

화장품의 경피 흡수에 대한 최신 연구 동향

정지연¹, 한효선^{1,2*}¹원광보건대학교 미용피부관리과, ²고려전문대학교 미용예술학과

The Recent Trend of Percutaneous Absorption Used in Cosmetics

Ji-Yeon Chung¹, Hyo-Sun Han^{1,2*}¹Department of Cosmetology, Wonkwang Health Science University²Department of Beauty & Art, Korea Occupational Training College

Abstract The formidable barrier property of the stratum corneum and the high hydrophilicity of active ingredient make it difficult to permeate through the skin and reach to its site of action. So the interest of cosmetic industry is how to promote percutaneous absorption of active ingredients. The aim of this study was to analysis and organize theses on percutaneous absorption of active ingredient. Physical penetration enhancers on the skin permeation is iontophoresis, electroporation, sonophoresis, tape stripping, and so on. A physical penetration enhancer that has received greater attention lately is MTS (Microneedle Therapy System). This therapy uses micro-needle which is equipped with very thin, delicate needles smaller than a 0.07 mm thick hair. During this therapy, the micro-needle makes small holes and helps absorb the solution into the skin. But the penetration enhancers on the skin permeation that has received the greatest attention since 2005 is a hoof shape method, such as pH-responsive P (MAA-co-PEGMA) hydrogel, micelle, nano emulsion, liposome, ethosome. Especially, theses on nano emulsion and liposome (including ethosome) hold a large majority. According to the theses, the ethosome exhibited more enhanced skin permeability than general liposome and ethanol solution.

Keywords: Percutaneous absorption, MTS, Nano emulsion, Liposome, Ethosome

I. 서론

피부는 전신을 둘러싸며 크게 표피, 진피, 피하지방의 3층 구조로 이루어져 있다. 이 중 최외각에 위치한 표피에는 각질층(stratum corneum)이 존재함으로써 외부의 여러 자극원으로부터 인체를 보호하는 피부장벽의 역할을 한다(이향우, 2008). 각질층(stratum corneum)은 편평한 모양의 각화세포가 여러 층으로 이루어져 있으며 케라틴이라고 불리는 소수성의 불용성 섬유상 단백질이 각질세포를 채우고 있고, 각질세포 사이사이를 세라마이드, 자유지방산, 콜레스테롤 등으로 구성된 세포간지질이 채우고 있는 '라멜라 구조'를 이루고 있다. 이러한 구

조적 특징으로 인해 피부의 수분 증발은 억제되고, 외부의 스트레스나 해로운 자극으로부터 인체를 효과적으로 보호할 수 있게 되었지만 화장품의 유효성분 또한 쉽게 흡수되지 못하게 되었다(Honeywell-Nguyen and Bouwstra, 2005). 각질층의 지질은 다른 일반적인 생체막들과는 다르게, 인지질이 아닌 세라마이드(ceramide), 콜레스테롤(cholesterol), 자유지방산(free fatty acid)으로 이루어져 있다. 인지질(phospholipid), 스피그미엘린(sphingomyelin), 콜레스테롤을 함유하는 보통의 생체막은 수분이나 물에 잘 녹는 분자량이 낮은 물질에 대한 투과성이 강해 장벽으로서의 역할을 잘 수행하지 못한다. 그러나 각질층의 세라마이드, 콜레스테롤, 자유지방산 등의 지질은 직선적으로 잘 연결되어 있어 수분과 친수성 물질의 투과를 억제하는 훌륭한 장벽기능을 수행한다. 각질층을 통한 물질의 흡수는 세포간 경로와 직접 세포투과(transcellular)경로를 통하여 이루어진다(박은경, 2008).

현재 화장품 업계는 미백, 주름, 항산화, 항노화 등의 기능성 화장품의 신소재 개발과 더불어 실제적으로 피부에 적용 시 경

*Corresponding author: Hyo-Sun Han, Department of Beauty & Art, Korea Occupational Training College, 128-2 Noryangjin, Dongjak-gu, Seoul, Republic of Korea
Tel.: +82 10 9055 8229, E-mail: dang0602@hanmail.net

Received July 31, 2014; Revised October 21, 2014;
Accepted October 22, 2014; Published October 30, 2014

피 흡수율을 높이는 기술이 중요한 과제이다. 피부라는 매우 뛰어난 장벽에 의해 유효성분이 흡수되지 못하기 때문에 아무리 뛰어난 효능을 가진 성분이라고 할지라도 피부에 적용 시 그 효과를 발휘하지 못하는 것이다. 따라서 현재 화장품업계의 관심은 어떻게 하면 유효성분을 피부에 자극을 주지 않으면서도 흡수를 촉진시키고 효과를 최대화 할 수 있는냐에 놓여있다. 본 연구는 최근 10년 사이 화장품의 경피흡수를 촉진시킬 수 있는 방법에 대한 논문을 분석하여 정리해보았다.

II. 본 론

1. 경피흡수 원리 및 경로

피부를 통한 전신 효과를 나타내는 것을 경피 약물전달 시스템(transdermal drug delivery system: TDDS) 또는 경피흡수 제제라고 하며 국소에만 작용을 나타내는 목적으로 사용되는 것을 국소 약물전달 제형(topical drug delivery dosage form)이라고 한다. 이를 통해 일반적인 경피 흡수 원리와 경로를 알아보면 각질층으로 성분의 확산(diffusion), 분배(division)가 이루어져 침투가 일어나고 표피를 통해 진피로 확산되며 진피에서 모세혈관으로 흡수된 후 전신(systemic circulation)으로 전달된다. 표피와 진피에서는 성분의 이동이 각질층에 비해 훨씬 빨리 일어나며 모세혈관으로의 전달도 용이하다. 그러므로 각질층은 경피 투과에 있어서 가장 큰 장벽(barrier)이라 할 수 있다(김은주 등, 2010).

이온화된 약물이나 일부 수용성 약물들은 피부 부속기관을 통한 흡수 속도가 각질을 통한 것 보다 빠르다. 그러나 이들 부속기관은 피부 표면적의 0.1%를 차지하므로 이를 통한 피부 흡수량은 매우 적다. 그러므로 대부분의 성분들은 각질층을 통해 흡수되고, 이 경로는 transcellular (각질세포 직접 통과)와 intercellular (각질세포 사이 비극성 지질층 통과)로 나누어진다. 그러나 각질 형성 세포는 거의 결정구조인 keratin으로 구성되어 있어 세포내를 통한 확산이 어렵기 때문에 intercellular 경로가 주된 흡수 경로이며 intercellular 지질에 대한 유효성분의 분배계수(partition coefficient)에 의해 유효성분의 흡수가 결정된다(김은주 등, 2010).

