피부에 적용 시 경피흡수와 피부 흡수를 알아보고자 하였다.

첫째, NMN을 담지 한 5종의 캡슐(리포솜, 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC(Nanostructure

Lipid Carrier), 큐보솜)을 제조하고 이 캡슐들의 안정성을 분석하였다.

그 결과 입도분석의 경우 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 0.1 대의 PI 값을 가지며 단분산성으로 안정적임을 보였으며 제타전위 측정 결과도 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 안정하였다.

점탄성을 분석하기 위한 레올로지 측정결과는 E.I(Elastic Index)와 M.V.I(Macriscopic Viscosity Index)는 큐보솜 > 리포솜 > 니오솜 > 트랜스퍼솜 > NLC 순으로 나타났으며 SLB(Solid Liquid Balance)는 5가지 NMN 캡슐 모두 값이 0.5 이하로 나타나 Solid-like system으로 나타났다.

터비스칸을 통해 가혹조건에서의 5종의 NMN 캡슐의 안정도를 측정한 결과 트랜스퍼솜과 NLC가 TSI(Turbiscan Stability Index) 0.5 이하로 안정하였다.

둘째, NMN을 담지 한 5종의 캡슐의 경피흡수를 비교한 결과 경피흡수도는 트랜스퍼솜 > NLC > 리포솜 > 니오솜 > 큐보솜순으로 측정되었다. 경피흡수 측면에서는 트랜스퍼솜과 NLC가 우수한 것으로 나타났다.

셋째, 5종의 NMN 캡슐의 캡슐형성을 알아보기 위해 TEM(Transmission Electron Microscopy)이미지와 CLSM(Confocal Laser Scanning Microscopy) 이미지를 측정하였으며, 그 결과 5종의 NMN 캡슐이 모두 캡슐화 잘 된 것으로 측정되었으며, CLSM 이미지 측정 결과 NLC에서 NMN을 담지한 모습이 확인되었다.

넷째, 일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 일반적인 물리적 특성을 비교한 결과 pH는 7.1, 7.2로 두 액정에멀전이 비슷한 pH를 갖는 것으로 나타났으며, 광학현미경을 통해 육안으로 확인한 입자의 크기는 두 액정에멀전 모두 균일한 크기를 갖는 것으로 나타났다. 또한 편광현미경을 통해 분석한 결과 두 액정에멀전 모두 몰타크로스(Maltese Cross)를 확인할 수 있었다.

다섯째, 일반 NMN 액정에멀전과 NLC 액정에멀전의 안정성을 비교한 결

과 입도크기는 일반 NMN 액정에멀전의 경우 PI 값이 0.3~0.4로 다분산성을 보였으며, NLC NMN 액정에멀전의 경우 PI 값이 0.1 후반 대로 단분산성에 가까운 것으로 나타났으며 제타전위의를 측정한 결과는 두 액정에멀전 모두 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났다.

레올로지는 분석결과는 E.I와 M.V.I는 일반 NMN 액정에멀전 > NLC NMN 액정에멀전 순으로 나타났으며 일반 NMN 액정에멀전이 높은 것을 확인할 수 있었다. 또한 SLB는 2가지 모두 값이 0.5 이하로 나타나 Solid-like system으로 나타났다.

두 액정에멀전의 안정도 비교결과 TSI 값이 일반 NMN 액정에멀전이 0.8, NLC NMN 액정에멀전이 0.5로 NLC NMN 액정에멀전이 더 안정한 상태를 유지하는 것으로 나타났다.

여섯째, 두 액정에멀전의 경피흡수와 관련한 결과에서도 일반 NMN 액정에멀전보다 NLC NMN 액정에멀전이 더 많은 유효성분을 경피로 안정하게 전달함을 알 수 있었다.

일곱째, 두 액정에멀전의 인체 적용시험 결과 피부 수분 함량과 눈가 주름 지수에 대한 개선율은 피부 수분 함량의 경우 사용 전과 비교하여 NLC NMN 액정에멀전은 2주 후는 32.70%, 4주 후는 49.17%, 일반 NMN 액정에멀전은 25.12%, 37.66%의 개선 효과를 보였으며 눈가 주름 지수는 시험 전과 비교하여 NLC NMN 액정에멀전은 2주 후는 5.78%, 4주 후는 9.12%, 일반 NMN 액정에멀전은 2.62%, 4.70%의 개선 효과를 보여 일반 NMN 액정에멀전보다 NLC NMN 액정에멀전이 더 우수한 것으로 나타났다.

본 연구를 통해 단일 상태의 NMN의 경우, 외부의 물리적 화학적 영향으로 인하여 변화되고 경피흡수 시 유효성분을 제대로 전달할 수 없다는 단점을 안정적인 캡슐화를 통해 유효성분인 NMN의 지속적이고 안정적인 경피흡수를 도울 수 있고 나아가 화장품 산업에서도 활용될 것으로 기대된다.

목 차

논문 개요

I. 서론	1
1. 연구의 필요성 및 의의	1
2. 연구의 목적 및 내용	5
II. 이론적 배경	7
1. 화장품 산업	7
2. 경피흡수	13
3. 캡슐화	22
4. 니코틴아마이드모노뉴클레오타이드	34
5. 액정	37
III. 실험 재료 및 방법	41
1. 용어 정의	41
2. 실험 재료 및 실험 기기	42
3. 실험 방법	63
IV. 연구결과 및 고찰	67
1. NMN 캡슐화에 따른 안정성	67

1) NMN 캡슐화의 입도분석 및 제타전위 분석	67
2) NMN 캡슐화의 점탄성 비교	77
3) NMN 캡슐화의 안정도 비교	82
4) NMN 캡슐화의 경피흡수도	88
5) NMN 캡슐화의 TEM 분석	89
6) NMN 캡슐의 CLSM 분석	91
2. NMN 액정에멀전에 따른 안정성	93
1) 물리적 특성	93
2) NMN 액정에멀전의 입도분석 및 제타전위 분석	96
3) NMN 액정에멀전의 점탄성 비교	99
4) NMN 액정에멀전의 안정도 비교	103
5) NMN 액정에멀전의 경피흡수도	105
6) NMN 액정에멀전의 인체 적용시험	106
V. 결론 및 제언	108
1. 요약 및 결론	108
2. 연구의 한계점 및 제언	111

참고문헌

ABSTRACT

표 목 차

Table 1. 2024 Cosmetic Technology Trends	11
Table 2. Top 10 Keywords in The Cosmetics Industry	12
Table 3. Physical Skin Penetration Methods	19
Table 4. A Schematic Representation of Four Different NMN Types used to Facilitate Drug Delivery Transdermal	20
Table 5. Chemical Skin Penetration Methods	21
Table 6. Definition of Abbreviation	41
Table 7. Capsulation in NMN Formulation	43
Table 8. Representative Ingredients and Structural Formula	44
Table 9. Liquid Crysatal Emulsion in NMN Formulation	47
Table 10. Zeta Potential Value Measured	51
Table 11. Range of Turbiscan Stability Index	56
Table 12. HPLC Condition for NMN Capsulation and NMN Liquid Crystal Emulsion Analysis	57
Table 13. Analysis of The Viscosity & pH	95
Table 14. Cornemeter Value	106
Table 15. Indentation Index, Wrinkles	107

그림 목 차

Figure 1. Changes in The Number of Cosmetics Manufacturers and Responsible Sellers	8
Figure 2. Cosmetic Import/Export Performance	9
Figure 3. The Growth Rate of Cosmetics Imports and Exports	9
Figure 4. Considerations when Purchasing Skincare	10
Figure 5. Recent Trends and Issues in R&D in Cosmetic Formulation Technology	11
Figure 6. Structure of The Skin	13
Figure 7. Image of Lamellar Structure	14
Figure 8. Transdermal Absorption Pathway of The Skin	16
Figure 9. Various Encapsulation Images	23
Figure 10. Size of Capsulation	23
Figure 11. Microencapsulation Technique	25
Figure 12. Image of Phospholipid	26
Figure 13. Structure of Cationic Liposome	28
Figure 14. Structure of DOTAP	29
Figure 15. Structure of Transfersome	30
Figure 16. Structure of NLC	31
Figure 17. Structure of Cubosome	32
Figure 18. Structure of Niosome	33
Figure 19. Nicotinamide MonoNucleotide	34
Figure 20. Classification of Liquid Crystals	37

Figure 21. Principle of Zeta Potential	49
Figure 22. Photal Zeta-potential & Particle size Analyzer	50
Figure 23. Image and Measuring Mechanism of Rheolaster	53
Figure 24. Principle of Rheology Measurement and SLB	53
Figure 25. Image and Measuring Mechanism of TURBISCAN LAB ...	54
Figure 26. Thermaodynamically Unstable	55
Figure 27. Calculation Process Formula of TSI Stability	55
Figure 28. Franz Diffusion Cell System	56
Figure 29. Image of PB-M	57
Figure 30. Structural Formula of Nile red	60
Figure 31. Improvement Rate Equation	62
Figure 32. Compliance Rate Equation	62
Figure 33. Microfluidizer and The Principles of Microfluidizer	64
Figure 34. Manufacturing Process of Encapsulation	64
Figure 35. Manufacturing Process of Cubosome	65
Figure 36. NMN in Capsule	65
Figure 37. Manufacturing Process of Liquid Crystal Emusion	66
Figure 38. Particle Size Analysis of NMN Capsules	72
Figure 39. Zeta Potential Analysis of NMN Capsules	76
Figure 40. Analysis of the Elasticity Index of NMN Capsules	78
Figure 41. Analysis of the Macroscopic Viscosity Index of NMN Capsules	80
Figure 42. Analysis of the Solid Liquid Balance of NMN Capsules ...	81
Figure 43. Analysis of the Tubiscan of NMN Capsules	86
Figure 44. Analysis of the TSI of NMN Capsules	87

Figure 45. Analysis of Transdermal Absorption Among NMN Capsules	88
Figure 46. TEM Images of Capsules	91
Figure 47. CLSM Images of NMN NLC and PBS	92
Figure 48. Optical Microscopy Analysis of Liquid Crystal Emulsion ...	93
Figure 59. Polarized Light Microscopy Analysis of Liquid Crystal Emulsion	94
Figure 50. Particle Size Analysis of NMN Liquid Crystal Emulsion	96
Figure 51. Zeta Potential Analysis of NMN Liquid Crystal Emulsion	99
Figure 52. Analysis of the Elasticity Index of Liquid Crystal Emulsion	100
Figure 53. Analysis of The Macroscopic Viscosity Index of Liquid Crystal Emulsion	101
Figure 54. Analysis of The Solid Liquid Balance of Liquid Crystal Emulsion	102
Figure 55. Analysis of The Tubiscan of General NMN Liquid Crystal Emulsion	104
Figure 56. Analysis of The TSI of NMN Liquid Crystal Emulsion	104
Figure 57. Comparison of Transdermal Absorption Rates of NMN Liquid Crystal Emulsion	106

I. 서 론

1. 연구의 필요성 및 의의

화장품 산업은 기초과학기술과 응용기술이 종합적으로 적용되는 산업으로 생산 단위당 부가가치 창출이 다른 산업에 높은 고부가가치 산업이다¹⁾. 이러한 화장품 산업은 과학기술이 발달함에 따라 화장품의 제형, 피부침투 등 다양한 방향으로 발전을 거듭하고 있으며, 이를 토대로 다양한 기능과 효능, 효과를 포함한 제품들이 다양하게 출시되고 있다.

화장품법 제2조 1항에 의하면, 화장품이란 인체를 청결·미화하여 매력을 더하고 용모를 밝게 변화시키거나 피부·모발의 건강을 유지 또는 증진하기 위하여 인체에 바르고 문지르거나 뿌리는 등 이와 유사한 방법으로 사용되는 물품으로서 인체에 대한 작용이 경미한 것을 말한다²⁾. 화장품은 인류의 역사와 더불어 그 성격을 달리하고 있으며 과거에는 사치품으로 치부되는 경우가 종종 있었으나 현대에는 과학의 발전과 함께 더이상 사치품이 아니며 남녀노소가 모두 사용할 수 있는 필수품의 개념으로 자리 잡고 있다.

화장품 산업의 성장은 한류(韓流)의 영향으로 그 성장세를 더해갔으며, K-뷰티라는 하나의 트렌드를 만들어 내며 전 세계적으로 인정받고, 경제적으로도 많은 이득을 가져다주는 수출 효자 품목으로 인식되어왔다.

2024년 한국보건산업진흥원의 조사 결과에 따르면 국가별 화장품 시장규모는 미국이 964억 달러로 가장 크며 그 다음은 중국 711억 달러, 일본 269억 달러 순이다. 국내 화장품 산업 시장의 규모는 2022년 기준 118억 달러

1) INDUSTRY TODAY(<https://www.industrytoday.co.kr>), 2023.01.03. 검색일: 2024.07.06.

2) 국가법령정보센터, 화장품법, 개정일: 2024.01.22.

로 세계 9위를 차지하고 있다³⁾. 2010년 중국의 화장품 시장을 성장의 발판으로 삼으며 급성장하였다. 하지만 2016년 사드배치 이후 주춤하던 시장이 COVID-19의 여파로 더 위축되었으며 이와 함께 화장품 산업과 시장도 위축되었다. 다행히 2022년 COVID-19의 종료로 위축되었던 화장품 시장과 산업이 점차 정상화 되고 있고, 소매 판매가 COVID-19 이전 수준으로 회복됨에 따라 화장품 시장과 산업의 성장세는 지속적인 증가추세를 보이고 있다⁴⁾.

성장세와 함께 화장품 산업에서 지속적인 성장을 하고 있는 분야가 바로 기능성화장품 분야이다. 기능성 화장품이란 효능·효과가 강조된 전문적 기능의 화장품으로 일반화장품과는 구분하고 있으며, 의약품과 중간적 성격을 지닌 제품이라 볼 수 있다⁵⁾. 식품의약품안전처에서 발표한 ‘기능성화장품 심사 및 보고현황’ 통계에 따르면, 2021~2023년 기능성화장품의 총 심사 건수가 전년 대비 약 7.5% 상승하였다고 보고되었다⁶⁾. 기능성화장품 분야의 생산실적은 2022년 기준 4조 6000억 원으로 전체 화장품의 33.85% 비중을 차지한다⁷⁾.

기능성화장품은 안전성에 초점을 맞춘 일반화장품과는 다르게 미백, 주름 개선 등을 강조한 제품으로 효능·효과 뛰어난 원료가 매우 중요하다.

환경 보호, 케미컬 포비아(Chemical Phobia) ESG 등이 산업의 이슈가 되면서 화장품 산업도 이에 발맞춰 클린 뷰티, 비건 뷰티, 더마톨로지 등의 소재시장이 확장되어 가고 있고 이에 따라 제품 구매 시 원료까지 확인하는 미닝아웃(Meaningout), 체크슈머(Checksumer) 등이 구매의 기준이 되면서 화장품 원료도 천연물에 대한 관심이 높아지고 있다. 또한 주 소비층인 MZ

3) 한국보건산업진흥원, 보건산업통계, 2024.05.07.

4) 메조미디어 업종분석 리포트 No.2, 2023.05.27.

5) INDUSTRY TODAY(<https://www.industrytoday.co.kr>)

6) 식품의약품안전처, 2024.04.01.

7) 식품의약품안전처, 보도자료, 화장품 2년 연속 10수출 달성 동남아시아, 중앙아시아 등 수출 다변화, 2023.07.06.

세대의 인식이 바뀌기 시작하면서 동물 실험 금지, 비건 인증 등의 제품이 글로벌 트렌드를 이끌어 가고 있으며⁸⁾, 화장품과 의약품의 합성어인 코슈메슈티컬 제품 또한 시장에서 매우 큰 성장을 보이고 있다⁹⁾.

니코틴아마이드모노뉴클레오타이드(Nicotinamide MonoNucleotide, NMN)는 NAD⁺ 의 합성의 중간체(NR-NMN-NAD⁺)로 기능과 효능을 대표하는 원료 중 하나이다. NMN은 인간의 노화와 건강분야에 중요한 요소 중 하나로 알려져 있다. 주로 음식 등에서 발견되는 천연 화합물인 NMN은 세포의 에너지 생산과 다양한 효소 반응에 관여하는 NAD⁺ 전구체로서 역할을 수행한다¹⁰⁾. 이러한 NMN은 주로 영양제, 식품첨가물로 많이 쓰였으며, 기능성 화장품 원료로도 주목받고 있지만 빛, 온도, 물 등 다양한 조건에서의 NMN의 활성과 피부침투에 문제가 있다. 이는 빛과 열에 노출 시 분해되는 경향이 있으며, 시간이 지남에 따라 역가유지 및 안정성 손상의 문제를 가져오기에 제형화의 어려움을 가지고 있다¹¹⁾. 이와 같은 문제점 때문에 체내 흡수와 관련한 연구가 이루어지고는 있으나 주로 식품으로의 연구가 활발히 이루어지고 있다. 하지만 NMN을 적용한 화장품에 대한 연구가 부족하며 현재 NMN 성분이 함유된 시판 화장품의 피부흡수와 관련한 연구 또한 미비한 실정이다. 또한 원료만큼이나 유효성분을 피부에 전달하는 과정 또한 매우 중요하다.

화장품 산업에서는 다양한 기술을 통해 피부 생리학적 접근을 기반으로 한 유효성분의 피부 흡수율을 높이는 기술 개발이 주요 연구대상이다.

8) Yoon, Y., Han, N., Lee, J. H., Bae, S., Lee, J. (2023). Review of the effects of Tremella fuciformis Berk extract as a functional phytochemical. *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*, 21(1), pp. 151-164.

9) Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Kesika, P. (2018). Cosmeceutical importance of fermented plant extracts: A short review. *Int. J. Appl. Pharm*, 10, pp. 31-34.

10) Jones, S. D., Gujraty, K. V., Yoshimi, N., Monalisha, P. A. U. L., & Wescott, J. T. (2016). U.S. Patent No. 9,511,144. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

11) Recent research into nicotinamide mononucleotide and ageing, nature research custom media(<https://www.nature.com/articles/d42473-022-00002-7>), pp. 1-3. 검색일: 2024.11.16

화장품 산업에서 원료는 가장 근본적이고 기본적인 것으로 원료에 따라 화장품의 제형, 컨셉, 사용목적, 용기, 유효성 등이 달라지므로 신원료를 개발하고 적용하는 것은 화장품 산업에서 매우 중요하며, 기능성의 유효성분을 피부에 전달하는 것 또한 매우 중요한 과제이다. 새로운 기능성 원료를 찾아 화장품 제조에 활용하고 피부에 전달하는 기술은 화장품 산업의 성패를 가늠할 수 있을 만큼 매우 중요하며 윤리적 의식이 제고된 뷰티 기능성 성분에 대한 관심과 연구가 지속적으로 이루어지고 있다.

이에 본 연구에서는 NMN 성분을 여러 가지 캡슐화를 통해 캡슐 안정도를 확인하고, 안정도가 좋은 캡슐화 제형을 액정에멀전에 적용하여 피부에 흡수 시 경피흡수를 알아보려고 한다.

2. 연구의 목적 및 내용

본 연구는 NMN을 캡슐화하고 NMN 캡슐화의 형성확인 및 안정성을 분석하기 위해 각각의 물성 실험은 물론 인공 피부 흡수 등의 실험을 다양한 분석장비들을 이용하여 분석 후, 그 중 안정적인 캡슐화를 도출하여 일반 액정에멀전과 비교하여 유효성분인 NMN의 안정한 경피전달체로서의 활용 가치를 확인하고자 하였으며 다음과 같은 실험으로 NMN 캡슐화를 연구 분석하였다.

첫째, 화장품에 주로 많이 사용되는 리포솜, 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC 그리고 큐보솜 등 5종을 선정하여 NMN을 캡슐화하였다.

둘째, 제조된 5종의 NMN 캡슐을 대상으로 입자의 안정성과 크기를 측정하기 위해 입도분석과 제타전위를 측정하고, 레올로지적 특성을 측정하기 위해 레올로저 마스터(Rheolaser Master)를 이용하여 E.I(Elastic Index), M.V.I (Microscopic Viscosity Index), S.L.B(Solid Liquid Balance)를 측정한다. 또한 터비스칸(Turbiscan)을 활용하여 가혹조건, 시간 변화에 따른 NMN 캡슐화의 안정성을 분석하였다.

셋째, 경피흡수기기(Franz Diffusion Cell)을 통해 각각의 피부 투과량을 측정하고, 고속 액체 크로마토그래프(HPLC)를 활용하여 투과량을 분석하였다.

넷째, 5종의 캡슐의 캡슐형성을 확인하기 위해 TEM(Transmission electron microscopy)과 CLSM(Confocal laser scanning microscopy)을 활용하여 이미지를 분석하였다.

다섯째, 가장 안정된 것으로 도출된 NMN 캡슐을 이용하여 액정에멀전을 제조하여 NMN이 포함된 일반 액정에멀전과 비교한다.

여섯째, NMN 캡슐화 액정에멀전과 NMN이 포함된 일반 액정에멀전의 안정성을 파악하기 위해 광학현미경, 편광현미경, 레올로지, 점성도, pH 등을 분석하였다.

일곱째, NMN의 안정적인 피부흡수 검증을 하기 위해 경피흡수기기를 이용하여 각각의 NMN 안정적 상태 유지와 피부투과 정도를 파악하고, HPLC를 활용하여 NMN의 담지를 분석 후, 인체 적용시험을 통해 효능과 효과를 검증하였다.

II. 이론적 배경

1. 화장품 산업

1) 화장품 산업 현황

화장품(Cosmetic)이란 인체를 청결·미화하여 매력을 더하고 용모를 밝게 변화시키거나 피부·모발의 건강을 유지 또는 증진하기 위해 인체에 바르고 문지르거나 뿌리는 등 이와 유사한 방법으로 사용되는 물품으로서 인체에 대한 작용이 경미한 것을 의미한다¹²⁾. 화장품은 업종의 특성상 프리미엄이 높은 업종으로 안정적인 실적을 낼 수 있는 산업이며, 재고 부담이 적고 유행에 민감하다는 특징이 있다. 화장품 산업은 브랜드, 유통, 생산이 모두 분리된 형태로 산업 내로의 진입장벽이 낮아 경쟁도가 높다¹³⁾. 식품의약처에서 발표한 화장품 산업 종사하는 제조업자와 책임판매업자의 현황은 <Figure 1>과 같다. 현재 국내에는 2023년 기준 4,567개의 제조업자가 존재하고 31,524개의 책임판매업자가 있다. 이렇듯 화장품 산업은 진입장벽은 낮지만, 신제품 출시, 제품 리뉴얼 등이 다른 산업에 비해 빨리 이루어지는 편으로 글로벌 경쟁력이 큰 산업 중 하나이다. 그 결과 화장품 산업의 생산실적은 2022년 기준 13조 5,908억 원을 달성했으며, 2023년 기준 67억 4천만 달러의 무역수지를 달성했다.¹⁴⁾ 국내 화장품 생산분 중에 약 70% 정도가 수출 중심 업종을 이루고 있다.

지속적인 성장세를 보이던 화장품 산업은 COVID-19로 인해 잠시 그 성

12) 화장품법[법률 제18448호, 2021. 8. 17., 일부개정], 국가법령정보센터(<https://www.law.go.kr/>)

13) K-뷰티산업의 변화, 삼일회계법인

14) 대한화장품협회 사업보고서, 제75회 정기총회. 2024.02.20.

장세가 둔화되기도 하였으나 오프라인 판매에서 비대면 온라인과 모바일이라는 판매 채널의 변화를 가져오기도 했다. 다행하게도 COVID-19가 종료된 2022년부터 둔화된 성장세는 점차 회복하는 추세를 보이고 있다. 이는 <Figure 2>, <Figure 3>에 제시한 수출입 현황으로도 확인이 가능하다. 화장품 수출의 연평균 성장률 6.7%, 수입의 연평균 성장률 1.6%를 나타내며¹⁵⁾, COVID-19 이후 위축되었던 화장품 산업의 성장세가 회복되고 있음을 보여주고 있다.

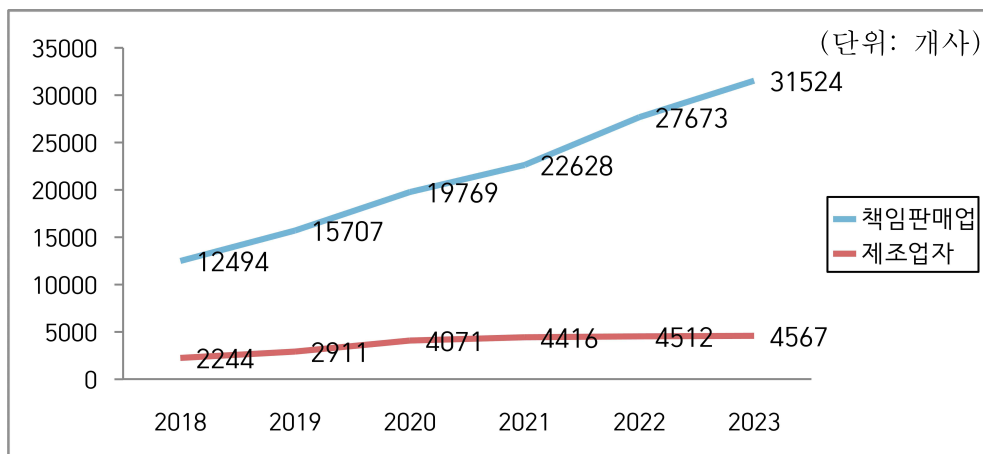


Figure 1. Changes in The Number of Cosmetics Manufacturers and Responsible Sellers (출처: 식품의약품안전처)

15) 대한화장품협회 사업보고서, *Op. cit.*

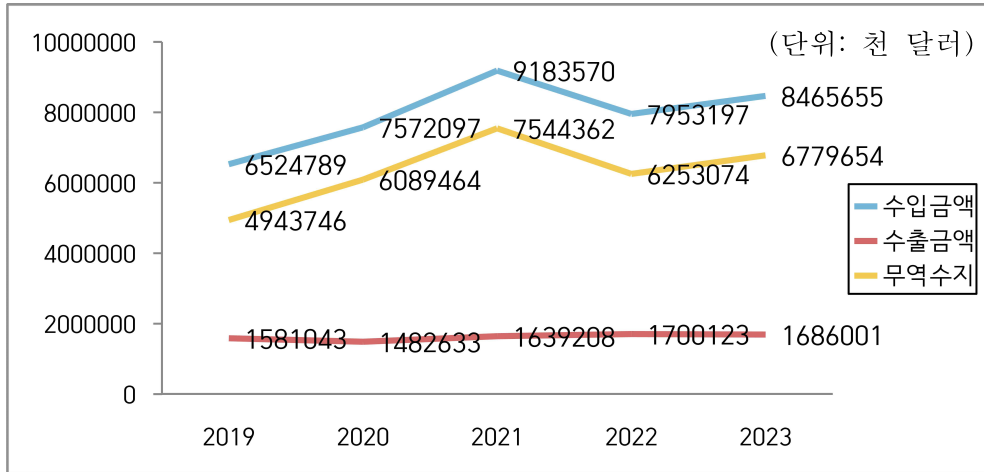


Figure 2. Cosmetic Import/Export Performance (출처: 관세청¹⁶⁾)

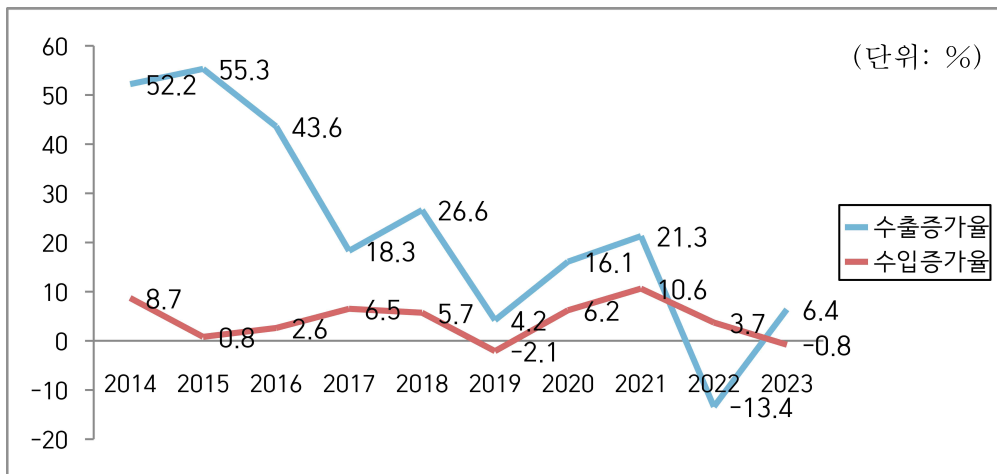


Figure 3. The Growth Rate of Cosmetics Imports and Exports (출처: 관세청¹⁷⁾)

16) 수출입무역통계, 관세청(<https://tradedata.go.kr/>), 검색일: 2024.05.24.

17) *ibid.*

2) 화장품 트렌드

화장품 시장은 빠르게 변화하며 소비자의 구매 패턴과 니즈(Needs)가 과거와는 다른 양상을 보이고 있다. 코스인에서 2023년 화장품 구매 소비자를 대상으로 스킨케어 구매 시 고려사항을 조사한 결과는 <Figure 4>와 같다. 소비자들은 가성비와 안전/안심, 그리고 유효성분과 피부 적합성을 고려하는 것으로 나타났다¹⁸⁾. 이는 소비자들이 화장품을 구입 시 주로 고려하는 사항으로 가격 이외에 주고려 사항이 안전하고 안심할 수 있는 유효성분을 피부에 적합하게 적용 가능한지 여부가 반영된 결과라고 볼 수 있다.

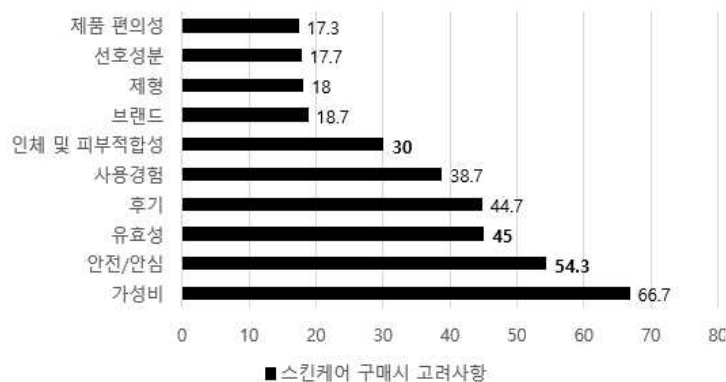


Figure 4 . Considerations when Purchasing Skincare¹⁹⁾

2024년 국내외 화장품 연구개발(R&D) 트렌드와 이슈를 업계관계자들을 대상으로 화장품 원료와 소재, 제형기술, 효능효과, 안전성 관련 분야에 대해 조사한 결과는 <Table 1>과 같다²⁰⁾. 그 결과 원료와 소재 분야에서는 ‘비건’과 더불어 화장품 ‘효능효과’를 주요 키워드로 선택하였다. 원료와 소재 분야의 최근 트렌드와 이슈는 ‘비건’과 ‘클린뷰티’가 주요 키워드로 선정되었

18) 2023 화장품 소비자 트렌드 설문조사, 코스인 2023.02.20.

19) *ibid.*

20) [2024 신년특집] 2024년 국내외 화장품 연구개발(R&D) 트렌드와 이슈는?, 코스인, 2024.01.02.

으나, 2024년 이슈화되는 ‘피부침투촉진제’와 ‘항산화’도 주목할 필요가 있다. 제형기술과 관련된 이슈와 트렌드로는 ‘친환경 화장품’, ‘맞춤형 화장품’, ‘경피약물전달, 흡수촉진제형’이 주요 키워드로 꼽혔으며, 그 뒤를 ‘클린뷰티’, ‘천연유래 화장품제형’, ‘리포좀’ 등이 따르고 있다.

Table 1. 2024 Cosmetic Technology Trends

원료소재	제형기술	효능효과/유효성	안전성
비건 45.9	친환경 40.8	미백효과(실감) 32.1	미세먼지 대응 32.1
클린뷰티 43.1	맞춤형 35.3	피부장벽개선 32.1	알레르기프리향료 30.7
친환경(ESG) 41.3	경피약물전달 33.9	탈모방지, 발모 28.4	원료의 안전성 30.3
마이크로바이옴 35.8	고농도 Vt C 31.7	노화방지, 개선 28.0	가려움증 28.4
항산화 20.2	클린뷰티 31.7	AI활용피부진단 26.1	EWG 28.4
피부침투촉진제 17.9	리포좀 20.2	항산화 11.0	동물대체시험법 25.2

그 밖에도 화장품의 효능효과와 관련하여서는 ‘미백’, ‘피부장벽개선’, ‘탈모’, ‘노화방지 및 재생’, ‘AI 피부진단’, ‘항산화’ 등이 주요 키워드로 선정되었다.

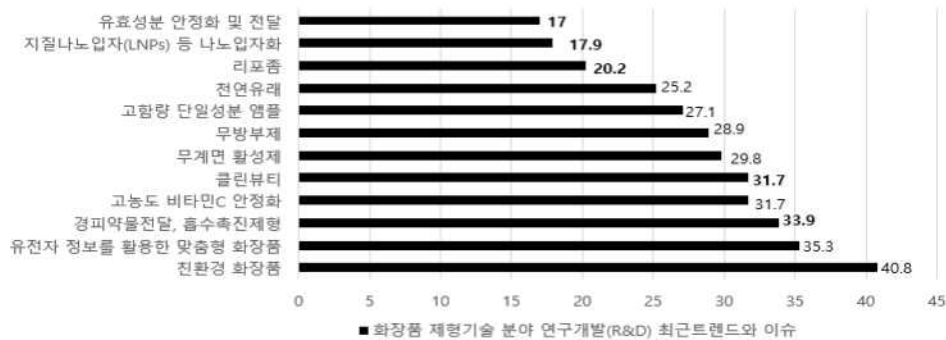


Figure 5. Recent Trends and Issues in R&D in Cosmetic Formulation Technology²¹⁾

화장품의 발전방향과 주목해야 하는 관심사를 반영한 것이며, <Figure 5>

21) *ibid.*

에 제시된 최근 화장품 제형의 R&D 트렌드도 이를 반영하듯이 화장품이 향후 친환경, 맞춤형 화장품, 클린뷰티와 더불어 경피전달에 주목하고 있음을 알 수 있다.

2023년 스페인 바로셀로나에서 진행된 제33회 세계 화장품 학회에서 발표한 2024년 뷰티 시장의 10대 키워드는 <Table 2>와 같다. 이를 살펴보면 앞선 국내의 조사결과와도 비슷하게化妆품을 포함한 바이오산업은 주로 피부 침투 기능에 더욱 관심을 가질 것이며, 효능과 성분에 대해서도 주목할 것이라고 발표하였다.

Table 2. Top 10 Keywords in The Cosmetics Industry²²⁾

10대 키워드	내용
1 마이크로바이옴, 뷰티 업계에 가능성 제시	마이크로바이옴 기술을 미생물을 이용한 소재(의약품)와 마이크로바이옴을 조절하는 기술
2 힐링 더해진 '홈케어 시장' 성장세 가속화	코로나 이후 성장한 홈케어 시장의 성장과 다양한 도구의 활용, 그리고 물론 아니라 마음까지 케어 하는 감각적인 화장품의 영역
3 첨단 기술의 도입... 디바디스 등 폭발 성장 예고	증강현실을 적용한 다양한 화장품 디바이스가 개발돼 시장에 안착하고 있고, 개인뿐 아니라 피부측정과 분석 등에 관련 디바이스가 활용되며 화장품 시장의 진일보한 미래를 예고
4 향 관련 제품 & 디마코스메틱, MZ세대 열광	단순히 피부 상태의 변화에만 머물지 않고 힐링 영역으로도 활용 가능한 화장품의 변화가 찾아오고 있음을 의미
5 바이오 산업 결합... 피부 침투 통해 기능 업↑	약물의 투여 시스템은 유효 성분의 실제 효과로 구현되는 가장 중요한 기술에 속하고, 이러한 시스템이 화장품에도 적용되고 있음을 의미
6 효능 성분에 대한 신소재, 신성분 연구개발 활기	생물학적 표적(生物學的標的, 영어: biological target)이란 내인성 리간드 또는 약물 등 일부 다른 실체가 지시 및 결합해 그 행동 또는 기능의 변화를 초래하는 살아 있는 생물체 내의 모터를 것을 의미
7 가치소비 인식... 자연 친화적 제품 출시 확대	자연의 중요성이 부각되고 가치소비가 중요한 소비문화로 자리 잡으면서 기업들의 사회적 책임이 확대되고, 이것이 화장품의 변화를 주도
8 다양한 기능의 니즈 반영...삼푸 시장 변화도	고령화 시대가 열리면서 탈모와 모발에 대한 소비자 니즈가 커지고, 각종 스트레스 증가로 남성뿐 아니라 여성과 젊은 세대들까지 관련 고민이 깊어지면서 한단계 진화된 샴푸 제품들이 출시돼 관심
9 화장품 업계 '지속 가능' '핵심 가치'로 자리매김	지속가능이란 자연이 다양성과 생산성을 유지하고, 생태계를 균형 있게 유지하는 게 가능한지 연구하는 것을 의미
10 자외선차단제 인기 지속...시장경쟁 치열	코로나 상황 종료와 함께 급성장한 자외선 차단제 시장은 외출 빈도가 높아지면서 국내는 물론, 전 세계적으로 다양한 진화

출처: TENANT NEWS

이를 통해서도 화장품의 트렌드와 관심사가 변화됨을 알 수 있으며, 소비자는 안심할 수 있는 좋은 유효성분을 피부에 잘 전달할 수 있는 화장품에 대한 니즈가 있음을 알 수 있다.

