

고압 균질기를 이용한 세라마이드가 함유된 나노에멀전 제조 및 안정성 평가

마르셀 조나단 히다жат* · 노종호** · 박종범** · 홍재화*** · 김현호** · 조원택***†

*주하이플럭스 기술연구소
34037 대전광역시 유성구 갑천로 361-33, 대한민국
**주일신오토클레이브 기업부설연구소
34026 대전광역시 유성구 테크노2로 255, 대한민국
***주한국콜마 스킨케어연구소
06800 서울특별시 서초구 현릉로8길 61, 대한민국
(2020년 3월 30일 접수, 2020년 5월 14일 수정본 접수, 2020년 7월 14일 채택)

Synthesis of Ceramide Nanoemulsion by High-Pressure Homogenizer and Evaluation of Its Stability

Marcel Jonathan Hidajat*, Jongho Noh**, Jongbeom Park**, Jaehwa Hong***, Hyeonhyo Kim** and Wantaek Jo***†

*Research and Development Department, Hiflux Co. Ltd.
361-33, Gapcheon-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 34037, Korea
**Research and Development Department, Ilshin Autoclave Co. Ltd.
255, Techno 2-ro, Yuseong-gu, Daejeon, 34026, Korea
***Department of Skincare Research Center, Kolmar Korea Co. Ltd.
61, Heolleung-ro 8-gil, Seocho-gu, Seoul, 06800, Korea
(Received 30 March 2020; Received in revised from 14 May 2020; Accepted 14 July 2020)

요 약

본 연구에서는 고압 균질기를 이용해 세라마이드가 포함된 나노에멀전을 제조하고 물성변화 및 장기 안정성을 알아 보았다. 고압 균질기 압력 및 통과 횟수를 변화 시켜 제조된 나노에멀전의 평균입자, 입도분포, 제타전위 그리고 점도를 측정하였다. 고압 균질기 압력이 높고 통과 횟수가 많을수록 평균입자는 작아지고 입도 분포는 조밀하였지만 일정 조건이상에서는 표면에너지 및 계면활성제의 영향으로 입자간 재결합이 확인되었다. 평균입자가 작을수록 점도 값은 높았지만 제타전위 값에는 큰 차이가 없었다. 제조된 나노에멀전을 25 °C와 45 °C로 유지시키며 안정성을 측정한 결과, 초기(7일 이후)에 재결합 현상으로 평균입자가 커진 후 유지되었지만 제조된 나노에멀전의 안정성에는 큰 변화가 없었다. 이를 통해 고압 균질기를 이용해 세라마이드가 포함된 안정적인 나노에멀전의 제조가 가능함을 확인하였다.

Abstract – A ceramide-containing nanoemulsion was synthesized by using a High-Pressure Homogenizer (HPH) to observe its changes in properties and long-term stability. The droplet size, droplet distribution and zeta potential of nanoemulsion were examined by varying the pressure and the number of passes of the HPH. The increase in HPH pressure and number of passes decreased the average droplet size and made the nanoemulsion more uniform. However, beyond certain operating condition, the recombination between the droplets was confirmed due to droplet surface energy and emulsifier. This study also shows that the decrease in droplet size increased the nanoemulsion viscosity although only minimal changes occurred in the zeta potential. The formed nanoemulsion was then tested for its stability by storing it at 25 and 45 °C for 28 days. During the first week, the average droplet size increased due to recombination and then subsequently remained constant. We confirmed that ceramide nanoemulsion for industrial application could be synthesized by using HPH.

Key words: High-pressure homogenizer, Nanoemulsion, Stability, Ceramide, Recombination

†To whom correspondence should be addressed.