2. 경피 흡수 촉진에 영향을 주는 일반적인 요인들

그 동안 유효성분의 흡수를 촉진시키기 위한 많은 방법이 제시되어 왔으며 현재도 국소 작용(topical effect)에서 전신 작용(systemic effect) 등으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 이러한 연구를 통해 표 1에서와 같이 분자량(molecular weight)이 500 nm 이하이고 O/W 제형일 경우 보다 피부 투과가 용이하다는 사실을 확인할 수 있었다(김은주 등, 2010).

제형 선택 시 고려사항으로는 적절한 분배계수(친유성 / 친수성 : K=1-3 정도)를 가질 경우 피부 침투가 훨씬 뛰어나서 피부에서 작용과 효과도 우수하지만 K값이 1미만이거나 3을 초과할 경우 세포 간 침투 효율은 떨어진다(김은주 등, 2010).

소재의 경우 독성을 나타내는 농도와 최소효과를 나타내는 농도사이의 범위인 therapeutic window가 넓은 소재의 선택이 필요하며 일부 고농도의 성장 인자의 경우 접촉성 피부염이 관찰되어 적절한 배합 농도가 필요하다(김은주 등, 2010; 표 1).

3. 물리적 접근법

현재 화장품 분야에서 사용되고 있는 경피흡수 촉진 방법 중 물리적 접근방법으로는 피부에 전위차(電位差)를 주어 피부의 전기적 환경을 변화시킴으로써 이온성 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법인 iontophoresis, 고전압을 이용한 약물침투법인 electroporation, 초음파를 이용하여 약물이 생체막을 통과하여 피부에 침투하게 만들어주는 sonophoresis, 물리적 방법을 이용하여 각질층을 제거하는 tape stripping 등이 있다. 이 중 이온토포레시스는 피부에 적용하는 전류의 세기를 증가시키면 활성물질의 경피 흡수는 증가하지만 홍반이나 가려움, 화상 등의 피부 부작용이 증가하기 때문에 적절한 전류의 세기를 찾는 것이 중요하다. 이와 관련하여 안정성이 개선된 비타민 C의 유도체인 ascorbyl glucoside (AsAG) 2%을 유효성분으로 하는 유연한 박막 형태의 1.5 V의 배터리를 장착한 이온토포레시스 젤 패치 화장품을 제조하여 안전성, 경피 흡수정도, 미백효과 등을 검토한 결과 피부에 가하는 최적의 전류는 0.1 mA이었다(조완구 등, 2007).

그러나 표 2에서 볼 수 있듯이 2005년 이후 국내 화장품 관련 학회지나 뷰티 학과의 졸업논문을 토대로 한 본 연구에 의하면 가장 많은 관심을 받고 있는 물리적 경피 흡수방법은 MTS (MicroneedleTherapy System) 혹은 AMTS (Auto

표 1. 경피 흡수 촉진 일반요인

경피 흡수 촉진요인	
분자량	500 nm 이하
제형	O/W 제형
분배계수(친유성/친수성 : K)	1 이상 3 이하 정도
소재	Therapeutic window (독성을 나타내는 농도와 최소효과를 나타내는 농도사이의 범위)가 넓은 소재

Microneedle Therapy System)라 불리는 방법이다. 이 방법은 약 20만개 이상의 미세한 바늘이 규칙적으로 배열되어 있는 기구로 피부에 마이크로 흡을 만들어 유용한 물질들이 효과적으로 흡수할 수 있도록 도와주는 마이크로 니들링 테라피 시스템이다(김정휴, 2008). 메조롤러, 더마롤러, 닥터롤러 등의 이름으로 불리기도하며 바늘의 크기에 따라 0.25 mm, 0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm 등이 있다(김연경, 2009). 인체의 안전성과 효용성이 확립된 미세침 미용 제품의 경우에는 각종 필링 후에 재생 및 항상성을 유지하기 위해 사용되어질 수 있다. 2005년 이후 MTS와 관련한 논문으로는 총 9편이 있었지만 그 중 MTS의 경피 흡수에 대한 논문은 3편이었다(표 2).

중년여성의 안면 피부에 AMTS (Auto Microneedle Therapy System)를 사용하여 기능성 트리 펩타이드(DermaPep™ A350, myristoyl tripeptide-31) 또는 테트라 펩타이드(DermaPep™ A420, myristoyl tetrapeptide -6)를 적용했을 때 피부상태가 개선되는 효과를 임상 실험 한 본 논문은 40-50대 여성 30명의 안면 피부에 8주 동안 주 1회씩 진행한 결과 DermaPep™ A350 (탄력도 증가, 모공크기 감소) 및 DermaPep™ A420 (수분도 증가, 색소침착 감소, 주름 개선)을 함께 적용함으로써 그 시너지 효과(synergy effect)에 의해 피부상태 개선 정도가 더욱 증가하였지만 AMTS만을 적용한 대조군 그룹에서도 각각의 피부상태 개선에 유의적 차이를 보

였다(박미정, 2013).

β-Glucan이 첨가된 제형과 MTS (0.25 mm의 미세다룬침)가 안면피부에 미치는 영향에 대한 논문은 30-40대 여성 36명을 대상으로 실험군 A와 실험군 B (주 1회 0.25 mm의 MTS 관리를 병행)로 나누어 연구하였다. β-Glucan이 포함된 제형의 제품을 아침, 저녁으로 8주간 사용하게 하였고, 대조군 C는 β-Glucan이 포함되지 않은 제형을 아침, 저녁으로 8주간 사용하게 한 후 실험 전, 4주 후, 8주 후, 총 3회에 걸쳐 안면피부상태를 측정하였다. 그 결과 β-Glucan과 MTS를 병행한 실험군 B가 모공과 색소침착, 피부밝기에서 가장 큰 개선을 보였다. 그러나 MTS를 병행하지 않은 실험군 A의 변화와 MTS를 병행한 실험군 B의 변화 사이의 차이가 시간이 경과함에 따라 커지는 것으로 보아 결과적으로 MTS가 화장품 제형의 흡수를 촉진하는데 효과적인 방법으로 사료된다(서민숙, 2011).