22) Beauty Trend 10, TENANT NEWS, 2024.01.26. 검색일: 2024.09.01.

2. 경피흡수

1) 피부

피부는 <Figure 6>과 같이 표피, 진피, 피하지방의 3중 구조로 이루어져 있으며 전신을 감싸고 있다. 표피는 피부의 가장 바깥층으로, 각질을 형성하며 외부 자극으로부터 피부를 보호하는 역할을 한다. 또한 진피는 한선, 피지선, 모낭, 혈관, 림프관, 신경, 근육 등을 포함하고 있으며, 진피 내의 탄력섬유와 교원섬유는 피부의 탄력과 긴장도를 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 마지막으로 진피 아래에 위치한 피하조직은 지방을 저장하며, 체온조절, 충격흡수, 절연작용 등을 담당한다. 피부에는 촉각, 압각, 온각, 통각에 반응하는 감각수용체가 존재하며, 특히 손바닥, 발바닥, 입술 등은 감각수용체가 밀집되어 있어 감각에 매우 민감한 부위이다²⁴⁾.

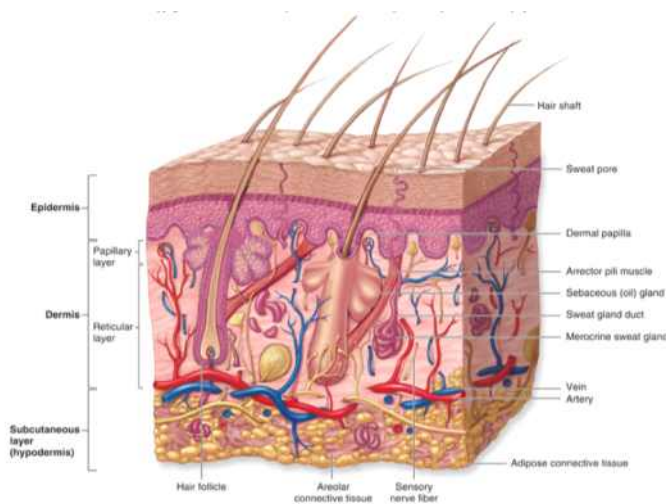


Figure 6. Structure of The Skin²³⁾

23) The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display

2) 경피흡수

피부의 각질층의 경우 각질세포가 쌓여 있고 그 사이는 지질성분으로 구성되어 있으며, 피부장벽으로서의 역할과 기능을 수행한다. 이와 같은 피부의 특징은 유효성분이 각질층을 통과할 때에도 장벽으로 인식되고 있다²⁶⁾.

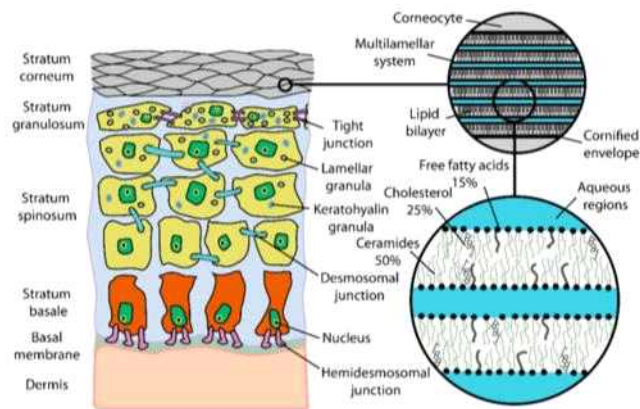


Figure 7. Image of Lamellar Structure²⁵⁾

피부에 물질이 접촉되면 물질은 피부 내로 들어오게 되고 피부의 가장 밖에 존재하는 표피를 지나 진피로 이동되거나 부속기관을 지나 진피에 다다르게 된다. 이를 경피흡수라고 한다²⁷⁾. 경피흡수는 표피에 존재하는 각질층의 각화세포가 평편하게 여러 층의 구조를 이루고 있으며 이 각화세포는 주로 케라틴으로 채워져 있다. 이 사이를 세라마이드와 콜레스테롤 그리고 자유지방산 등으로 구성되어진 세포 간 지질형태인 라멜라 구조가 <Figure

24) 인체정보, 서울아산병원, <https://www.amc.seoul.kr/asan>, 검색일: 2024.08.20.

25) Volz, P., et al. (2015). Application of single molecule fluorescence microscopy to characterize the penetration of a large amphiphilic molecule in the stratum corneum of human skin. *International journal of molecular sciences*, 16(4), pp. 6960-6977.

26) 오정숙, 장현희. (2015). 표피 분화와 피부장벽. *Kor. J. Aesthet. Cosmetol*, 13(6), pp. 713-720.

27) 광나영. (2023). *지용성과 수용성 유효성분의 동시 경피전달을 위한 마이크로니들기반 약물전달시스템에 관한 연구*. 성신여자대학교 일반대학원 박사학위논문, p. 5.

7>과 같은 형태로 이루고 있다²⁸⁾.

라멜라 구조란 지질 이분자층막이 층층이 쌓여 만든 입체적 구조를 의미하며 층상구조라고도 한다. 소량의 물을 포함하는 인지질에서는 가장 안정된 구조이다. 이분자층막은 그 바깥쪽에 극성기, 즉 안쪽에 지방사슬을 가지고, 물은 막 사이에 존재한다²⁹⁾. 이러한 피부의 구조의 특징으로 인해 수분 증발을 억제하고, 외부의 자극과 스트레스로부터 인체를 보호하는 특징을 가지나, 화장품의 유효성분이 침투하기 어렵다는 특징이 존재한다³⁰⁾.

경피흡수의 경로를 살펴보면 <Figure 8>과 같이 크게 각질층 통과경로 (Transepidermal Route)와 부속기관 통과경로(Transappendageal Route) 2가지로 나눌 수 있다. 우선, 각질층 통과경로의 경우 세포 통과경로 (Transcellular Route)와 세포사이 경로(Intercellular Route)로 다시 나눌 수 있다. 세포 통과경로의 경우 단백질(Keratin)으로 채워진 각질세포를 직접적으로 통과하는 경로를 의미하며, 주로 높은 극성의 친수성 물질이 통과하는 경로이다. 과립층 수분 저지막 때문에 그 아래로의 추가적인 접근이 어렵다는 단점이 있다. 반면, 세포사이 경로의 경우는 각질세포 사이의 간극, 다시 말해 세포간 지질을 통과하는 경로를 의미하며, 주로 친유성 물질이 통과하는 경로이다. 경피흡수의 대부분이 이곳에서 이루어진다. 마지막으로 부속기관 통과경로는 부속기관인 피지선 및 한선, 모낭 등을 통과하는 경로를 의미하며, 피부면적의 아주 극소수를 차지하며, 실질적인 영향력이 거의 없다³²⁾. 그 원리를 살펴보면 각질층으로 성분(또는 유효성분)의 확산/분배가 이루어져 침투가 일어나는데, 이때 표피를 통해 진피로 확산되며, 진피에서

28) Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA (2005). *Op. cit.*

29) <https://terms.naver.com/entry.naver?docId=1183219&cid=40942&categoryId=32318>, [네이버 지식백과] 라멜라구조 [lamella structure] (두산백과 두피디아, 두산백과), 2024.08.20.

30) 곽나영. (2023). *Op. cit.* p. 5.

31) Kim, B., Cho, H. E., Moon, S. H., Ahn, H. J., Bae, S., Cho, H. D., An, S. (2020). Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomedical Dermatology*, 4, pp. 1-12.

32) Guy R. H. (2024). Drug delivery to and through the skin. *Drug delivery and translational research*, 14(8), pp. 2032 - 2040.

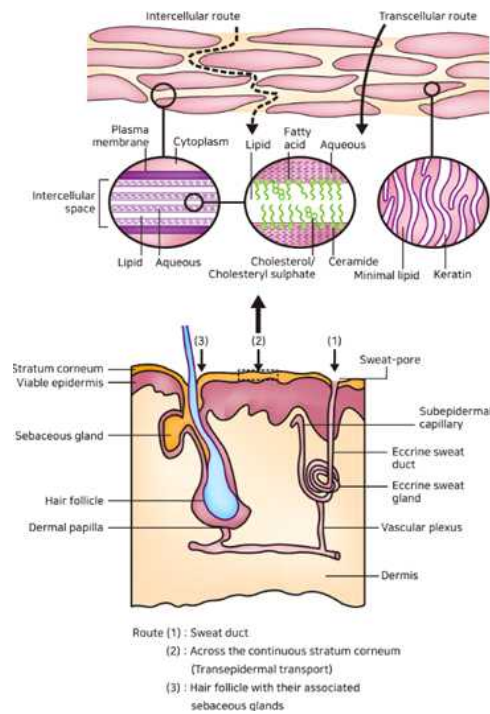


Figure 8. Transdermal Absorption Pathway of The Skin³¹⁾

모세혈관으로 흡수된 다음 전신으로 전달되게 되는 것이다.

경피전달(Transdermal Delivery) 메카니즘이 중요해짐과 동시에 유효물질을 전달하는 과정에서의 안정성(Stability)이 중요해지고 있다. Kang et al.(2016)의 연구에 의하면 로션, 크림 등과 같이 오일과 함께 유화한 제품의 제형의 경우 유변학적 특성이 존재하기 때문에 유효물질을 안정적으로 전달하는 것이 매우 중요하다고 하였다³³⁾.

경피전달의 목적을 달성하기 위해 물리적 방법과 화학적 방법으로의 접근이 가능하다. 물리적 방법으로는 마이크로니들 등을 활용하여 피부에 직접

33) Kang, M. K., Kim, Y., Gil, S., Lee, S., Jang, J., Kim, S. J., Yoon, M. S., Yoo, J. Y., Lee, J. B., Yoo, H. S. (2016). Effects of liquid crystal-based formulation on transdermal delivery of retinyl palmitate and proliferation of epidermal cells. *Macromolecular Research*, 24, pp. 44-50.

주사하는 방법이 있고 화학적 방법으로는 리포솜(Liposome), 니오솜(Niosome) 등을 형성하여 피부 침투력을 전달시키는 등의 방법이 있다³⁴⁾. 따라서 화장품은 화장품을 이루고 있는 성분도 매우 중요하지만 성분이 피부 내로 흡수되는 것 또한 중요하므로 좋은 유효성분이 피부 내로 잘 흡수되어 효과를 볼 수 있어야 좋은 화장품이라 할 수 있다.

3) 약물전달시스템(DDS)

약물전달 시스템은 약물을 투여하는 방법의 일종을 의미하며, 약물전달의 목적은 인간 또는 동물의 치료의 효과를 달성하기 위함이다. 약물전달 기술에는 약물 방출 프로파일, 흡수, 수정 등 제품의 효능 및 안전성은 물론 사용자의 편의성을 준수하고 향상시키는 기술 등을 의미한다. 특히 화장품의 경우 피부투과는 약물의 자체적인 물리화학적 특성 및 피부의 상태와 같은 여러 요인의 영향을 받는다. 약물전달 시스템(Drug Delivery System, DDS)이란 일종의 Biochemical Engineering 기술의 응용으로 제제, 혹은 도구를 사용하여 원하는 신체 부위에 약물을 전달하거나 혹은 적절한 시간에 약물을 방출하는 기술이다.³⁵⁾

화장품의 경우 유효성분을 경피에 전달하기 위해 MTS(Micro needle Therapy System), 용해성 마이크로니들(Dissolving Micro Needle)과 같이 피부에 직접 투과시키는 물리적 방법과 리포솜처럼 캡슐화하는 방법으로 유효성분을 담지하여 화학적인 기작으로 성분을 보호하고 안정한 전달을 통해 체내로 전달시키는 화학적 방법이 있다³⁶⁾. 화장품 또는 치료 성분의 경피흡수 메커니즘을 설명

34) 정지연, 한효선. (2014). 화장품의 경피 흡수에 대한 최신 연구 동향. *아시아뷰티화장품학술지*, 12(5), pp. 597-605.

35) 약물전달 시스템 기술. (2005). 한국과학기술연구정보원(www.kisti.re.kr).

36) 유지민, 김소영, 조은아, 조은혜, 최선주, 정윤주, 하병집, 채희정. (2010). 나노리포솜을 이용한 astaxanthin 의 안정화. *한국생물공학회지*, 25(2), pp. 130-136.

하는 두 가지 주요 접근법으로, 각각의 접근법은 다양한 기술과 도구를 활용하여 피부 장벽을 극복하고 특정 성분을 피부의 심층부로 효과적으로 전달하는 역할을 수행한다.

(1) 경피약물전달시스템(TDDS)

경피약물전달시스템(Transdermal Drug Delivery System, TDDS)은 약물을 피부를 통해 전달하는 기술로, 국소적 또는 전신적인 약물 효과를 위해 약물이 피부 각질층을 통과하여 혈류에 도달하도록 설계된 시스템을 의미한다. 이는 기존 경구 투여나 주사 방식의 한계를 보완하며, 지속적으로 약물을 방출하거나 특정 부위에 약물을 전달하는 데 효과적이다³⁷⁾.

① 물리적 피부침투

물리적 피부 침투는 피부에 미세한 상처를 내거나 자극을 주어 피부 장벽을 일시적으로 약화시켜 성분을 침투시키는 기술을 의미한다³⁸⁾. 대표적으로는 마이크로니들을 활용한 방법으로 MTS(Microneedle Therapy System), 용해성 마이크로니들 등이 있으며, 종류와 원리는 <Table 3>에 제시하였다.

MTS는 약 0.07~1.5mm의 두께의 마이크로니들을 활용하여 피부 표면 최외각층인 각질층에 아주 작은 구멍을 만들고, 이 구멍을 통해 화장품 성분이나 약물을 전달하는 것을 의미한다³⁹⁾. MTS는 피부의 재생을 촉진하고 콜라겐 생성을 자극하는 효과가 있으며⁴⁰⁾, 바늘이 매우 작아 상처가 크지

37) 백승기, 박정환. (2013). 경피 약물 전달을 위한 마이크로니들의 제조. *Electrical & Electronic Materials*, 26(10), pp. 10-16.

38) 정지연, 한효선. (2014). *Op. cit.* p. 599.

39) 한상국, 하현용, 이승준. (2019). 생분해성 히알루론산과 한약소재 금은화를 융합한 마이크로니들 어레이의 제조. *Polymer*, 43(4), p. 541.

않고 통증도 적지만, 피부에 일시적인 경로를 만들어 경피흡수를 촉진시킨다. 반면 용해성 마이크로니들은 매우 미세한 바늘을 통해 피부에 직접 약물 또는 성분을 주입하는 방식으로 이와 같은 방법은 피부 장벽을 물리적으로 돌파하여 성분을 직접적으로 전달할 수 있으며, 니들의 형성 물질을 녹여 잔여물이 남지 않고 안전한 약물전달이 가능하다. 또한 고분자의 분자량에 의해 녹는 속도도 조절이 가능하다는 특징이 있으며 경피 흡수율이 높다⁴¹⁾. 주로 의학적 치료나 고효능 화장품 성분 전달에 활용된다. 현재 국내의 식품의약품안전처에서는 이러한 마이크로니들에 대해 ‘마이크로니들 의약품 품질 가이드라인[민원인 안내서]’를 발간하여 배포하고 있으며, <Table 4>에 제시하였다⁴²⁾.

Table 3. Physical Skin Penetration Methods⁴³⁾

방법	원리
Iontophoresis	피부에 미세한 전류를 가해 이온성 약물의 피부 투과를 촉진하는 방법
Sonophoresis	초음파를 이용해 피부 장벽을 일시적으로 느슨하게 하여 약물이 피부를 통과할 수 있도록 하는 방법
MTS or AMTS	피부에 미세한 구멍을 생성하여 약물이 더 깊이 흡수될 수 있도록 돕는 방법
Eletroporation	고전압 전기 펄스를 가해 피부 장벽을 순간적으로 열어 약물 전달을 가능하게 하는 방법.
Tape Stripping	테이프 등으로 각질층을 제거하여 피부 투과성을 높이는 물리적 방법

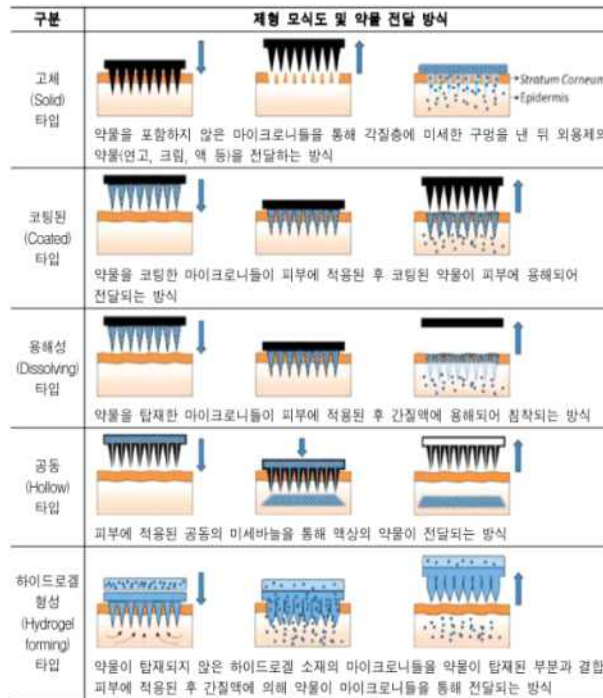
40) 최영은, 안홍석. (2012). 미세다룬침 (MTS) 이 중년여성의 안면 피부상태에 미치는 영향. *대한피부미용학회지*, 10(3), pp. 611-618.

41) 락나영. (2024). *Op. cit.* p. 10.

42) 식품의약품안전처. 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 (2021). (<https://www.mfds.go.kr/>)

43) 정지연, 한효선. (2014). *Op. cit.* p. 599.

Table 4. A Schematic Representation of Four Different MN Types used to Facilitate Drug Delivery Transdermal⁴⁴⁾



② 화학적 피부침투

화학적 피부침투는 피부 장벽을 손상시키지 않으면서 성분을 피부 속으로 효과적으로 전달하는 기술을 의미하며 대표적으로는 리포솜, 나노입자, 에멀전 등이 있으며 이와 관련한 원리는 <Table 5>와 같다⁴⁵⁾.

리포솜은 인지질 이중층으로 둘러싸인 미세한 구형 입자로, 물이나 지용성 성분을 담지 한다. 리포솜의 지질 성분은 피부 세포막과 유사한 구조를 가지고 있어, 피부 장벽을 통과하는 데 유리하고 피부의 각질층을 통과하여

44) 식품의약품안전처. 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 (2021). (<https://www.mfds.go.kr/>)

45) 정지연, 한효선. (2014). *Op. cit.* p. 599.

진피층까지 유효성분의 전달이 가능하다⁴⁶⁾. 나노입자는 매우 작은 크기의 입자로, 성분을 피부에 깊숙이 전달하는 데 사용되며, 나노입자는 크기가 작아 각질층을 뚫고 피부 속으로 침투할 수 있고, 다양한 유효성분을 나노입자에 담아 피부 진피층에 전달하는 것으로 주로 고급 화장품에 활용된다⁴⁷⁾. 또한 에멀전 시스템의 경우 오일과 물을 혼합한 물리적 형태를 의미하며 지용성 또는 수용성 유효성분이 혼합된 에멀전은 피부에서 쉽게 흡수된다는 특징을 갖는다⁴⁹⁾.

Table 5. Chemical Skin Penetration Methods⁴⁸⁾

방법	원리
고분자 수화젤	pH 감응성을 지니는 고분자 수화제를 제조하여 외부환경에 불안정한 유효성분을 화장품제형 내에서 안정하게 보존하고 피부 경피 흡수가 빠르게 될 수 있도록 한 제형
고분자 마이셀	친수성 고분자 물질과 소수성 고분자 물질이 블록 공중합체의 형태로 결합되어 소수성 유효물질을 수용액상에 분산시키는 데 있어 효율적인 제형
나노 에멀전	100-500nm의 입자 크기를 지닌 에멀전의 종류 중 하나로 일 반적인 에멀전과 달리 입자들 사이에서 응집 또는 합일 현상 없이 낮은 점도에서 장기간 안정성을 보유 할 수 있는 제형
리포솜	세포막이나 각질층의 세포 사이 지질과 구조적으로 비슷한 지 질 이중층으로 구성되어 있어 세포막과 융합되어 유효성분을 효과적으로 세포 내로 전달 가능할 수 있도록 제조한 제형
탄성 리포솜	리포솜의 단점을 보완하고 피부 흡수를 높이기 위해 피부 침 투 시 잘 침투가 가능 하도록 입자가 탄력적으로 변형이 쉽도 록 제조한 제형
에토솜	리포솜의 단점을 보완하고 피부 흡수를 높이기 위하여 막을 좀 더 유연하고 변형이 가능한 상태로 만든 제형

46) 진인호. (2019). *리포솜 나노 에멀전화를 통한 이테베논의 안정화 및 경피흡수능향상연구*. 아주대학교 일반대학원 박사학위 논문, p. 10.

47) 광경민, 김정운, 김문일. (2023). 나노기술 기반 약물전달시스템 연구의 최근 동향. *한국생물공학회지*, 38(4), pp. 203-211.

48) 정지연, 한효선. (2014). *Op. cit.* p. 599.

49) 진인호. (2019). *Op cit.*

3. 캡슐화

캡슐화(Encapsulation)란 고체, 액체 혹은 가스 상태 유효성분 또는 유효 물질을 얇은 고분자막으로 감싸서 마이크로미터 크기의 미립자 형태로 만드는 기술이다. 즉 친수성 고분자 물질이 유효성분을 담지 한 소수성 고분자 물질을 외부 환경에서부터 보호하고 산화 등을 방지하는 것을 의미한다. 생분해성 고분자를 이용하여 유효성분을 내부에 봉입하여 미립자를 만들 경우, 고분자의 크기, 분해되는 시간 등이 조절가능하여 약물의 방출 속도를 제어할 수 있다는 장점이 있다⁵⁰⁾.

외부요인에 대한 피부의 방어기작을 회피(Avoidance)라고 하며, 피부투과를 위한 여러 가지 기술들이 연구 및 개발되었다. 예를 들어, 리포솜의 경우 계면활성제는 주로 수용액상에서 미셀을 형성하지만, 인지질과 같이 친유성기가 2개인 분자는 극성이 물로, 비극성 부분은 소수성 상호작용에 의해 회합되며 형성되는데, 이때, 소수성 부분이 물과 접촉하지 않기 위해 복합구조물을 형성하며, 구형의 소포체를 형성하게 된다. 이러한 특징을 캡슐화를 통해 여러 유효성분을 담지하여 피부에 전달하는 작용을 하게 되는 것이다⁵¹⁾.

이와 같은 캡슐화의 종류는 <Figure 9>와 같이 많은 캡슐의 종류가 존재한다. 화장품에도 리포솜, 트랜스퍼솜, 에토솜, 폴리머솜 등 다양한 캡슐이 존재하며 <Figure 10>처럼 크기도 다양하여 의학, 화장품 등 다양한 방면에서 쓰이고 있다.

50) 양정민. (2017). *실란 커플링제를 이용한 상변화물질로써 염수화물의 마이크로캡슐화*. 충남대학교 대학원 석사학위논문, pp. 11-16.

51) Akbarzadeh, A., et al. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale research letters*, 8, pp. 1-9.

52) H&A Phamachem Products catalogue. (2024). H&A Phamachem. p. 8.

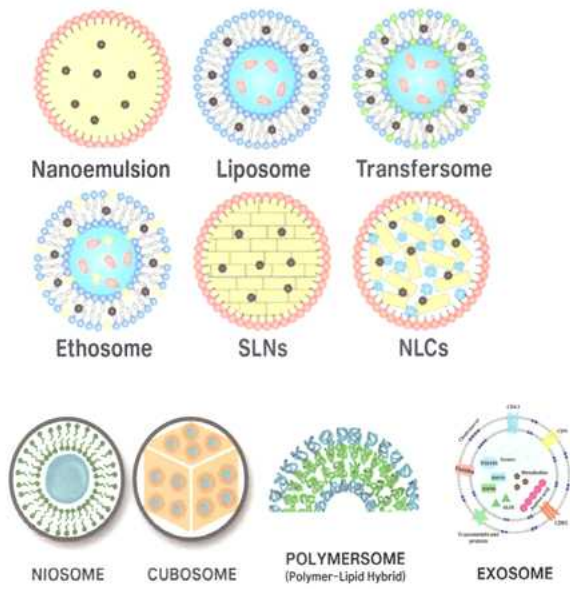


Figure 9. Various Encapsulation Images⁵²⁾

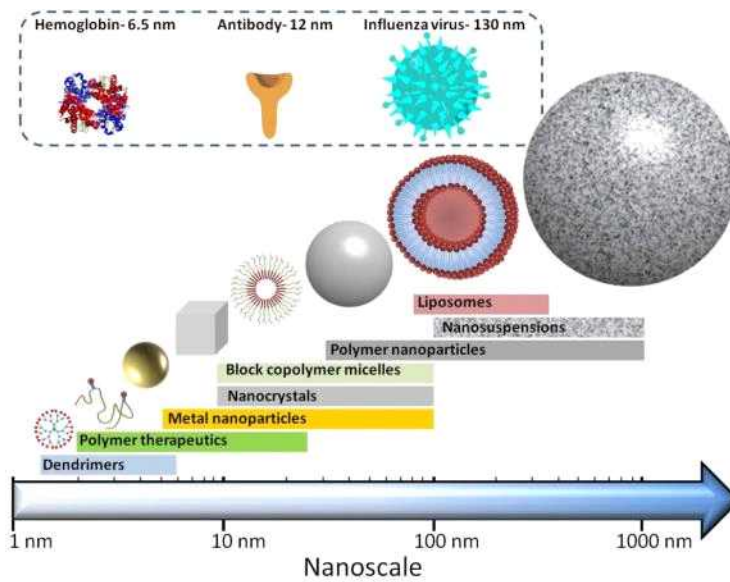


Figure 10. Size of Capsulation⁵³⁾

53) <https://www.britishsocietynanomedicine.org/> 검색일: 2024.09.28.

1) 캡슐화 제조법

캡슐화는 유효성분을 담지 한 소수성 물질을 적합한 매질에 분산시킨 다음 친수성 물질로 막을 형성시키는 방법으로 진행된다. 친수성 물질의 재료, 크기, 특성, 캡슐화 방법, 캡슐화 조건 등에 따라 캡슐의 성질이 달라지기 때문에 친수성 물질과 소수성 물질의 종류, 특성, 사용목적을 고려하여 적용해야 한다⁵⁴).

캡슐화 방법은 <Figure 11>에 제시한 것과 같이 크게 물리적인 방법과 화학적인 방법으로 나뉘며 물리적인 방법에는 분무법(Atomization), 공압출법(Coextrusion Method), 분무 코팅(Spray Coating)이 있으며 화학적인 방법(Cheical Methods)등이 대표적이다.

분무법이란 분무 건조(Spray Drying), 분무 냉각(Spray Chilling), 압력 노즐(Pressure Nozzles) 및 회전식 분무(Rotary Atomization)와 같은 기술들을 포함한다. 특히 분무 건조는 향료, 비타민, 오일, 생리활성 화합물 등을 캡슐화 하는데 자주 사용되며, 경제적이고 효율적이다⁵⁵. 코어 물질과 담체(Carrier)를 혼합하여 분무한 후 건조시키는 방식으로 미세 캡슐을 형성한다⁵⁶. 또한 공압출법은 진동 노즐(Vibrating Nozzle) 및 원심 노즐(Centrifugal Nozzle)과 같은 기술을 포함한다. 일반적으로 두 개의 섞이지 않는 액체(Immiscible Liquids)를 동시에 압출하여 보호막으로 덮인 코어 물질이 포함된 캡슐을 형성한다⁵⁷. 반면, 분무 코팅은 유체층 코팅(Fluid Bed Coating)과 분말상태의 코팅제제를 직접 분사하여 코어 외부 표면에 코팅액을 입히는 것으로 코팅 주기 사이클이 반복됨과 동시에 요구되는 두께의 입자로 코팅이 되어지는 것

54) 양정민. (2017). *Op. cit.* pp. 11-16.

55) Poshadri, A., Aparna, K. (2010). Microencapsulation technology: a review. *Journal of Research ANGRAU*, 38(1), pp. 86-102.

56) *ibid.*

57) Parvathy, U., Jeyakumari, A. (2018). Microencapsulation and spray drying technology. pp. 140-147.

을 의미하는 Wurster's Coating이 일반적이다. 활성 성분은 유체층 내에서 입자에 분사되어 보호층을 형성하며, 이는 주로 제약 및 식품 산업에서 사용된다⁵⁸⁾. 마지막으로 화학적 방법은 용매 증발(Solvent Evaporation)과 상분리(Coacervation) 기술이 포함된다. 주로 소수성 물질을 캡슐화하는 데 사용되며, 유기 용매에 코어 물질을 용해시켜 물에 유화(Emulsified)한 후 용매를 증발시켜 미세 캡슐을 형성한다⁵⁹⁾.

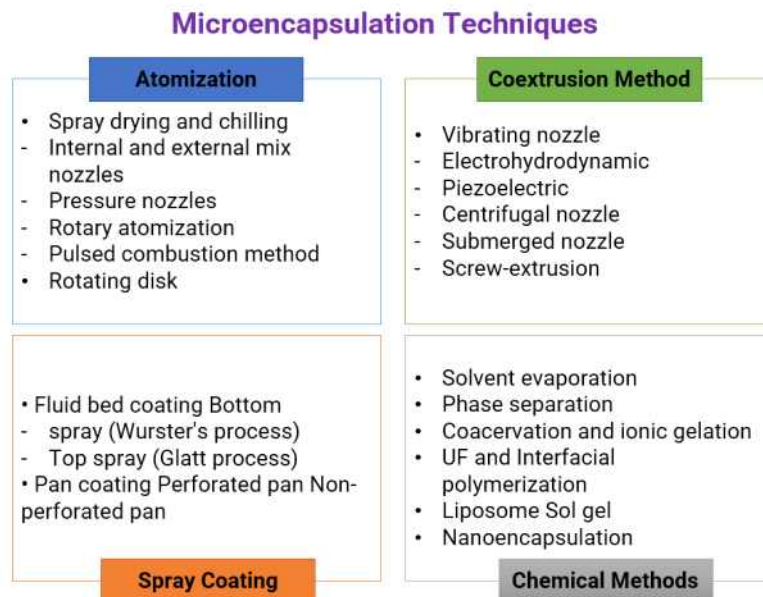


Figure 11. Microencapsulation Technique⁶⁰⁾⁶¹⁾

58) Parvathy, U., Jeyakumari, A. (2018). *Op. cit.* pp. 144-145.

59) Poshadri, A., Aparna, K. (2010). *Op. cit.* pp. 88-95.

60) Bah, M. G., Bilal, H. M., Wang, J. (2020). Fabrication and application of complex microcapsules: A review. *Soft Matter*, 16(3), pp. 570-590.

61) Arenas-Jal, M., Suñé-Negre, J. M., García-Montoya, E. (2020). An overview of microencapsulation in the food industry: Opportunities, challenges, and innovations. *European Food Research and Technology*, 246, pp. 1371-1382.

2) 캡슐화의 종류

캡슐화에는 리포솜과 나노 입자 같은 물리적 캡슐화, 공유결화과 하이드로젤과 같은 화학적 캡슐화, 스프레이 건조와 같은 기계적 캡슐화, 세포의 구조를 활용한 생물학적 캡슐화, 트랜스퍼솜, 니오솜과 같이 지질 기반의 캡슐화 등이 있다. 물질을 특정 매트릭스나 막 안에 봉입하여 제어된 방출, 보호, 전달을 목적으로 하는 기술로 화장품, 식품 등 다양한 산업에 적용되며, 요구되는 방출 특성, 안정성, 효율에 따라 선택된다.

(1) 리포솜

리포솜(Liposome)은 친수성/친유성 두 가지로 구성된 생체막의 주요 성분인 인지질로 <Figure 12>과 같은 구조로 피부에 친화적이며 생체 적합성과 분해가 우수하여 화장품 산업에서 유효성분을 피부에 전달시키는 효과적인 제형으로 사용되고 있다⁶³⁾. 약물전달체로 잘 알려져 있으며, 세포막과 유사한 지질 이중층과 주변의 수상구획으로 구성된 물질이며, 낮은 독성, 생분해성이 높고 소포체 내부에 친수성과 소수성을 모두 담지 가능하여 다양한 분야에서의 활용이 가능하지만⁶⁴⁾, 지용성 물질의 경우 라멜라 구조의 지질 이중층 안에 자리 잡기 때문에 화학적으로 불안정할 수 있다는 단점이 있다.

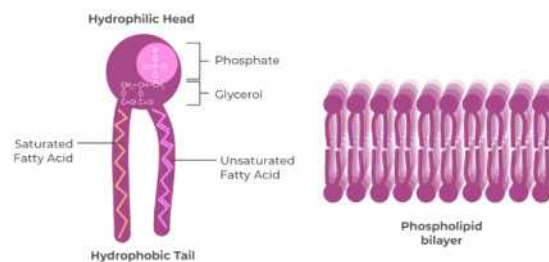


Figure 12. Image of Phospholipid⁶²⁾

리포좀의 제조법으로는 고압분산유화법, 에테르 주입법, 초음파처리법, 역상증발법, 박막수화법 등 다양한 방법으로 제조가 가능하다⁶⁵⁾.

대표적으로 많이 쓰이는 고압분산유화법은 마이크로플루다이저(Microfluidizer: MF)를 활용하여 고압분산유화를 시키는 방법이며, 캡슐화 하는 방법이다. 속도 구배에 의해 발생된 전단력과 급격한 압력감소로 인한 공동현상의 3가지 힘으로 인해 입자와 균일한 분산도를 지닌 입자를 얻을 수 있고, 다른 여타의 방법보다도 작은 입자 생성이 가능하다는 장점이 있다. 이에 반해 에테르 주입법이란 고온에서 활성물질 수용에 계면활성제와 콜레스테롤을 에테르에 녹여 주입하는 방법으로 큰 막의 소포체를 형성한다면 초음파 처리법의 경우 수상을 함유하는 약물을 계면활성제와 콜레스테롤 혼합물에 첨가하고 그 후 초음파 프로브를 활용하여 60℃에서 약 3분간 균질화시켜 제조한다. 또한 역상증발법은 비이온계면활성제를 클로로포름에 용해시킨 후, Potassium Buffer Solution(PBS)완충액을 첨가한다. 이후 초음파 처리를 통해 클로로포름을 증발시킨 뒤 비이온성계면활성제는 겔화가 되는 데 이를 수화시키는 방법이다. 박막법은 회전 증발기에 클로로포름 또는 메탄올과 같은 휘발성 유기용매에 계면활성제와 콜레스테롤을 용해시키고 얇은 층의 고형 혼합물을 플라스크 벽면에 띄운 다음 부드럽게 교반하여 상온에서 약물을 함유한 수성성으로 수화시켜 캡슐화를 실시한다.

62) Phospholipid, GreeksforGreek(<https://www.geeksforgreeks.org/phospholipid/>), 2024.01.09. 검색일: 2024.09.16.

63) 손승연, 강유진, 박영아, 지홍근. (2021). 다양한 큐보솜을 이용한 레틴알의 안정화 연구. *한국화장품미용학회지*, 11(3), pp. 401-409.

64) 하지훈, 최형, 홍인기, 한상근, 빈범호. (2022). 레틴알 안정화를 위한 사이클로덱스트린-리포솜에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 48(1), pp. 77-85.

65) 김자인, *다양한 계면활성제를 이용한 니오솜과 경피흡수에 관한 연구*, 숙명여자대학교 원격대학원 석사학위논문, pp. 7-14.

① 양이온성 리포솜

양이온성 리포솜(Cationic Liposome)은 <Figure 13>과 같이 양전하를 띠는 지질 분자로 구성된 인공적인 소포체로 이는 일반적인 중성 리포솜과 달리 양전하를 띠는 특성을 가지기 때문에 음전하의 세포막과 강한 상호작용을 할 수 있다. 이와 같은 특성은 유전자 전달 시스템으로서 중요한 작용을 한다. DNA나 RNA 같은 음전하를 띠는 유전 물질을 안정적으로 캡슐화하여 세포 내로 전달할 수 있기 때문이다⁶⁷⁾. 리포솜은 양전하를 지니기 때문에 음전하의 세포막과 쉽게 상호작용하며, 세포 내로 물질을 효과적으로 전달이 가능하다. 특히 유전자 치료, 백신 전달 및 항암제 개발 등에서 중요한 역할을 한다⁶⁸⁾.



Figure 13. Structure of Cationic Liposome⁶⁶⁾

양이온성 리포솜의 경우 체내에서 세포에 대해 높은 친화력을 지니고 있으나, 체내에서의 안정성이 낮기 때문에 빠르게 소멸되는 한계가 있으며 이를 개선하기 위해 폴리에틸렌글리콜(PEG) 등을 표면에 코팅하여 안정성을

-
- 66) González-Rodríguez, M., Rabasco, A. (2011). Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(7), pp. 857 - 871.
- 67) Felgner, P. L., et al.(1987). Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(21), pp. 7413-7417.
- 68) Allen, T. M., Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), pp. 36-48.

높이는 연구도 활발하게 이루어지고 있다⁶⁹⁾.

대표적인 양이온성 지질로는 <Figure 14>에 제시한 DOTAP(1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane)과 DC-Chol(3 β -[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl]cholesterol) 등이 있다⁷⁰⁾.

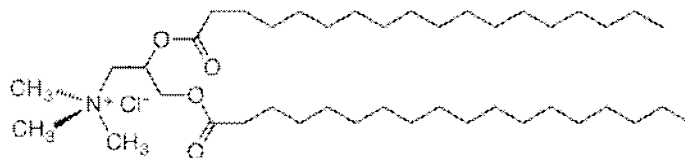


Figure 14. Structure of DOTAP⁷¹⁾

② 트랜스퍼좀

트랜스퍼좀(Transfersome)은 기존의 리포좀과는 달리 탄성구조체로 미셀 구조의 극단적인 변형이 가능한 공법으로 <Figure 15>와 같은 구조를 가지고 있다. 이 구조는 각질층의 아주 작은 틈 사이로 침투가 용이한 경피흡수 시스템으로 다른 말로 엘라스토좀(Elastosome)이라고도 한다. 트랜스퍼좀은 리포좀의 단점을 보완하기 위해 연구되기 시작하였으며, 소포체(Vesicle)의 막을 유연하게 만드는 역할(Edge Activator)로 계면활성제를 첨가하여 지질 이중층막을 불안정하게 하여 소포체 막의 가변성을 증가시킨 것이다⁷²⁾. 이러한 특이성을 통해 유효성분이 피부의 삼투압 기울기의 영향으로 인해 각

69) Safinya, C. R., Ewert, K. K., Majzoub, R. N., Leal, C. (2014). Cationic liposome - nucleic acid complexes for gene delivery and gene silencing. *New Journal of Chemistry*, 38 (11), pp. 5164-5172.

70) Ciani, L., Ristori, S., Salvati, A., Calamai, L., Martini, G. (2004). DOTAP/DOPE and DC-Chol/DOPE lipoplexes for gene delivery: zeta potential measurements and electron spin resonance spectra. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1664 (1), pp. 70-79.

71) wikipedia, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48543234>, 검색일 2024.09.14

72) Cevc, G. (1996). Transfersomes, liposomes and other lipid suspensions on the skin: permeation enhancement, vesicle penetration, and transdermal drug delivery. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 13(3-4), pp. 257-388.

질층 세포간 지질 경로로 빠른 침투가 가능하다.

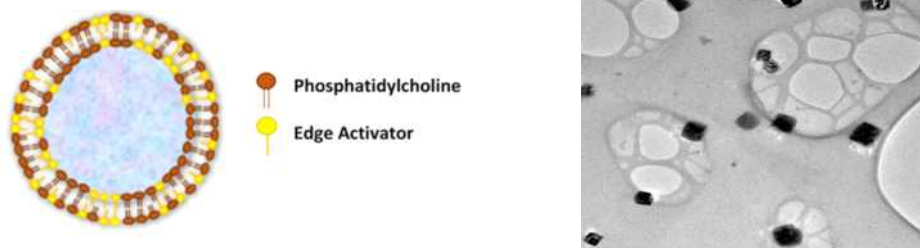


Figure 15. Structure of Transfersome⁷³⁾

③ NLC

NLC(Nanostructured Lipid Carriers)는 고체 및 액체 지질을 기반으로 한 제형으로 <Figure 16>과 같은 구조로 나노미터 크기의 지질 입자를 사용하여 약물전달 시스템으로 주로 사용된다. CetylPalmitate, Poryglyceryl-3Methyl glucoseDistearate, Macadamia Ternifolia Oil 등을 이용하며 유효성분이 고체 매트릭스내 포집되어 물리적/화학적으로 매우 안정하다. 기존의 고체 지질 나노입자 즉 SLN(Solid Lipid Nanoparticles)의 단점을 보완하기 위해 개발되었다⁷⁴⁾. SLN은 고체 상태의 지질을 사용하여 약물의 방출이 지연되거나 약물 부하율이 낮아지는 문제가 있었는데, NLC는 액체 지질을 포함함으로써 이를 개선하고 약물의 장기 안정성과 높은 약물 부하를 가능하게 하였다⁷⁵⁾⁷⁶⁾.

73) Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V., Chutoprapat, R. (2020). Transfersomes: A promising nanoencapsulation technique for transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*, 12 (9), p. 855.

74) Müller, R. H., Alexiev, U., Sinambela, P., Keck, C. M. (2016). Nanostructured lipid carriers (NLC): the second generation of solid lipid nanoparticles. *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Nanocarriers*, pp. 161-185.

75) Garg, J., Pathania, K., Sah, S. P., Pawar, S. V. (2022). Nanostructured lipid carriers: a promising drug carrier for targeting brain tumours. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), p. 25.

NLC는 피부, 경구, 주사, 폐 등 다양한 경로로 약물을 전달할 수 있으며, 특히 피부를 통한 약물전달에 있어 우수한 효능을 나타낸다. 이들은 나노미터 크기의 입자로 인해 피부 투과성을 향상시키고, 경피흡수를 촉진시켜 약물의 생체 이용률을 높일 수 있다⁷⁷⁾.

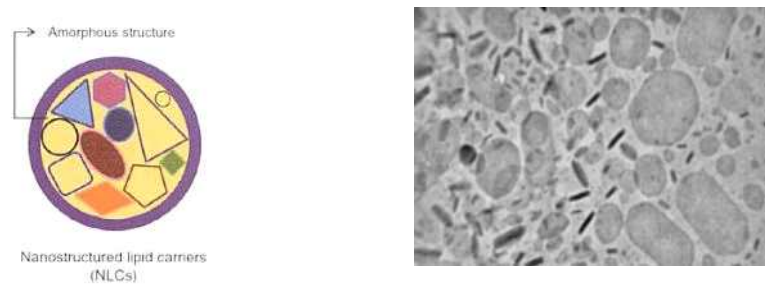


Figure 16. Structure of NLC⁷⁸⁾

④ 큐보솜

큐보솜(Cubosome)이란, 세포막에서 발견되는 것과 유사한 지질 분자의 응집에 의한 작은 육각 형태로 <Figure 17>과 같은 구조를 갖는다. 리포솜의 화학적 불안정성을 극복하고, 유효성분을 더 안정적으로 전달하기 위해 큐보솜(Cubosome) 기술이 이용되고 있다. Glycerol Oleate, Poloxamer 407 등 큐브모양의 입방상 구조체로 친수성, 소수성, 양쪽성 물질 모두를 포집하는 특성을 지닌다. 인지질과 같은 생체적합성 운반체인 양친매극성 지질이 물과 섞여 열역학적으로 안정한 지질 이중층을 형성하고 친수성/친유성 성분

76) Mura, P., Maestrelli, F., D'Ambrosio, M., Luceri, C., Cirri, M. (2021). Evaluation and comparison of solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) as vectors to develop hydrochlorothiazide effective and safe pediatric oral liquid formulations. *Pharmaceutics*, 13(4), p. 437.

77) Yu, Y. Q., Yang, X., Wu, X. F., Fan, Y. B. (2021). Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, p. 646554.

78) H&A Phamachem Products catalogue. (2024). *Op. cit.*

이 대칭적인 벌집 모양의 3차원 구조로 이루어진 액정입자를 의미한다⁷⁹⁾. 이러한 큐보솜은 이중 연속 수성 채널을 갖기 때문에 약물전달 능력을 향상시키고, 분자의 방출을 조절 가능하다는 장점이 있다. 리포솜과 비교 시 막 단백질 및 작은 약물 분자의 로딩을 위해 더 높은 막을 제공한다⁸⁰⁾. 기존의 리포솜 제형의 경우, 지용성과 수용성 각각의 성분만 포집이 가능하였다면, 큐보솜의 경우 친수성/친유성 뿐만 아니라 다양한 종류의 성분을 포집할 수 있으며, 이와 같은 구조적 특징은 기능성(주름, 미백 등)유효성분 뿐만 아니라, 항균, 항염에 이르기까지 다양한 유효성분들을 제형에 적용시킬 수 있다는 점 때문에 화장품 제형 성분으로도 많은 연구가 이루어지고 있다.⁸¹⁾

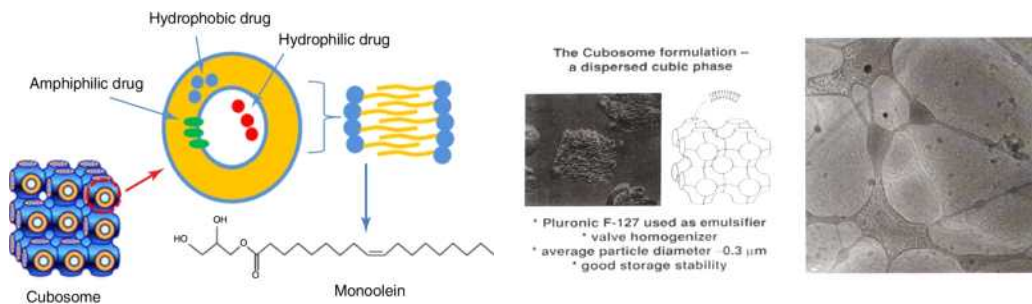


Figure 17. Structure of Cubosome⁸²⁾

79) 경기열, 이천구. (2006). 화장품에서 유화기술의 발전 및 전망. *대한화장품학회지*, 32(4), pp. 209-217.

80) Barriga, H. M., Holme, M. N., Stevens, M. M. (2019). Cubosomes: the next generation of smart lipid nanoparticles?. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(10), pp. 2958-2978.

81) Karami, Z., Hamidi, M. (2016). Cubosomes: remarkable drug delivery potential. *Drug discovery today*, 21(5), pp. 789-801.

82) *ibid.*

⑤ 니오솜

Phytosteryl / Behenyl Octyldodecyl / Lauroyl Glutamate, Cholesterol 등과 같은 비이온성 계면활성제로 구성된 이중막 수송체인 니오솜(Niosome)은 삼투압적 활성이 있으며, 천연 지질과 같은 전하를 가지지 않는다. 그렇기에 글리세린, 포스페이트 유도체를 활용하여 양친매성 성질을 부여해준다⁸⁴⁾. 극성 및 비극성 물질 등의 유효성분을 담지하여 인지질 등에 의한 지질미립자의 운반체인 리포솜에 비하여 안정하다.⁸⁵⁾⁸⁶⁾ 니오솜은 리포솜과 구조적인 측면에서는 유사하지만 Membrane을 유지시켜주는 콜레스테롤 성분에 의해 차이가 있다. 니오솜은 친수성 말단이 소포의 외부와 내부에 노출되어 있는 구조로 <Figure 18>과 같이 계면활성제의 이중층으로 이루어져 있다. 소수성 사슬의 경우 이중층내에서 서로 바라보는 형상으로 친수성을 지닌 유효성분은 소포에 둘러싸인 공간에, 소수성인 약물은 이중층 내에 내장된다.

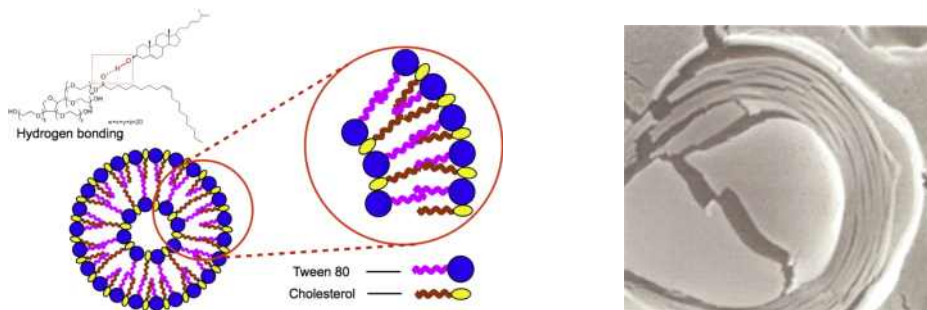


Figure 18. Structure of Niosome⁸³⁾

83) Sharma, V., Anandhakumar, S., Sasidharan, M. (2015). Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs: an efficient carrier for cancer multi-drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 56, pp. 393-400.

84) 강유진, 박영아, 손승연, 조현대, 지홍근. (2020). 멀티라멜라 니오솜을 이용한 레티날의 안정화 연구. *한국화장품미용학회지*, 10(1), pp. 85-92.

85) Grit, M., de Smidt, J. H., Struijke, A., Crommelin, D. J. (1989). Hydrolysis of phosphatidylcholine in aqueous liposome dispersions. *International journal of pharmaceutics*,

4. 니코틴아마이드모노뉴클레오타이드

니코틴아마이드모노뉴클레오타이드(Nicotinamide MonoNucleotide, NMN)은 노화 방지, 신체 기능 개선, 및 질병 예방 측면에서 주목받고 있다. NMN은 주로 NAD⁺(Nicotinamide Adenine Dinucleotide)의 합성의 중간체 (NR-NMN-NAD⁺)이며, 인간의 노화와 건강분야에 중요한 요소 중 하나로 현대 사회는 고령화 사회로 노화와 건강에 대한 관심이 지대하다. NMN은 음식 등에서 발견되어지는 천연 화합물 중 하나로 세포의 에너지 생산과 다양한 효소 반응에 관여하는 NAD⁺ 전구체로서 역할을 수행하고 있다⁸⁸⁾.

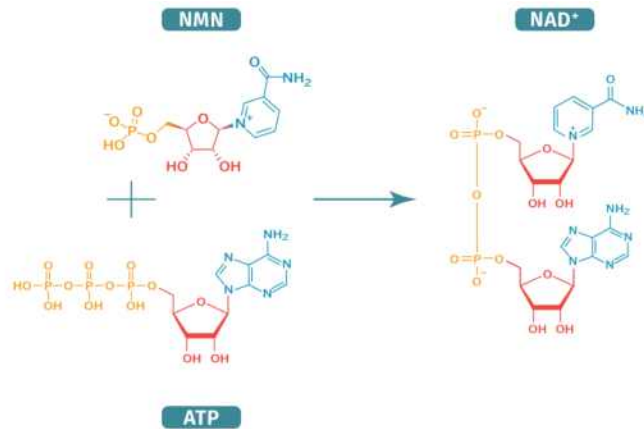


Figure 19. Nicotinamide MonoNucleotide (NMN.com)⁸⁷⁾

NAD⁺란 중요한 산화 환원 조효소이며, 체내에 존재하면서 세포 대사, DNA 수리 및 세포 건강을 유지시키는 기능을 수행하고 있는 물질로 이와

50(1), pp. 1-6.

86) *ibid.*

87) NMN vs NR: The Differences Between These 2 NAD⁺ Precursors. 2020.09.02. NMN.com(<https://www.nmn.com/>). 검색일: 2024.06.21.

88) Poljšak, B., Kovač, V., Špalj, S., Milisav, I. (2023). The central role of the NAD⁺ molecule in the development of aging and the prevention of chronic age-related diseases: strategies for NAD⁺ modulation. *International journal of molecular sciences*, 24(3), p. 2959.

같은 NAD⁺ 수준이 감소하게 되면, 미토콘드리아의 기능, 세포 수리기작 및 전반적인 세포 에너지에 부정적인 영향을 미치며, 건강이 저하되어 노화를 야기하게 된다⁸⁹⁾. NAD⁺는 살아있는 세포속에서 발견되는 인자를 의미하며, 노화로 인한 인체 균형의 무너짐을 회복하는 역할을 하지만 시간이 흐름에 따라 피부에서 감소하는 특징이 있다. ‘노화의 종말’ 저자인 미국 하버드대 학교의 데이비드 싱클레어 교수의 연구 논문에 발표되면서 뷰티업계에서는 안티에이징 성분으로 주목받고 있다⁹⁰⁾.

NMN은 <Figure 19>에 제시된 것과 같은 구조로 NAD⁺의 전구체로, NAD⁺ 수치를 증가시켜 세포 에너지를 활성화하고 세포 노화를 방지하는 데, 이로 인해 장수 유전자(Sirtuins) 활성화에 관여하며, 세포 손상 복구 및 DNA 복원에 도움을 준다⁹¹⁾. 또한 NMN은 알츠하이머와 같은 신경퇴행성 질환 예방에 도움이 되는 것으로 보고되고 있으며 각종 선행연구에서는 NMN이 아밀로이드 베타 축적을 억제하고, 기억력과 학습 능력을 향상시키는 효과가 있는 것으로 나타났다⁹²⁾. 뿐만 아니라 염증을 줄이고 신체 지구력을 향상시키는 효과도 있으며 이는 노화에 따른 피로를 줄이고 신체 기능을 향상시키며 NMN 섭취 후 DHEA 수치가 증가하는 것이 관찰되었다. 특히 폐경기 이후 여성들의 호르몬 건강 개선에 도움을 주고 8주간 NMN을 섭취한 연구에서 피부 자가 형광(AGEs)의 감소와 함께 피부 노화 지표가 개선된 결과를 보였으며 혈당 조절(HbA1c 감소)과 HDL-C 증가 등의 대사 기능 개선도 확인되었다⁹³⁾.

89) Poljšak, B., Kovač, V., Špalj, S., Milisav, I. (2023). *Op. cit.*

90) Loss of Epigenetic Information Can Drive Aging, Restoration Can Reverse It, News & Reserch, Harvard Medicall school. 등록일: 2023.01.12. 검색일: 2024.07.13.

91) 불로장생의 꿈, ‘NMN’으로 이룬다?, Science ON, 2018.09.27.

92) Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., Guillemin, G. J. (2012). Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLOS one*, 7(7), pp. 1-9.

93) Morita, Y., Izawa, H., Hirano, A., Mayumi, E., Isozaki, S., Yonei, Y. (2022). Clinical evaluation of changes in biomarkers by oral intake of NMN. *Glycative Stress Research*, 9(2), pp. 33-41.

NMN의 효능과 효과로 인해 NMN은 주로 영양제, 식품첨가물, 화장품 등의 조성물로 쓰이며, 미국, 일본 등에서 이와 관련한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러나 이러한 효능과 효과에도 불구하고, 원료의 불안정성이 NMN을 활용하는데 제약이 되고 있다⁹⁴⁾.

NMN은 다양한 조건, 특히 빛, 온도 및 물에 대한 민감성에 대한 안정성에 대한 우려가 있다. NMN은 빛과 열에 노출되면 분해되는 경향이 있으며 수용액에서의 안정성은 시간이 지남에 따라 손상될 수 있다. 이는 보충제 또는 치료 제품에서의 보관 및 제형에 어려움을 주는데, 안정적인 전달 메커니즘을 보장하기 위한 특정 조치를 취하지 않는 한 임상 또는 보충제 사용에서 효능이 감소할 수 있다는 약점이 존재한다⁹⁵⁾. NMN의 안정성의 문제로 인해 캡슐화 기술과 NMN을 다른 물질과 결합하여 환경적 문제로부터 보호하기 위한 노력과 연구가 진행 중이다. 또한 나노입자와 같은 전달 시스템의 발전으로 흡수를 개선하고 경구 및 국소 적용 시 불안정성을 해결하기 위해 많은 연구가 진행 중이다.

LG 생활건강의 경우 중국시장에서 항노화와 관련하여 NMN 신원료 6개 항목을 등록하고 NAD⁺의 전구체인 ‘NMN’를 시작으로 약 10년에 걸친 연구를 통해 NAD⁺의 피부 투과력과 전달력을 획기적으로 개선한 ‘NAD Power24TM’를 개발했지만⁹⁶⁾, 피부투과 효율 및 흡수율이 낮기 때문에 피부 효능 연구나 화장품 원료로 활용하는데 어려움이 있다. 이와 같은 이유로 뷰티시장에서 NAD⁺ 성분을 활용한 화장품이나 사례가 흔하지 않다.

94) 불로장생의 꿈, ‘NMN’으로 이룬다?, Science ON. 등록일: 2018.09.27. 검색일: 2024.06.21.

95) Liu, Y., Gong, J. S., Marshall, G., Su, C., Shi, J. S., Xu, Z. H. (2023). Technology and functional insights into the nicotinamide mononucleotide for human health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(15), pp. 4759–4775.

96) LG생활건강, 中 상해서 ‘안티에이징의 미래 NAD+’ 발표... NMN 승부수, 2024.03.28. 18:01:44, 검색일: 2024.09.20.

5. 액정

1) 액정의 정의와 종류

액정(Liquid Crystal)은 물질의 특성이 고체와 액체의 중간 상태에 속하는 특이한 상태로, 일정한 온도 조건에서 분자들이 결정질 물질처럼 정렬된 상태와 액체처럼 흐를 수 있는 특성을 동시에 가지는 물질이다. 액정은 디스플레이 장치부터 생체 의료기기, 약물전달 시스템에 이르기까지 다양한 분야에서 활용되고 있다⁹⁷⁾.

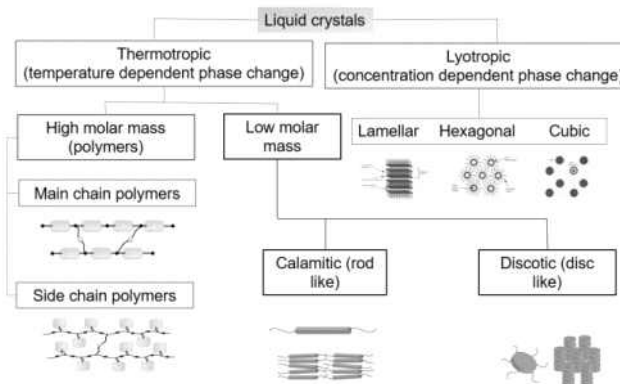


Figure 20. Classification of Liquid Crystals⁹⁸⁾

액정은 <Figure 20>과 같이 크게 열방성액정(Thermotropic Liquid Crystal)과 친액성액정(Lyotropic Liquid Crystal)으로 나눌 수 있다. 열방성액정이란 온도 변화에 의해 상이 변하는 액정으로 온도상승에 의한 분자 운동성 증가로 인해 생성되는 액정이다. 열방성액정의 분자구조는 중심에 대체로 Biphenyl-기와 같은 단단한 부분과 양 말단에 탄화수소사슬(Hydrocarbon Chain)과 같은

97) Rabbi, A. R., & Al Faysal, J. (2020). Preparation, characterization and applications of liquid crystal: a review. *IOSR J Appl Chem*, 13(12), pp. 43-54.

98) *ibid.*

유연한 부분으로 구성되며, 보통 디스플레이 분야에서 많이 이용된다⁹⁹⁾. 반면, 친액성액정은 용매의 농도나 용해 환경에 따라 상이 변화하는 액정이다. 주로 계면활성제가 포함된 시스템에서 자주 관찰되며, 온도와 농도가 결정적인 역할을 한다¹⁰⁰⁾. 즉, 물과 같은 용매에 의한 분자 운동성 증가로 생성되는 액정으로 친액성액정 분자는 계면활성제와 같이 소수기와 친수기로 이루어져 있으며, 화장품과 같은 콜로이드 분야에서 많이 이용된다¹⁰¹⁾.

액정은 분자의 배열에 따라서도 몇 가지 다른 구조적 상을 형성하는데 대표적으로 네마틱 상(Nematic Phase), 스멕틱 상(Smectic Phase) 그리고 콜레스테릭 상(Cholesteric Phase)이 있다¹⁰²⁾. 네마틱 상은 분자들이 같은 방향으로 정렬되어 있지만 공간적인 위치에 대한 질서는 거의 없는 상태이다. 이러한 구조는 디스플레이 기술에서 주로 활용된다. 반면 스멕틱 상은 분자들이 층을 이루며 정렬된 상태로 이 층들이 마치 평행하게 움직이는 특성을 지니며 더 높은 질서를 갖는 액정의 한 형태를 의미한다¹⁰³⁾. 마지막으로 콜레스테릭상은 나선형으로 꼬여있는 구조로 빛의 편광을 선택적으로 반사하는 특성이 있다. 이 상은 독특한 광학적 특성을 가지며 다양한 전자 장치에서 활용된다¹⁰⁴⁾. 이러한 액정은 특히 디스플레이 기술에서 중요한 역할을 한다. 대표적으로 LCD(Liquid Crystal Display)는 네마틱 액정의 특성을 활용하여 전기장을 가해 액정의 배열을 조절함으로써 화면의 밝기와 색을 조절하는 방식으로 동작한다. 또한 액정은 약물전달 시스템에서도 중요한 역할을 한다. 액정의 특이한 성질은 약물을 안정화시키고 서서히 방출할 수

99) 화장품과 액정 기술, THE KBEAUTY SCIENCE, 등록일: 2019.07.17.

100) Chavan, S., Jawale, J. (2022). A REVIEW ON LIQUID CRYSTAL. IJCRT, 10(4), pp. 643-663.

101) 화장품과 액정 기술. *Op. cit*

102) An, J. G., Hina, S., Yang, Y., Xue, M., Liu, Y. (2016). CHARACTERIZATION OF LIQUID CRYSTALS: A LITERATURE REVIEW. *Reviews on Advanced Materials Science*, 44(4), pp. 398-406.

103) Meyer, R. B., Liebert, L., Strzelecki, L., Keller, P. (1975). Ferroelectric liquid crystals. *Journal de Physique Lettres*, 36(3), pp. 69-71.

104) An, J. G., Hina, S., Yang, Y., Xue, M., Liu, Y. (2016). *Op. cit*.

있기 때문에 약물전달에 있어 중요한 매개체로 사용되며 특히 지용성 및 수용성 물질의 전달에 효과적이다¹⁰⁵⁾.

2) 액정에멀전의 장점

액정에멀전(Liquid Crystal Emulsion)은 액정의 구조적 특성을 가지는 계면에서 형성된 유화물질로, 화장품, 의약품, 센서, 광학 기기 등에서 널리 사용되고 있다. 액정에멀전은 액체와 고체의 중간 특성을 가지며, 계면에서 분자들이 규칙적으로 배열되는 특징을 지닌다. 에멀전은 장기적인 안정성, 보습 유지, 약물의 서방성 및 우수한 피부 감각을 제공하는 이점이 있어 다양한 분야에서 연구되고 있으며¹⁰⁶⁾, 피부에 바르는 화장품이나 스킨케어 제품에서 사용하는 특별한 형태의 제형을 의미한다. 액정형 구조는 유상액과 수상액 사이에 존재하는 다중층 구조로, 물과 기름 성분이 층을 이루며 결합된 상태이다. 이러한 구조는 피부에 잘 흡수되며, 보습 효과가 뛰어나 피부 장벽을 보호하는 기능을 가지고 있다. 액정형 에멀전의 특징으로는 피부 친화성과 보습력, 피부 장벽 강화 등이 있다¹⁰⁷⁾.

액정에멀전은 피부에 적용할 때 물의 증발과 함께 오일과 유화제의 상대적인 농도가 증가하면서 액정 구조가 변화하게 된다. 이는 초기에는 피부 표면에서 규칙적인 액정 구조를 유지하지만, 시간이 지나면서 층형 액정 구조로 변화하는 과정을 거치게 된다. 이러한 변화는 액정 구조가 유지되면서도 피부에 잘 퍼지고 흡수되는 특성을 갖는다¹⁰⁸⁾. 액정에멀전은 피부 보습

105) Chavan, S., Jawale, J. (2022). *Op. cit.*

106) Bonato Alves Oliveira, L., Oliveira, R. P. D., Oliveira, C., Raposo, N. R. B., Brandão, M. A. F., Ferreira, A. D. O., Polonini, H. (2017). Cosmetic Potential of a Liotropic Liquid Crystal Emulsion Containing Resveratrol. *Cosmetics*, 4(4), p. 54.

107) Rodrigues Ueoka, A., Pedriali Moraes, C. A. (2018). Development and stability evaluation of liquid crystal-based formulations containing glycolic plant extracts and nano-actives. *Cosmetics*, 5(2), p. 25.

과 피부 장벽 강화에서 중요한 역할을 하며, 피부 각질층의 구조를 모방한 다중 라멜라 구조를 형성한다. 이 구조는 피부 세포 간의 지질 층과 유사한 특성을 가지고 있어 피부 친화적이고, 피부의 수분 손실을 억제하며 장벽 기능을 강화하는 데 효과적이다¹⁰⁹⁾. 세라마이드와 같은 피부 지질 성분을 포함한 액정에멀전은 특히 피부 장벽을 강화하고 보습 효과를 향상시킨다. 이러한 액정 구조는 피부에 안정적으로 흡수되며, 피부 침투율을 높이는 경피전달 시스템으로도 주목받고 있다¹¹⁰⁾.

액정은 고체와 액체의 중간 형태로, 유효성분을 피부 깊숙이 전달하는 데 중요한 역할을 하기 때문에 액정에멀전은 기능성 화장품에서 매우 중요하다¹¹¹⁾. 이렇듯 액정 구조는 피부의 세포막 구조와 유사한 층상 구조를 가지기 때문에 피부에 쉽게 흡수되고 자극을 덜 일으키며, 다중 층 구조가 수분을 장기간 유지할 수 있어 보습 효과가 오래 지속 가능하다¹¹²⁾. 화장품 속의 유효성분을 효과적으로 전달 가능하여 제품의 효능을 극대화 시킬 수 있으며¹¹³⁾, 뿐만 아니라 피부 지질막과 비슷한 구조를 형성해 피부 장벽을 강화하고 손상된 피부 회복에 도움을 준다¹¹⁴⁾.

-
- 108) Zhang, W., Liu, L. (2013). Study on the formation and properties of liquid crystal emulsion in cosmetic. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 3 (2), pp. 139-144.
- 109) 한지혜, 이주연, 이관형, 김희선, 박창열, 맹지혜, 김상철. (2021). 피부 지질 조성 모사 Ceramide 액정 에멀전의 피부 장벽 강화 효과 확인에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 47 (1), pp. 49-56.
- 110) 홍성윤, 장유진, 이준배, 박춘호, 박명삼. (2019). 세라마이드의 액정에멀전 내 고온 제형 안정성 연구. *대한화장품학회지*, 45(1), pp. 1-7.
- 111) 김인영, 유희창, 조춘구. (2004). 화장품 산업의 액정기술과 피부보습효과. *대한화장품학회지*, 30(2), pp. 279-294.
- 112) Kim, B., Cho, H. E., Moon, S. H., Ahn, H. J., Bae, S., Cho, H. D., An, S. (2020). Op. cit.
- 113) Jarupinthusophon, S., Preechataninrat, P., Anurukvorakun, O. (2022). Development of Liquid Crystal Cream Containing Germinated Brown Rice. *Applied Sciences*, 12(21), p. 11113.
- 114) Mahale, B. M., Tadavi, S. A., Pawar, S. P. (2024). Review On: Liquid Crystal Cream for Topical Drug Delivery. *Trends in Drug Delivery*. 11 (1), pp. 1 - 8p.

III. 실험 재료 및 방법

1. 용어 정의

본 연구에서 필요한 경우, 설명을 위해 외래어의 약어를 사용하였으며, 주로 사용된 용어는 <Table 6>과 같다.

Table 6. Definition of Abbreviation

Abbreviation	Full Name	Definition
E.I	Elastic Index	시료의 점도를 측정하는 시험
M.V.I	Microscopic Viscosity Index	시료의 점도를 측정하는 시험
SLB	Solid-Liquid Balance	시료의 고체 및 액체 성향을 측정하는 시험
DLS	Dymanic Light Scattering	동적광산란법
TSI	Tubi Scan Index	시료의 안정성을 측정하는 시험
PI	Poly display Index	다중분산지수
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscopy	공초점 레이저 주사 현미경
TEM	Transmission Electron Microscopy	투과전자현미경

2. 실험 재료 및 실험 기기

1) 실험 재료

(1) NMN 캡슐화의 재료

실험한 캡슐화는 총 5종으로 현재 상용화 된 화장품에서 유효성분을 피부에 전달하기 위해 개발된 대표적인 캡슐화를 선택하여 연구에 활용하였다.

각각의 캡슐화를 제조하기 위해 적용된 원료와 원산지에 대한 정보 및 처방의 함량은 <Table 7>에 제시하였으며, 캡슐화에 사용되는 대표적인 원료의 구조식은 <Table 8>에 제시하였다.

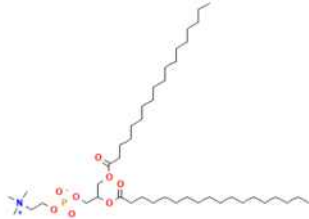



각각의 캡슐화는 서로 다른 제조법을 가지고 있으나 공통적으로 유효성분인 NMN을 담지하고 있다.

Table 7. Capsulation in NMN Formulation

*C1:리포솜, C2: 트랜스퍼솜, C3: 니오솜, C4: NLC, C5: 큐보솜

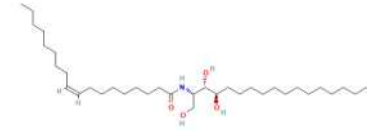
Phase	Raw Material	INCI	C1	C2	C3	C4	C5	Manufacturer	Manufacture
A	S75-3	Hydrogenated Lecithin	1.00	2.00	-	-	-	Lipoid	Germany
	EtOH	Alcohol	20.00	5.00	-	-	-	Kao	Japan
	LPC	Lysolecithin	-	0.50	-	-	-	Lipoid	Germany
	MCT	Caprylic/capric Triglyceride	-	10.00	-	-	-	H&A Pharmachem	Korea
	NSV		-	-	6.00	-	-	Oh Sung	Korea
	Amphisol K	Potassium Cetyl Phosphate	-	-	0.60	-	-	Amyris	U.S.A
	Cutina CP	Cetyl Palmitate	-	-	-	2.00	-	KCC Beauty	Korea
	Tegocare450	Polycetyl-3 Methylglucose Distearate	-	-	-	3.00	-	Kwang Il	Korea
	Macadamia Nut Oil	MacadamiaTernifolia Seed Oil	-	-	-	5.00	-	Jandekkar	Hawaii & Australia
	Monomuls 90-O-18	Glyceryl Oleate	-	-	-	-	61.00	BASF	Germany
	Ceramide NP	Ceramide NP	-	-	-	-	0.50	CRODA	U.K
	Phytosphingosine	Phytosphingosine	-	-	-	-	0.50	CRODA	U.K
B	NMN	Nicotinamide Mononucleotide			0.50			BONTAC	China
	EDTA-2NA	Disodium EDTA	-	0.01	0.01	-	-	Nouryon	Canada
	SAP	Sodium Ascorbly Phosphate	-	0.03	0.20	3.00	-	KLK Oleo	Malaysia
	TW#20	Polysorbate20	-	-	-	-	-	&A Pharmachem	Korea
	Pluracare F 127 NF Prill	Poloxamer 407					8.00	BASF	Germany
	Water	Water			up tp 100			Daihan Pharm	
B-1	1,2-Hexanediol	1,2-Hexanediol			2.00			Chung Do	Korea
	Glycerin	Glycerin			3.00			Oxea	U.S.A
C	6CS	Dimethicone	-	-	7.00	-	-	Daejungchem	Korea
	DC345	Cyclomethicone	-	-	5.00	-	-	Daihan Pharm	Korea

Table 8. Representative Ingredients and Structural Formula

Raw Material	INCI	구조식
S75-3	Hydrogenate Lecithin	 <p>The structure shows a central glycerol backbone. The first carbon is esterified with a phosphatidyl group, which is further linked to a choline head group. The second carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid). The third carbon is also esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid).</p>
LPC	Lysolecithin	 <p>The structure shows a central glycerol backbone. The first carbon is esterified with a phosphatidyl group, which is further linked to a lysine head group. The second carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid). The third carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid).</p>
Amphisol K	Potassium Cetyl Phosphate	 <p>The structure shows a cetyl chain (16 carbons) attached to a phosphate group, which is further linked to a potassium ion (K+).</p>
Tegocare450	Polycetyl-3 Methylglucose Distearate	 <p>The structure shows a central methylglucose molecule. The first carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid). The second carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid). The third carbon is esterified with a long-chain saturated fatty acid (stearic acid).</p>

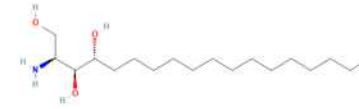
Ceramide NP

Ceramide NP



Phytosphingosine

Phytosphingosine



Pluracare F 127 NF Prill

Poloxamer 407



(2) 액정에멀전의 재료

NMN을 유효성분으로 갖는 5종의 캡슐의 안정도와 경피흡수를 확인 후, 그 중 가장 안정한 캡슐을 선정하여 액정에멀전을 제조하였고, 일반 NMN 액정에멀전과의 안정도 및 경피흡수도를 비교 분석하였다. NMN을 담지 한 NLC 액정에멀전과 NMN을 캡슐레이션 하지 않은 액정에멀전을 제조하기 위해 적용된 원료와 원산지에 대한 정보 및 처방의 함량은 <Table 9>에 제시하였다. 단 두 액정에멀전은 모든 원료의 조건을 동일하게 적용하되 NMN의 경우 일반 액정에멀전은 원물을 그대로 사용하여 캡슐화된 NMN 액정에멀전과 NMN이 원물 상태로 제조된 액정에멀전을 비교 분석하여 안정도와 경피흡수에 대한 비교분석을 실시하였다.