4. 제형적 접근법

최근 10년간 논문을 통해 발표되고 있는 경피흡수 촉진 방법 중 가장 많은 부분을 차지하는 방법이 바로 제형적 접근법이다. 제형적 접근법은 크게 5가지로 나눌 수 있다.

첫 번째는 pH 감응형 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤이다. pH 감응성을 가지는 고분자 수화젤을 만들어 외부환경에 불안정한 활성물질을 화장품 제형 내에서는 안정하게 보존하고, 피

표 2. 물리적인 경피 흡수 촉진법

원리		2005년 이후 발표논문 수
Iontophoresis	피부에 전위차(電位差)를 주어 피부의 전기적 환경을 변화시킴으로써 이온성 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법	1
Sonophoresis	초음파를 이용하여 약물이 생체막을 통과하여 피부에 침투하게 만들어주는 방법	0
Electroporation	고전압을 이용한 약물 침투법	0
Tape stripping	물리적 방법을 이용하여 각질층을 제거하는 방법	0
MTS 혹은 AMTS	피부에 마이크로 흡을 만들어 유용한 물질들이 효과적으로 흡수할 수 있도록 도와주는 마이크로 니들링 테라피 시스템	3

표 3. 제형학적인 경피 흡수 촉진법

원리		2005년 이후 발표논문 수
고분자 수화젤	pH 감응성을 가지는 고분자 수화젤을 만들어 외부환경에 불안정한 활성물질을 화장품 제형 내에서는 안정하게 보존하고, 피부에 도포 시 빠른 방출로 피부에 흡수될 수 있는 제형	3
고분자 마이셀	친수성 고분자(shell)와 소수성 고분자(core)가 블록 공중합체의 형태로 결합되어 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 있어서 효율적인 제형	1
나노 에멀전	100-500 nm의 입자 크기를 갖는 에멀전의 한 종류로 일반 에멀전과 달리 입자들 사이 응집 현상이나 합일 현상이 없어 낮은 온도 조건에서도 장기간 안정성을 보유하는 제형	16
리포솜	세포막 또는 각질층의 세포 간 지질과 구조적으로 유사한 지질 이중층으로 구성되어 있어 세포막과 융합하여 활성성분을 효과적으로 세포 내로 전달할 수 있도록 만든 제형	15
탄성 리포솜	리포솜보다 피부 흡수 효과를 높이기 위한 방법으로 피부 침투 시 입자 형태가 피부 각질층을 잘 투과할 수 있도록 탄력적으로 변형이 쉬운 소포체로 만든 제형	15
에토솜	리포솜보다 피부 흡수 효과를 높이기 위한 방법으로 막을 좀 더 유연하게 변형이 쉬운 상태로 만든 제형	9

부에 도포 시 빠른 방출로 피부에 흡수될 수 있는 시스템을 장착한 방법이다. 두번째는 친수성 고분자(shell)와 소수성 고분자(core)가 블록 공중합체의 형태로 결합되어 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 있어서 효율적인 고분자마이셀이다. 세번째는 100-500 nm의 입자 크기를 갖는 에멀전의 한 종류로 일반 에멀전과 달리 입자들 사이 응집 현상이나 합일 현상이 없어 낮은 점도 조건에서도 장기간 안정성을 유지하는 특징이 있는 나노 에멀전이다. 네번째는 세포막 또는 각질층의 세포간 지질과 구조적으로 유사한 지질 이중층으로 구성되어 있어 세포막과 융합하여 활성성분을 효과적으로 세포 내로 전달하는 구조인 리포솜이다. 다섯번째는 에토솜과 탄성리포솜으로 리포솜보다 피부 투과율을 높이기 위해 고안된 방법으로 막을 좀 더 유연하고 변형이 쉬운 상태로 만든 제형이다.

제형학적인 요인에 따른 경피 흡수에 대한 논문 중 표 3에서와 같이 리포솜에 대한 연구와 더불어 탄성리포솜과 비교 연구하는 논문이 15편으로 가장 많은 부분을 차지하였다.

1) 고분자 수화젤

유효성분의 피부흡수를 향상시키기 위한 제형기술개발의 일환으로 분산광중합을 이용하여 pH 감응성을 가지는 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤을 만들어 외부환경에 불안정한 활성물질을 화장품 제형 내에서는 안정하게 보존하고, 피부에 도포 시 빠른 방출로 피부에 흡수될 수 있는 지능형 전달시스템이다. 고분자 수화젤이란 공유결합, 수소결합 또는 물리적 결합 등에 의해 가교된 친수성 고분자로서 수용액에서 다량의 물을 내부에 함유하여 팽윤할 수 있는 3차원 네트워크 구조를 갖는 물질

이다. 특히 pH 감응성을 가지는 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤은 주변의 pH변화에 따라 수화젤 네트워크의 구조적 변화를 일으켜 선별적으로 탑재된 물질의 방출을 조절할 수 있다. 연구 결과 평균 크기 약 2 μ m의 구형 입자로 합성된 pH 감응성 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤은 pH 5를 전후로 급격한 팽윤비의 변화를 보이므로 pH 6.0에서는 초기부터 활성물질의 높은 피부투과율을 보였으며 내부에 탑재된 활성물질(알부틴)을 외부 환경으로부터 보호하여 안정성을 유지시켜 주었다(양주승과 김범상, 2013).

P (MAA-co-PEGMA) 수화젤에 대한 활성물질들(알부틴, ascorbic acid, 아데노신)의 탑재에 영향을 미치는 요인들을 알아내기 위하여, 수화젤의 MAA와 EG의 조성 및 탑재 pH에 따른 활성물질들(알부틴, ascorbic acid, 아데노신)의 탑재효율을 조사한 결과 수화젤을 구성하는 MAA와 EG의 조성 중 MAA의 함량이 감소함에 따라서 활성물질들의 탑재효율이 증가하였다. 또한 탑재 pH에 따른 실험에서는 수화젤과 활성물질들 사이에 형성되는 정전기적 반발력이 최소가 되는 pH보다는 수화젤의 팽윤비가 높게 되는 pH에서 탑재효율이 더 높게 나타났다(이은미 등, 2009).

그러므로 최근 10년간의 고분자 수화젤에 관한 연구 논문의 결과를 종합하여 볼 때 표 4에서와 같이 pH 감응성을 가지는 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤은 평균 크기 약 2 μ m의 구형 입자로 합성 되었을 경우 pH 5를 전후로 급격한 팽윤비의 변화를 보이므로 pH 6.0에서는 초기부터 활성물질의 높은 피부투과율을 보였다. 또한 수화젤의 MAA와 EG의 조성 및 탑재 pH에 따른 활성물질들(알부틴, ascorbic acid, 아데노신)의 탑재효율을

표 4. pH 감응성을 가지는 P (MAA-co-PEGMA)수화젤의 경피흡수 촉진을 위한 요건

경피흡수촉진을 위한 요건	
실험 대상 활성물질	알부틴, ascorbic acid, 아데노신
수화젤의 MAA와 EG의 조성 및 활성물질의 탑재 효율	MAA의 함량이 감소함에 따라서 활성물질들의 탑재효율이 증가
pH에 따른 활성물질들의 탑재 효율	수화젤의 팽윤비가 높게 되는 pH에서 탑재효율이 증가
P(MAA-co-PEGMA)수화젤의 크기 및 모양	약 2 μ m의 구형 입자
급격한 팽윤비의 변화를 보이는 pH	pH 5 (pH 6.0에서는 초기부터 활성물질이 피부투과 증가)

표 5. 고분자 마이셀의 경피흡수 촉진을 위한 요건

경피흡수촉진을 위한 요건	
실험 대상 활성물질	Quercetin, Rutin
최대 포집효율을 나타내는 고분자마이셀 농도	2% PCL-b-PEG
입자크기	PCL-b-PEG 고분자마이셀의 농도가 증가함에 따라 마이셀의 초기 입자 크기가 다소 증가하였지만 30일 이후까지 안정
고분자 마이셀의 표면 전위(Zeta potential)	PCL-b-PEG 고분자마이셀의 농도가 증가함에 따라 고분자 마이셀의 표면 전위(Zeta potential)의 절대 값이 0에 가까워짐
피부 자극	24 시간 후 어떠한 피부 자극도 관찰되지 않았음
활성성분의 피부 흡수력	마이셀>용액

조사한 결과 수화젤을 구성하는 MAA와 EG의 조성 중 MAA의 함량이 감소함에 따라서 활성물질들의 탑재효율이 증가하였으며, pH에 따른 실험에서는 수화젤과 활성물질들 사이에 형성되는 정전기적 반발력이 최소가 되는 pH보다는 수화젤의 팽윤비가 높게 되는 pH에서 탑재효율이 더 높게 나타났다(표 4).

2) 고분자 마이셀

고분자 마이셀이란 친수성 고분자와 소수성 고분자가 블록 공중합체의 형태로 결합되어 있는 경우에 형성되며 각 블록을 구성하고 있는 고분자의 종류와 중합도, 용액의 농도, pH등에 따라 임계 마이셀 농도가 결정된다. 고분자 마이셀의 중심부인 core는 소수성 약물이나 활성성분을 담지하는 담체의 역할을 하는 부분이며 친수성 부분인 shell은 외부환경으로부터 활성성분을 보호하는 역할을 한다. 그러므로 고분자 마이셀은 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 있어서 효율적이며 고분자 층의 분해 속도 및 생체 자극 반응 정도에 따라 활성성분의 방출 속도를 다양하게 제어할 수 있다는 장점이 있다. 표 5는 최근 논문 중 고분자 마이셀의 경피흡수 촉진에 대한 연구에 대한 정리이다. 강력한 항산화 물질로 널리 알려져 있지만 소수성의 특징을 가지고 있는 quercetin과 그 배당체인 rutin을 함유하는 poly(ϵ -caprolactone)-b-poly(ethylene glycol) 미셀을 제조하여 활성성분(quercetin, rutin)의 피부 흡수 증진에 관한 *in vitro* 연구를 수행하였다. 그 결과 활성성분을 담지하는 고분자 마이셀을 농도별로 제조한 결과 모두 2% PCL-b-PEG의 경우 가장 높은 포집효율을 나타내었고, 입자크기는 PCL-b-PEG 고분자의 농도가 증가함에 따라 미셀의 초기 입자 크기가 다소 증가하였지만 30일 이후까지 안정한 것으로 나타났다. 또한 PCL-b-PEG 고분자의 농도가 증가함에 따라 고분자 미셀의 표면 전위(Zeta potential)의 절대 값이 0에 가까워지는 것을 확인하였다. 24 시간 후 어떠한 피부 자극도 관찰되지 않으면서 용액 상태보다 미셀에서 활성성분의 피부 흡수력이 더 높게 나타났다(임규남 등, 2012; 표 5).

3) 나노 에멀전

에멀전이란 미세한 액체 방울이 연속상인 액체 매질에 분산

되어 있는 계이며 열역학적으로 불안정하기 때문에 안정성을 증가시키기 위한 관심이 증가되고 있다. 나노 에멀전은 일반적으로 입자가 100-500 nm의 크기를 갖는 에멀전의 한 종류로 일반 에멀전과 달리 입자들 사이 응집 현상이나 합일 현상이 없어 낮은 점도 조건에서도 장기간 안정하다(원보령 등, 2009; Gutierrez *et al.*, 2008). 입자 크기의 특성으로 투명 또는 반투명으로 보이며 일반 에멀전에 비해 활성성분의 높은 경피 흡수를 나타내어 화장품분야에서 다양하게 연구되고 있다(Alam *et al.*, 2009; Asua, 2002). 또한 제형자체의 안정성과 유효성분을 캡슐화 함으로써 그 소재의 안정성을 향상시킬 수 있으며, 작은 입자 사이즈로 피부 투과율까지 높일 수 있는 장점이 있다. 최근에는 주로 항산화, 항균 물질의 나노 에멀전을 제조하여 안정성이나 피부 흡수력, 유효성분의 활성화에 대한 논문이 발표되었다. 표 6은 나노 에멀전을 이용한 유효 성분의 피부 흡수에 관한 주요 연구 목록이다.

담쟁이덩굴 줄기 추출물을 고압유화기를 이용하여 제조한 나노 에멀전에 대한 연구에서는 평균 입자 크기가 302 nm를 나타내었으며 포집 효율은 86% 이상으로 나타났다. Franz diffusion cell을 이용하여 제조된 담쟁이덩굴 추출물 함유한 나노 에멀전의 피부흡수능을 평가한 결과 대조군으로 사용된 1,3-butylene glycol 용액이 32.59%의 피부흡수율을 나타내었고, 나노 에멀전은 42.47%의 피부 흡수능을 나타내었다(박민아, 2012).