Table 9. Liquid Crystalline Emulsion in NMN Formulation

Phase	Raw Material	INCI	F1	F2	Manufacturer	Manufacture
A	VEGAROL 2280	Behenyl Alcohol		2.00	VVF Limited	India
	Lanett-O	Cetearyl Alcohol		1.50	Kao	Japan
	Stearic Acid	Stearic Acid		1.00	Emery	Malaysia
	Macadamia nut oil	-		6.00	Jandekkar	Hawaii & Australia
	CEH	Cethyl Ethylhexanoate		4.00	Oh Sung	Korea
	Neo Squalane	Squalane		4.00	Amyris	U.S.A
	6CS	Dimethicone		0.50	KCC Beauty	Korea
	GMS 105	Glyceryl Stearate		0.50	Kwang Il	Korea
B	Phyto Care	Hydrogenated Lecithin, Glyceryl stearate, Cearyl alcohol, Stearic acid, Polyglyceryl-3Methylglucose Distearate		4.00	H&A Pharmachem	Korea
	Dissolvine NA2-S (EDTA-2NA)	Disodium EDTA		0.01	Nouryon	Canada
	Glycerin	Glycerin		3.00	KLK Oleo	Malaysia
	Carbopol 940(2.5%)	Carbomer		14.00	Lubrizol	U.S.A
	PGA BG5	Polyglutamic Acid, ButyleneGlycol, 1,2-exanediol		3.00	H&A Pharmachem	Korea
	Water	Water		up tp 100	Daihan Pharm	Korea
B-1	1.2diol	1,2-Hexanediol		2.00	Chung Do	Korea
	1.3BG	Butylene Glycol		3.00	Oxea	U.S.A
C	TEA	Triethanolamine		0.40	Daejungchem	Korea
	Water	Water		1.00	Daihan Pharm	Korea
D	NMN		-	0.025	BonTac	China
	Water	Water		2.00	Daihan Pharm	Korea
	NMN_Capsulation	-		5.00		

2) 실험 기기

(1) 물리적 특성 측정

물리적 특성 측정에는 pH Meter(THERMO FISHER, STARA A111, Switzerland), 점도계(Brookfield, DV2T, USA)를 사용하여 측정했으며, 크림제형의 광학적 특성은 현미경(OLYMPUS BX53 PLUS, Japan)을 사용하여 확인했다.

점도 측정은 #64 스피ن들을 사용하였으며, 온도는 25℃, 속도는 0.2 rpm으로 설정 후, 각 각의 액정에 멸전에 대한 점도를 측정하였다. 또한 pH의 경우 식약처 가이드라인¹¹⁵⁾에 따라 시료 2g에 물 28g을 넣어 희석한 후, 측정하였다.

(2) 입도분석 및 제타전위

입도분석은 각의 입자의 크기와 분포를 평가 및 분석하는 과정으로 여러 방면에서 활용되고 있다. 화장품 분야에서는 입자의 크기와 형상을 분석하여 제품의 효능과 안전성 및 안정성을 평가하는데 중요한 역할을 하고 있다¹¹⁶⁾. 화장품에 포함된 입자의 크기와 분포가 사용감에 영향을 미치며, 이를 통해 제품의 일관성을 유지 및 최적의 제형을 설계하는데 도움이 된다. 특히 경피흡수가 중요한 기능성화장품에는 입도분석이 필수적인 기술로 자리 잡고 있다¹¹⁷⁾.

입도분석기는 레이저회절법(Laser Diffraction)과 동적광산란법(Dynamic

115) 화장품 품질관리를 위한 시험법, 화장품 안전기준 등에 관한 규정(2017) 식품의약품안전처.

116) 여혜림, 강서정, 이대엽, 광병문, 이미기, 빈범호. (2021). 쉐로부터 유래된 나노입자의 화장품 제품 응용. *대한화장품학회지*, 47(3), pp. 265-271.

117) 서영경, 고재숙, 이원철. (2013). 기능성 화장품의 인체시험 설계 및 통계적용 방법에 대한 고찰. *대한화장품학회지*, 39(2), pp. 105-115.

Light Scattering)의 두 가지 원리로 분석이 가능하다. 이중 동적광산란법은 분자 내의 나노입자의 크기를 측정하는 방법으로 브라운 운동을 활용하여 입자의 현탁액에서 시간에 따라 산란광선 세기를 측정하는 방법이다¹¹⁸⁾. 제타전위(Zeta Potential)는 콜로이드 입자나 나노입자가 분산된 용액에서 입자의 표면 전하를 반영하는 중요한 물리적 특성이다. 이는 입자 표면에서 발생하는 전기적 이중층(Electric Double Layer)의 크기를 나타내며, 입자 간의 상호작용, 특히 전기적 반발력을 이해하는 데 필수적인 역할을 한다. 제타전위는 특히 콜로이드 시스템의 안정성을 평가하는 데 중요한 지표로 사용된다. 제타전위는 입자가 분산 매질 내에서 이동할 때 입자의 표면과 이동 경계 사이에 존재하는 전위 차이를 나타낸다. 입자 표면에는 전하가 형성되고, 그 주위에는 이온들이 결합하여 전기적 이중층을 형성한다. 이 이중층은 고정된 층(Stern Layer)과 이동 가능한 층(Diffuse Layer)으로 나뉘며, 제타전위는 입자 표면과 확산된 이온층 경계 사이의 전위 차이를 뜻한다. 제타전위는 전기영동(Electrophoresis) 원리를 바탕으로 측정되며, <Figure 21>과 같이 입자가 전기장 내에서 이동하는 속도를 기반으로 계산된다¹¹⁹⁾.

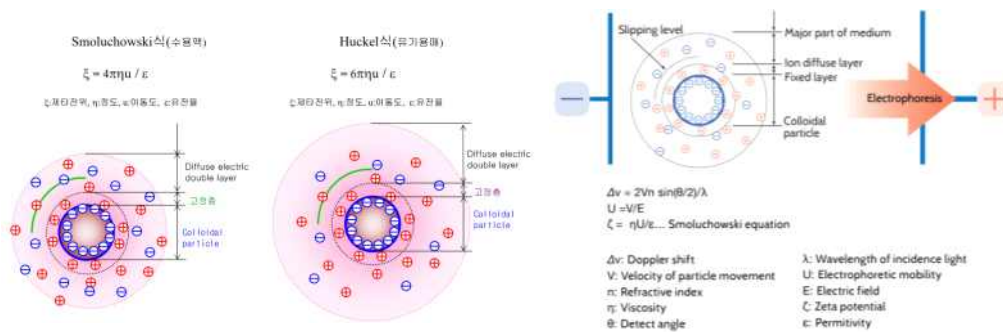


Figure 21. Principle of Zeta Potential

118) <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/measurement-type/zeta-potential>, 검색일: 2024.09.10.

119) Hunter, R. J. (1981). Zeta Potential in Colloid Science: Principles and Applications. Academic Press.

5종의 캡슐화의 유체역학적 반경(Hydrodynamic Diameter)과 전위를 측정하기 위하여 <Figure 22>에 제시된 ELS-Z(Photal Zeta-potential & Particle size Analyzer, Japan)를 활용하여 입도분석과 제타전위를 측정하였다.

입도분석은 제조된 5종의 캡슐 2g을 물(Water)18g에 희석 후 희석된 용액을 전용 큐벳에 담아 기기에 장착 후, 이를 3번 반복 측정하여 평균값으로 확인하였다. 단, 큐보솜의 경우 액체가 아닌 점도가 있는 캡슐화로 1g을 물 19g에 희석하여 측정하였다.



Figure 22. Photal Zeta Potential & Particle size Analyzer

제타전위는 입자와 입자사이의 반발력 또는 인력에 대한 크기를 나타내는 것이다. 분산 메커니즘을 이해하기 위한 것이며, 정전기 분산을 제어하는 데 중요한 요소로 작용한다. 제타전위 값이 크다면 입자들간의 반발력이 큰 것이고, 작으면 응집력이 크다고 본다. 보통 제타전위의 경우 제타전위 값이 $\pm 30\text{mV}$ 이상일 경우, 그 시료가 안정하다고 보며, $\pm 10\text{mV}$ 이내 일 경우, 입자들이 쉽게 응집될 수 있어 불안정한 상태로 간주한다¹²⁰⁾. 이 기준은 나노 입자, 제약, 식품공학 등의 다양한 분야에서 사용되며, 입자의 물리적 안정성과 제형의 장기적인 저장 안정성을 보장하는 중요한 요소로 활용된다¹²¹⁾.

제타전위의 경우, 희석된 시료를 Zeta cell에 결과에 영향을 미치는 버블

120) Cano-Sarmiento, C. T. D. I., et al. (2018). Zeta potential of food matrices. *Food Engineering Reviews*, 10, pp. 113-138.

121) Ramaye, Y., Dabrio, M., Roebben, G., Kestens, V. (2021). Development and validation of optical methods for zeta potential determination of silica and polystyrene particles in aqueous suspensions. *Materials*, 14(2), p. 290.

이 발생하지 않게 주입한 뒤 2회 반복하여 측정 한 뒤 평균값을 확인한다. 이 때, 제타전위의 안정성의 범위는 <Table 10>에 제시하였다.

Table 10. Zeta Potential Value Measured¹²²⁾

Zeta Potential (mV)	Stability
0 to ± 10	Highly unstable - rapid coagulation/flocculation
± 10 to 20	Limited stability
± 20 to 30	Moderately stable
$> \pm 30$	Highly stable

(3) 캡슐화의 레올로지(E.I, M.V.I, SLB)측정

화장품의 품질과 효능은 물리적 특성과 밀접한 관계가 있으며, 이 중에서도 레올로지(Rheology)는 화장품 제형의 물리적 성질을 분석하는 중요한 도구이다. 레올로지란 물질이 변형되거나 흐르는 성질을 연구하는 것으로, 화장품의 발림성, 피부 흡수, 사용감 등을 결정하는 중요한 요소이다. 화장품이 피부에 흡수되는 과정은 제품의 점도와 흐름 특성에 따라 크게 달라진다. 높은 점도를 가진 제형은 피부 표면에 장시간 남아 있을 가능성이 높으며, 이는 보습 및 보호 효과가 뛰어나지만, 동시에 느린 흡수를 야기할 수 있다. 반면에 점도가 낮은 제형은 피부로 빠르게 흡수되지만 보습 성분이 금방 증발할 수 있다. 이는 Fang et al.(2006)¹²³⁾의 연구에 따르면, 레올로지적 특성을 조절함으로써 피부에 대한 제형의 침투율을 변화시킬 수 있음을 보여준다. 예를 들어, 유화 시스템의 안정성이나 수분 유지율은 점도와 관련된 레올로지적 특성에 의해 좌우된다. 또한 화장품을 피부에 도포할 때 느

122) <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/measurement-type/zeta-potential>

123) Fang, J. Y., Fang, C. L., Hong, C. T., Chen, H. Y. (2006). The influence of liposome structure and composition on the in vitro skin delivery of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 311(1-2), pp. 11-18.

껴지는 저항감과 관련이 있는 발림성의 경우 화장품의 점탄성(Viscoelasticity)이 낮으면 부드러운 발림성을 제공하지만, 너무 낮은 경우 제품이 쉽게 흘러내리거나 제형이 유지되지 않을 수 있다¹²⁴⁾. 뿐만 아니라 레올로지적 특성은 화장품 제형의 안정성과도 관련이 있으며, 이는 제품의 유통기한과 사용 중의 물리적 상태를 결정하는 중요한 요소이다. 안정성 없는 제형은 시간이 지남에 따라 분리되거나 변질될 가능성이 크다. 점도와 같은 레올로지적 매개변수가 제형의 안정성에 미치는 영향을 연구한 Kim et al.(2010)¹²⁵⁾은 높은 점도를 가진 제품은 외부 온도 변화나 물리적 충격에 대해 더 안정적인 성질을 보이지만, 지나치게 높은 점도는 도포 시 발림성에 문제를 일으킬 수 있다고 하였다¹²⁵⁾.

5종 캡슐의 점탄성과 레올로지를 측정하기 위하여 <Figure 23>에 제시된 레올레이저(Rheolaser Master, Formulacion, France)를 통해 Multi-Speckle Diffusing Wave Spectroscopy를 이용하여 레올로지 특성을 분석하고 유동성과 점탄성을 측정하고 온도에 따른 변화를 확인하였으며, 측정방법은 20ml cell에 시료를 채운 뒤 챔버에 장착 후 측정조건 25℃에서 72시간을 측정하였다.

유변물성은 유체의 흐름성, 퍼짐성, 회복력, 안정성 등 다양한 제품의 최종 물성에 영향을 미치는 중요한 물성 중 하나이다. 점탄성은 시간에 따라 관찰 시, 고체 또는 액체와 같은 거동을 보이게 되는데, 고체와 같은 거동은 탄성적인 특성을, 그리고 액체와 같은 거동은 물질의 점성적인 특성에 기인한다. 해당 분석은 입자의 이동성을 동적광산란분석법을 이용하여 측정하게 되고, 점탄성을 갖는 시료의 입자들은 브라운 운동에 의해 계속해서 움직이고 있으며, 이 움직임으로 인해 시간에 따라 이미지에 변형이 일어난다.

124) Ahn, S. K., Lee, D. H., Kim, J. W., Hwang, S. Y. (2012). Cosmetic formulation and methods for improving skin absorption and product spreadability by controlling rheological properties. *Journal of Cosmetic Science*, 63(3), pp. 123-134.

125) Kim, J. H., Kim, J. S., Lee, H. G. (2010). Rheological behavior and stability of O/W emulsions containing various oils. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 16(3), pp. 333-338.



Figure 23. Image and Measuring Mechanism of Rheolaster

점탄성 특성에 따라 입자들이 움직이는 속도는 다르며, 이로 인한 변형 속도 또한 달라진다. 따라서, 이미지의 변형 속도를 측정하면, 시료의 점탄성을 분석할 수 있으며, <Figure 24>와 같이 MSD(Mean Square Displacement) Curve는 일정한 평균 면적 내에서 시간에 따른 기준 위치에 대한 입자 위치의 표준편차를 측정하였다.

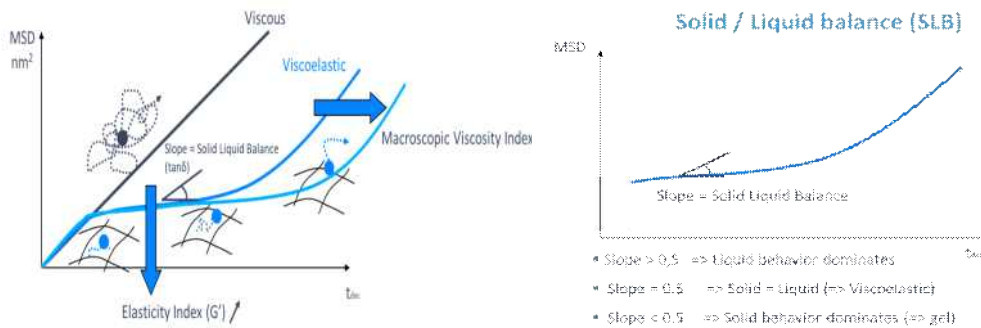


Figure 24. Principle of Rheology Measurement and SLB

(4) 터비스칸을 이용하여 안정성 측정

터비스칸(Turbiscan LAB, Formulation, France)을 이용하여 5종의 캡슐화의 안정도를 측정하였다. 터비스칸은 <Figure 25>에 제시하였으며 측정 조건은

4시간, 50 Scans, 40℃로 하였다.

터비스캔 그래프를 분석하는 데는 Static Multiple Light Scattering (SMLS) 기술을 활용하는데, 이 기술은 분산 안정성 및 입자크기 변화를 정밀하게 감지하며, 특정 분산 시스템의 안정성을 측정하는 데 자주 사용된다. 터비스캔을 사용하여 후방산란(Backscattering) 신호를 측정하면, 입자크기와 침전, 부상, 응집 등으로 인한 농도 변화를 모니터링할 수 있으며, 이는 시스템의 안정성에 대한 중요한 정보를 제공한다¹²⁶⁾. 또한 이러한 값은 이러한 데이터는 일반적으로 안정성 지표(Turbiscan Stability Index, TSI)를 통해 표현되며, 이를 통해 샘플의 장기적인 안정성을 예측할 수 있다¹²⁷⁾.

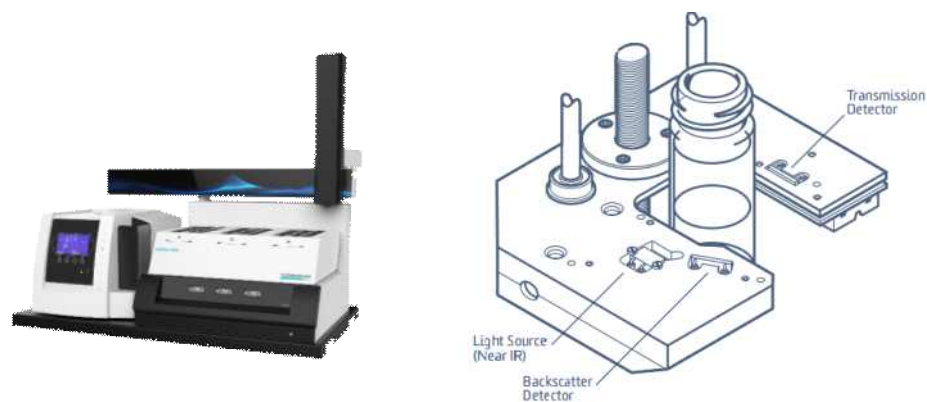


Figure 25. Image and Measuring Mechanism of TURBISCAN LAB

측정 원리는 Multiple Light Scattering으로, 880nm의 단일 파장을 사용하지만 농도가 진한 시료 내부로 보내진 Photon이 여러 개의 입자들과 산란을 일으키기 때문에 다중광산란법이라고 한다. 시간에 따른 분산 안정성의 변화를 시료 전체 높이에 대해 분석한다. 모든 체형을 회색하지 않고 실

126) <https://www.microtrac.com/products/static-multiple-light-scattering/> 검색일: 2024 .06.12

127) Miyaji, K., Maruyama, H., Kuwano, Y., Katakura, Y., Inoue, H., Azuma, N. (2020). Development of a rapid and accurate prediction model for whey separation in pasteurized drinking yogurt caused by long-term ambient storage. *Food Science and Technology Research*, 26(6), pp. 863-873.

제 농도에서 분석이 가능하다. 육안보다 최대 200배 바르게 분산 안정성 평가를 진행할 수 있다.

분산안정성은 시간 개념이므로 시간에 따라 반복해서 시료 전체 높이를 Scan하여 Particle Migration(Creaming/Sedimentation)과 Particle Size Variation(Flocculation/Coalescence)현상에 의한 분산안정성의 변화를 측정한다<Figure 26>. 분석은 시료가 불투명한 제형으로 후방산란 변화로부터 분산안정성 평가 진행하며 시간이 지남에 따라 그래프 변동이 없을수록 안정하다고 본다. 또한 0~10까지의 TSI의 안정도 지수가 산출된다. TSI의 안정도 지수 <Table 11>에 제시된 기준과 같이 평가를 통해 수치가 낮을수록 안정하다고 본다. 산출과정은 <Figure 27>과 같다.

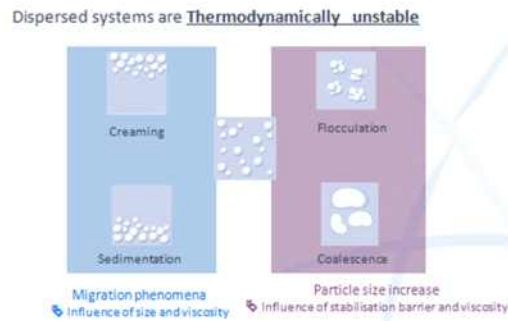


Figure 26. Thermaodynamically Unstable

$$d_i = \frac{\sum_h |scan_i(h) - scan_{i-1}(h)|}{H}$$

Figure 27. Calculation Process Formula of TSI Stability

Table 11. Range of Turbiscan Stability Index

Turbiscan Stability Index	상태
$0 < TSI \leq 0.5$	No Significant Variation
$0.5 < TSI \leq 1$	Early Stage destabilization
$1 < TSI \leq 3$	Destabilization phenomena
$3 < TSI \leq 10$	Important destabilization
10 이상	High destabilization

(5) 경피흡수

경피흡수 실험을 시행하기 위해 <Figure 28>에 제시한 Franz Diffusion Cell System(FDC-6T System, Logan Instruments, USA)을 사용하였다. 셀의 용량은 5ml이며, 폭은 15mm로 구성이 되어 있다. 온도조절이 가능하다. 셀을 폴더에 끼운 후, 인공피부를 셀에 올린 뒤 실리콘 가스켓을 장착하여 고정시키고, 가스켓 안에 유효성분이 담지 된 시료를 도포하여 작동시켰다. 이때 미디어로 흡수되어진 유효성분에 대한 분석은 HPLC(AZULA, 862, KNAUER, Germany)로 실험하였는데, 조건은 <Table 12>와 같다.

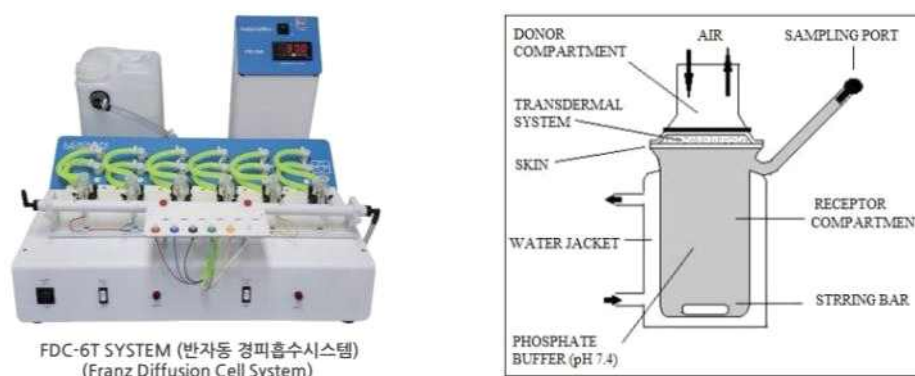


Figure 28. Franz Diffusion Cell System

Table 12. HPLC Condition for NMN Capsulation and NMN Liquid Crystal Emulsion Analysis

Column	LUNA 5u C18(2) 250 x 4.60mm, 5 μ m
Mobile phase	0.05M Potassium Phosphate
Flow Rate	1.0mL/min
Injection Volume	20 μ l
Detector	Ultraviolet absorbance photometer, 260nm

경피흡수 실험을 시행할 경우 OECD Guideline 428¹²⁸⁾과 국내의 식품의약품안전처(2009)의 생체 외 피부흡수시험 가이드라인¹²⁹⁾을 따른다. 피부 제작물(Skin Preparation)로는 <Figure 29>와 같이 동물 대체시험에 주로 사용되는 인공피부 PB-M(Longan Instruments, USA)을 활용하였다. PB-M은 셀룰로오스 막(Cellulose Membrane)으로 크기는 직경 25mm, 두께 0.24mm를 사용하였다.



Figure 29. Image of PB-M¹³⁰⁾

PB-M은 인간의 표피와 유사한 산도를 갖는 특징이 있으며, 약물전달에 유용하고, 물질의 극성과는 관계없이 다양한 약물이 확산하기 때문에 분석이 용이하다. 주로 좀(Some)과 관련한 연구¹³¹⁾와 지방산 투과성 연구¹³²⁾ 등에 활용된다.

128) OECD Guideline for the testing of chemicals. (2004). No. 428: Skin absorption: *in vitro* method.

129) 식품의약품안전처. (2009). 생체 외 피부흡수시험 가이드라인.

130) 유엠씨사이언스 Products Catalogue. (2023). (주) 유엠씨사이언스. p. 55.

131) 손승연, 강유진, 박영아, 지홍근. (2021). *Op cit*.

132) Park, J., Ngo, H. V., Jin, H. E., Lee, K. W., Lee, B. J. (2022). Hydroxyl group-targeted conjugate and its self-assembled nanoparticle of peptide drug: Effect of degree of saturation of fatty acids and modification of physicochemical properties. *International Journal of Nanomedicine*, 18, pp. 2243-2260.

(6) 투과전자현미경

캡슐의 구조체의 형상, 크기, 다중층 구조의 유무 등을 확인하기 위하여 투과전자현미경(Transmission Electron Microscopy, TEM)을 활용하였으며 TEM(Tecnai G2 F30 S-Twin, FEI company, USA) x 100,000을 사용하였다. TEM은 전자를 광원으로 사용하여 물질의 내부 구조를 관찰하는 고해상도 분석 장비로 전자의 짧은 파장 특성을 활용하여 원자 수준의 분해능을 달성하며, 재료 과학, 생물학, 나노기술 등 다양한 분야에서 활용된다¹³³⁾. TEM은 가속된 전자빔을 얇은 시료에 투과시켜 생성된 신호를 검출하고, 이를 영상화하여 시료의 내부 구조를 분석한다. 전자빔과 시료 간 상호작용은 크게 탄성 산란과 비탄성 산란으로 나뉜다. 탄성 산란은 전자와 원자핵 또는 원자 전자의 상호작용으로 발생하며, 회절 또는 영상 형성에 주로 사용된다. 반면, 비탄성 산란은 전자의 에너지 손실로 인해 발생하며, 이를 통해 시료의 화학적, 전자적 특성을 분석할 수 있다¹³⁴⁾. TEM 영상은 시료에서 산란된 전자의 세기 차이에 의해 생성되며 이 과정은 명시야 영상(투과 전자빔 사용)과 암시야 영상(회절 전자빔 사용)으로 나뉜다. 명시야 영상은 시료의 밀도 차이를 강조하며, 암시야 영상은 시료의 결함이나 미세 구조를 분석하는 데 유용하다¹³⁵⁾.

(7) 공초점 레이저 주사 현미경

공초점 레이저 주사 현미경(Confocal Laser Scanning Microscopy, CLSM)은 고해상도 이미징을 가능하게 하는 광학 기술로, 레이저를 이용한 샘플을 점단위로 스캔하고, 각 점에서 발생하는 형광 또는 반사광을 수집하여 이미지를

133) 이호성. (2017). 투과전자현미경의 결상과 전자회절. *Ceramist*, 20(2), pp. 74-85.

134) 투과전자현미경과 분석법의 소개, KPS 물리학과 첨단기술. 등록일: 2023.07.12.

135) 투과전자현미경(TEM)의 이해, FEEL 전자도서관, NFEC. 발행일: 2012.07.28.

형성하는데, 이 과정에서 핀홀(Pinhole)을 사용해서 샘플의 초점영역의 빛을 차단하여 샘플의 깊은 구조의 분석이 가능하다¹³⁶⁾. CLSM은 특히 세포나 생체 샘플의 3D 구조를 비침습적으로 촬영할 수 있어 생물학적 연구에 많이 사용된다. 형광 탐침을 통해 세포 내부의 특정 성분을 시각화할 수 있으며, 초점 깊이를 조절하여 여러 단면을 촬영한 후 이를 재구성하는 방식으로 샘플의 3D 이미지를 얻을 수 있다. 또한, 이 시스템은 고해상도의 공간 분해능을 제공하며, 일반적으로 100 μm 이상의 깊이까지 관찰이 가능하다¹³⁷⁾.

또한 CLSM은 비파괴적 분석이 가능하기 때문에 샘플을 손상시키지 않고 분석이 가능하다¹³⁸⁾. 나노크기의 캡슐의 관찰이 가능하고 형광염색을 통해 캡슐의 구조를 표지하여 정확한 이미지 관찰이 가능하며, 형광 신호를 이용하여 캡슐의 물리적 화학적 상태 분석이 가능하다.

캡슐의 형성과 이미지를 확인하기 위하여 나노크기의 캡슐의 관찰이 가능하고 형광염색을 통해 캡슐의 구조를 표지하여 정확한 이미지 관찰이 가능할 뿐만 아니라 형광 신호를 이용하여 캡슐의 물리적 화학적 상태 분석이 가능한 CLSM(LSM700, Carl Zeiss, Germany)을 활용하였다. 염색시약으로는 Nile Red를 사용했으며, Nile red를 PBS로 희석하여 관찰하였다. Nile red는 세포 내 지질 방울을 형광 현미경이나 유세포 분석을 통해 선택적으로 염색할 수 있는 지질 친화성 염료로, 생물학적 연구에서 지질의 축적 및 대사 연구에 사용된다. 이 염료는 친수성 환경에서는 거의 형광을 보이지 않지만, 소수성 환경, 특히 중성 지질이나 막 지질에 존재할 때 강한 형광을 나타내며, 이 과정에서 소수성 환경에 따라 발광 스펙트럼이 달라지는 특징을 갖는다. 이와 같은 특징은 지질의 구체적인 분포를 시각화하는 데 매우 유용하다¹³⁹⁾. Nile red의 구조식은 <Figure 30>과 같다.

136) 임수희, 김위한, 이호, 이춘영, 박철우. (2010). 공초점 레이저 주사 현미경을 이용한 혈구 유동가시화 및 세포공핍층 측정에 관한 연구. *한국가시화정보학회지*, 8(1), pp. 46-52.

137) 이승길, 염경춘. (1996). 공초점 레이저 현미경의 구성과 응용. *광학세계*, 8(2), pp. 71-77.

138) 임수희, 김위한, 이호, 이춘영, 박철우. (2010). *Op. cit.*

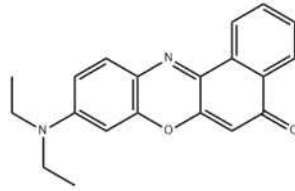


Figure 30. Structural Formula of Nile red¹⁴⁰⁾

(8) 인체 적용시험

일반 NMN 액정에멸전과 NLC NMN 액정에멸전이 피부에 미치는 영향을 알아보기 위하여 인체 적용시험을 실시하였다. Morita et al.(2022)에 따르면, NMN은 역노화와 관련이 있으며, 실제 섭취 시 수분, 탄력과 같은 피부 상태 개선에 효과가 있다고 하였다¹⁴¹⁾. 이를 바탕으로 실험을 설계하였으며 피부 수분 함량(KDRI-IRB-240888)과 눈가주름(KDRI-IRB-240889) 개선도 2가지 항목에 대해 실시하였다.

시험은 2024년 10월 15일부터 2024년 11월 12일까지 총 4주간 진행되었다. 시험대상은 선정기준에 부합하고 제외 기준에 해당하지 않는 40~50대 여성 11명을 대상으로 선정하여 실시하였다. 참여 대상은 중도 탈락 없이 최종 시험을 완료하였다.

시험은 <Table 9>에 의해 제조된 일반 NMN 액정에멸전과 NLC NMN 액정에멸전을 시험군과 대조군에 적용하였다.

시험 적용 부위는 안면부에 아침, 저녁 1일 2회 연구 대상자가 자가 도포하여 사용하도록 하였다.

측정은 시험 전, 2주 후, 4주 후, 총 3번에 걸쳐 이루어졌으며, 평가를 위해

139) <https://www.thermofisher.com/> 검색일: 2024.09.06

140) <https://www.chemicalbook.com/> 검색일: 2024.09.06

141) Morita, Y., Izawa, H., Hirano, A., Mayumi, E., Isozaki, S., Yonei, Y. (2022). *Op. cit.*

연구 대상자는 세정제를 이용하여 세안 후 항온·항습(22±2℃, RH40-60%) 조건에서 30분간 안정을 취하게 하면서 측정환경에 적응하도록 하였다. 연구의 객관성을 유지하기 위해 연구자 1인이 측정을 실시하였다.

평가방법은 피부 수분 함량의 경우 일정 기간 동안 시료 사용 후, 시험 부위 피부 수분 함량 개선 정도를 피부의 정전용량(capacitance)이 수분 함량과 비례하여 증가하는 성질을 이용하여 간접적으로 수분 함량을 측정하는 장비인 Corneometer® CM 825(Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany)를 이용하여 측정 및 분석하고, 시료가 나타내는 피부 수분함량 개선 효능을 평가하였다. 눈가주름의 경우는 일정 기간 동안 시료를 사용 후, 시험 부위 눈가 주름 개선 정도를 ANTERA 3D (Miravex, Ireland)를 이용하여 측정하였다. ANTERA 3D는 고해상도 3차원 이미지 측정 장비로서, 서로 다른 주파수의 가시광선을 광원으로 피부에 조사하였을 때, 반사되는 신호를 이미지화하여 피부 상태를 분석하는 것으로 이미지 분석장치를 이용한 직접적 기기 평가법을 통해 분석하고 시료가 나타내는 눈가 주름 개선 효능을 평가하였다.

개선율은 피부 수분 함량 경우, 시험 전, 시험 2주 후 및 시험 4주 후에 Corneometer®를 이용하여 시험 부위 및 대조 부위의 피부 수분함량을 측정하여 산출하였고, 눈가주름의 경우는 시험 전, 시험 2주 후 및 시험 4주 후에 눈가 주름 정도를 Antera 3D를 이용하여 측정 및 분석하고 산출하였으며 산출식은 <Figure 31>과 같다. 순응도는 시험 종료 후 <Figure 32>에 따라 시료 사용의 순응도를 확인하였으며, 피부과 전문의에 의한 안전성 평가도 실시하였다.

산출된 데이터는 SPSS Statistis ver. 28(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 통해 유의성을 확인하였다. t-test, ANOVA, ANCOVA 등을 활용하여 분석하였다. 신뢰수준 95% 이상에서의 통계적 유의수준을 확인하였다.

$$\text{개선율}(\%) = \left\{ \sum_{k=1}^n \left(\frac{k^{\text{th}} \text{연구 대상자 시험 후 측정치} - k^{\text{th}} \text{연구 대상자 시험 전 측정치}}{k^{\text{th}} \text{연구 대상자 시험 전 측정치}} \times 100 \right) \right\} / n$$

Figure 31. Improvement Rate Equation

$$\text{순응도}(\%) = \left\{ \sum_{k=1}^n \left(\frac{k^{\text{th}} \text{연구 대상자가 실제 시료를 사용한 횟수}}{\text{시료를 사용하여야 할 횟수}} \times 100 \right) \right\} / n$$

Figure 32. Compliance Rate Equation

3. 실험 방법

1) NMN 캡슐화에 따른 실험 방법

캡슐화는 서로 다른 제조법을 가지고 있으나, 공통적으로 유효성분인 NMN을 가지고 있다.

캡슐화 제조법 중, 가장 많이 사용되는 MF(MicroFludizer: MF)를 이용하는 고압분산유화법과 일반 유화법을 활용하여 제조한다. 고압분산유화법으로는 리포솜, 니오솜, 트랜스포솜, NLC를 손승연 외(2021)¹⁴²⁾에서 제시한 유화법을 활용하여 큐보솜을 제조한다. 단, 각 시스템의 입자 크기와 균질성 등을 조절하기 위해서 안정도의 차이에 따라 고압분산유화법의 횟수는 차이가 있다. 입자 크기의 경우 고압분산유화법은 <Figure 33>에 제시된 MF를 이용하여 제조한다. 원리는 유체를 고압으로 가압하여 슬롯(Slot)에 주입하며, 챔버에서 발생하는 Shear force 및 Impact Cavitation의 힘에 의해 입자를 탈 응집시켜 나노사이즈의 에멀전 및 리포솜 등의 제조가 가능하다¹⁴³⁾. 여러 번 챔버를 통과할수록 나노입자의 크기가 작아지며 입자의 크기가 작아지면 체내의 흡수율과 약물전달 효율을 높일 수 있다는 장점이 있으나, 지나치게 작은 입자의 경우 물리적, 화학적으로 안정성을 떨어뜨릴 수 있다는 단점이 있기 때문에 균형을 맞추는 것이 중요하다. 마지막으로 막의 물리적 특성상 리포솜이나 니오솜의 경우 고압분산유화법을 통해 막을 더 압축하거나 유동성을 높이는 효과를 만들 수 있다. 나노입자가 더 안정적이고 약물 누출이나 분해를 방지할 수 있다. 따라서, 고압분산유화법의 처리 횟수

142) 손승연, 강유진, 박영아, 지홍근. (2021). *Op. cit.*

143) <http://www.samkwang-chem.com/processing/ultrahigh>, 검색일: 2024.09.16.

를 다르게 설정하는 것은 입자크기, 균질성, 안정성을 최적화하여 원하는 약물 전달 특성을 얻기 위한 조정 과정이라 볼 수 있다.

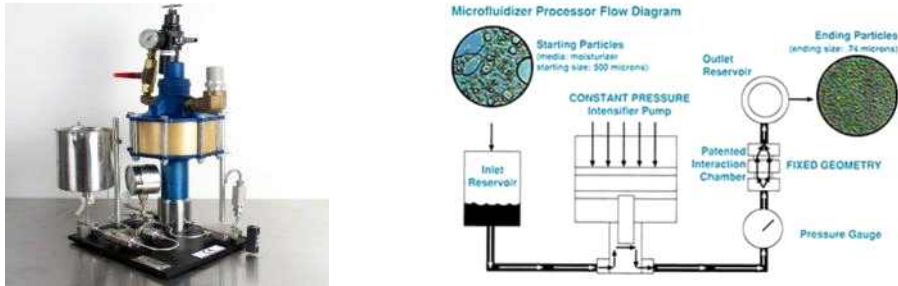


Figure 33. Microfluidizer and The Principles of Microfluidizer¹⁴⁴⁾

실험방법은 큐보솜을 제외한 나머지 캡슐화의 경우, A상을 투명하게 녹인 다음(80℃), (B상 + B-1상)을 첨가하여 잘 저어준 후 B상을 첨가한다. 만약 C 상이 있을 경우, B 상을 첨가 한 다음 차례로 C상을 첨가하여 준다. 그 후, MF로 1000bar에서 분산한다. 제조과정은 <Figure 34>와 같다. 각각의 캡슐화는 점도와 안정성에 따라 분산의 횟수를 다르게 한다.

큐보솜의 경우 유회법을 활용하며 제조방법은 <Figure 35>에 제시하였다.

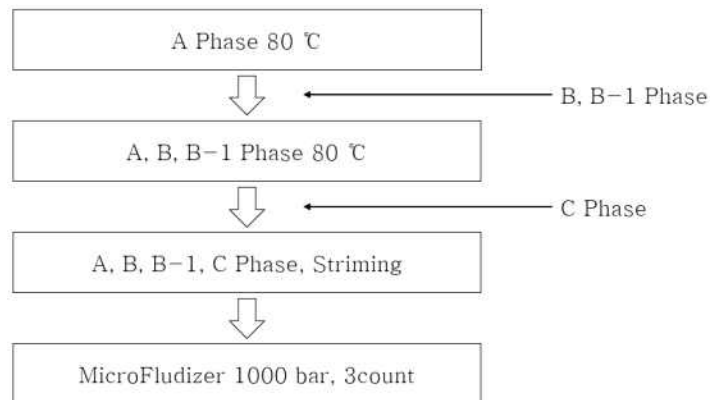


Figure 34. Manufacturing Process of Encapsulation

144) *ibid.*

A상을 투명하게 녹인 다음, (B상 + B-1상)을 첨가하여 잘 저어준 뒤 A상에 (B상 + B-1상)을 투입 후, Agi Mixer로 5분간 유화시킨다. 단, A, B상 모두 고온 (85-90℃)에서 녹인다.

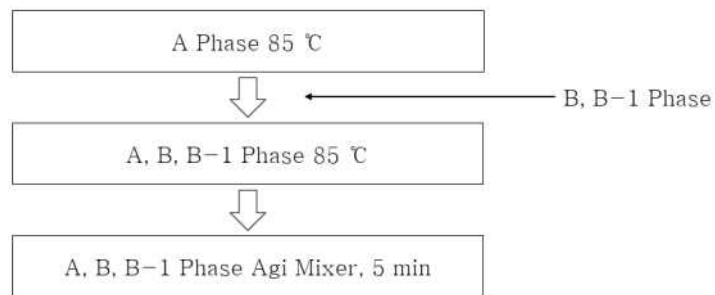


Figure 35. Manufacturing Process of Cubosome

실험이 완료된 캡슐화 제형은 <Figure 36>에 제시하였다.

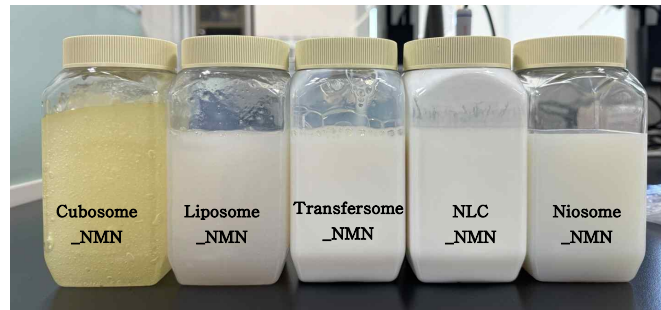


Figure 36. NMN in Capsule

2) NMN 액정에멀전에 따른 실험 방법

액정에멀전의 제조법은 강진미(2022)¹⁴⁶⁾가 제시한 방법에 따라 제조한다. 제조과정은 <Figure 37>과 같다. A상과 B상 각각 80℃로 가열하여 완전히 녹인 후, B상을 호모믹서(HOMOGENIZING MIXER, MARK Model 2.5, PRIMIX, Japan)에서 2500 rpm으로 1분 정도 믹싱 후, A에 B상을 넣어 3500 rpm으로 3분간 교반하면서 유화한다. B-1상을 첨가하여 믹싱해 준 다음 차례로 C상을 첨가하고 천천히 저으면서 30℃까지 냉각한다. 냉각 후, 후점으로 유효성분인 D상을 넣어 믹싱해준다.

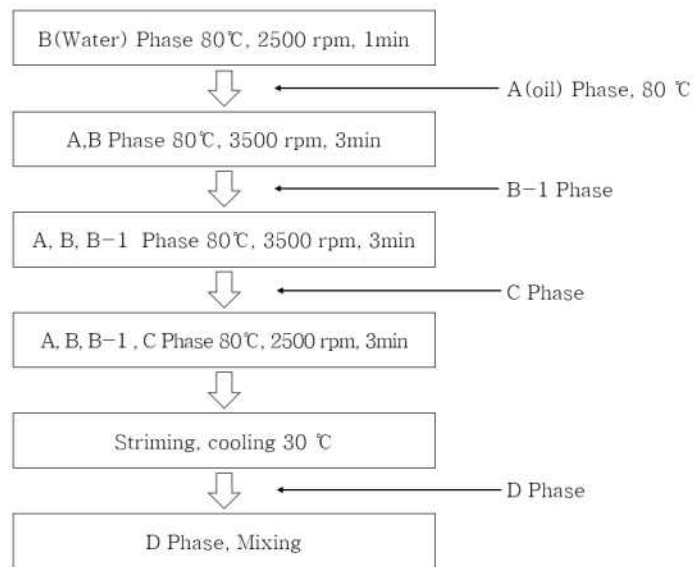


Figure 37. Manufacturing Process of Liquid Crystal Emulsion¹⁴⁵⁾

145) *ibid.*

146) 강진미. (2022). 레틴알의 경피전달을 위한 다양한 액정 에멀전의 구조분석 및 피부흡수 연구. 성신여자대학교 일반대학원 박사학위논문, p. 29.

IV. 연구결과 및 고찰

1. NMN 캡슐화에 따른 안정성

1) NMN 캡슐화의 입도분석 및 제타전위 분석

(1) 입도분석

NMN을 포함한 5종의 캡슐에 대한 입도분석을 실시하였다. 입도분석의 결과는 <Figure 38>과 같다.

① 리포솜

NMN을 담지 한 리포솜의 입도분석 값은 4897.7~13637.7nm 사이에 분포되며 분포 그래프를 보면 입도 분포가 서로 겹쳐지지 않고 각각의 그래프의 크기도 각기 다른 크기로 분포되어 있다. 또한 리포솜의 경우 상당히 큰 입자크기를 보이며, 일부에서는 크기 차이가 크게 나타났다. 뿐만 아니라 특이하게도 PI(Poly display Index) 값은 모두 음수로 표시되어 있다. 이는 계산 과정에서 오류가 있거나 특정 조건의 영향일 가능성이 있다. Hoseini et al.(2023) 연구에 따르면, 리포솜의 크기와 PI 값은 제형의 효능과 안정성에 관해 중요한 역할을 한다고 하였으며, PI 값이 비정상적으로 낮거나 음수일 경우, 리포솜의 불안정성을 야기시킬수 있다고 하였다. 이러한 불안정은 약물의 방출 효율과 생체 내에서의 약리적 효과에 대해 부정적인 영향을 미칠 수도 있다고 하였다¹⁴⁷⁾. 그러나 NMN을 포함하는 리포솜의 큰 입자 크기와

음수 PI 값으로 인해 불안정성이 우려되며, 이는 제형 효능과 안정성, 약물 방출 효율, 약리 효과에 부정적 영향을 줄 수 있다. PI 값의 음수 표시는 계산 오류나 조건적 영향으로 해석되며 약물전달 시스템에서도 부정적인 영향을 미칠 수 있을 것이다.

② 트랜스퍼솜

트랜스퍼솜은 리포솜과는 다르게 입도 분포 그래프가 서로 겹쳐 있으며, 세 개의 그래프 모두 비슷한 크기 분포를 보이지만 약간의 차이를 보였다. 또한 세 개의 그래프 모두 입자 크기 분포가 유사하고, PI 값이 0.1대 초반으로 균일한 분포로 나타났으며 입자사이즈는 104.4~297.3nm로 나타났다. 트랜스퍼솜의 조성과 물리적 특성을 연구한 Jamada et al.(2023)의 연구에서 트랜스퍼솜의 평균 입자의 사이즈는 약 73.2nm~130.1nm 범위로 측정된다고 하였으나¹⁴⁸⁾, 이는 담지 한 유효성분에 따라 달라질 수 있다고 하였다. 예를 들어 Alyahya et al.(2023) 연구에 따르면 트랜스퍼솜의 입자크기가 작을수록 피부 침투가 용이하다는 점을 강조하며 입자의 크기는 132.6nm~384.1nm로 다양하고 이는 사용한 계면활성제의 영향에 따라 달라질 수 있다고 하였다¹⁴⁹⁾. Moqejwa et al. (2022)는 트랜스퍼솜의 부피 또는 물리적 성질이 최적화 될수록 그 안정성이 증가하고 이는 약물의 방출속도 및 생체

147) Hoseini, B., Jaafari, M. R., Golabpour, A., Momtazi-Borojeni, A. A., Karimi, M., Eslami, S. (2023). Application of ensemble machine learning approach to assess the factors affecting size and polydispersity index of liposomal nanoparticles. *Scientific Reports*, 13(1), p. 18012.

148) Jamadar, A. T., Peram, M. R., Chandrasekhar, N., Kanshide, A., Kumbar, V. M., Diwan, P. V. (2023). Formulation, optimization, and evaluation of ultradeformable nano vesicles for effective topical delivery of hydroquinone. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(2), pp. 506-524.

149) Alyahya, E. M., et al. (2023). Preparation and optimization of itraconazole transferosomes-loaded HPMC hydrogel for enhancing its antifungal activity: 23 full factorial design. *Polymers*, 15(4), p. 995.

이용을 향상에도 영향을 미칠 수 있다고 하였다¹⁵⁰). 트랜스퍼솜의 제조와 최적화가 약물전달시스템의 성능에 중요한 영향을 미치며, 입자크기, 분포의 균일성, 안정성 등의 요소들이 피부 침투력과 약물전달 효율성을 결정하는 중요한 요인이기 때문에 트랜스퍼솜 기반 제제 개발 시 이러한 특성들을 고려하고 최적화하는 것이 중요하다.

③ 니오솜

니오솜의 입도분석 결과 값은 40.8~464.1nm 사이에 분포되며 니오솜 역시 트랜스퍼솜과 유사하게 세 개의 그래프 모두 비슷한 크기의 분포를 보이지만 세 개의 그래프는 크기에서 각각 작지만 차이를 보이고 있음을 확인할 수 있다. 또한 PI 값은 0.1대 후반으로 균일한 분포를 보였다.

니오솜의 약물전달 시스템으로서의 가능성을 제시한 Mawazi et al.(2024)에 따르면 니오솜의 평균입자의 크기는 100~250nm 사이에 있으며 이러한 입자의 크기는 약물전달 시스템으로서의 니오솜의 효과적이라고 하였다¹⁵¹). 그러나 Ge et al.(2019)에 따르면 계면활성제에 따라 그 크기가 달라질 수 있으며 제형 제조법 등에 의해 크기에 변화가 생길 수 있다고 하였고¹⁵²), Raafat & El-Zahaby(2020)는 약물이 소수성이거나 고분자일 경우, 약물 방출이 느리게 진행되면서 입자의 크기도 더 커질 가능성이 있다고 하였고¹⁵³), Vaiswade et al.(2020)에 의하면 입자의 크기는 일반적으로 작을수록

150) Moqejwa, T., Marimuthu, T., Kondiah, P. P., Choonara, Y. E. (2022). Development of stable nano-sized transfersomes as a rectal colloid for enhanced delivery of cannabidiol. *Pharmaceutics*, 14(4), p. 703.

151) Mawazi, S. M., Ann, T. J., Widodo, R. T. (2024). Exploring the Evolution of Niosomes: from Past Techniques to Future Advances in Preparation Methods—a Comprehensive Review. 14, *BioNanoScience*, pp. 1-22.

152) Ge, X., Wei, M., He, S., Yuan, W. E. (2019). Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery. *Pharmaceutics*, 11(2), p. 55.

153) Raafat, K. M., El-Zahaby, S. A. (2020). Niosomes of active *Fumaria officinalis* phytochemicals: antidiabetic, antineuropathic, anti-inflammatory, and possible mechanisms of action. *Chinese medicine*, 15, pp. 1-22.

불안정하다고 하였는데 이는 니오솜의 크기가 작으면 혈장 단백질 등에 의해 쉽게 파괴될 수 있다고 하였다¹⁵⁴). 니오솜은 약물 전달에 적합한 크기를 가지지만, 제조법·약물 특성에 따라 크기와 안정성이 달라질 수 있기 때문에 주의해야 한다.

④ NLC

NLC의 입도분석 값은 91.7~316.5nm 사이에 분포되며 NLC는 세 가지 그래프 모두 비슷한 입도 분포를 보이고, 세 그래프 모두 비슷한 값을 가지고 있으며, 평균과 유사한 값을 갖는다. PI 값은 0.1대 후반으로 균일한 분포를 보이며 입자 크기 분포는 대체로 매우 유사한 형태를 보인다. 이와 같은 결과는 Matarazzo et al.(2024)에서 언급한 NLC의 안정성과 관련이 있는 결과로 NLC의 입자 크기는 100~200nm 범위로 설정되어 있는데, 이 범위는 약물의 생체 이용률을 높임과 동시에 피부를 쉽게 통과할 수 있으며, 이 크기의 NLC의 경우 약물 방출을 조절하고 생체 내 안정적인 분포를 유지하는데 유리한 것으로 나타났다¹⁵⁵). 또한 Li et al.(2017) 연구도 이와 같은 NLC의 특징으로 인해 안정성과 세포흡수를 증가되며 효과적인 약물전달 시스템으로 작용할 수 있다고 하였다. 그 결과 NLC는 경구 및 경피흡수에 적합하다고 하였다¹⁵⁶). 이러한 특징은 NLC를 경구 및 경피흡수에 적합한 약물전달시스템으로 활용할 수 있음을 시사하며, 약물 방출 조절 및 생체 내 안정적인 분포를 유지하는 것도 가능함을 알 수 있다. 따라서 약물의 생

154) Vaiswade, R., Chandrakar, S., Roy, A., Prasad, P., Yadav, C. (2020). Stability aspects of niosome. *International Journal of Creative Research Thoughts*, 8(12), pp. 813-23.

155) Matarazzo, A. P., Rios, C. A., Gerônimo, G., Ondeí, R., de Paula, E., Breikreitz, M. C. (2024). Development of a Versatile Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Using Design of Experiments (DoE)–Part II: Incorporation and Stability of Butamben with Different Surfactants. *Pharmaceutics*, 16(7), p. 863.

156) Li, Q., Cai, T., Huang, Y., Xia, X., Cole, S. P., Cai, Y. (2017). A review of the structure, preparation, and application of NLCs, PNPs, and PLNs. *Nanomaterials*, 7(6), p. 122.

체 이용률과 피부 투과성을 효과적으로 향상시킬 수 있으며, 다양한 제형 개발에서 중요한 플랫폼으로 작용할 가능성이 있다.

⑤ 큐보솜

큐보솜의 입도분석 값은 254.9~3063.5nm 사이로 나타났으며 그래프를 보면 세 가지 입도분포가 비슷한 크기의 그래프가 서로 겹쳐 있음을 확인할 수 있다. 다만 PI 값이 0.399~0.538대로 다분산을 보였다. 다양한 크기의 입자가 존재하며, 입자의 크기가 균일하지 않기 때문에 이러한 범위에서는 입자 크기의 변동폭이 크기 때문에 안정성에 영향을 미칠 수 있다.

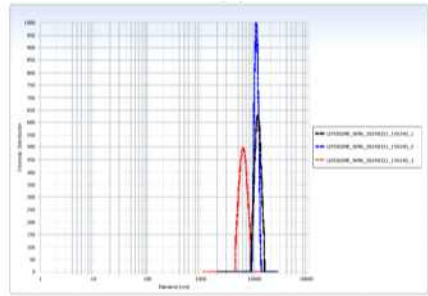
Oliveira et al.(2022)과 Sethuraman(2024)의 연구에 따르면, NMN이 포함된 큐보솜은 특정 농도와 조성에 따라 다분산성이 나타나며, 이는 약물의 체내 전달 효율에 영향을 줄 있다고 하였다¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾. 또한 Sivadasan et al.(2023) 연구에서는 NMN을 포함한 큐보솜이 안정성을 유지하면서도 효과적인 약물 전달을 가능하게 한다고 하였다¹⁵⁹⁾. 큐보솜은 다양한 입자 크기로 다분산성을 보여 안정성에 제한이 있을 수 있으며, 이는 약물전달 효율에 영향을 줄 수 있다. 특정 농도와 조성에서 안정성을 유지하면서도 효과적인 약물전달이 가능하므로, 균일성과 안정성을 고려해야 한다.

입도분석의 결과 PI 값은 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 안정적인 값으로 나타났으나 그래프의 분포를 통해 NLC가 가장 균일하며, 안정한 값을 갖는 것으로 판단되었다.

157) Sethuraman, V., Ramesh, A., Janakiraman, K., Balakrishnan, N. (2024). Nanodispersions for drug delivery applications: a special focus toward cancer therapeutics. *Journal of Nanoparticle Research*, 26(6), p. 116.

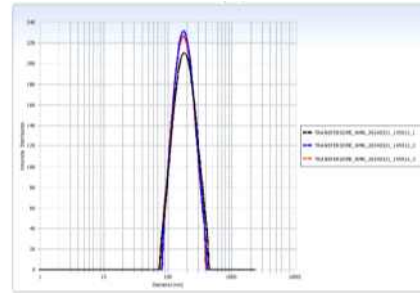
158) Oliveira, C., et al. (2022). A versatile nanocarrier—cubosomes, characterization, and applications. *Nanomaterials*, 12(13), p. 2224.

159) Sivadasan, D., Sultan, M. H., Alqahtani, S. S., Javed, S. (2023). Cubosomes in drug delivery—a comprehensive review on its structural components, preparation techniques and therapeutic applications. *Biomedicines*, 11(4), p. 1114.



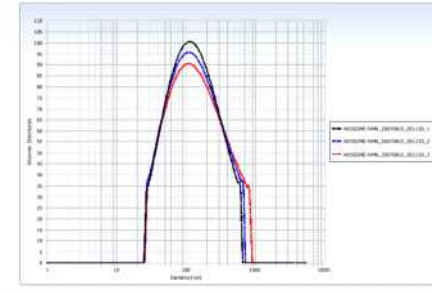
No.	Data	Repet. No.	pH	Avg. Diameter (nm)	Polydispersity Index	D (10%) (nm)	D (50%) (nm)	D (90%) (nm)
1	LIPOSOME_NMN_20240321_15	1	NA	11786.9	-0.176	9614.3	11841.2	13637.7
2	LIPOSOME_NMN_20240321_15	2	NA	11848.7	-0.176	9613.7	11834.3	13696.4
3	LIPOSOME_NMN_20240321_15	3	NA	12051.8	-0.089	4897.7	10881.1	25861.8

Liposome



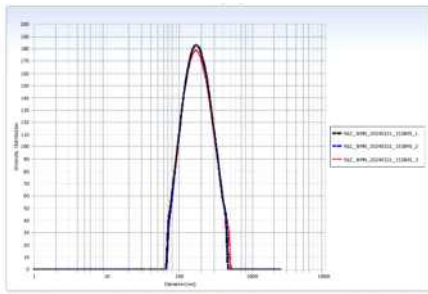
No.	Data	Repet. No.	pH	Avg. Diameter (nm)	Polydispersity Index	D (10%) (nm)	D (50%) (nm)	D (90%) (nm)
1	TRANSFERSOME_NMN_20240322	1	NA	1701.9	0.138	104.4	175.8	297.3
2	TRANSFERSOME_NMN_20240322	2	NA	1671.0	0.113	107.7	172.1	276.7
3	TRANSFERSOME_NMN_20240322	3	NA	1651.9	0.109	105.0	169.6	276.1

Transfersome



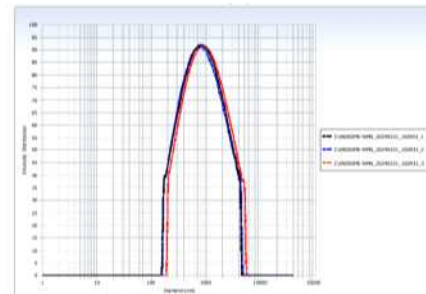
No.	Data	Repet. No.	pH	Avg. Diameter (nm)	Polydispersity Index	D (10%) (nm)	D (50%) (nm)	D (90%) (nm)
1	NIOSOME	1	NA	349.1	0.171	41.2	117.2	357.2
2	NIOSOME	2	NA	258.8	0.135	40.8	119.9	393.1
3	NIOSOME	3	NA	273.4	0.140	41.5	127.1	464.1

Niosome



No.	Data	Repet. No.	pH	Avg. Diameter (nm)	Polydispersity Index	D (10%) (nm)	D (50%) (nm)	D (90%) (nm)
1	NLC_NMN_20240321_133845_1	1	NA	157.5	0.175	91.7	166.2	303.4
2	NLC_NMN_20240321_133845_2	2	NA	161.6	0.178	93.2	167.5	309.4
3	NLC_NMN_20240321_133845_3	3	NA	139.2	0.180	92.2	167.4	316.5

NLC



No.	Data	Repet. No.	pH	Avg. Diameter (nm)	Polydispersity Index	D (10%) (nm)	D (50%) (nm)	D (90%) (nm)
1	CUBOSOME	1	NA	1473.2	0.538	259.3	814.6	2600.0
2	CUBOSOME	2	NA	1416.1	0.319	254.9	795.2	2619.8
3	CUBOSOME	3	NA	1106.0	0.399	301.5	930.2	3063.5

Cubosome

Figure 38. Particle Size Analysis of NMN Capsules

(2) 제타전위

NMN을 포함한 5종의 캡슐에 대한 제타전위를 측정하였다. 제타전위 측정 결과는 <Figure 39>와 같다.

① 리포솜

리포솜의 제타 전위 결과값은 -13.37mV 와 -10.94mV 로 나타났다. 분석값의 범위에 따라 제한된 안정성을 나타냈다.

Chansiri et al.(1999)의 연구에 따르면 보통 양쪽성 계면활성제를 지닌 리포솜의 경우 -10mV 내외의 값을 가진다고 하였으며¹⁶⁰⁾ 이는 본 연구의 결과와도 유사하다. Chibowski & Szcześ(2016) 연구에 따르면, 리포솜의 경우, 제타전위값은 온도, pH, 그리고 PLC 효소 등의 존재 여부에 따라 표면 전하가 변화 될 수 있다고 하였다¹⁶¹⁾. 제타전위 값의 변화는 리포솜의 안정성 및 응집 방지에 중요한 역할을 하고, 약물전달 시스템에서 리포솜의 효과적인 활용에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

② 트랜스퍼솜

트랜스퍼솜의 제타 전위 측정값은 -33.10mV , -32.40mV 으로 나타났다. 이 두 값은 모두 $\pm 30\text{mV}$ 이상을 가지므로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났다. 이는 Opatha et al.(2020)의 연구에서 트랜스퍼솜의 값이 $\pm 30\text{mV}$ 의 범

160) Chansiri, G., Lyons, R. T., Patel, M. V., Hem, S. L. (1999). Effect of surface charge on the stability of oil/water emulsions during steam sterilization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88(4), 454-458.

161) Chibowski, E., Szcześ, A. (2016). Zeta potential and surface charge of DPPC and DO PC liposomes in the presence of PLC enzyme. *Adsorption*, 22, pp. 755-765.

위에서 나타난다는 결과와도 유사하다¹⁶²⁾. 또한 제타포텐셜이 낮을수록 입자의 분산 안정성이 증가하며, 이를 통해 약물의 체내 전달 효율이 높아진다고도 하였다. 이러한 결과는 트랜스퍼좀의 안정성과 체내에서의 약물전달 효과를 평가하는 중요한 지표로 활용될 수도 있다는 것을 나타낸다.

③ 니오솜

니오솜의 제타전위 측정값은 음의 전하를 띄며, -62.17mV , -62.15mV 로 나타났고 이 두 측정값이 $\pm 30\text{mV}$ 이상임으로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났다. Solano et al.(2024)의 연구를 통해서도, 니오솜의 전하 안정성이 확인되었으며, 이는 약물전달 시스템으로서의 가능성을 제시한다.¹⁶³⁾ 강유진 외(2019)에서는 니오솜의 제타전위가 $\pm 40\text{mV}$ 에서 $\pm 60\text{mV}$ 로 안정하게 나타났으며¹⁶⁴⁾, 이는 본 연구의 결과와도 유사하다. 이를 통해 피부투과 효과와 같은 응용 가능성이 있음을 알 수 있다.

④ NLC

NLC의 제타전위 측정값은 57.02mV , 43.89mV 로 나타났으며, 두 측정값 모두 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났다.

Üner(2016)에 의하면 NLC와 SLN(Solid Lipid Nanoparticles)의 제타포텐셜 값은 주로 $\pm 40\text{mV}$ 에서 $\pm 60\text{mV}$ 사이로 나타난다고 하였으며¹⁶⁵⁾, 이는 본

162) Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V., Chutoprapat, R. (2020). *Op cit*.

163) Solano, A. A. B., Dávila-Ortiz, G., de Jesús Perea-Flores, M., Martínez-Ayala, L. (2024). Optimization and Synthesis of Nano-Niosomes for Encapsulation of Triacantanol by Box - Behnken Design. *Molecules*, 29(18), p. 4421.

164) 강유진, 김자인, 손승연, 박영아, 지홍근. (2019). 다양한 계면활성제에 따른 니오솜의 형성 및 안정화에 관한 연구. *한국화장품미용학회지*, 9(1), pp. 97-110.

165) Mancini, G., Gonçalves, L. M., Marto, J., Carvalho, F. A., Simões, S., Ribeiro, H. M., Almeida, A. J. (2021). Increased therapeutic efficacy of SLN containing etofenamate and ibuprofen in topical treatment of inflammation. *Pharmaceutics*, 13(3), p. 328.

연구의 결과와도 같다. 또한 제타전위의 값이 양수 일 경우 입자간의 전기적 반발력이 강해져 응집을 방지하고, 안정성을 증가시킨다¹⁶⁶⁾. NLC의 안정성에 관한 특성은 생체적합성과 관련하여 중요한 역할을 하며, 이 범위의 제타전위 값은 NLC가 안정적인 분산 상태를 유지하고 약물전달 시스템에서 높은 효율성을 보이는 것을 뒷받침해 준다.

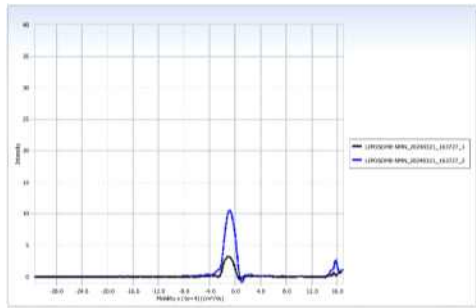
⑤ 큐보솜

큐보솜의 제타전위 측정값은 24.49mV, 23.07mV로 $\pm 20\text{mV} \sim \pm 30\text{mV}$ 사이의 범위에 있으며, 보통 정도의 안정성을 갖는 것으로 나타났다. Patel & Thakkar(2021)에 의하면 큐보솜의 제타전위 값은 $\pm 20\text{mV}$ 에서 $\pm 30\text{mV}$ 범위로 나타나며¹⁶⁷⁾, 이는 본 연구결과와도 유사하다. 큐보솜은 고유의 구조로 인해 고용량의 약물을 포함할 수 있으며, 안정성과 효과적인 약물전달을 위해 이러한 전기적 특성을 유지하는 것이 필요하다.

NMN을 담지 한 5종의 제타전위의 측정값을 비교한 결과, 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 안정한 것을 알 수 있다.

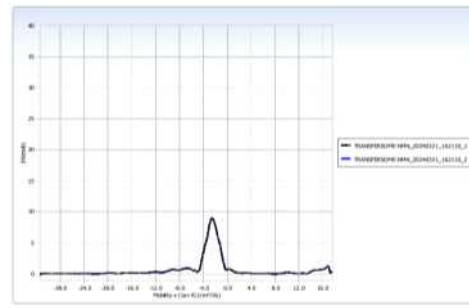
166) Patel, B., Thakkar, H. P. (2021). Cubosomes: novel nanocarriers for drug delivery. *Nanocarriers: Drug Delivery System: An Evidence Based Approach*, pp. 227-254.

167) *ibid.*



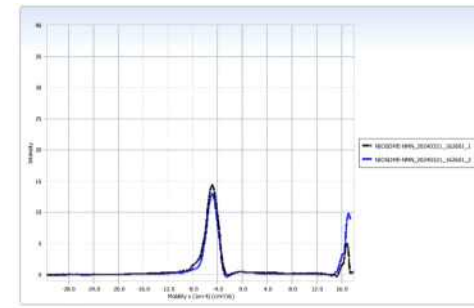
No	File Name	Repet. No	Meas. Time	pH	Zeta Potential (mV)	Mobility (cm ² /Vs)	E. Field (V/cm)
1	LIPOSOME	1	16:37:27	NA	-13.37	-1.046e-004	-16.40
2	LIPOSOME	2	16:37:27	NA	-10.94	-8.528e-005	-16.40

Liposome



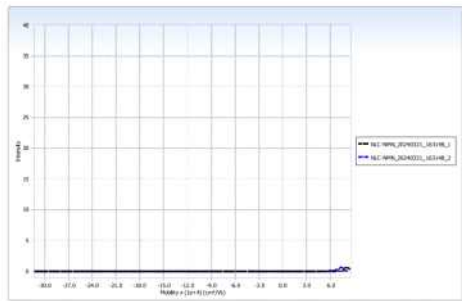
No	File Name	Repet. No	Meas. Time	pH	Zeta Potential (mV)	Mobility (cm ² /Vs)	E. Field (V/cm)
1	TRANSFERSOME	1	16:21:30	NA	-33.10	-2.590e-004	-16.40
2	TRANSFERSOME	2	16:21:30	NA	-32.90	-2.504e-004	-16.41

Transfersome



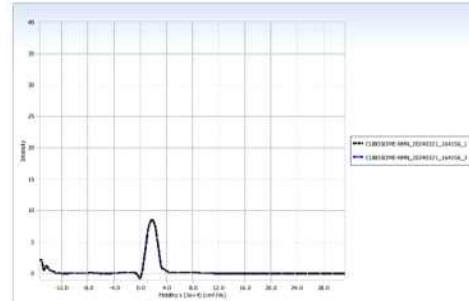
No	File Name	Repet. No	Meas. Time	pH	Zeta Potential (mV)	Mobility (cm ² /Vs)	E. Field (V/cm)
1	NIOSOME	1	16:26:01	NA	-62.17	-4.866e-004	-16.37
2	NIOSOME	2	16:26:01	NA	-62.15	-4.856e-004	-16.37

Niosome



No	File Name	Repet. No	Meas. Time	pH	Zeta Potential (mV)	Mobility (cm ² /Vs)	E. Field (V/cm)
1	NLC	1	16:31:48	NA	57.02	4.471e-004	-16.38
2	NLC	2	16:31:48	NA	43.89	3.429e-004	-16.38

NLC



No	File Name	Repet. No	Meas. Time	pH	Zeta Potential (mV)	Mobility (cm ² /Vs)	E. Field (V/cm)
1	CUBOSOME	1	16:41:56	NA	24.49	1.917e-004	16.48
2	CUBOSOME	2	16:41:56	NA	23.07	1.799e-004	16.48

Cubosome

Figure 39. Zeta Potential Analysis of NMN Capsules

2) NMN 캡슐화의 점탄성 비교

NMN을 포함한 5종의 캡슐에 대해 점탄성을 비교하였다. 점탄성의 결과는 다음과 같다.

(1) E.I(Elasticity Index)

NMN을 담지 한 캡슐 5종의 탄성지수의 변화를 시간에 따라 측정한 것으로 <Figure 40>과 같다.

리포솜은 인지질 이중층으로 이루어져 있고, 상대적으로 덜 유연해 탄성 지수가 낮은 편이지만 다양한 약물전달 능력을 보여주며, 피부 침투력을 높이기 위한 연구가 많이 진행되고 있다. 리포솜의 경우, E.I 값이 다른 캡슐들보다 비교적 높은 곳(10^{-2})에서 시작하여 시간이 지남에 따라 서서히 상승하는 경향을 보인다. 이는 시간이 흐르면서 탄력성이 향상되는 모델의 특성을 보여주며, 마지막에는 약간의 감소세를 나타낸다.

트랜스퍼솜은 매우 유연한 구조를 가지고 있으며, 인지질과 계면활성제를 포함해 다양한 조건에서도 높은 탄성 지수와 뛰어난 피부 투과성을 보인다. 트랜스퍼솜의 경우, E.I 값이 다른 캡슐들보다 비교적 낮은 곳(10^{-3} 이하)에서 시작하여 안정적인 값을 유지하나 후반부에 약간의 상승과 감소가 지속된다.

니오솜은 비이온성 계면활성제로 이루어져 있어 리포솜보다 더 유연하고, 탄성 지수와 피부 투과력이 더 우수한 편에 속한다. 니오솜의 경우, 트랜스퍼솜과 마찬가지로 E.I 값이 다른 캡슐들보다 비교적 낮은 곳(10^{-3} 이하)에서 시작하며 시간이 지나도 안정적인 값을 유지하고 있다.

NLC는 고체 지질과 액체 지질을 결합해 만들어지며, 약물 안정성은 높으

나 탄성 지수는 상대적으로 낮다. NLC의 경우 E.I 값이 다른 캡슐들보다 가장 낮은 곳(10^{-3} 이하)에서 시작하여 안정적인 값을 유지하다가 후반부에 약간의 상승과 감소가 지속되나 그 값이 크지 않고 비교적 안정적인 상태를 유지하고 있다.

큐보솜의 경우, 고유의 육각형 구조로 인해 높은 안정성과 우수한 피부 투과성을 가지고 있으며, 리포솜보다 탄성 지수가 높다. 큐보솜의 경우 E.I 값이 가장 높은 상태(10^{-2} 이상)에서 시작하여, 시간이 지날수록 일정하게 유지되는 모습을 보인다 20시간이 지난 다음부터 약간의 변동이 있으나 전반적으로 안정적인 패턴을 나타낸다. 이는 해당 모델이 높은 탄력성을 유지하고 있음을 알 수 있다.

각 샘플의 E.I를 비교했을 때, 큐보솜 > 리포솜 > 니오솜 > 트랜스퍼솜 > NLC 순으로 탄성력이 높은 것을 확인할 수 있다.