비타민나무 잎 추출물의 피부 흡수 증진을 위한 연구에서는 에틸아세테이트 분획 0.01, 0.03, 0.05, 0.10% 함유한 나노 에멀전을 제조하였고, 5주 동안 이들 나노 에멀전의 입자 크기, 입도 분포 및 피부 투과능을 평가하였다. 나노 에멀전은 균질기 처리 후 고압유화기를 이용하여 제조하였으며 약 300 nm 입자 크기를 나타내며 단분산 형태를 나타내었다. 5주 동안 실험에서 0.03% 에틸아세테이트 분획을 함유한 나노 에멀전이 가장 안정하였고, *in vitro* 피부 투과 실험을 Franz diffusion cell을 이용하여 수행한 결과 Oil-in-water (O/W) 에멀전과 비교할 때, 나노 에멀전이 피부 흡수가 더 잘되는 것으로 나타났다(채교영, 2013).

항산화 물질로 널리 사용되고 있는 지용성 비타민인 Vitamin

표 6. 나노에멀전을 이용한 유효 성분의 피부 흡수에 관한 연구

유효 성분	농도	포집효율 최대 흡수 (nm)	평균입자크기 (nm)	포집효율 (%)	초기적하량 대비 피부흡수율 대조군/비교군(%)
담쟁이덩굴줄기	0.1%	280	302	86	32.59 / 42.47
마디풀 추출물	0.1%	360	238	98	21.5 / 35.9
Vitamin E acetate	0.07wt%	285	587.4	-	58.53 (EtOH10%)
비타민나무 잎	0.03%	-	300	-	47.16 / 54.83
유용성감초추출물	2.5%	-	30.9	-	0.09 / 0.2

E acetate (VEA, tocopheryl acetate)를 이용한 연구에서는 스킨토너 제형의 나노 입자 크기의 에멀전을 제조하고, 이 에멀전을 이용해 ICR outbred albino mice (12주령 약 50 g, 암컷) 피부로의 VEA 침투와 receptor phase 조성에 따른 VEA의 용해도 차이에 대한 실험을 수행하였다. 그 결과 VEA를 0.07 wt% 함유한 나노 에멀전의 입자는 에탄올(ethanol, EtOH) 함량이 많을수록 그 크기가 커지는 경향을 보였고, 계면활성제 함량이 많은 경우 크기가 작아지는 것을 확인하였다. 네 가지 다른 함량의 VEA 함유 나노 에멀전을 이용하여 쥐 피부 Franz diffusion cell 실험을 수행한 결과 EtOH 함량이 10.0 wt%인 경우에 128.8 µg/cm² 으로 VEA가 가장 높게 검출되었다. 이것은 초기 VEA 투입량인 220.057 µg/cm²과 비교하여 58.53%가 투과된 것으로 EtOH 함량이 1.0, 20.0 wt%인 에멀전과 비교해 볼 때 각각 45%, 15%씩 높았다. 동일한 EtOH 농도로 제조한 에멀전과 비교했을 때, 0.5 wt% 계면활성제를 사용한 에멀전의 입자 크기는 계면활성제 0.007 wt% 에멀전 입자 크기의 1/20 정도인 26.0 nm로 매우 작았다. 하지만 쥐 피부를 투과하는 VEA의 양은 54.848 µg/cm² 로 128.8 µg/cm²의 투과량을 보인 0.007 wt% 계면활성제 함유 에멀전보다 적다는 것을 확인하였다(김재현, 2010).

마디풀 추출물의 에틸아세테이트 분획을 함유한 안정한 나노 에멀전을 제조, 피부 흡수 증진 효과에 대한 연구에서는 나노 에멀전은 고압유화기를 이용한 고에너지법으로 제조하였다. 평균 입자 크기는 238 nm이었으며 포집 효율은 98% 이상으로 단분산의 입도 분포를 나타냈으며 고압 유화 과정을 거치지 않은 일반 에멀전 보다도 더 안정함을 보여주었다. Franz diffusion cell을 이용하여 마디풀 추출물의 에틸아세테이트 분획을 함유한 나노 에멀전의 피부 투과 실험을 수행하였다. 피부에 침투된 마디풀 추출물 에틸아세테이트 분획의 총합량은 초기 적하량에 대한 피부 흡수율로 환산하면 대조군이 21.5%, 나

노 에멀전에서 35.9%로 유효성분의 적합한 피부 전달시스템임을 시사하였다(임명선 등, 2012).

미백에 효과적이거나 색상 변화로 인해 사용에 제약이 있었던 유용성 감초 추출물을 레시틴을 이용해 나노 에멀전화 한 연구에서는 유용성 감초 추출물을 2.5%함유하는 평균 30.9 nm의 나노 에멀전을 만들었다. 일반 에멀전의 크기가 0.5~10 µm,인 것에 비하면 매우 작은 것이다. 피부 속으로 침투된 정도를 나타내는 유용성 감초 추출물의 피부 투과율은 약 0.099%이고, 유용성 감초 추출물-나노 에멀전은 약 0.2%로 피부 투과율 효능은 거의 2배에 가까웠다(한영숙 등, 2012).

그 외에 가용방법, 조성방법, 희석방법, 계면활성제의 농도에 따른 나노 에멀전의 안정성에 대한 16개의 논문이 발표되었다.

4) 리포솜/탄성, 리포솜/에토솜

리포솜은 활성 성분을 효율적으로 피부에 침투 시킬 수 있는 전달체이다. 세포막 또는 각질층의 세포 간 지질과 구조적으로 유사한 지질 이중층으로 구성되어 있어 세포막과 융합하여 리포솜 내부의 활성성분을 효과적으로 세포 내로 전달할 수 있다. 그러나 리포솜을 이루고 있는 지질 이중층 막의 물리적 불안정성, 낮은 유화안정성, 활성 성분의 낮은 포집 효율 등의 문제점을 가지고 있다. 또한 활성물질의 피부 침투가 기대만큼 이루어지지 않아 그 효과가 제한적인 경우가 많았다. 이러한 문제점을 개선하기 위해 다양한 방안이 연구되어왔다. 특히 리포솜의 피부 흡수율을 높이기 위하여 피부 침투 시 입자 형태가 피부 각질층을 잘 투과할 수 있도록 탄력적으로 변형이 쉬운 소포체를 만들고자 하는 시도가 이루어졌다. 이러한 예가 바로 탄성 리포솜, 에토솜 등이다(Cevc et al., 1998; Elsayed et al., 2007).

에토솜이란 리포솜보다 피부 흡수 효과를 높이기 위한 방법으로 막을 좀 더 유연하게 변형이 쉬운 상태로 각질세포 사이의 좁은 틈을 더 잘 통과할 수 있게 만든 제형이다(Dubey et al.,

표 7. 탄성 리포솜을 이용한 유효 성분의 피부 흡수에 관한 연구

유효성분	인지질: 계면활성제	최적입자크기(nm)	가변형성(%)	포집효율(%)	피부투과(%)
여뀌 추출물 0.1%	95:5	176.5	16.4	68.8	36.7 / 52.3
Isoquercitrin 0.1%	85:15	341.2	59.89	54.0	12.68 / 54
루틴 0.1%	85:15	281.2	42.5	71.0	24.3 / 41.3
퀴세틴 0.1%	90:10	235.8	28.3	87.5	19.3 / 28.5

표 8. 에토솜과 리포솜을 활용한 유효성분의 피부 흡수 비교 연구

	최적입자크기(nm)	포집효율(%)	피부투과(%)
사자발쑥 0.06%	287.05	55.89	에토솜 66.37 > 리포솜 58.6 > 에탄올 35.64
여뀌추출물 0.04%	173.00	55.58	에토솜 93.37 > 에탄올 63.1 > 리포솜 58.4 > 증류수 13.92
isoquercitrin 0.03%	222.85	82.26	에토솜66.37 > 리포솜58.6 > 에탄올35.64

2007). 이를 위해 에토솜은 피부 투과 증진제로 알려진 에탄올에 인지질을 용해시켜 만드는데 에탄올은 지질의 극성 머리 부분과 작용하여 계면장력을 감소시키므로써, 각질층 안에 존재하는 지질 막의 계면장력을 감소시키며, 베지클 자체의 막을 유연하게 만든다(Dubey *et al.*, 2007). 이로써 피부장벽은 느슨해지며 에토솜의 막은 유연해지고 변형이 쉽게 이루어진다. 이러한 특징으로 에토솜은 피부 내부로 활성성분의 피부 전달에 있어 효과적이고 더 깊숙한 곳까지 활성 물질을 전달할 수 있게 된다(Adachi *et al.*, 1995).

최근의 연구는 인지질의 종류, 성분, 조성, 제조방법 등 기타 여러 변수에 따라 물리적 화학적 특성 변화와 안정성에 대한 24개의 논문이 발표되었다.

여뀌 추출물과 그 주요 성분인 Isoquercitrin의 사람 적혈구와 HaCaT 세포에서의 세포 보호 효과를 측정하고 에토솜 및 탄성 리포솜을 제조하여 연구한 결과 일정한 입도 분포와 적절한 입자 크기를 유지하는 안정성이 확인된 0.04% 여뀌 추출물을 담지한 에토솜의 입자 크기는 173.0 nm, 포집효율은 55.58%이었다. 피부 투과 실험 결과 에토솜은 일반 리포솜이나 에탄올 용액에서보다도 더 큰 피부 투과능을 보여주었다. 0.1% 여뀌 추출물을 담지한 탄성 리포솜의 최적의 제형은 인지질 대 계면활성제(Tego[®]care 450)의 비율이 95:5으로 확인되었다. 0.1% 여뀌 추출물 함유한 최적의 탄성 리포솜의 입자크기는 176.5 nm, 가변형성은 16.4, 포집효율은 68.8%이었다. 여뀌 추출물의 총 피부 투과량은 에토솜($117.41 \pm 1.28 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) > 에탄올 용액($79.34 \pm 1.43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) > 리포솜($73.44 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) > 증류수($17.50 \pm 0.49 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) 순으로 에토솜의 경우가 피부 흡수가 가장 잘 이루어짐을 확인할 수 있고, 여뀌 추출물을 담지한 탄성 리포솜은 계면활성제가 포함되지 않은 제형보다 더 큰 피부 투과능을 나타내었다(김정은, 2012) (표 7).

H₂O₂와 rose bengal로 처리된 HaCaT 세포에 있어서 isoquercitrin의 세포 보호 효과에 대한 연구에서는 에토솜 및 탄성 리포솜을 제조하고 입자크기, 포집효율 및 피부 흡수 증진 능력을 평가한 결과 0.03% Isoquercitrin을 담지한 에토솜의 입자 크기는 222.85 nm, 포집효율은 82.26%이었다. 0.03% isoquercitrin 함유 에토솜은 제조 후 2주일 동안 안정하였고, 일정한 입자 크기를 유지하였다. 피부 투과실험 결과 에토솜은 일반 리포솜이나 에탄올 용액에서 보다 우수한 피부 투과능을 보여주었다. 24 시간 후의 피부 누적 투과량은 에토솜이 $65.48 \pm 0.95 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 가장 높고, 그 다음 리포솜($57.69 \pm 0.91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)이었다. 0.1% Isoquercitrin을 담지한 탄성 리포솜의 최적의 제형은 입자 크기는 341.2 nm, 가변형성 59.89, 포집효율 54.3% , 피부투과능은 초기적하량 대비 54.4%로 확인되었다. 또한 인지질 대 계면활성제의 비율이 85:15인 제형이 가장 우수한 탄성 리포솜 제형임을 나타내었다(조나래 등, 2012) (표 7).

에토솜에 포집된 ethyl ascorbyl ether (VCE)의 산화 안정성 및 경피흡수에 관해 *in vitro*와 *in vivo*로 진행된 연구에 따르면 온도 변화에 따른 에토솜의 열 안정성은 보관온도가 낮을수록 에토솜의 열 안정성이 높았다. 특히 리포솜 및 에멀전 제형에 비해 에토솜 제형의 열 안정성이 상당히 높았다. 또한 에토솜, 리포솜 및 에멀전 제형간의 경피 흡수량을 비교한 결과 각각 976, 846, 423 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 으로 에토솜 제형의 경피 흡수량이 가장 우수하게 나타났으며 VCE의 미백효과를 향상시킬 수 있는 화장품 제형 전달체로서 사용이 가능한 것으로 확인되었다(박은경, 2008) (표 7).