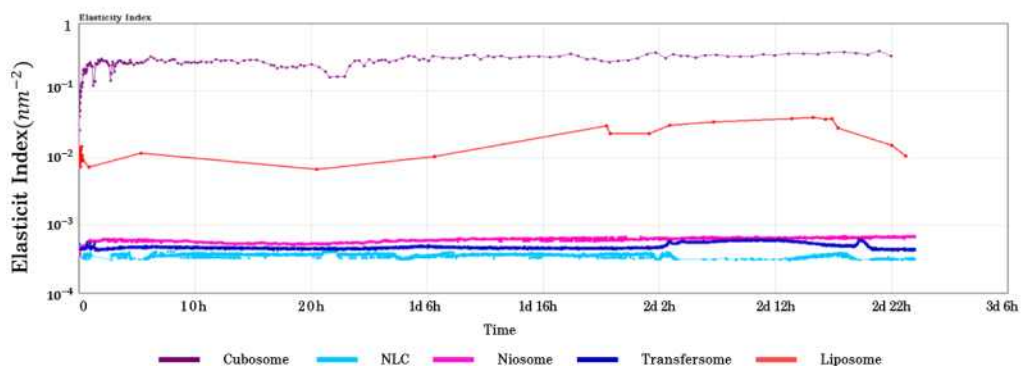


Figure 40. Analysis of The Elasticity Index of NMN Capsules

(2) M.V.I(Macroscopic Viscosity Index)

NMN을 담지하여 캡슐화 된 샘플의 점성지수의 변화를 시간에 따라 측정

한 것으로 <Figure 41>과 같다.

리포좀의 경우는 5개 캡슐 중 비교적 높은 점도(10^{-3})에서 시작하여 천천히 상승한 후 안정화되는 경향을 보인다. 초기의 완만한 상승은 내부 구조의 느린 변화나 점진적인 상호작용을 나타내며, 약 20시간 이후에는 점도가 안정적으로 유지되는 것을 알 수 있다. 리포좀의 경우 중간 점도 범위에서 상대적으로 일정한 움직임 보여 안정적인 물리적 특성을 가지고 있음을 알 수 있다.

트랜스포좀의 경우는 낮은 점도(10^{-4} 이하)에서 큰 변동을 보이며, 시간 경과에 따라 점도가 급격히 변화하는 양상을 보인다. 이는 시스템이 매우 불안정하거나 외부 환경의 영향을 많이 받는 물질임을 알 수 있다. 특히 점도가 일정하지 않고 큰 폭으로 변동하는 것은 내부 구조가 비균질적이거나 외부의 작은 변화에도 민감하게 반응하는 물질임을 나타낸다.

니오좀의 경우 트랜스퍼좀과 마찬가지로 낮은 점도(10^{-5})에서 시작하여 중간 범위의 점도에서 큰 변동 없이 유지된다. 초기부터 시간이 지남에 따라 점도 값의 변화가 거의 없으며, 이는 샘플이 외부 응력에 대해 안정적인 반응을 보이고 있음을 알 수 있다. 유체의 점도가 비교적 일정하게 유지되는 안정적인 시스템을 의미하며, 폴리머나 기타 점증제를 포함한 물질일 가능성이 있다.

NLC의 경우는 유사하게 낮은 점도(10^{-5} 이하) 범위에서 변동이 많다. 이 경우, 외부요인에 민감하게 반응하며, 변동성 높은 물리적 특성을 보인다. 낮은 점도와 큰 변동은 샘플이 유동성이 매우 높고, 외부 응력에 대해 매우 유연하게 반응하는 특성을 가짐을 의미한다.

큐보좀의 경우는 가장 높은 점도 범위(10^{-3} 이상)에서 시작하여 초기 급격한 점도 상승을 보였으며, 시간이 지남에 따라 점차 안정화되는 경향을

보인다. 초기 상승은 분자 간 상호작용에 의한 구조적 변화나 유체의 점성이 증가하는 현상으로 볼 수 있다. 큐보솜의 경우 약 10시간 이후부터는 점도가 안정화되며, 그 이후로는 큰 변동 없이 유지된다. 이와 같은 특성은 고점도 유체임을 나타내며, 높은 흐름 저항성을 가지는 물질임을 의미한다.

각 샘플의 M.V.I를 비교했을 때, 큐보솜 > 리포솜 > 니오솜 > 트랜스퍼솜 > NLC 순으로 점성이 높은 것을 확인할 수 있다. 이것은 캡슐화 기술을 통해 각 물질이 시간이 지나면서 물리적 및 화학적 특성에 따라 서로 다른 점성 변화를 겪는다는 것을 보여주며, 점성 지수는 캡슐화의 안정성 및 방출 특성에 중요한 영향을 미친다.

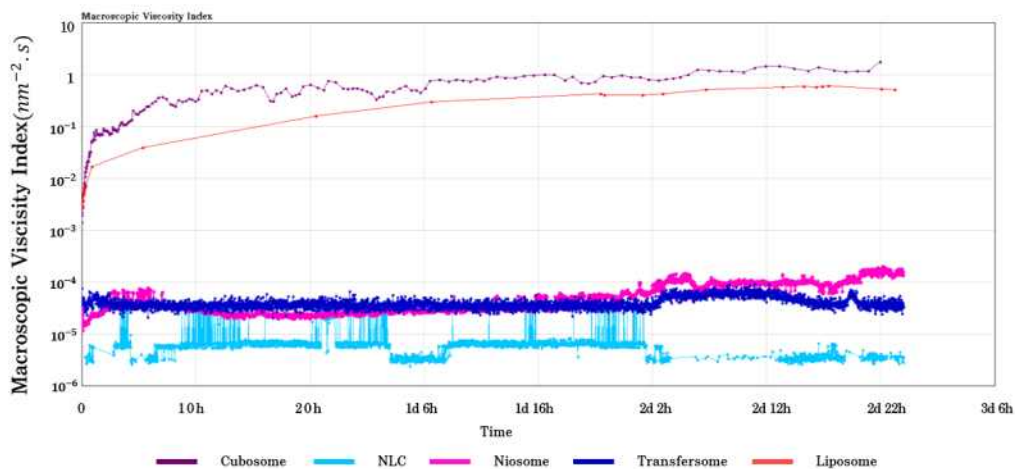


Figure 41. Analysis of The Macroscopic Viscosity Index of NMN Capsules

(3) SLB(Solid Liquid Balance)

NMN을 담지하여 캡슐화 된 샘플의 SLB의 변화를 시간에 따라 나타낸 것으로 <Figure 42>와 같다. SLB는 캡슐화에서 고체와 액체 간의 균형을 평가하는 중요한 지표이다. 분석조건은 25℃에서 72시간이며, 그래프에서 보

여지는 바와 같이 모두 SLB 값이 0.5 이하인 것으로 나타났다. 따라서 5가지 샘플이 모두 Solid-like system으로 평가된다.

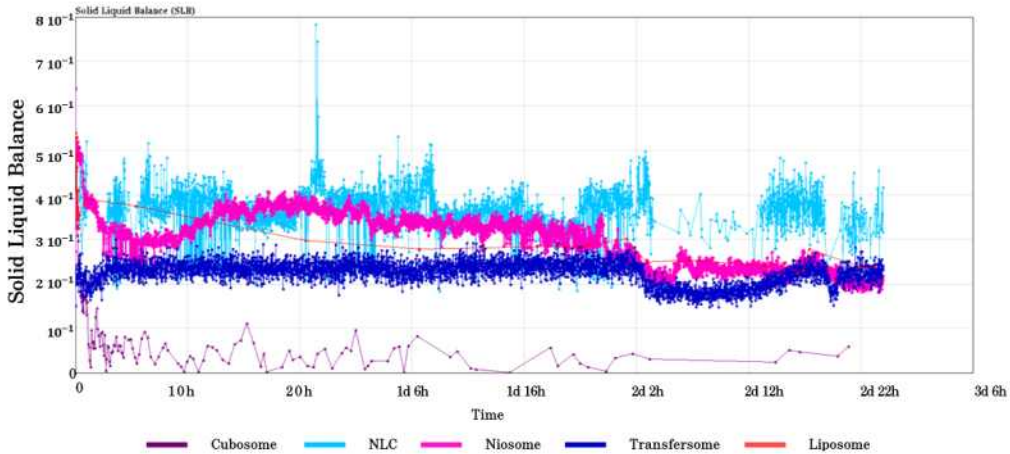


Figure 42. Analysis of The Solid Liquid Balance of NMN Capsules

리포솜의 경우, SLB 변동이 심하게 나타나며, 전반적으로 불안정한 균형을 유지하고 있다. 이와 같은 결과는 고체 및 액체 상태가 불안정하거나 비균질하게 분포되어 있음을 나타낸다.

트랜스퍼솜의 경우, SLB가 가장 낮고, 고체와 액체 사이의 불균형이 큰 것으로 보인다. 이는 고체 성분으로 존재하지 않고, 대부분이 액체 상태에 가까운 캡슐화 시스템일 수 있음을 알 수 있다.

니오솜의 경우, 시간이 지남에 따라 SLB가 점진적으로 감소하는 경향을 보인다. 이러한 결과는 고체 성분이 점점 더 많이 용해되어 액체 성분에 혼합된다는 것을 의미한다.

NLC의 경우는 초기 급격한 변화 이후 시간이 지나면서 SLB가 비교적 일정하게 유지되고 있다. 이는 고체와 액체 간의 균형이 초기 혼합 후 안정화되었음을 알 수 있다.

큐보솜의 경우, 초기 시간대에서 SLB가 상대적으로 낮으며, 시간이 지남에 따라 거의 일정한 패턴을 유지하고 있다. 이는 고체-액체 상태에서 안정

적으로 존재하며, 캡슐화 과정에서 큰 변동이 없음을 나타낸다.

각 샘플의 SLB가 시간에 따라 다르게 변한다는 것을 보여주며, 이는 각각의 미세 캡슐화 시스템이 고체와 액체 간의 상호작용에 따라 서로 다른 특성을 가지고 있음을 나타낸다. 이러한 결과는 식품, 제약 및 화장품 산업에서 캡슐화된 물질의 방출 제어 및 안정성 평가에 중요한 정보를 제공할 수 있다.

3) NMN 캡슐화의 안정도 비교

터비스칸을 이용하여 NMN을 담지 한 5종의 캡슐을 분석하였으며, 그 결과는 <Figure 43>과 같다.

(1) 리포솜

리포솜의 경우, 그래프 모양이 균일하게 그래프가 형성되어 균질한 시료임을 알 수 있다. 하지만, 시료 전체 높이에 대해 그래프가 시간이 지남에 따라 전체적으로 증가하는 것으로 보아 입자크기의 변화가 일어난 것을 알 수 있다. 그래프 중앙 부분의 평탄한 구간은 특정 물질의 균일한 분산 상태를 나타내는 데 이 구간에서의 후방산란 값이 일정하다는 것은 물질의 입자 크기나 농도 분포가 일정하다는 의미로 해석할 수 있으며, 이는 균일한 분산 특성을 갖는 물질이 잘 혼합되었음을 나타내지만¹⁶⁸⁾ 시료 전체 높이에 대해 그래프가 시간이 지남에 따라 전체적으로 증가하여 입자에 변화가 있음을 나타낸다.

168) Mengual, O., Meunier, G., Cayré, I., Puech, K., Snabre, P. (1999). Turbiscan MA 2000: multiple light scattering measurement for concentrated emulsion and suspension in stability analysis. *Talanta*, 50(2), pp. 445-456.

(2) 트랜스퍼졸

트랜스퍼졸 샘플의 경우는 리포졸 그래프와 마찬가지로 그래프의 중앙 부분에서 후방산란 값이 일정하게 유지되는 것은 물질의 분산 상태가 균일하고 안정적이다. 이 구간에서 큰 변화가 없다는 것은 트랜스퍼졸 내 입자의 크기 및 농도가 일정하며, 입자가 침전되거나 부유하는 현상이 거의 발생하지 않는 상태로 볼 수 있다. 이와 같은 평탄한 구간은 분산 시스템이 잘 혼합된 상태를 나타내고, 안정함을 의미한다. 즉 그래프 모양을 보았을 때, 균일하게 그래프가 형성되어 균질한 시료임을 알 수 있다. Tadros(2011)의 연구결과서와 같이 시료 전체 높이에 대해 그래프가 시간이 지남에 따라 전체적으로 큰 변화가 일어나지 않는 것으로 보아 비교적 안정적인 시료임을 알 수 있다¹⁶⁹⁾.

(3) 니오졸

니오졸의 경우도 다른 시료의 그래프와 같이 중앙 부분의 후방산란 값이 일정하게 유지됨을 알 수 있고, 두께의 변화가 거의 없어 균일성이 있는 시료로 보인다. 다만 시료의 높이가 일정하지 않고 두껍게 분포되어 있으며, 시간이 지남에 따라 전체적으로 두께가 감소하는 모양을 보이는 것으로 보아, 입자의 크기에 변화가 있음을 알 수 있다. 또한 오른쪽 끝 부분이 급격히 증가한 것으로 보아 엣지효과(Edge Effect)가 나타났음을 알 수 있다. 엣지효과란 샘플 측정 시 센서의 가장자리 영역에서 발생하는 데이터 왜곡 현상을 의미하며 이와 같은 엣지효과는 분산 안정성 평가 시에도 고려되어야 하는데, 빛의 산란이나 굴절로 인해 데이터의 정확성이 저하될 수도 있기

169) Tadros, T. F. (2011). Stability of emulsions. In *Emulsion Formation and Stability* pp. 91-122. Springer, Berlin, Heidelberg.

때문이다¹⁷⁰⁾. 균일하게 그래프가 형성되어 균질한 시료임을 알 수 있지만, 시료 전체 높이에 대해 그래프가 시간이 지남에 따라 전체적으로 감소하는 것으로 보이고 입자크기의 변화가 일어난 것을 알 수 있다.

(4) NLC

후방산란 값이 거의 일정하게 0에 가까운 값을 유지하고 있다. 이는 샘플 내에서 입자크기와 농도가 균일하며 안정적인 상태임을 나타낸다. 이 구간에서는 침전 등의 불안정 현상이 관찰되지 않으며, 샘플이 전체적으로 안정적이다. 또한 시간이 지남에 따라 후방산란 값의 변화가 거의 없는 것으로 보아 이 샘플의 경우 장기적으로도 안정성을 유지하고 있음을 알 수 있다. 그래프가 균일한 형태로 형성되어 균질한 시료임을 알 수 있고, 시료 전체 높이에 대해 그래프가 시간이 지남에 따라 전체적으로 큰 변화가 일어나지 않는 것으로 보아 비교적 안정적인 시료임을 알 수 있다.

(5) 큐보솜

큐보솜 그래프의 경우 대부분의 구간에서 상대적으로 불균일하며, 이는 입자와 농도의 변화가 있음을 나타낸다. 큐보솜의 경우 크리밍 현상이 뚜렷하게 나타나는 것을 관찰할 수 있으며, 시간이 지날수록 그래프의 두께 또한 감소함을 알 수 있다.

오른쪽 끝 부분이 매우 급격히 증가하는 모습을 통해 입자와 농도의 변화가 나타났으며, 이 샘플이 불안정함을 알 수 있다. 즉 불균일하게 그래프가 형성되어 불균질한 시료임을 알 수 있고, 시료 전체 높이에 대해 그래프가

170) Liu, Z. Q., Yang, X., Zhang, Q. (2014). TURBISCAN: history, development, application to colloids and dispersions. *Advanced Materials Research*, 936, pp. 1592-1596.

시간이 지남에 따라 전체적으로 감소하는 것으로 보아 입자크기의 변화가 일어난 것을 알 수 있다. 양쪽 가장자리에서 급격한 후방산란 값의 변화는 물질 내의 상분리가 발생한 구간으로 보이며, 이 상분리는 시간이 지남에 따라 물질의 밀도나 크기가 다른 성분이 분리되면서 발생할 수 있다. 이러한 경계 구간에서 발생하는 후방산란 값의 급격한 변화는 일반적으로 입자들이 침전되거나 부상하는 경우에 해당한다¹⁷¹⁾. 이와 같은 연구결과에 따라 큐보솜의 경우 시간이 지남에 따라 후방산란 값의 급격한 변화는 침전 또는 부상 과정에서 밀도 차이에 의해 발생할 것으로 보여 불안정한 시료로 판단된다.

171) Adeyemi, B. J., Sulaimon, A. A. (2015). Investigating the kinetics of water-in-crude oil emulsion stability. *ARPN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 10(16), pp. 7131-7136.

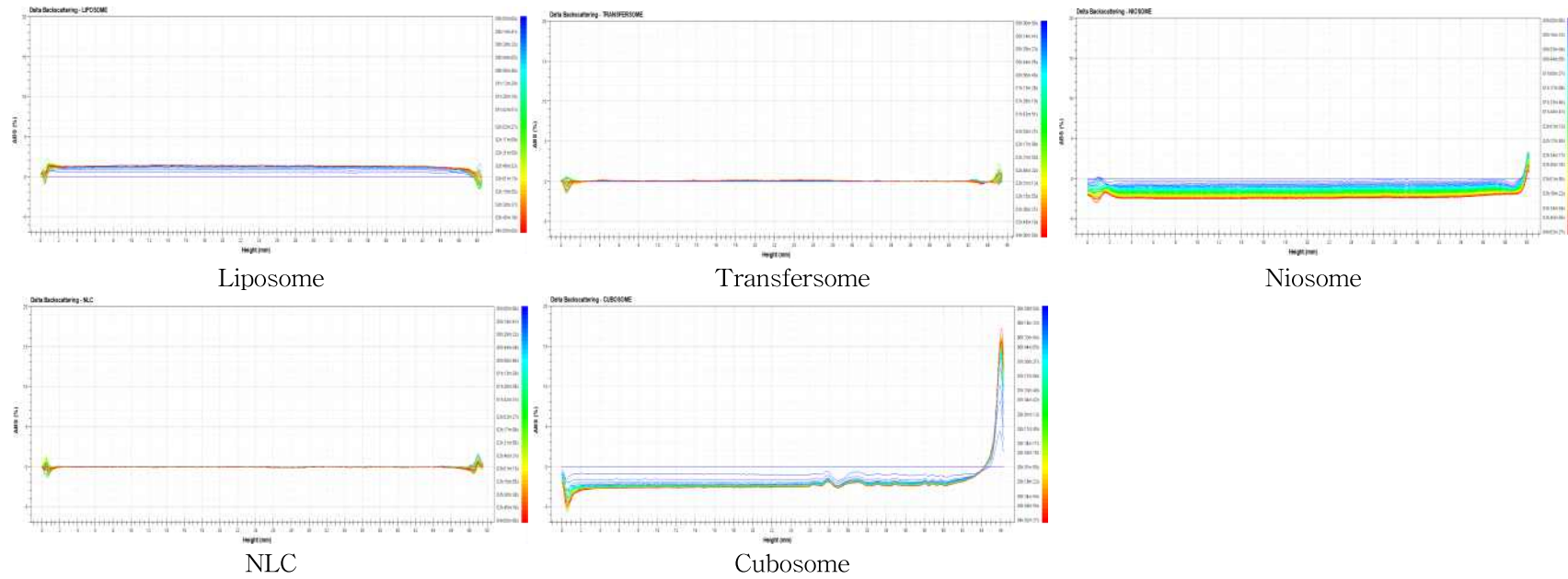


Figure 43. Analysis of The Tubiscan of NMN Capsules

(6) 5가지 캡슐화 TSI 비교

터비스캔은 안정성 분석의 정량적 지표로 터비스캔 안정성 지수(TSI)를 사용하며, 이는 시간에 따른 후방산란 값의 변동을 정량화하여 샘플의 전체적인 불안정성을 평가할 수 있기 때문에 다양한 분산 시스템의 안정성을 비교하는 데 유용한 도구이다¹⁷²⁾. TSI를 통해 입자의 크기와 농도 등의 변화를 기반으로 안정성을 수치화하고 있다¹⁷³⁾.

NMN을 담지 한 5가지 캡슐의 TSI 값을 비교한 결과값은 <Figure 44>에 제시하였다. 5종의 캡슐의 TSI 값은 리포솜은 1.5, 트랜스퍼솜은 0.2, 니오솜은 3.1, NLC는 0.2, 큐보솜은 2.9로 나타났다. TSI 경우 수치가 낮을수록 안정하다고 평가되는 되며 TSI 기준에 따라 안정적인 범위에는 5가지 캡슐 중 트랜스퍼솜과 NLC 캡슐이 가장 안정한 것으로 확인되었다.

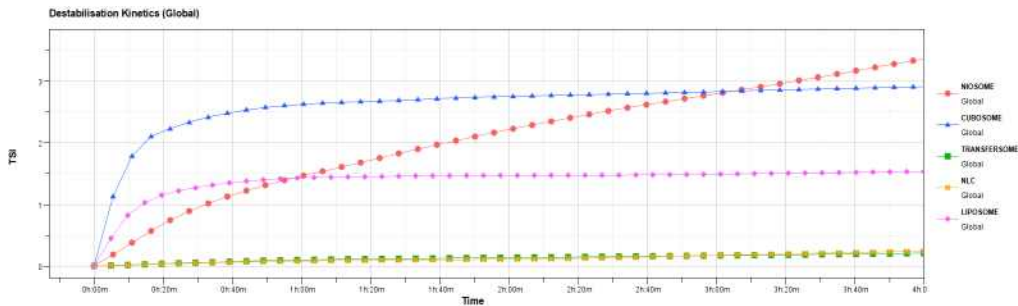


Figure 44. Analysis of The TSI of NMN Capsules

172) Tadros, T. (2010). Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 153 (1-2), pp. 1-22.

173) Application note, Using the Turbiscan Stability Index to determine the stability diagram of a liquid dispersion. microtrac. 2013.10. 검색일: 2024.01.13

4) NMN 캡슐화의 경피흡수도

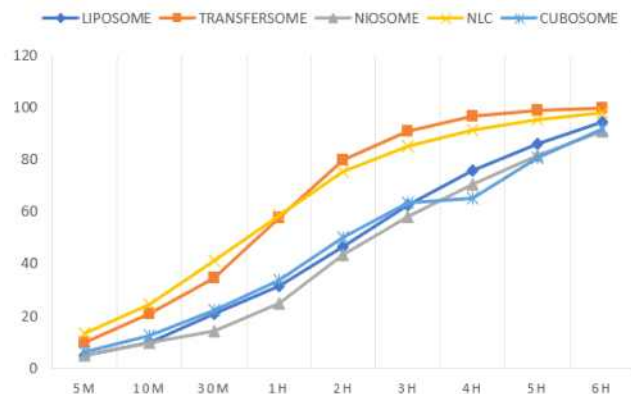


Figure 45. Analysis of Transdermal Absorption Among NMN Capsules

5종의 캡슐의 경피흡수도를 비교한 결과는 <Figure 45>와 같이 트랜스퍼좀 > NLC >리포좀 > 니오좀 > 큐보좀 순으로 나타났다.

NLC는 작은 크기와 지질 구성으로 인해 경피 약물전달에 특히 효과적이며, 이는 더 나은 피부 침투를 용이하게 한다. Del Regno & Notman(2018) 연구에 따르면 NLC는 각질층 구조를 변경하여 약물 투과를 향상시킬 수 있으며, 지질 구성은 피부 지질과 상호 작용하여 장벽 기능을 방해하고 더 깊은 약물 침투를 촉진한다고 하였다¹⁷⁴).

트랜스퍼좀은 지질 이중층의 유연성 덕분에 피부 장벽(특히 각질층)을 쉽게 통과할 수 있어 더 깊은 피부층으로의 흡수가 가능하다. Opatha et al. (2020)에 따르면 트랜스퍼좀의 유연한 구조가 피부의 미세한 틈새를 통과할 수 있도록 돕기 때문에 약물의 침투율이 높은 편이다¹⁷⁵). 반면, NLC는 피부의 지질과 유사한 성분으로 구성되어 있어 피부 표면과의 친화성이 높지만,

174) Del Regno, A., Notman, R. (2018). Permeation pathways through lateral domains in model membranes of skin lipids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(4), pp. 2162-2174.

175) Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V., Chutoprapat, R. (2020). *Op. cit.*

트랜스퍼좀처럼 유연하지 않기 때문에 상대적으로 경피흡수 능력은 낮다. 그러나 NLC는 보다 지속적이고 안정적인 약물방출을 가능하게 하여 장기적인 치료에 적합한 특성을 가진다.

5) NMN 캡슐화의 TEM 분석

캡슐 형성의 확인을 위하여 Cryo-TEM을 통해 분석하였다. Cryo-TEM은 샘플을 얼려서 자연 상태를 그대로 보존하는 방법으로, 캡슐을 수화된 상태와 원래 형태를 왜곡 없이 관찰할 수 있는데, 이는 고해상도 이미지를 제공하며, 캡슐의 내부 구조, 층상 구조, 크기 분포를 정확히 분석할 수 있다¹⁷⁶⁾. <Figure 46>은 5종의 캡슐의 Cryo-TEM 이미지이다.

리포좀은 구형구조를 띄고 있으며 명암을 통해 이를 확인할 수 있었다. 이진선 외(2017)에 따르면 리포좀은 여러개의 원형구조가 확인되는데 대표적인 구형 구조이며 두 개의 인지질로 구성되어 있다고 하였다¹⁷⁷⁾. TEM 이미지에서 다만 다소 다양한 크기의 리포좀들이 보이나 대체적으로 비슷한 크기로 일정한 크기로 합성되었다.

트랜스퍼좀의 경우 리포좀과 유사한 구형 구조를 가진다. Shakthi et al.(2020)에 따르면 트랜스퍼좀의 경우 구형 구조로 나타나며, 두꺼운 이중층을 가진다고 하였다¹⁷⁸⁾. TEM 이미지에서 트랜스퍼좀은 비교적 일정한 크기를 보이는 것으로 보여 일정한 크기로 조합이 되었음을 알 수 있다.

니오좀의 경우는 여러 개의 구형 또는 타원형 구조가 보였다. 김보경 외(2023)에 따르면 니오좀의 전형적인 구조로, 단일 또는 다중 층을 가진 구형

176) Ubhe, A. S. (2023). Imaging of liposomes by negative staining transmission Electron microscopy and cryogenic transmission Electron microscopy. In *Liposomes: Methods and Protocols*, pp. 245-251. New York, NY: Springer US.

177) 이진선, 지경엽, 임종주. (2017). 지방산 첨가가 리포좀 유동성에 미치는 영향에 관한 연구. *공업화학*, 28(2), pp. 177-185.

178) Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V., Chutoprapat, R. (2020). *Op. cit.*

의 소포체(Vesicle) 형태를 보여준다. 니오솜은 합성 계면활성제를 사용하여 만들어지며, 이중층 구조를 통해 안정성을 확보된다¹⁷⁹⁾¹⁸⁰⁾. TEM 이미지에서 관찰되는 테두리는 니오솜의 이중층이 전자 밀도가 높은 경계로 나타난 결과이다. 또한 니오솜의 내벽과 외벽이 명확히 구분되는 것으로 보아 안정적으로 이중층이 잘 형성되었다.

NLC는 구형 입자들이 균일하게 분포되어 있으며, NLC는 전형적인 나노미터 크기의 입자형태가 나타났다. 이상곤(2016)에 따르면, TEM 이미지에서 NLC는 구형으로 나타나며, 입자가 응집되지 않고 균일하게 분산된다고 하였다¹⁸¹⁾. 또한 일부 NLC에서는 명암이 발견되며 이는 핵(Core)과 껍질(Shell)인 것으로 보인다.

TEM 이미지에서 고유의 격자 패턴을 보인다. Angelov et al.(2015)에 의하면, 큐보솜의 경우 주로 삼중 연속망의 큐빅 상 구조를 가지며, 이는 내부 구조가 규칙적인 네트워크로 배열되어 있음을 나타낸다고 하였다¹⁸²⁾. TEM 이미지에서 큐보솜은 대체로 다각형 또는 원형의 형태로 나타났으며, 내부는 비교적 균일한 나노 구조가 나타났다.

전반적으로 5종의 캡슐 모두 구형구조가 명확히 나타나며, 경계가 뚜렷하고 약물을 담지 가능한 입자들의 분포를 확인할 수 있었다.

179) 김보경, 김원형, 윤경섭. (2023). 미녹시딜과 다이아미노피리미딘옥사이드 성분을 함유하는 니오솜 제형의 물성 및 피부투과. *대한화장품학회지*, 49(2), pp. 127-139.

180) 강유진, 김자인, 손승연, 박영아, 지홍근. (2019). *Op. cit.*

181) 이상곤. (2016). *나노구조형 지질 전달체를 이용한 경피 약물 전달 시스템의 개발. Op. cit.*

182) Angelov, B., Angelova, A., Drechsler, M., Garamus, V. M., Mutafchieva, R., Lesieur, S. (2015). Identification of large channels in cationic PEGylated cubosome nanoparticles by synchrotron radiation SAXS and Cryo-TEM imaging. *Soft Matter*, 11(18), pp. 3686-3692.

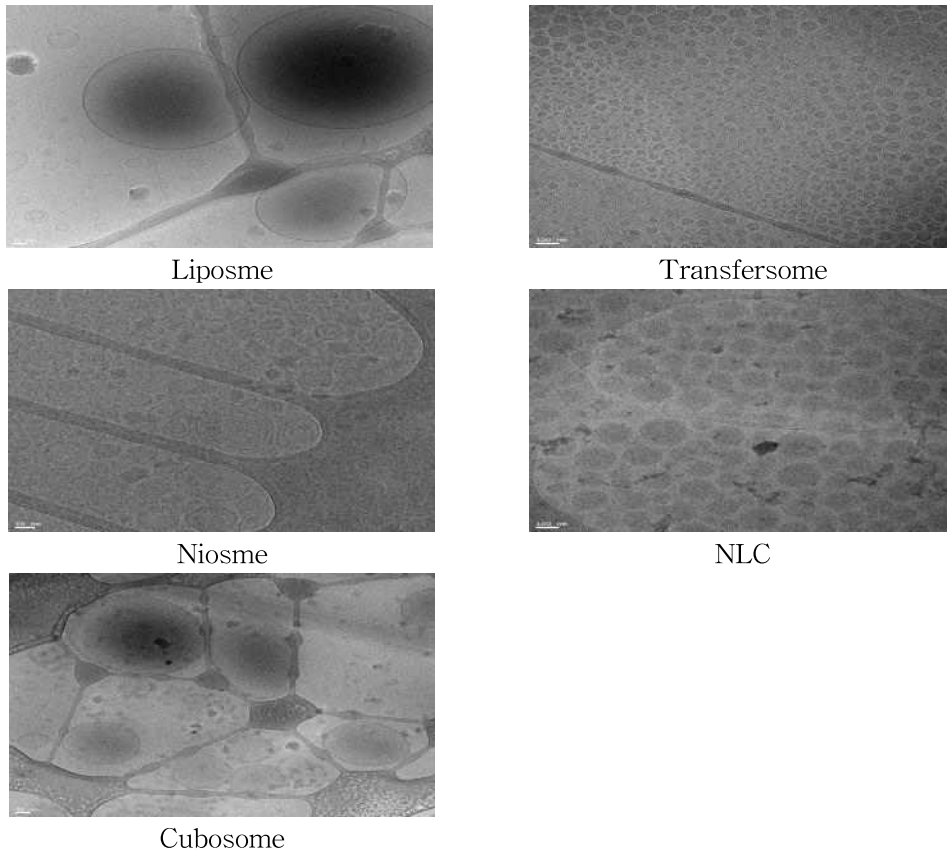


Figure 46. TEM Images of Capsules

6) NMN 캡슐의 CLSM 분석

CLSM을 통해 가장 안정적이라고 판단되는 NLC의 구조를 관찰하였으며, 그 결과는 <Figure 47>과 같다. PBS에 희석한 Nile red만을 측정하는 것으로 <Figure 47>에서처럼 아무것도 찍히지 않았다. 반면, NMN을 포함한 NLC를 PBS 희석한 Nile red로 염색한 것은 지질막이 붉은 색으로 염색되었고, 가운데 검은 부분이 관찰되었다. Rumin et al.(2015)에 따르면 일반적으로 Nile red로 염색한 경우, 캡슐 외곽의 지질막에서는 즉 지질이

중층에는 염색이 진행되어 강한 형광 신호가 나타나 빨간색을 띄고, 수성 코어 부분에는 형광 신호가 없어 도넛 모양으로 나타나는 특징이 있다¹⁸³⁾¹⁸⁴⁾. NMN을 포함한 NLC 또한 외곽은 지질구조로 염색이 되어 빨간색을 띄었고, 코어 부분의 경우 수용성으로 염색되지 않아 도넛 모양으로 나타났다. 이를 통해 NLC가 NMN을 담지하고 있음이 확인되었다.

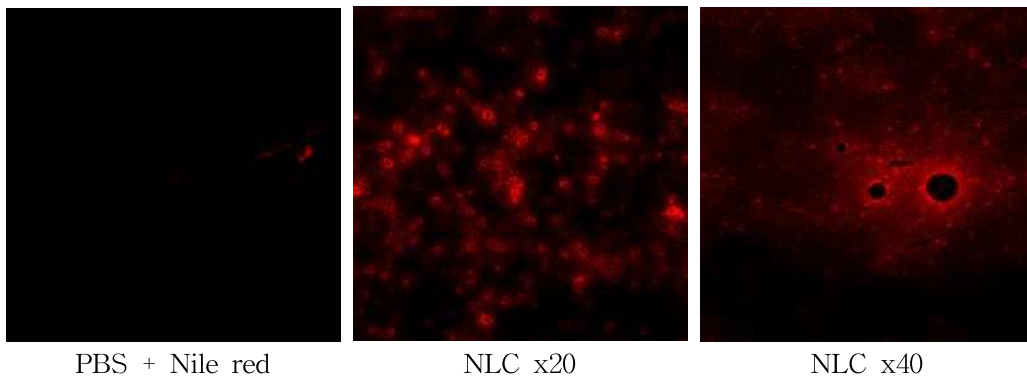


Figure 47. CLSM Images of NMN NLC and PBS

183) Rumin, J., et al. (2015). The use of fluorescent Nile red and BODIPY for lipid measurement in microalgae. *Biotechnology for biofuels*, 8, pp. 1-16.

184) <https://sunjinbs.co.kr/> 검색일: 2024.08.20

2. NMN 액정에멀전에 따른 안정성

1) 물리적 특성

NMN을 함유한 캡슐화 중 안정도가 가장 좋은 NLC와 일반 NMN 액정에멀전을 처방에 따라 제조한 후, 광학현미경, 각각의 pH 미터, 그리고 레오미터 등을 통해 물리적 특성을 확인하였다.

(1) 광학현미경을 통한 입자 확인

광학현미경을 통해 각각의 액정에멀전을 관찰한 결과는 <Figure 48>과 같다.

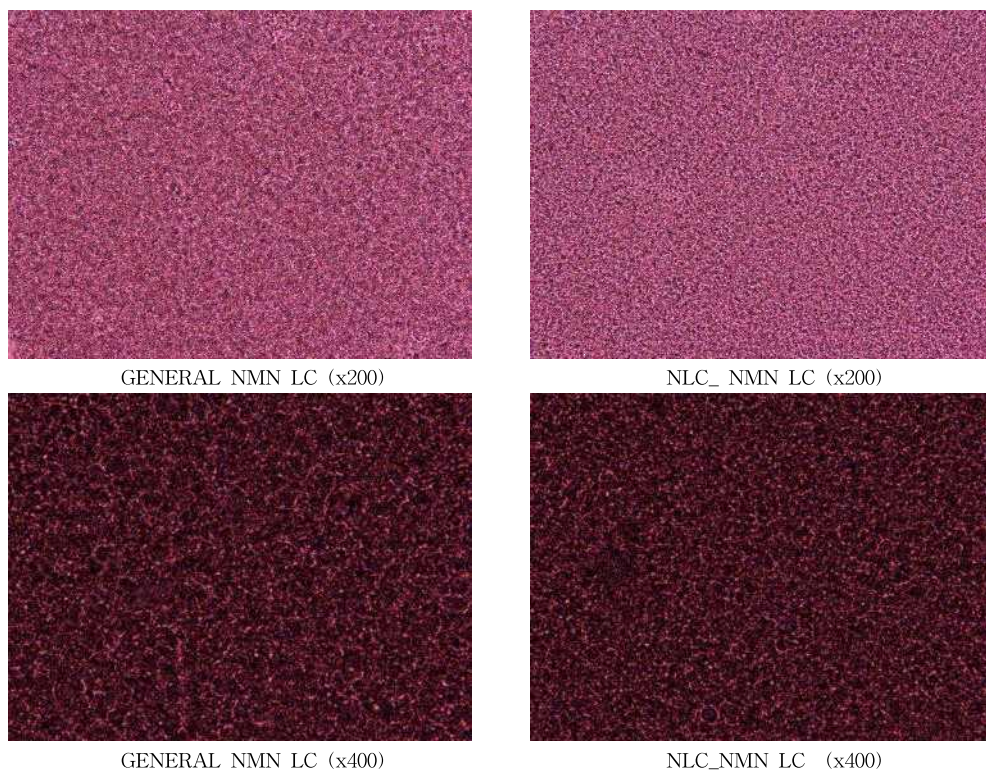


Figure 48. Optical Microscopy Analysis of Liquid Crystal Emulsion

일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전 모두 균일한 입자로 액정에멀전이 제조되었다.