육모효능성분인 Triaminodil을 포집한 연구에 따르면 에토솜을 제조하여 입자의 변형도가 입자 크기에 의존하는 것을 확인하였으며 *in vitro* 피부흡수시험과 전임상 성장기 유도평가를 통해 베지클 멤브레인의 변형도가 Triaminodil의 피부 전달 효능에 크게 영향을 미치는 것을 알았다. 이러한 결과로부터 담지된 약물의 전달효능을 극대화시킬 수 있는 최적 크기의 전달체 영역이 존재하고, 이는 입자의 크기와 멤브레인 특성에 큰 영향을 받기 때문에 전달체를 설계하는데 있어 이 두 가지 요인을 고려해야 한다는 점을 밝혀내었다(안은정 등, 2010).

사자발쑃(*Artemisia princeps* Pampanini, A. princeps Pamp.) 추출물을 이용한 연구에서는 피부 전달시스템으로 에토솜을 제조하여 입자 크기, 포집효율, 안정성 및 피부 흡수 증진 능력을 *in vitro*를 통해 평가하였다. 그 결과 0.06% 사자발쑃 에틸아세테이트 분획을 담지한 에토솜의 입자 크기는 $287.05 \pm 0.25 \text{ nm}$, 포집효율은 $51.96 \pm 0.01\%$ 이었고, 제조 후 3주 동안 단분산 형태를 유지하며, 사이즈의 변화가 거의 없었다. 피부 흡수 실험 결과, 에토솜 제형은 대조군(동량의 농도를 담지한 리포솜 동량의 농도로 20% 에탄올에 녹인 용액)에서 보다 큰 피부 투과능을 보여주었다(양현갑, 2013) (표 8).

III. 결론

피부의 최외각에 위치한 각질층은 피부의 수분 증발을 억제하고, 외부의 스트레스나 해로운 자극으로부터 인체를 효과적으로 보호하는 장벽역할을 수행한다. 그러나 각질층이라는 매우 뛰어난 피부장벽에 의해 아무리 효과적인 성분이라고 할지라도 피부에 적용 시 그 효과를 제대로 발휘하지 못하게 되었다. 따라서 현재 화장품업계의 관심은 어떻게 하면 유효성분을 피부에 자극을 주지 않으면서도 흡수를 촉진할 수 있느냐에 놓여 있다. 본 연구에서는 최근 10년 사이 경피 흡수를 촉진시킬 수 있는 방법에 대한 논문을 물리적, 제형적 방법으로 분석하여 정리해보았다.

현재 화장품 분야에서 사용되고 있는 경피흡수 촉진 방법 중

물리적 접근방법으로는 피부에 전위차(電位差)를 주어 피부의 전기적 환경을 변화시킴으로써 이온성 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법인 iontophoresis, 고전압을 이용한 약물침투법인 electroporation, 초음파를 이용하여 약물이 생체막을 통과하여 피부에 침투하게 만들어주는 sonophoresis, 물리적 방법을 이용하여 각질층을 제거하는 tape stripping 등이 있다. 그러나 2005년 이후 국내 화장품 관련 학회지나 뷰티 학과의 졸업논문을 토대로 한 본 연구에 의하면 가장 많은 관심을 받고 있는 물리적 경피 흡수방법은 MTS 혹은 AMTS라 불리는 방법이다. 이 방법은 약 20만개 이상의 미세한 바늘이 규칙적으로 배열되어 있는 기구로 피부에 마이크로 흡을 만들어 유용한 물질들이 효과적으로 흡수할 수 있도록 도와주는 시스템으로 유효 성분의 경피 흡수를 촉진시킨다.

최근 10년간 논문을 통해 발표되고 있는 경피흡수 촉진 방법 중 가장 많은 부분을 차지하는 방법은 제형적 접근법이다. 제형적 접근법은 크게 pH 감응성을 가지는 고분자 수화젤을 만들어 외부환경에 불안정한 활성물질을 화장품 제형 내에서는 안정하게 보존하고, 피부에 도포 시 빠른 방출로 피부에 흡수될 수 있는 시스템을 장착한 pH 감응형 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤, 친수성 고분자(shell)와 소수성 고분자(core)가 블록 공중합체의 형태로 결합되어 소수성 활성성분을 수용액상에 분산시키는데 있어서 효율적인 고분자 미셀, 100-500 nm의 입자 크기를 갖는 에멀전의 한 종류로 일반 에멀전과 달리 입자들 사이 응집 현상이나 합일 현상이 없어 낮은 점도 조건에서도 장기간 안정성을 보유하는 나노 에멀전, 세포막 또는 각질층의 세포 간 지질과 구조적으로 유사한 지질 이중층으로 구성되어 있어 세포막과 융합하여 활성성분을 효과적으로 세포 내로 전달할 수 있도록 만든 리포솜, 리포솜보다 피부 흡수 효과를 높이기 위한 방법으로 막을 좀 더 유연하고 변형이 쉬운 상태로 만든 제형인 에토솜과 탄성 리포솜 등이 있다. 이러한 제형적 접근법 중에서도 특히 나노 에멀전과 리포솜 관련된 논문들이 대다수를 차지하고 있으며 현재 이러한 제형에서 유효성분을 피부 내로 침투시키기 위해 필요한 최적의 요건을 찾기 위한 연구가 진행되고 있다.

그러나 나노 에멀전은 ostwald ripening 현상으로 인한 안정성에 대한 문제와 입자크기, 포집효율 등 제제의 단점을 보완하여 피부 투과율을 높이고 원래의 유효성분의 효과를 최대화하기 위한 연구가 아직 미비하다. 또한 receptor phase의 에탄올의 함량과 계면활성제의 종류에 따라 활성 성분의 용해도가 달라지고, 에멀전의 입자크기와 피부 투과도는 항상 비례하는 것이 아니므로 에멀전의 조성고 에탄올, 계면활성제 함량의 최적 조건을 찾아야 최상의 피부 투과도를 얻을 수 있다. 리포솜의 경우 인지질과 계면활성의 비율이 피부 투과율, 입자크기, 포집효율의 실험 결과에 영향을 주고, 리포솜을 이루고 있는 지질 이중층막의 물리적 불안정성, 낮은 유화 안정성, 유효 성분의 낮은 피

부 흡수능으로 그 효과가 제한적인 경우가 많다. 이러한 리포솜의 피부 흡수능을 높이기 위하여 피부 침투 시 입자 형태가 피부 각질층을 잘 투과할 수 있도록 탄력적으로 변형이 쉬운 소포체를 만들고자 탄성 리포솜, 에토솜 등의 제형이 개발되었다. 최근의 리포솜, 에토솜과의 비교 논문에 따르면 총 피부 투과율, 입자 크기 면에서 효과적인 결과를 얻은 것은 에토솜이었다.

현재 화장품의 경피 흡수에 관한 연구는 안정성과 사용성에 대해서는 많이 진행되어왔으나 활성 성분에 제제학적인 변화를 주어 피부 속으로 침투시켰을 경우, 본래의 효능 발현에 대한 검증과 안전성에 대한 연구는 부족한 실정이다. 지금까지의 논문들이 입자 크기를 작게 만들고, 투과율을 높여 경피 흡수율을 증가 시키는 것에 집중되었다면 이제는 더 나아가 최종 흡수 성분의 효과가 얼마나 유지되어 나타나는지와 얼마나 안전한지에 대한 연구가 필요하다고 본다.

참고문헌

- 김은주, 정현기, 김성준. 마이크로니들 시술에 의한 발효제품의 피부 재생 및 항상성 강화 기술. *한국생물공학회*, 25: 116-122, 2010.
- 김정은. 여귀 추출물의 세포 보호 작용과 피부 흡수 증진을 위한 리포솜 제형 연구. *서울과학기술대학교 석사학위논문*, 2012.
- 김재현, 양희정, 원보령, 안유진, 강명규, 박수남. Vitamin E Acetate를 함유한 나노에멀전 제조와 Franz Diffusion Cell을 이용한 Vitamin E Acetate의 경피흡수에 관한 연구. *대한화장품학회지*, 35: 91-101, 2009.
- 박미정. AMTS와 기능성 트리, 테트라 펩타이드가 피부개선에 미치는 영향. *동덕여자대학교 석사학위논문*, 2013.
- 박민아. 담쟁이덩굴 줄기 추출물의 항산화 활성과 나노에멀전을 이용한 피부 흡수 증진 연구. *서울과학기술대학교 석사학위논문*, 2012.
- 박은경. Ethosome을 이용한 Ethyl Ascorbyl Ether의 산화 안정성 및 경피흡수에 관한 연구. *충실대학교 석사학위논문*, 2008.
- 서민숙. β -Glucan이 첨가된 제형과 MTS (미세다룬침)가 안면 피부에 미치는 영향. *건국대학교 석사학위논문*, 2011.
- 안은정, 심종원, 최장원, 김진웅, 박원석, 김한근, 박기동, 한성식. 에토솜 입자크기와 멤브레인 특성 조절을 통한 약물의 경피흡수능 향상. *대한화장품학회지*, 36: 105-113, 2010.
- 이은미, 김규식, 김범상. P (MAA-co-PEGMA) 수화젤의 조성고 탑재 pH가 화장품 활성물질의 탑재효율에 미치는 영향.

- 한국고분자학회, 33: 441-445, 2009.
- 이향우. 현대 피부학. 광문각. 서울, p18, 2008
- 임규남, 김선영, 김민지, 박수남. Quercetin과 Rutin을 함유하는 PCL-b-PEG 고분자 미셀의 특성 및 피부 흡수에 관한 *In vitro* 연구. *한국고분자학회지*, 36: 420-426, 2012.
- 임명선, 박민아, 박수남. 피부 흡수 증진을 위한 마디풀 추출물 함유 나노에멀전 제조에 관한 연구. *한국공업화학회*, 23: 222-227, 2012.
- 양주승, 김범상. pH 감응성 P (MAA-co-PEGMA) 수화젤이 알부민의 방출과 안정성에 미치는 영향. *한국고분자학회지*, 37: 262-268, 2013.
- 양현갑. 사자발쑥 추출물의 피부 흡수 증진을 위한 에토솜 제형에 관한 연구. *서울과학기술대학교 석사학위논문*, 2013.
- 원보령, 강명규, 안유진, 박수남. 에멀전 반전법으로 제조된 퀴세틴을 함유하는 나노에멀전에 대한 에탄올의 영향. *대한화장품학회*, 35: 79-89, 2009.
- 조나래, 구현아, 박수아, 한셋별, 박수남. Isoquercitrin의 세포 보호 작용과 피부 흡수 증진을 위한 리포솜 제형 연구. *대한화장품학회*, 38: 103-118, 2012.
- 조나래, 박민아, 전소하, 박수남. 피부 흡수 증진을 위한 담쟁이덩굴 줄기 추출물 함유 나노에멀전 및 이의 항균활성 연구. *한국미생물생명공학회*, 41: 320-326, 2013.
- 조완구, 량문정, 송영숙, 임영호, 박현우. Flexible Thin Layer Battery가 부착된 Iontophoretic Gel Patch를 이용한 Vitamin C 유도체의 경피 흡수 증진. *대한화장품학회지*, 33: 23-28, 2007.
- 채교영. 비타민나무 잎 추출물의 항산화, 항균활성 및 피부 흡수 증진을 위한 나노에멀전 연구. *서울과학기술대학교 석사학위논문*, 2013.
- 한영숙, 장혜인. 유용성감초추출물을 함유하는 나노 에멀전의 특성에 관한 연구. *한국인체예술학회지*, 13: 107-120, 2012.
- Adachi T, Takahashi H, Ohki K, Hatta I. Interdigitated structure of phospholipid-alcohol systems studied by x-ray diffraction. *Biophysical J.*, 68: 1850-1855, 1995.
- Alam MD, Shrestha LK, Aramaki K. Glycerol effects on the foemation and rheology of cubic phase and related gel emulsion. *J. Colloid Interface Sci.*, 329: 366-371, 2009.
- Asua JM. Miniemulsion polymerization. *Prog. Polym. Sci.*, 27: 1283-1346, 2002.
- Cevc G, Gebauer D, Stieber J, Schatzlein A, Blume G. Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1368: 201-215, 1998.
- Dubey V, Mishra D, Jain NK. Melatonin loaded ethanolic liposomes : physicochemical characterization and enhanced transdermal delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67: 398-405, 2007.
- Dubey V, Mishra D, Dutta T, Nahar M, Saraf DK, Jain NK. Dermal and transdermal delivery of an anti-psoriatic agent via ethanolic liposomes. *J. Control. Release.*, 123: 148-154, 2007.
- Elsayed MA, Abdallah Y, Naggar F, Khalafallah M. Deformable liposomes and ethosomes: Mechanism of enhanced skin delivery. *Int. J. Pharm.*, 332: 60-66, 2007.
- Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discovery Today. Technologies.*, 2: 67-74, 2005.