(2) 편광현미경을 통한 액정확인

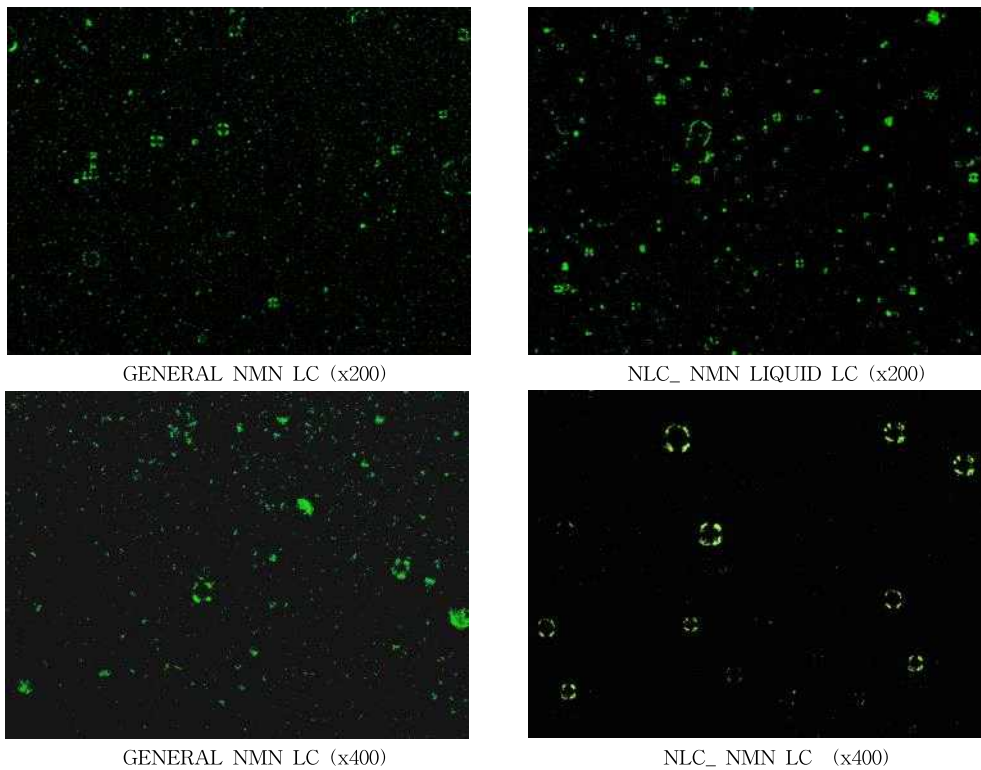


Figure 49. Polarized Light Microscopy Analysis of Liquid Crystal Emulsion

편광현미경으로 각각의 입자를 관찰한 결과는 <Figure 49>와 같다. NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전에 비해 선명한 몰타 크로스 (Maltese cross) 패턴이 나타났다. 한지혜 외(2021)의 연구에 따르면 액정에멀전에서 몰타 크로스 패턴이 나타는 이유는 액정이 다중 층 구조를 형성하

기 때문이라고 하였다¹⁸⁵⁾. 이는 액정에멀전이 라멜라 구조를 형성하고 있음을 알 수 있다. 이를 통해 두 가지 액정에멀전 모두 라멜라 구조를 형성했음을 알 수 있으나, 일반 NMN 액정에멀전 보다 NLC NMN 액정에멀전의 몰타크로스가 조금 더 선명하게 형성된 것으로 보아 NLC NMN 액정에멀전의 액정이 더 잘 형성되었음을 알 수 있다.

(3) 점도와 pH 확인

점도계와 pH 미터기를 통해 일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 점도와 pH를 확인하였다. 그 결과는 <Table 13>에 제시하였다.

Table 13. Analysis of The Viscosity & pH

No	Name	Viscosity (cp)	Viscosity Measurement Conditions	pH
1	GENERAL NMN LC	804.000	#64, 0.2rpm	7.1
2	NLC_ NMN LC	885.000	#64, 0.2rpm	7.2

일반 NMN 액정에멀전의 점도는 804.000cp로 나타났으며 pH는 7.1로 나타났다. 또한 NLC NMN 액정에멀전의 점도는 885.000cp 나타났으며, pH는 7.2로 나타났다. NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정보다 점도가 높은 것으로 나타났으며 pH의 경우 두 액정에멀전 모두 중성을 띄고 있는 것으로 나타났다.

185) 한지혜, 이주연, 이관형, 김희선, 박창열, 맹지혜, 김상철. (2021). *Op. cit.*

2) NMN 액정에멀전의 입도분석 및 제타전위 분석

(1) 액정에멀전의 입도분석

입도분석의 경우 NMN을 담지 한 5종의 캡슐과 같은 방법으로 측정하였다. 그 결과는 <Figure 50>과 같다.

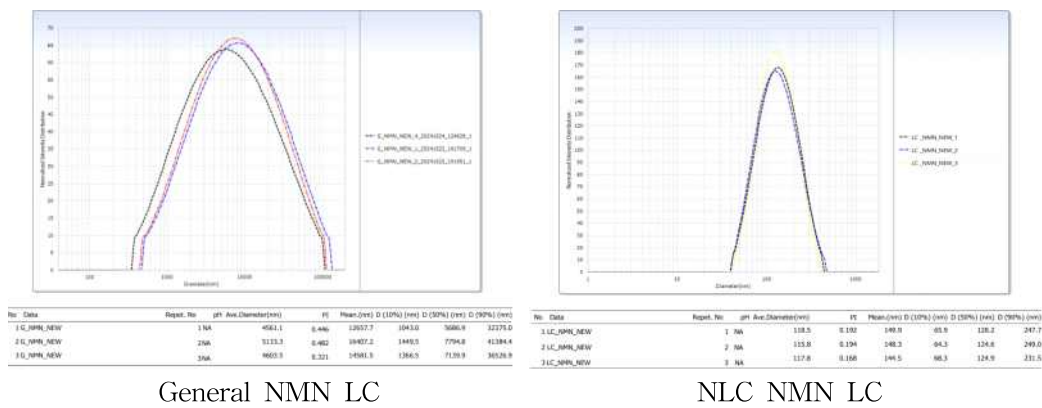


Figure 50. Particle Size Analysis of NMN Liquid Crystal Emulsion

① 일반 NMN 액정에멀전

일반 NMN 액정에멀전의 입도분석을 측정한 결과 3개의 그래프가 비슷한 위치에 비슷한 모양으로 존재하나 약간의 차이를 보인다. 입자 크기는 약 1,000nm~41,000nm 정도로 매우 입자의 크기를 보이고 있다. 액정에멀전의 입자 크기가 크게 나타나는 이유에 대해 정진운 외(2015)에서는 재료의 특성상 달라질 수 있다고 하였는데 이는 액정에멀전의 입자 크기는 양친매성 물질(계면활성제)과 지질 조성의 조화에 따라 달라질 수 있다고 하였으며186), 이서영 외(2017)에서는 특정 첨가제, 예를 들어 계면활성제(Edge

activator)와 같은 특정 첨가제를 사용할 경우, 막의 유연성을 향상시켜 사용하면 입자 크기를 줄이고 안정성을 높일 수 있으나 부족하거나 조성이 적절하지 않으면 입자가 커질 수 있다고 하였다¹⁸⁷⁾. 또한 정진우(2015)에서는 제조 시 혼합 속도, 온도, 그리고 사용된 물리적 기술(예: 초음파 처리, 고압 균질화)때문에 입자의 크기가 커질 수 있다고 하였다. PI 값은 0.3~0.4 후반으로 다분산성을 띄고 있다. 이를 통해 일반 NMN 액정에멀전의 경우 다양한 크기의 입자가 혼재되어 있음을 알 수 있으며, 입자 분포가 균일하지 않음을 알 수 있다. 다양한 유화제의 구조에 따라 W/O 에멀전의 입자 크기 분포와 안정성을 평가한 김운하 외(2012)연구에 따르면 에멀전이 다분산성이 높을수록 에멀전의 안정성이 저하된다고 하였다¹⁸⁸⁾. 이는 큰 입자의 크기와 다분산성으로 인해 경피흡수와 유효성분전달에도 영향을 미칠 수 있음을 시사하고 있다.

② NLC NMN 액정에멀전

NLC NMN 액정에멀전 입도분석을 측정한 결과 세 가지 그래프 모두 비슷한 입도 분포를 보이고 있으며 입자의 크기는 65nm~249nm 사이의 값을 갖는 것으로 나타났다. 액정 PI 값은 0.1 후반으로, 비교적 균일한 분산 상태를 나타내며, 단일 크기에 가까운 입자 분포를 보였다. 이는 단일 분산성에 가깝다고 볼 수 있으며, 일반 NMN 액정에멀전보다 더 안정함을 알 수 있다. 황소라 외(2012)의 연구와도 유사한 결과를 보였으며, 단일 분산성의 에멀전의 경우 물리적 안정성이 높고 다양한 응용분야에서 활용될 수 있다고 밝혔다¹⁸⁹⁾.

186) 정진우, 유차영, 박수남. (2015). 글리시리릭에씨드의 경피 전달을 위한 액정 에멀전의 제조와 물리적 특성 및 In Vitro 피부투과 연구. *대한화장품학회지*, 41(4), pp. 315-324.

187) 이서영, 임윤미, 진병석. (2017). Edge Activator 가 수화 액정형 베시클의 입자크기와 피부 침투에 미치는 영향. *공업화학*, 28(6), pp. 679-684.

188) 김운하, 이광식, 이건국. (2012). 유화제의 구조에 따른 W/O 에멀전의 특성 및 안정도에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 38(2), pp. 119-131.

(2) 제타전위

일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 제타전위 측정값은 <Figure 51>과 같다.

① 일반 NMN 액정에멀전

측정값이 -35.40mV , -28.88mV 로 나타났다. 두 값은 $\pm 30\text{mV}$ 에 근접한 값을 가지고 있어 비교적 안정적인 값을 가지고 있음을 알 수 있다. 세라마이드 지질을 포함한 나노에멀전을 연구한 조완구 외(2018)에 따르면, 제타전위 값이 높을수록 에멀전의 안정성이 확보된다고 하였다¹⁹⁰. 이동렬, 조완구(2010)에 따르면 제타전위의 값이 20mV 의 후반 대 이상일 경우에도 비교적 안정한 결과를 가질 수 있다고 하였다. 이는 일반 NMN 액정에멀전이 안정하다는 것을 뒷받침 해준다¹⁹¹.

② NLC NMN 액정에멀전

NLC NMN 액정에멀전의 경우, 측정값이 -36.57mV , -33.37mV 로 나타났으며, 이 때, 이 두 측정값이 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났다. Gasparelo et al.(2014)에 따르면 제타전위의 값이 $\pm 30\text{mV}$ 이상일 경우가 안정하다고 하였으며, 높은 절대값을 가질수록 입자 간 정전기적 반발이 강화되어 응집을 방지하고 안정성을 높인다고 하였다¹⁹². 이는 NLC

189) 황소라, 최창형, 김휘찬, 김인호, 이창수. (2012). 미세유체를 이용한 단분산성 이중 에멀전 생성 방법. *Polymer*, 36(2), pp. 177-181.

190) 조완구, 김경아, 장선일, 조병욱. (2018). 세라마이드 IIIB 와 각질층 지질을 함유한 나노에멀전의 거동. *대한화장품학회지*, 44(1), pp. 31-37.

191) 이동렬, 조완구. (2010). 가용화법에 의해 제조된 나노에멀전의 안정성. *대한화장품학회지*, 36(4), pp. 265-269.

NMN 액정에멀전의 제타전위 값이 안정하다는 결과를 뒷받침 해주는 연구이다. 또한 두 전위값의 크기 차이가 일반 NMN 액정에멀전에 비해 크지 않음으로 볼 때, NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전 안정적인 전위를 갖는 것을 알 수 있다.

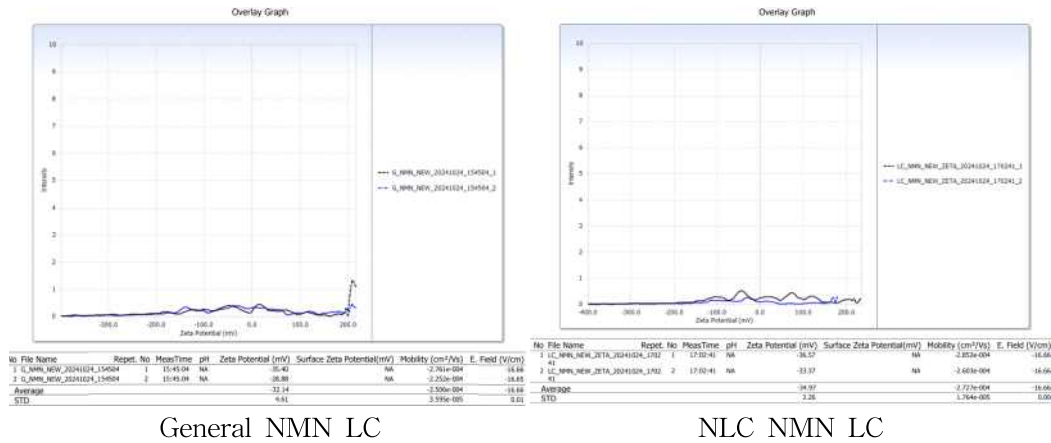


Figure 51. Zeta Potential Analysis of NMN Liquid Crystal Emulsion

3) NMN 액정에멀전의 점탄성 비교

일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전에 대해 점탄성을 비교하였다. 점탄성의 결과는 다음과 같다.

(1) NMN 액정에멀전의 E.I

액정에멀전의 E.I 값은 <Figure 52>에 제시되었다. 일반 NMN 액정에멀전의 경우 상단에 위치($10^{-1} \sim 10$)하고 있으며 고정된 범위 내에서 변동폭이

192) Gasparelo, A. P., Pizzol, C. D., De Menezes, P. F. C., Knapik, R. V., Costa, M. T., Prado, M. M., Praes, C. E. D. O. (2014). Zeta potential and particle size to predict emulsion stability. *Cosmet. Toilet*, 129, pp. 34-41.

상대적으로 작고 안정적인 패턴을 보이는 반면 NLC NMN 액정에멀전의 경우, 하단에 위치($10^{-2} \sim 10^{-1}$)하며 일반 NMN 액정에멀전보다 변동성이 다소 높게 나타나고 있지만, 큰 변동 없이 일정 범위 내에서 움직이고 있다. 이 결과는 두 지표 모두 시간이 경과함에 따라 안정적으로 유지되고 있음을 알 수 있으며, 특히 일반 NMN 액정에멀전은 지속적으로 안정한 움직임을 보이고 있고 NLC NMN 액정에멀전은 상대적으로 낮은 위치에 위치하였다. 변동폭도 다소 크지만 시간이 지나도 큰 편차 없이 일정하게 유지되고 있음을 알 수 있으며 시간이 지나도 탄성력이 일정하게 유지되는 것을 알 수 있다. 결과적으로 두 액정에멀전의 E.I 값을 비교해보면, 두 액정에멀전 모두 시간이 지나도 탄성력이 일정하게 유지되나 일반 NMN 액정에멀전이 NLC NMN 액정에멀전에 비해 더 높은 탄성력을 지닌 것을 알 수 있다.

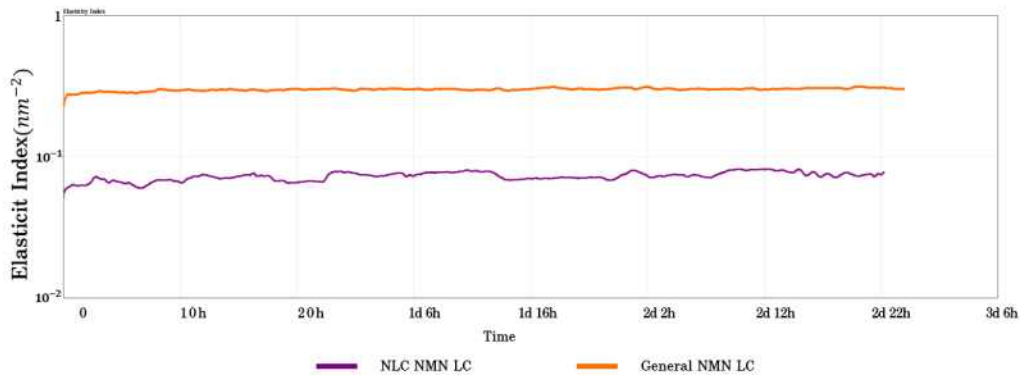


Figure 52. Analysis of The Elasticity Index of Liquid Crystal Emulsion

(2) NMN 액정에멀전의 M.V.I

액정에멀전의 점성지수를 측정하는 것으로 <Figure 53>에 제시하였다. 두 액정에멀전의 시간변화에 따른 점성지수의 변화를 측정하였다. 그 결과 두

액정에멀전 모두 초기 상승 후 안정적인 상태를 유지하고 있다. 일반 NMN 액정에멀전의 경우 상단에 표시되었고 초기 급격한 상승 후 일정 수준을 유지한다. 그래프 상에는 몇몇 변동 구간이 존재하며 특히 중간 부분에서 소폭의 하락과 상승을 반복하는 패턴을 관찰할 수 있고 반면 NLC NMN 액정에멀전은 일반 NMN 액정에멀전과 유사하게 초기 급격한 상승 후 일정 범위에서 안정화된다. 그러나 일반 NMN 액정에멀전과 비교해 전반적으로 낮은 수준을 유지하며, 변동 폭이 작아 더 안정적인 모습을 보인다. 일반 NMN 액정에멀전에 비해 NMN 액정에멀전이 초기에는 불안정성이 다소 존재하지만, 일정 시간이 지난 후 안정적인 상태를 유지함을 확인할 수 있다. NLC NMN 액정에멀전은 상대적으로 안정적인 패턴을 유지하고 있다. 결과적으로 두 액정에멀전의 점성지수를 비교해보면 일반 NMN 액정에멀전이 NLC NMN 액정에멀전에 비해 점성은 높으나 변동폭이 큰 것을 알 수 있다.

화장품에서 이러한 점탄성의 경우 발림성과 사용감에 영향을 미치기 때문에 이를 알맞게 조절하는 것도 매우 중요하다.

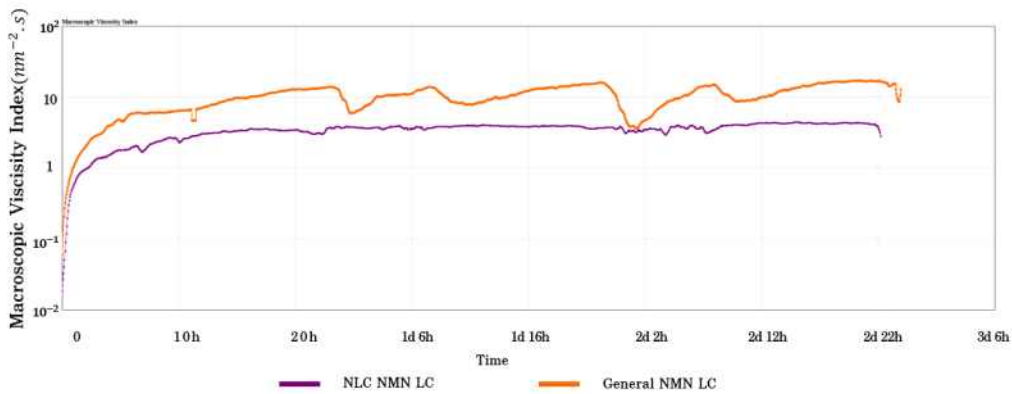


Figure 53. Analysis of The Macroscopic Viscosity Index of Liquid Crystal Emulsion

(3) NMN 액정에멀전의 SLB

액정에멀전의 시간에 따른 SLB 변화를 측정된 것으로 측정된 값은 <Figure 54>에 제시하였다. 두 액정에멀전의 SLB 값은 모두 0.5 이하로 Solid-like system으로 평가된다.

NLC NMN 액정에멀전은 그래프의 상단에서 비교적 큰 변동성을 보이며, 특정 시간대에 불규칙한 패턴을 나타내고 있다. 변동 폭이 크다는 것은 고체-액체 균형이 자주 변동하여 시스템 내의 균형이 불안정할 가능성을 나타내며, 특히 시간 경과에 따라 진폭이 커지는 구간이 나타나는데, 이는 시스템의 특정 조건에서 고체와 액체 간의 상호작용이 크게 변화했음을 의미한다.

일반 NMN 액정에멀전은 그래프의 하단에서 NLC NMN 액정에멀전에 비해 낮은 수준에서 변동하고 있으며, 변동 폭이 작아 상대적으로 안정적인 패턴을 유지하고 있다. 일반 NMN 액정에멀전의 안정성은 고체-액체 균형이 일정한 범위 내에서 유지됨을 나타내며, 시스템이 안정적인 조건을 유지하고 있음을 보여준다.

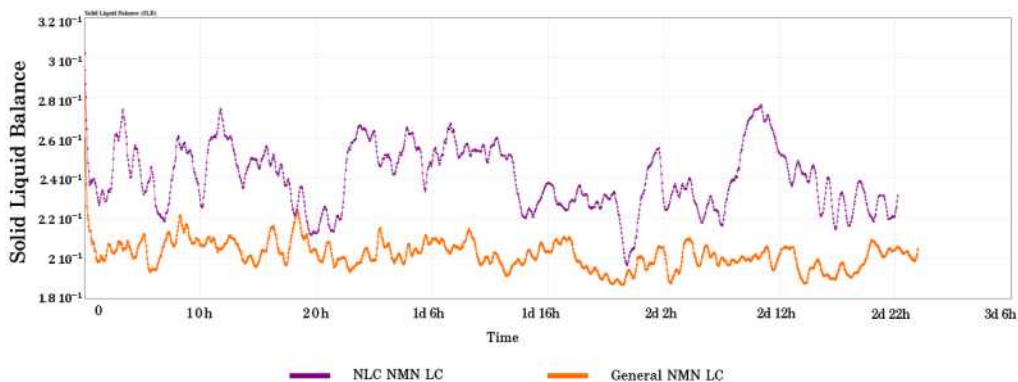


Figure 54. Analysis of The Solid Liquid Balance of Liquid Crystal Emulsion

4) NMN 액정에멀전의 안정도 비교

일반 NMN 액정에멀전의 안정도와 NLC NMN 액정에멀전의 안정도를 <Figure 55>에 제시하였다.

(1) 일반 NMN 액정에멀전의 안정도

일반 NMN 액정에멀전의 경우 초기 급격한 피크가 나타나는 것은 특정 층으로 이동하는 크리밍(Creaming)과 관련한 현상으로 보인다. 시간이 경과함에 따라 중간 부분이 일정하여 비교적 안정적임을 확인할 수 있다. 또한 50scan 동안 안정성 변화가 거의 없음을 볼 수 있고, 데이터에서 또한 큰 변화가 없는 것으로 나타난 것으로 보아 안정적 상태임을 알 수 있다. 그러나 그래프 우측이 급격히 변화하는 것을 보아 침전(Sedimentation)이 나타나 후방산란이 감소한 것으로 보인다.

(2) NLC_NMN 액정에멀전의 안정도

NLC NMN 액정에멀전의 경우 일반 NMN 액정에멀전과 마찬가지로 초기 피크의 변화가 급격한 것으로 보아 특정 층으로 이동하는 크리밍(Creaming)과 관련한 현상으로 보인다. 하지만 중앙 부분이 일정하여 안정적임을 확인할 수 있으며, 50 scan 동안 안정성 변화가 거의 없는 것으로 나타났다. 데이터에서도 큰 변화가 없는 것으로 보아 안정적 상태임을 알 수 있다. 이는 이 부분에서 정체되거나 분산된 상태가 잘 유지 되고 있음을 의미한다. 반면 그래프의 우측에 변화가 있는 것으로 보아 약간의 침전이 있을 수 있으나 그 크기가 크지 않아 안정성에는 큰 문제가 되지 않을 것으로 보인다.

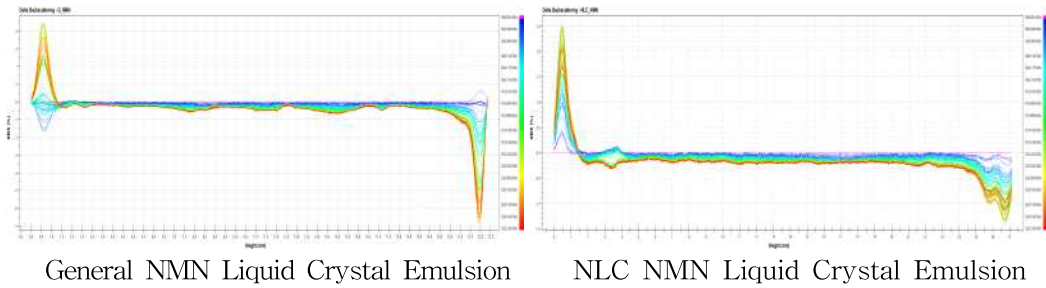


Figure 55. Analysis of The Tubiscan of Liquid Crystal Emulsion

NMN 액정에멀전에 대한 TSI 그래프는 <Figure 56>과 같이 제시하였다. 액정에멀전 중 일반 NMN 액정에멀전은 TSI 값이 0.8로 나타났으며, NLC NMN 액정에멀전의 TSI 값은 0.5로 나타났다. 두 NMN 액정 크림 모두 안정한 범위내에 있으나 NLC NMN 액정에멀전의 TSI 값이 $0 < TSI \leq 0.5$ 로 일반 NMN 액정에멀전보다 안정한 것으로 나타났다.

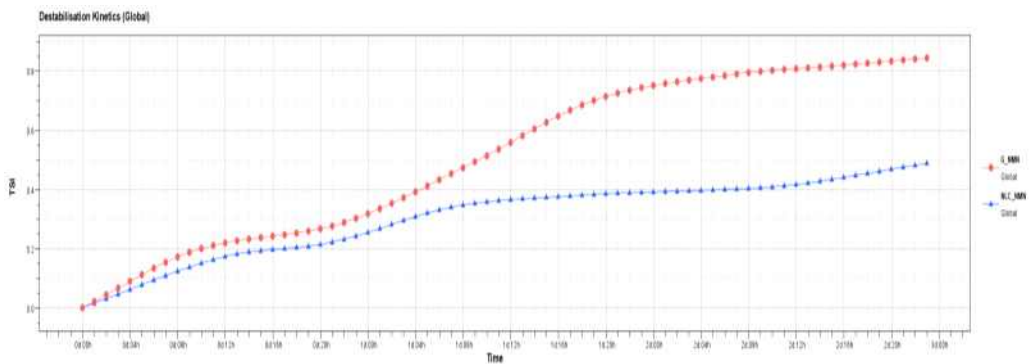


Figure 56. Analysis of The TSI of NMN Liquid Crystal Emulsion

5) NMN 액정에멀전의 경피흡수도

액정에멀전의 경피흡수를 비교결과는 <Figure 57>에 표시하였다. 초반 5분의 경우 NLC NMN 액정에멀전보다 일반 NMN 액정에멀전의 흡수율이 더 많은 것으로 나타났으나, 10분이 지날 무렵부터 NLC NMN 액정에멀전의 흡수율이 증가하기 시작하였고, 이러한 양상은 시간이 지나도 계속 유지되었다. 경피흡수율은 NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전보다 더 흡수가 잘 되고 있음을 알 수 있다. 이상곤(2016) 연구에 따르면 NLC에 약물을 담지할 경우, 피부투과효율이 높게 나타나 약물의 경피 흡수를 효과적으로 향상 시킬 수 있다는 결과와도 유사하다¹⁹³⁾. 또한 신계화(2021)의 연구에서도 NLC에 커큐민을 담지 한 후의 체내 흡수율이 더 높게 나타났다고 하였다¹⁹⁴⁾. 이를 통해 NLC 함유된 NMN이 일반크림에 함유된 NMN 보다 경피흡수가 더 잘 일어남을 알 수 있고, 피부 깊숙한 곳까지 안전한 전달이 가능하다는 것이 확인 되었다.

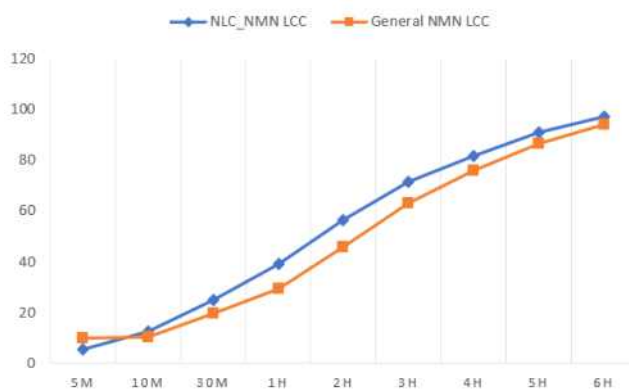


Figure 57. Comparison of Transdermal Absorption Rates of NMN Liquid
Crystal Emulsion

193) 이상곤. (2016). 나노구조형 지질 전달체를 이용한 경피 약물전달시스템의 개발. 중앙대학교 박사학위 논문.

194) 신계화. (2021). 기능성 나노 지질 전달체(NLC)와 하이드로콜로이드를 이용한 특수용도 식품 소재 개발 및 생체 이용성 증진 연구, 군산대학교 연구보고서

6) NMN 액정에멀전의 인체 적용시험

인체 적용시험으로 일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 피부 수분 함량과 눈가 주름 지수를 측정하였다.

① 피부 수분 함량

인체 적용시험을 통해 일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 피부 수분 함량을 측정하였다. 측정 결과는 <Table 14>와 같다.

측정은 사용하기 전과 비교하여 2주 후, 4주 후의 개선율을 확인하였다. 일반 NMN 액정에멀전의 경우 사용 전보다 2주 후는 25.12%, 4주 후에는 37.66%의 개선율을 보였고, 통계적으로도 유의한 차이($p < 0.05$)를 나타냈다. 이와 비교하여 NLC NMN 액정에멀전은 사용 전보다 2주 후는 32.70%, 4주 후에는 49.17%의 개선율을 보였으며 통계적으로도 유의한 차이($p < 0.05$)를 나타냈다. 이와 같은 결과를 통해 NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전보다 우수하다는 것을 확인할 수 있다.

Table 14. Cornemeter Value

구분		평균 ± 표준편차	개선율	<i>p</i> -value (그룹 내)	<i>p</i> -value (그룹 간)
시험 부위	시험 전	39.67 ± 11.60 ^a	-	< 0.001 ¹⁾	0.348 ²⁾
	시험 2주 후	50.93 ± 12.62 ^b	32.70%		
	시험 4주 후	56.93 ± 13.28 ^b	49.17%		
대조 부위	시험 전	39.57 ± 12.11 ^a	-	< 0.001 ¹⁾	0.348 ²⁾
	시험 2주 후	47.95 ± 13.54 ^b	25.12%		
	시험 4주 후	52.20 ± 12.95 ^b	37.66%		

a, b: 그룹 내에서 문자를 공유하지 않는 평균들은 통계적으로 유의한 ($p < 0.05$) 차이를 가짐. By Bonferroni test.

1) By Repeated measures ANOVA. 측정 시점을 요인으로 분석

2) By Repeated measures ANOVA. 시료 사용 기간에 따른 그룹 간 차이 비교

② 눈가 주름 지수

인체 적용시험을 통해 일반 NMN 액정에멀전과 NLC NMN 액정에멀전의 눈가 주름 지수를 측정하였다. 측정 결과는 <Table 15>과 같다.

측정은 사용하기 전과 비교하여 2주 후, 4주 후의 개선율을 확인하였다. 일반 NMN 액정에멀전의 경우 사용 전보다 2주 후는 2.62%, 4주 후에는 4.70%의 개선율을 보였고, 통계적으로도 유의한 차이($p < 0.05$)를 나타냈다. 이와 비교하여 NLC NMN 액정에멀전은 사용 전보다 2주 후는 5.78%, 4주 후에는 9.12%의 개선율을 보였으며 통계적으로도 유의한 차이($p < 0.05$)를 나타냈다. 이와 같은 결과를 통해 NLC NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전보다 우수하다는 것을 확인할 수 있다.

Table 15. Indentation Index, Wrinkles

구분		평균 ± 표준편차	개선율	<i>p</i> -value (그룹 내)	<i>p</i> -value (그룹 간)
시험 부위	시험 전	9.106 ± 1.067 ^a	-	< 0.001 ¹⁾	0.123 ²⁾
	시험 2주 후	8.587 ± 1.109 ^b	5.78%		
	시험 4주 후	8.261 ± 0.984 ^b	9.12%		
대조 부위	시험 전	9.053 ± 1.642 ^a	-	0.002 ¹⁾	
	시험 2주 후	8.796 ± 1.528 ^b	2.62%		
	시험 4주 후	8.597 ± 1.524 ^b	4.70%		

a, b: 그룹 내에서 문자를 공유하지 않는 평균들은 통계적으로 유의한 ($p < 0.05$) 차이를 가짐. By Bonferroni test.

1) By Repeated measures ANOVA. 측정 시점을 요인으로 분석

2) By Repeated measures ANOVA. 시료 사용 기간에 따른 그룹 간 차이 비교

V. 결론 및 제언

1. 요약 및 결론

본 연구는 현재 역노화의 원료로 주목받고 있으나 물리적 환경 등에 의해 경피에 전달이 어려운 NMN을 다양한 방법으로 캡슐화하여 경피흡수를 돕고, 유효성분인 NMN을 경피에 잘 전달하여 효능과 효과를 확인하고자 하였다. 이를 위해 화장품에서 가장 많이 활용되는 5종의 캡슐화 방법을 선택하여 NMN을 담지 한 후, 안정성을 확인하였고, 그 중 안정성이 가장 좋은 것으로 판단되는 캡슐을 선택한 뒤 이를 액정에멀전으로 제조하여 일반 NMN 액정에멀전과 비교하는 실험을 실시하였다. 그 결과는 다음과 같다.

첫째, NMN을 담지 한 5종의 캡슐(리포솜, 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC, 큐보솜)의 안정성을 분석한 결과 입도분석은 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 0.1대 로 안정적인 PI 값을 갖고 있음을 알 수 있었고 그래프 크기로 NLC의 입도 분포가 균일함을 알 수 있었다. 또한 제타전위 분석을 통해 NMN을 담지 한 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC가 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 안정하였다.

레올로지 분석결과 E.I와 M.V.I는 큐보솜 > 리포솜 > 니오솜 > 트랜스퍼솜 > NLC 순으로 탄성력과 점성력이 높은 것을 확인할 수 있었으며, SLB는 5가지 모두 값이 0.5 이하로 Solid-like system으로 나타났다.

안정도를 측정한 결과 TSI(Global)가 리포솜, 니오솜, 큐보솜의 경우 1.0 이상으로 불안정한 것으로 판단되었으며, 0.5 이하인 트랜스퍼솜과 NLC가 안정한 것으로 나타났다.

둘째, NMN을 담지 한 5종의 캡슐의 경피흡수를 비교한 결과 경피흡수도는 트랜스퍼솜 > NLC > 리포솜 > 니오솜 > 큐보솜 순으로 측정되었다.

다만 트랜스퍼좀의 경우 온도와 주변환경에 민감하여 변할 수 있으므로 NLC가 트랜스퍼좀보다 안정적이라고 판단되었다.

셋째, 캡슐화의 형성을 알아보기 위해 TEM 이미지와 CLSM 이미지를 측정했다. TEM 이미지 측정 결과 5종의 캡슐 모두 구형의 캡슐 형태가 선명하게 나타났으며, CLSM 측정 결과 NMN를 포함한 NLC 캡슐이 관찰되어 5종의 캡슐 중 NMN을 함유한 NLC를 선택하여 액정에멀전을 제조하였고 NMN을 함유한 일반 액정에멀전과 비교하였다.

넷째, 액정에멀전의 일반적인 물리적 특성을 비교한 결과 pH는 7.1, 7.2로 두 액정에멀전은 중성으로 비슷한 pH를 갖는 것으로 나타났고, 광학현미경을 통해 육안으로 확인한 입자의 크기는 두 액정에멀전 모두 균일한 크기를 갖는 것으로 나타났다. 또한 편광현미경을 통해 두 액정에멀전 분석한 결과 두 액정에멀전 모두 몰타크로스를 확인할 수 있었으나, NLC 액정에멀전의 몰타크로스가 크고 선명하였다.

다섯째, 일반 NMN 액정에멀전과 NLC 액정에멀전의 안정성을 비교한 결과 두 액정에멀전의 입도크기는 그래프의 크기가 비교적 비슷한 크기의 분포를 갖는 것으로 나타났으며, 두 액정에멀전의 PI 값은 일반 NMN 액정에멀전의 경우 0.3~0.4 후반으로 다분산성을 보였으며, NLC NMN 액정에멀전의 경우는 0.1 후반대로 단일 분산성에 가까운 것으로 나타났다. 반면, 두 액정에멀전의 제타전위의 경우, 측정값이 모두 $\pm 30\text{mV}$ 이상으로 높은 안정성을 갖는 것으로 나타났으나, NLC NMN 액정에멀전의 전위차가 일반 NMN 액정에멀전에 비해 크지 않아 더 안정한 것으로 나타났다. 또한 레올로지는 분석결과 E.I와 M.V.I 모두 일반 NMN 액정에멀전이 NLC NMN 액정에멀전 보다 높게 나타나 탄성력과 점성은 일반 NMN 액정에멀전이 높은 것을 확인할 수 있었으며, SLB(Solid Liquid Balance)는 2가지 모두 값이 0.5 이하로 Solid-like system으로 나타났다. 액정에멀전의 안정도를 비교한 결

과 안정적인 그래프를 나타냈으나, TSI 값이 일반 NMN 액정에멸전이 0.8, NLC NMN 액정에멸전이 0.5로 더 안정한 상태를 유지함을 알 수 있었다.

여섯째, 두 액정에멸전의 경피흡수와 관련한 결과에서도 일반 NMN 액정에멸전보다 NLC NMN 액정에멸전이 더 많은 유효성분을 경피로 안정하게 전달함을 알 수 있었다.

일곱째, NLC NMN 액정에멸전과 일반 NMN 액정에멸전을 인체 적용 시험으로 피부 수분 함량 및 눈가 주름 지수에 대해 실험한 결과 피부 수분 함량은 사용 전과 비교한 결과 일반 NMN 액정에멸전은 2주 후 25.12%, 4주 후 37.66%의 개선율이 향상된 것으로 나타났으며, NLC NMN 액정에멸전은 2주 후 32.70%, 4주 후 49.17%의 개선율이 향상된 것으로 나타났다. 또한 눈가 주름 지수는 사용 전과 비교한 결과 일반 NMN 액정에멸전은 2주 후 2.62%, 4주 후 4.70%의 개선율을 보였으며, NLC NMN 액정에멸전의 경우 사용 전과 비교하여 2주 후 5.78%, 4주 후 9.12%의 개선율을 보였다. 일반 NMN 액정에멸전과 비교하였을 때, NLC NMN 액정에멸전이 피부 수분 함량 및 눈가 주름에 더 우수함을 확인하였다.

본 연구를 통해 외부의 물리적 화학적 영향으로 인하여 변화되고 경피흡수 시 유효성분을 제대로 전달할 수 없다는 단점을 가진 NMN을 캡슐화를 통해 안정적으로 전달이 가능함을 확인하였으며, NMN을 담지 한 NLC를 활용하여 액정에멸전 제조 시 NMN 액정에멸전이 물리적 안정성과 경피흡수 효율 면에서 기존의 일반 NMN 액정에멸전보다 우수한 특성을 보이는 것을 확인하였다.

2. 연구의 한계점 및 제언

본 연구의 결과를 통한 한계점 및 향후 연구에 대한 제언은 다음과 같다.

본 연구에서는 NMN을 담지 한 5가지 캡슐(리포솜, 트랜스퍼솜, 니오솜, NLC, 큐보솜)을 활용하여 경피흡수 및 안정성을 평가하고, 그 중 가장 우수한 안정성을 보인 NLC 기반의 액정에멀전 제형을 일반 NMN 액정에멀전과 비교하였으나 본 연구에서 다음과 같은 한계점이 존재하며, 이를 보완하기 위한 추가 연구가 필요하다.

첫째, NLC 기반 NMN 액정에멀전이 일반 NMN 액정에멀전보다 물리적 안정성과 경피흡수에서 우수한 성능을 보였지만, 이러한 결과가 장기적으로 유지될 수 있는지에 대한 평가가 부족하기 때문에 향후 연구에서는 NLC 기반 제형의 장기 안정성에 대한 평가가 이루어져야 하며, 피부 안전성에 대한 추가적인 검토가 필요하다. 특히, 다양한 환경 조건(온도, 습도, 노출 시간 등)에서 NLC 제형의 NMN 안정성과 경피흡수를 확인함으로써 실제 소비자가 사용할 환경에서의 적용 가능성을 높이는 것이 중요할 것이다.

둘째, 본 연구는 주로 경피흡수 개선과 물리적 안정성에 중점을 두었으나, 향후에는 NMN의 생체 이용률, 즉 피부 내에서의 흡수 후 효과성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이는 NLC 기반 NMN 액정에멀전의 효능을 보다 확실하게 입증할 수 있는 요소로, 실질적인 효과를 소비자에게 전달하기 위한 중요한 연구 과제가 될 것으로 보인다.

본 연구에서는 경피흡수를 개선하기 위해 5가지 캡슐 제형을 사용하였으나, 이외에도 다양한 캡슐 제조법과 새로운 제형의 개발 가능성을 고려한 연구가 필요하다. 캡슐화 기술은 소재와 조성에 따라 다양한 방법이 존재하며, 이를 활용한 새로운 제형이 NMN의 안정성과 흡수도에 미치는 영향을 탐구함으로써 보다 효과적인 전달 시스템을 개발할 수 있을 것이다. 이 연

구를 통해 새로운 제형연구가 지속되어 화장품 산업과 화장품기술의 효용성을 극대화하고, 이를 기반으로 한 제품의 상용화 가능성을 높이는 데 기여할 것으로 기대하며 이러한 결과는 NLC를 이용한 액정에멀전 제형이 경피투과가 요구되는 화장품 및 의약품 분야에서 효과적인 전달 시스템으로 활용될 수 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

국내문헌

- 강유진, 박영아, 손승연, 조현대, 지홍근. (2020). 멀티라멜라 니오솜을 이용한 레틴알의 안정화 연구. *한국화장품미용학회지*, 10(1), pp. 85-92.
- 강유진, 김자인, 손승연, 박영아, 지홍근. (2019). 다양한 계면활성제에 따른 니오솜의 형성 및 안정화에 관한 연구. *한국화장품미용학회지*, 9(1), pp. 97-110.
- 장진미. (2022). 레틴알의 경피전달을 위한 다양한 액정 에멀전의 구조분석 및 피부흡수연구. 성신여자대학교 일반대학원 박사학위논문, p. 29.
- 곽나영. (2023). 지용성과 수용성 유효성분의 동시 경피전달을 위한 마이크로 니들기반 약물전달시스템에 관한 연구. 성신여자대학교 일반대학원 박사학위논문, p. 5.
- 곽경민, 김정운, 김문일. (2023). 나노기술 기반 약물전달시스템 연구의 최근 동향. *한국생물공학회지*, 38(4), pp. 203-211.
- 경기열, 이천구. (2006). 화장품에서 유화기술의 발전 및 전망. *대한화장품학회지*, 32(4), pp. 209-217.
- 김보경, 김원형, 윤경섭. (2023). 미녹시딜과 다이아미노피리미딘옥사이드 성분을 함유하는 니오솜 제형의 물성 및 피부투과. *대한화장품학회지*, 49(2), pp. 127-139.
- 김운하, 이광식, 이건국. (2012). 유화제의 구조에 따른 W/O 에멀전의 특성 및 안정도에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 38(2), pp. 119-131.
- 김인영, 유희창, 조춘구. (2004). 화장품 산업의 액정기술과 피부보습효과. *대한화장품학회지*, 30(2), pp. 279-294.
- 김자인. (2019). 다양한 계면활성제를 이용한 니오솜과 경피흡수에 관한 연

- 구, 숙명여자대학교 원격대학원 석사학위논문, pp. 7-14.
- 김주덕. (2018). 최신화장품학, 광문각.
- 백승기, 박정환. (2013). 경피 약물 전달을 위한 마이크로니들의 제조. *Electrical & Electronic Materials*, 26(10), pp. 10-16.
- 서영경, 고재숙, 이원철. (2013). 기능성 화장품의 인체시험 설계 및 통계 적용 방법에 대한 고찰. *대한화장품학회지*, 39(2), pp. 105-115.
- 손승연, 강유진, 박영아, 지홍근. (2021). 다양한 큐보솜을 이용한 레틴알의 안정화 연구. *한국화장품미용학회지*, 11(3), pp. 401-409.
- 신계화. (2021). 기능성 나노 지질 전달체(NLC)와 하이드로콜로이드를 이용한 특수용도식품 소재 개발 및 생체 이용성 증진 연구. 군산대학교 연구보고서, pp. 5-9.
- 양정민. (2017). 실란 커플링제를 이용한 상변화물질로써 염수화물의 마이크로 캡슐화. 충남대학교 대학원 석사학위논문, pp. 11-16.
- 여혜림, 강서정, 이대엽, 곽병문, 이미기, 빈범호. (2021). 쪽으로부터 유래된 나노입자의 화장품 제품 응용. *대한화장품학회지*, 47(3), pp. 265-271.
- 오정숙, 장현희. (2015). 표피 분화와 피부장벽. *Kor. J. Aesthet. Cosmetol*, 13(6), pp. 713-720.
- 유지민, 김소영, 조은아, 조은혜, 최선주, 정윤주, 하병집, 채희정. (2010). 나노리포솜을 이용한 astaxanthin의 안정화. *한국생물공학회지*, 25(2), pp. 130-136.
- 이동렬, 조완구. (2010). 가용화법에 의해 제조된 나노에멀전의 안정성. *대한화장품학회지*, 36(4), pp. 265-269.
- 이상곤. (2016). 나노구조형 지질 전달체를 이용한 경피 약물 전달 시스템의 개발. 중앙대학교 대학원 박사학위논문. pp. 35-40.
- 이서영, 임윤미, 진병석. (2017). Edge Activator 가 수화 액정형 베시클의 입자크기와 피부 침투에 미치는 영향. *공업화학*, 28(6), pp. 679-684.

- 이승걸, 염경춘. (1996). 공초점 레이저 현미경의 구성과 응용. *광학세계*, 8(2), pp. 71-77.
- 이진선, 지경엽, 임종주. (2017). 지방산 첨가가 리포솜 유동성에 미치는 영향에 관한 연구. *공업화학*, 28(2), pp. 177-185.
- 이호성. (2017). 투과전자현미경의 결상과 전자회절. *Ceramist*, 20(2), pp. 74-85.
- 임수희, 김위환, 이호, 이춘영, 박철우. (2010). 공초점 레이저 주사 현미경을 이용한 혈 유동가시화 및 세포공핍층 측정에 관한 연구. *한국가시화정보학회지*, 8(1), pp. 46-52.
- 조완구, 김경아, 장선일, 조병옥. (2018). 세라마이드 IIIB 와 각질층 지질을 함유한 나노에멀전의 거동. *대한화장품학회지*, 44(1), pp. 31-37.
- 정지연, 한효선. (2014). 화장품의 경피 흡수에 대한 최신 연구 동향. *아시안뷰티화장품학술지*, 12(5), pp. 597-605.
- 정진우, 유차영, 박수남. (2015). 글리시리직에씨드의 경피 전달을 위한 액정에멀전의 제조와 물리적 특성 및 In Vitro 피부투과 연구. *대한화장품학회지*, 41(4), 315-324.
- 진인호. (2019). 리포솜 나노 에멀전을 통한 이테베논의 안정화 및 경피흡수능 향상연구, 아주대학교 일반대학원 박사학위논문, p. 32.
- 최영은, 안홍석. (2012). 미세다룬침 (MTS) 이 중년여성의 안면 피부상태에 미치는 영향. *대한피부미용학회지*, 10(3), pp. 611-618.
- 하지훈, 최형, 홍인기, 한상근, 빈범호. (2022). 레티알 안정화를 위한 사이클로 텍스트린-리포솜에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 48(1), pp. 77-85.
- 한상국, 하현용, 이승준. (2019). 생분해성 히알루론산과 한약소재 금은화를 융합한 마이크로 니들 어레이의 제조. *Polymer*, 43(4), p. 541.
- 한지혜, 이주연, 이관형, 김희선, 박창열, 맹지혜, 김상철. (2021). 피부 지질 조성 모사 Ceramide 액정 에멀전의 피부 장벽 강화 효과 확인에

관한 연구. *대한화장품학회지*, 47(1), pp. 49-56.

황소라, 최창형, 김휘찬, 김인호, 이창수. (2012). 미세유체를 이용한 단분산성 이중 에멀전 생성 방법. *Polymer*, 36(2), pp. 177-181.

홍성윤, 장유진, 이준배, 박준호, 박명삼. (2019). 세라마이드의 액정에멀전내 고온 제형 안정성 연구. *대한화장품학회지*, 45(1), pp. 1-7.

대한화장품협회, 제75회 정기총회. 2024.02.20.

K-뷰티산업의 변화, 삼일회계법인, 2024.03.

화장품 품질관리를 위한 시험법, 화장품 안전기준 등에 관한 규정(2017). 식품의약품안전처.

식품의약품안전처, 보도자료, 화장품 2년 연속 10수출 달성 동남아시아, 중앙아시아 등 수출 다변화, 2023.07.06.

한국보건산업진흥원, 보건산업통계, 2024.05.07.

H&A Phamachem Products catalogue. (2024). H&A Phamachem. p. 8.

유엠씨사이언스 Products Catalogue. (2023). (주) 유엠씨사이언스. p. 55.

블로장생의 꿈, 'NMN'으로 이룬다?, Science ON, 2018.09.27.

OECD Guidelie for the testing of chemicals. (2004). No. 428: Skin absorp-tion: *in vitro* method.

해외문헌

Adeyemi, B. J., Sulaimon, A. A. (2015). Investigating the kinetics of water-in-crude oil emulsion stability. *ARPJN Journal of Engineering and Applied Sciences*, 10(16), pp. 7131-7136.

Allen, T. M., Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 65 (1), pp. 36-48.

- Alyahya, E. M., et al. (2023). Preparation and optimization of itraconazole transferosomes-loaded HPMC hydrogel for enhancing its antifungal activity: 23 full factorial design. *Polymers*, 15(4), p. 995.
- Ahn, S. K., Lee, D. H., Kim, J. W., Hwang, S. Y. (2012). Cosmetic formulation and methods for improving skin absorption and product spreadability by controlling rheological properties. *Journal of Cosmetic Science*, 63(3), pp. 123-134.
- Akbarzadeh, A., et al. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale research letters*, 8, pp. 1-9.
- Angelov, B., Angelova, A., Drechsler, M., Garamus, V. M., Mutafchieva, R., Lesieur, S. (2015). Identification of large channels in cationic PEGylated cubosome nanoparticles by synchrotron radiation SAXS and Cryo-TEM imaging. *Soft Matter*, 11(18), pp. 3686-3692.
- An, J. G., Hina, S., Yang, Y., Xue, M., Liu, Y. (2016). CHARACTERIZATION OF LIQUID CRYSTALS: A LITERATURE REVIEW. *Reviews on Advanced Materials Science*, 44(4). pp. 398-406.
- Arenas-Jal, M., Suñé-Negre, J. M., García-Montoya, E. (2020). An overview of microencapsulation in the food industry: Opportunities, challenges, and innovations. *European Food Research and Technology*, 246, pp. 1371-1382.
- Bah, M. G., Bilal, H. M., Wang, J. (2020). Fabrication and application of complex microcapsules: A review. *Soft Matter*, 16(3), pp. 570-590.
- Barriga, H. M., Holme, M. N., Stevens, M. M. (2019). Cubosomes: the next generation of smart lipid nanoparticles?. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(10), pp. 2958-2978.

- Bonato Alves Oliveira, L., Oliveira, R. P. D., Oliveira, C., Raposo, N. R. B., Brandão, M. A. F., Ferreira, A. D. O., Polonini, H. (2017). Cosmetic Potential of a Liotropic Liquid Crystal Emulsion Containing Resveratrol. *Cosmetics*, 4(4), p. 54.
- Cano-Sarmiento, C. T. D. I., et al. (2018). Zeta potential of food matrices. *Food Engineering Reviews*, 10, pp. 113-138.
- Cevc, G. (1996). Transfersomes, liposomes and other lipid suspensions on the skin: permeation enhancement, vesicle penetration, and transdermal drug delivery. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 13(3-4), pp. 257-388.
- Chansiri, G., Lyons, R. T., Patel, M. V., Hem, S. L. (1999). Effect of surface charge on the stability of oil/water emulsions during steam sterilization. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88(4), pp. 454-458.
- Chavan, S., Jawale, J. (2022). A REVIEW ON LIQUID CRYSTAL. *IJCRT*, 10(4), pp. 643-663.
- Chibowski, E., Szcześ, A. (2016). Zeta potential and surface charge of DPPC and DOPC liposomes in the presence of PLC enzyme. *Adsorption*, 22, pp. 755-765.
- Ciani, L., Ristori, S., Salvati, A., Calamai, L., Martini, G. (2004). DOTAP/DOPE and DC-Chol/DOPE lipoplexes for gene delivery: zeta potential measurements and electron spin resonance spectra. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1664(1), pp. 70-79.
- Duzgunes, N., de Ilarduya, C., Simões, S., Zhdanov, R. I., Konopka, K., de Lima, M. C. (2003). Cationic liposomes for gene delivery: novel cationic lipids and enhancement by proteins and peptides. *Current*

medicinal chemistry, 10(14), pp. 1213–1220.

- Del Regno, A., Notman, R. (2018). Permeation pathways through lateral domains in model membranes of skin lipids. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(4), pp. 2162–2174.
- Fang, J. Y., Fang, C. L., Hong, C. T., Chen, H. Y. (2006). The influence of liposome structure and composition on the in vitro skin delivery of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 311(1–2), pp. 11–18.
- Felgner, P. L., et al. (1987). Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(21), pp. 7413–7417.
- Garg, J., Pathania, K., Sah, S. P., Pawar, S. V. (2022). Nanostructured lipid carriers: a promising drug carrier for targeting brain tumours. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), p. 25.
- Gasparelo, A. P., Pizzol, C. D., De Menezes, P. F. C., Knapik, R. V., Costa, M. T., Prado, M. M., Praes, C. E. D. O. (2014). Zeta potential and particle size to predict emulsion stability. *Cosmet. Toilet*, 129, pp. 34–41.
- Ge, X., Wei, M., He, S., Yuan, W. E. (2019). Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery. *Pharmaceutics*, 11(2), p. 55.
- González-Rodríguez, M., Rabasco, A. (2011). Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(7), pp. 857 – 871.
- Grit, M., de Smidt, J. H., Struijke, A., Crommelin, D. J. (1989). Hydrol

- ysis of phosphatidylcholine in aqueous liposome dispersions. *International journal of pharmaceutics*, 50(1), pp. 1-6.
- Guy R. H. (2024). Drug delivery to and through the skin. *Drug delivery and translational research*, 14(8), pp. 2032 - 2040.
- Hoseini, B., Jaafari, M. R., Golabpour, A., Momtazi-Borojeni, A. A., Kari mi, M., Eslami, S. (2023). Application of ensemble machine learning approach to assess the factors affecting size and polydispersity Index of liposomal nanoparticles. *Scientific Reports*, 13(1), p. 18012.
- Hunter, R. J. (1981). *Zeta Potential in Colloid Science: Principles and Applications*. Academic Press.
- Jamadar, A. T., Peram, M. R., Chandrasekhar, N., Kanshide, A., Kumbar, V. M., Diwan, P. V. (2023). Formulation, optimization, and evaluation of ultradeformable nanovesicles for effective topical delivery of hydroquinone. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(2), pp. 506-524.
- Jarupinthusophon, S., Preechataninrat, P., Anurukvorakun, O. (2022). Development of Liquid Crystal Cream Containing Germinated Brown Rice. *Applied Sciences*, 12(21), p. 11113.
- Jones, S. D., Gujraty, K. V., Yoshimi, N., Monalisha, P. A. U. L., Wescott, J. T. (2016). U.S. Patent No. 9,511,144. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Kang, M. K., Kim, Y., Gil, S., Lee, S., Jang, J., Kim, S. J., Yoon, M. S., Yoo, K. J., Lee, J. B., Yoo, H. S. (2016). Effects of liquid crystal-based formulation on transdermal delivery of retinyl palmitate and proliferation of epidermal cells. *Macro molecular Research*, 24, pp. 44-50.

- Karami, Z., Hamidi, M. (2016). Cubosomes: remarkable drug delivery potential. *Drug discovery today*, 21(5), pp. 789–801.
- Kim, B., Cho, H. E., Moon, S. H., Ahn, H. J., Bae, S., Cho, H. D., An, S. (2020). Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomedical Dermatology*, 4, pp. 1–12.
- Kim, J. H., Kim, J. S., Lee, H. G. (2010). Rheological behavior and stability of O/W emulsions containing various oils. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 16(3), pp. 333–338.
- Kulkarni, C. V. (2016). Lipid self-assemblies and nanostructured emulsions for cosmetic formulations. *Cosmetics*, 3(4), p. 37.
- Li, Q., Cai, T., Huang, Y., Xia, X., Cole, S. P., Cai, Y. (2017). A review of the structure, preparation, and application of NLCs, PNPs, and PLNs. *Nanomaterials*, 7(6), p. 122.
- Liu, Y., Gong, J. S., Marshall, G., Su, C., Shi, J. S., Xu, Z. H. (2023). Technology and functional insights into the nicotinamide mononucleotide for human health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(15), pp. 4759–4775.
- Liu, Z. Q., Yang, X., Zhang, Q. (2014). TURBISCAN: history, development, application to colloids and dispersions. *Advanced Materials Research*, 936, pp. 1592–1596.
- Mahale, B. M., Tadavi, S. A., Pawar, S. P. (2024). Review On: Liquid Crystal Cream for Topical Drug Delivery. *Trends in Drug Delivery*. 11(1), pp. 1 - 8.
- Mancini, G., Gonçalves, L. M., Marto, J., Carvalho, F. A., Simões, S., Ribeiro, H. M., Almeida, A. J. (2021). Increased therapeutic efficacy of SLN

- containing etofenamate and ibuprofen in topical treatment of inflammation. *Pharmaceutics*, 13(3), p. 328.
- Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., & Guillemin, G. J. (2012). Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoSone*, 7(7), pp. 1-9.
- Matarazzo, A. P., Rios, C. A., Gerônimo, G., Ondeï, R., de Paula, E., & Breikreitz, M. C. (2024). Development of a Versatile Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Using Design of Experiments (DoE)–Part II: Incorporation and Stability of Butamben with Different Surfactants. *Pharmaceutics*, 16(7), p. 863.
- Mawazi, S. M., Ann, T. J., Widodo, R. T. (2024). Exploring the Evolution of Niosomes: from Past Techniques to Future Advances in Preparation Methods—a Comprehensive Review. *Bio Nano Science*, 14, pp. 1-22.
- Mengual, O., Meunier, G., Cayré, I., Puech, K., Snabre, P. (1999). Turbiscan MA 2000: multiple light scattering measurement for concentrated emulsion and suspension instability analysis. *Talanta*, 50(2), pp. 445-456.
- Meyer, R. B., Liebert, L., Strzelecki, L., Keller, P. (1975). Ferroelectric liquid crystals. *Journal de Physique Lettres*, 36(3), pp. 69-71.
- Miyaji, K., Maruyama, H., Kuwano, Y., Katakura, Y., Inoue, H., Azuma, N. (2020). Development of a rapid and accurate prediction model for whey separation in pasteurized drinking yogurt caused by long-term ambient storage. *Food Science and Technology Research*, 26(6), pp. 863-873.
- Morita, Y., Izawa, H., Hirano, A., Mayumi, E., Isozaki, S., Yonei, Y.

- (2022). Clinical evaluation of changes in biomarkers by oral intake of NMN. *Glycative Stress Research*, 9(2), pp. 33-41.
- Moqejwa, T., Marimuthu, T., Kondiah, P. P., Choonara, Y. E. (2022). Development of stable nano-sized transfersomes as a rectal colloid for enhanced delivery of cannabidiol. *Pharmaceutics*, 14(4), p. 703.
- Mura, P., Maestrelli, F., D'Ambrosio, M., Luceri, C., Cirri, M. (2021). Evaluation and comparison of solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) as vectors to develop hydrochlorothiazide effective and safe pediatric oral liquid formulations. *Pharmaceutics*, 13(4), p. 437.
- Müller, R. H., Alexiev, U., Sinambela, P., Keck, C. M. (2016). Nanostructured lipid carriers (NLC): the second generation of solid lipid nanoparticles. *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Nanocarriers*, pp. 161-185.
- Oliveira, C., Ferreira, C. J., Sousa, M., Paris, J. L., Gaspar, R., Silva, B. F., Botelho, C. M. (2022). A versatile nanocarrier – cubosomes, characterization, and applications. *Nanomaterials*, 12(13), p. 2224.
- Opatha, S. A. T., Titapiwatanakun, V., Chutoprapat, R. (2020). Transfersomes: A promising nanoencapsulation technique for transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*, 12(9), p. 855.
- Park, J., Ngo, H. V., Jin, H. E., Lee, K. W., Lee, B. J. (2022). Hydroxyl group-targeted conjugate and its self-assembled nanoparticle of peptide drug: Effect of degree of saturation of fatty acids and modification of physicochemical properties. *International Journal of Nanomedicine*, 18, pp. 2243-2260.

- Parvathy, U., Jeyakumari, A. (2018). Microencapsulation and spray drying. *technology*. pp. 140-147.
- Patel, B., Thakkar, H. P. (2021). Cubosomes: novel nanocarriers for drug delivery. *Nanocarriers: Drug Delivery System: An Evidence Based Approach*, pp. 227-254.
- Poljšak, B., Kovač, V., Špalj, S., Milisav, I. (2023). The central role of the NAD⁺ molecule in the development of aging and the prevention of chronic age-related diseases: strategies for NAD⁺ modulation. *International journal of molecular sciences*, 24(3), p. 2959.
- Poshadri, A., Aparna, K. (2010). Microencapsulation technology: a review. *Journal of Research ANGRAU*, 38(1), pp. 86-102.
- Rabbi, A. R., Al Faysal, J. (2020). Preparation, characterization and applications of liquid crystals: a review. *IOSR J Appl Chem*, 13(12), pp. 43-54.
- Raafat, K. M., El-Zahaby, S. A. (2020). Niosomes of active *Fumaria officinalis* phytochemicals: antidiabetic, antineuropathic, anti-inflammatory, and possible mechanisms of action. *Chinese medicine*, 15, pp. 1-22.
- Ramaye, Y., Dabrio, M., Roebben, G., Kestens, V. (2021). Development and validation of optical methods for zeta potential determination of silica and polystyrene particles in aqueous suspensions. *Materials*, 14(2), p. 290.
- Rodrigues Ueoka, A., Pedriali Moraes, C. A. (2018). Development and stability evaluation of liquid crystal-based formulations containing glycolic plant extracts and nano-actives. *Cosmetics*, 5(2), p. 25.

- Rumin, J., et al. (2015). The use of fluorescent Nile red and BODIPY for lipid measurement in microalgae. *Biotechnology for biofuels*, 8, pp. 1-16.
- Safinya, C. R., Ewert, K. K., Majzoub, R. N., Leal, C. (2014). Cationic liposome - nucleic acid complexes for gene delivery and gene silencing. *New Journal of Chemistry*, 38(11), pp. 5164-5172.
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., Sood, A. K., Hua, S.(2015). Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in pharmacology*, 6, p. 286.
- Sethuraman, V., Ramesh, A., Janakiraman, K., Balakrishnan, N. (2024). Nano dispersions for drug delivery applications: a special focus toward cancer therapeutics. *Journal of Nanoparticle Research*, 26(6), p. 116.
- Sharma, V., Anandhakumar, S., Sasidharan, M. (2015). Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs: an efficient carrier for cancer multi-drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 56, pp. 393-400.
- Sivadasan, D., Sultan, M. H., Alqahtani, S. S., Javed, S. (2023). Cubosomes in drug delivery –a comprehensive review on its structural components, preparation techniques and therapeutic applications. *Biomedicines*, 11 (4), p. 1114.
- Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., Kesika, P. (2018). Cosmeceutical importance of fermented plant extracts: A short review. *Int. J. Appl. Pharm*, 10, pp. 31-34.
- Solano, A. A. B., Dávila-Ortiz, G., de Jesús Perea-Flores, M., Martínez-Ayala, A. L. (2024). Optimization and Synthesis of Nano-Niosomes for Encapsulation of Triacontanol by Box - Behnken Design. *Molec*

ules, 29(18), p. 4421.

- Tadros, T. (2010). Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 153(1-2), pp. 1-22.
- Tadros, T. F. (2011). Stability of emulsions. In *Emulsion Formation and Stability* pp. 91-122. *Springer*, Berlin, Heidelberg.
- Ubhe, A. S. (2023). Imaging of liposomes by negative staining transmission Electron microscopy and cryogenic transmission Electron microscopy. In *Liposomes: Methods and Protocols*, pp. 245-251. New York, NY: Springer US.
- Vaiswade, R., Chandrakar, S., Roy, A., Prasad, P., Yadav, C. (2020). Stability aspects of niosome. *International Journal of Creative Research Thoughts*, 8(12), pp. 813-823.
- Volz, P., et al. (2015). Application of single molecule fluorescence microscopy to characterize the penetration of a large amphiphilic molecule in the stratum corneum of human skin. *International journal of molecular sciences*, 16(4), pp. 6960-6977.
- Wang, K., Li, G., Zhang, B. (2018). Opposite results of emulsion stability evaluated by the TSI and the phase separation proportion. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 558, pp. 402-409.
- Yu, Y. Q., Yang, X., Wu, X. F., Fan, Y. B. (2021). Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: novel strategies for effective transdermal applications. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, p. 646554.

- Yoon, Y., Han, N., Lee, J. H., Bae, S., Lee, J.. (2023). Review of the effects of Tremella fuciformis Berk extract as a functional phytochemical. *Asian Journal of Beauty and Cosmetology*, 21(1), pp. 151-164.
- Zhang, W., Liu, L. (2013). Study on the formation and properties of liquid crystal emulsion in cosmetic. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 3(2). pp. 139-144.

SITE

네이버 지식백과사전 <https://terms.naver.com/entry.naver?docId=3395220&cid=60289&categoryId=60289>, 검색일: 2024.08.21.

리서치컴퍼니(<https://researchcompany.co.kr/board/view?id=notice&seq=248>)

INDUSTRY TODAY(<https://www.industrytoday.co.kr>), 2023.01.03. 검색일: 2024.07.06.

[화장품] 한국 화장품산업 현황 및 발전 전망, 코트라 산업포커스, 2019.01.08. www.investkorea.org/ik-kr/bbs/i-112/detail.do?ntt_sn=479594, 검색일: 2024.07.30.

[2024 신년특집] 2024년 국내외 화장품 연구개발(R&D) 트렌드와 이슈는?, 코스인, 2024.01.02. 검색일: 2024.08.01.

인체정보, 서울아산병원, <https://www.amc.seoul.kr/asan>, 검색일: 2024.08.20.

약물전달 시스템 기술, 한국과학기술연구정보원, 2005, 02, www.kisti.re.kr, 검색일: 2024.05.23.

LG생활건강, 中 상해서 '안티에이징의 미래 NAD+' 발표... NMN 승부수, 2024.03.28. 검색일: 2024.09.20.

마이크로니들 의약품 품질 가이드라인, 식품의약품안전처(<https://www.mfds>).

go.kr/)

화장품법[법률 제18448호, 2021. 8. 17., 일부개정], 국가법령정보센터(<https://www.law.go.kr/>)

NMN vs NR: The Differences Between These 2 NAD+ Precursors. 2020. 09.02. NMN.com(<https://www.nmn.com/>). 검색일: 2024.06.21.

메조미디어 업종분석 리포트 No.2, 2023.05.27

Beauty Trend 10, TENANT NEWS, 2024.01.26. 검색일: 2024.09.01

<https://www.britishsocietynanomedicine.org/> 검색일: 2024.09.28.

<https://www.malvernpanalytical.com/en/products/measurement-type/zeta-potential> 검색일: 2024.07.24.

Phospholipid, GreeksforGreek(<https://www.geeksforgeeks.org/phospholipid/>), 2024.01.09. 검색일: 2024.09.16.

<http://www.samkwang-chem.com/processing/ultrahigh>, 검색일: 2024.09.16.

Loss of Epigenetic Information Can Drive Aging, Restoration Can Reverse It, News & Reserch, Harvard Medical school. 등록일: 2023.01.12.

불로장생의 꿈, 'NMN'으로 이룬다?, Science ON. 등록일: 2018.09.27.

화장품과 액정 기술, THE KBEAUTY SCIENCE, 등록일: 2019.07.17.

투과전자현미경과 분석법의 소개, KPS 물리학과 첨단기술. 등록일: 2023.07.12.

투과전자현미경(TEM)의 이해, FEEL 전자도서관, NFEC. 발행일: 2012.07.28.

<https://www.thermofisher.com/> 검색일: 2024.09.06.

<https://www.chemicalbook.com/> 검색일: 2024.09.06.

<https://sunjinbs.co.kr/> 검색일: 2024.08.20.

Application note, Using the Turbiscan Stability Index to determine the stability diagram of a liquid dispersion. microtrac. 2013.10. 검색일: 2024.01.13.

ABSTRACT

A Study on the Stabilization and Transdermal Delivery of NMN Using Encapsulation

Young-Ju Kim

Department of Beauty Industry

Graduate School of

Sungshin University

The cosmetics industry, with the advancement of science and technology, has continued to develop in various directions, including cosmetic formulations and skin penetration and, based on which, products with various functions, efficacy, and effects are being released. Among these, functional cosmetics, unlike the general cosmetics that focus on safety, emphasize functions such as whitening and wrinkle improvement, meaning that excellent efficacy and effective raw materials are very important.

Nicotinamide Mononucleotide (NMN), an intermediate of Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺) synthesis (NR-NMN-NAD⁺) and an important factor in human aging and health, is known as one of the representative raw materials for function and efficacy. NMN is a natural compound mainly extracted from food and acts as a precursor of NAD⁺,

which is involved in cellular energy production and various enzymatic reactions. Though NMN, which is mainly used as a nutritional supplement and food additive, is also receiving attention as a functional cosmetic raw material, its activity and skin permeation are affected by various conditions such as light, temperature, and water. NMN tends to decompose due to exposure to light and heat, and causes problems related to potency maintenance over time, which makes formulation difficult. In addition, even cosmetics containing NMN ingredients currently on the market have hardly undergone tests related to skin permeation.

The process of delivering the active ingredient to the skin is as important as the raw material. The purpose of this study was, accordingly, to measure the stability of various encapsulated NMN components and to investigate transdermal permeation and skin permeation by applying an encapsulated formulation with excellent stability to the skin through liquid crystal emulsification.

First, five types of capsules (liposome, transfersome, niosome, Nanostructure Lipid Carrier (NLC), and cubosome) containing NMN were manufactured and their stability was analyzed. The results showed that transfersome, niosome, and NLC were stable with a Plastic Index (PI) value of 0.1 and monodispersity in particle size analysis and a zeta potential of ± 30 mV or higher. In the rheology measurement to analyze viscoelasticity, the Elastic Index (EI) and Macroscopic Viscosity Index (MVI) were in the order of cubosome > liposome > niosome > transfersome > NLC, and the Solid Liquid Balance (SLB) was less than

0.5 for all five NMN capsules, indicating a solid-like system. In the stability analysis under harsh conditions measured using Turbiscan, transfersome and NLC were stable with a Turbiscan Stability Index (TSI) of 0.5 or less.

Second, the results of the transdermal permeation analysis showed that the transdermal permeation level absorption was in the order of transfersome > NLC > liposome > niosome > cubosome, indicating that transfersome and NLC were superior.

Third, Transmission Electron Microscopy (TEM) images and Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM) images were measured to investigate capsule formation, and all five capsules showed excellent capsule formation, and CLSM image measurements showed that NLC contained NMN.

Fourth, the general physical properties of the general NMN liquid crystal emulsion and the NLC NMN liquid crystal emulsion were compared. The pH was similar (7.1 and 7.2), and the particle size confirmed visually through an optical microscope was uniform in both types. In addition, polarizing microscopy analysis showed a Maltese Cross in both types.

Fifth, the stability of general NMN liquid crystal emulsion and NLC liquid crystal emulsion was compared. General NMN liquid crystal emulsion showed polydispersity with PI value of 0.3–0.4, and NLC NMN liquid crystal emulsion was almost monodisperse with PI value of late 0.1. Zeta potential showed more than $\pm 30\text{mV}$ in both types, indicating high stability. In the rheology analysis, EI and MVI showed that general

NMN liquid crystal emulsion > NLC NMN liquid crystal emulsion. SLB was below 0.5 in both types, indicating solid-like system. In addition, NLC NMN liquid crystal emulsion (TSI=0.5) was found to maintain a more stable state than general NMN liquid crystal emulsion (TSI=0.8).

Sixth, the results related to transdermal permeation showed that NLC NMN liquid crystal emulsion stably delivers more active ingredients transdermally than general NMN liquid crystal emulsion.

Seventh, two types of liquid crystal emulsions were applied to the human body. The improvement rates of skin moisture content after two and four weeks were 32.70% and 49.17% for NLC NMN liquid crystal emulsion and 25.12% and 37.66% for general NMN liquid crystal emulsion. The wrinkle index around the eyes after two and four weeks were 5.78% and 9.12% for NLC NMN liquid crystal emulsion and 2.62% and 4.70% for general NMN liquid crystal emulsion, indicating better efficacy of NLC NMN liquid crystal emulsion than general NMN liquid crystal emulsion.

The results of this study showed that single-state NMN, which has the disadvantage of being subject to change due to external physical and chemical influences and of not being able to properly deliver active ingredients through transdermal permeation, can be continuously and stably delivered to the transdermis through stable encapsulation, and this is expected to be utilized in the cosmetics industry as well.