E-mail: jowt@sulflux.com

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 서론

최근 미세 먼지 증가와 오존층 파괴에 따른 자외선 증가로 피부 유해환경이 갈수록 심화되며 피부를 보호하고 개선 할 수 있는 스킨케어 화장품에 대한 관심이 높다. 스킨케어 화장품의 유효 성분을 피부 표면에 침투 및 흡수시켜 손상된 피부를 복원하고 유지시킬 수 있는 고 기능성 제품에 대한 연구가 활발하다[1-4]. 피부 표피의 각질층은 벽돌모양의 다층 구조로 구성되어 있으며 각질 세포간 지질로 구성된 라멜라상은 세라마이드, 콜레스테롤, 유리지방산으로 결합되어 있다[5]. 고 기능성 스킨케어 화장품의 원료로 인기가 있는 세라마이드는 피부 각질 세포간 지질 중 약 40-65%를 차지하며 피부의 중요한 역할을 수행한다[5,6]. 세라마이드의 효과로는 피부로부터 수분 증발을 억제하고 피부 건조에 의한 질환을 예방하며 외부의 유해 환경 및 오염으로부터 피부를 보호한다[7]. 하지만 세라마이드는 복잡한 구조를 갖는 난용성 물질로 화장품 제형시 안정도가 떨어져 서로 뭉치는 문제가 발생된다. 이에 세라마이드의 제형 내 안정화를 높이고, 피부 내 흡수율을 높이기 위한 방법으로 나노에멀전(nanoemulsion)에 대한 연구가 진행되고 있다[4]. 나노에멀전은 새로운 유형의 분산상으로 평균 액적 크기가 50~200 nm로 마이크로에멀전에 비하여 열역학적으로는 안정하지 않지만 오랜 시간 물리적으로 안정할 수 있으며 메타 안정성이 높다[8-11]. 나노에멀전을 제조하는 방법으로는 유화과정 중에 발생하는 화학적 에너지를 이용하는 상전이 방법과 기계 장치를 사용하는 물리적 방법이 있다. 상전이 방법으로는 온도변화에 따른 성질을 이용하는 전상온도법(PIT: Phase inversion temperature)[12-14], 수상 혹은 유상의 희석에 따른 성질을 이용하는 전상조성법(PIC: Phase inversion composition) 그리고 용매를 이용하는 용매확산법(혹은 자발적 유화법)이 있다[15,16]. 기계장치를 사용하여 물리적인 전단력을 발생시키는 방법으로는 회전식 교반기, 초음파 처리기 그리고 고압 균질기 등이 있다[17]. 그 중 고압 균질기는 유체가 10~200 MPa의 압력으로 미세한 노즐을 통과하며 전단, 충돌 그리고 캐비테이션의 영향을 받아 나노에멀전을 생성한다[18,19]. 고압 균질기는 압력, 통과 횟수, 노즐 크기를 변화시켜 나노에멀전의 액적 크기를 조절할 수 있으며 공정 속도가 빠르고 균일한 액적을 생성할 수 있다[20].

본 연구에서는 고압 균질기를 사용해 제조한 스킨케어 화장품의 물성 및 장기 안정화를 알아보기 위해 한국콜마에서 받은 제조 레시피를 사용하여 세라마이드가 포함된 나노에멀전을 제조 하고 나노에멀전의 거동과 특성을 알아보았다.

2. 실험 방법

2-1. 재료

나노에멀전 제조에 사용된 시료를 Table 1에 나타내었다. 증류수(D.I water)는 Merck™ Millipore Direct-Q™ 5 Water Purification System 장비에서 제조하여 사용하였다. 고순도 글리세린(99.5%)은 말레이시아 Acidchem International Sdn Bhd사에서 구매하였다. 하이드로게네이티드 레시틴(SOYA-SPL 75H(PF))은 Neuropid사에서 구매하여 계면활성제로 사용하였다. 본 논문의 유효 성분인 세라마이드 엔피(세라마이드3)는 두산사에서 고순도(95%)를 구매하여 사용하였고, 세라마이드 나노에멀전을 제조하기 위한 캐리어 오일은 말레이시아 InterMed Esters Sdn Bhd사의 카프릭트리글리세라이

Table 1. List of materials used in this study

Materials	Manufacturer
D.I Water	Merck KGaA, Germany
Glycerine	Acidchem International Sdn Bhd, Malaysia
Hydroxygenated Lecithin	Neuropid Co. Ltd., Korea
Ceramide NP	Doosan Corporation, Korea
IMEX MCT 60/40	InterMed Esters Sdn Bhd, Malaysia

드(MCT오일)를 사용하였다. MCT 오일은 독성이 없고 피부 자극이 적은 특징을 갖고 있어 화장품의 캐리어 오일로 많이 사용된다[21].

2-2. 나노에멀전 제조 및 분석

나노에멀전 제조를 위해 사용한 고압 균질기는 최대 유량 100 ml/min, 사용 압력 1,500 bar인 일신오토클레이브 사의 NLM 100 모터형 고압 균질기이다. 나노에멀전 제조 방법은 Fig. 1에 모식도로 나타내었다. 증류수(14%)와 글리세린(55%)을 비커에 넣고 온도를 80 °C로 승온시키며 5분동안 교반시켰다. 이 물질을 A혼합물이라고 한다. A혼합물 온도가 80 °C에 도달하면 하이드로제네이티드레시틴(5%)과 세라마이드(1%)를 A혼합물에 투입시켜 B 혼합물을 제조한다. 다음에는 80 °C로 가열된 MCT(25%)를 교반하는 B혼합물에 천천히 투입시켜 유화액을 제조한다. 제조된 유화액의 냉각에 따른 점도 변화와 고압 균질기 처리에 따른 온도 증가를 고려하여 55 °C로 냉각시킨 후 고압 균질기를 이용해 나노에멀전을 제조하였다. 나노에멀전 제조 조건은 고압 균질기 압력을 500 bar, 1,000 bar 그리고

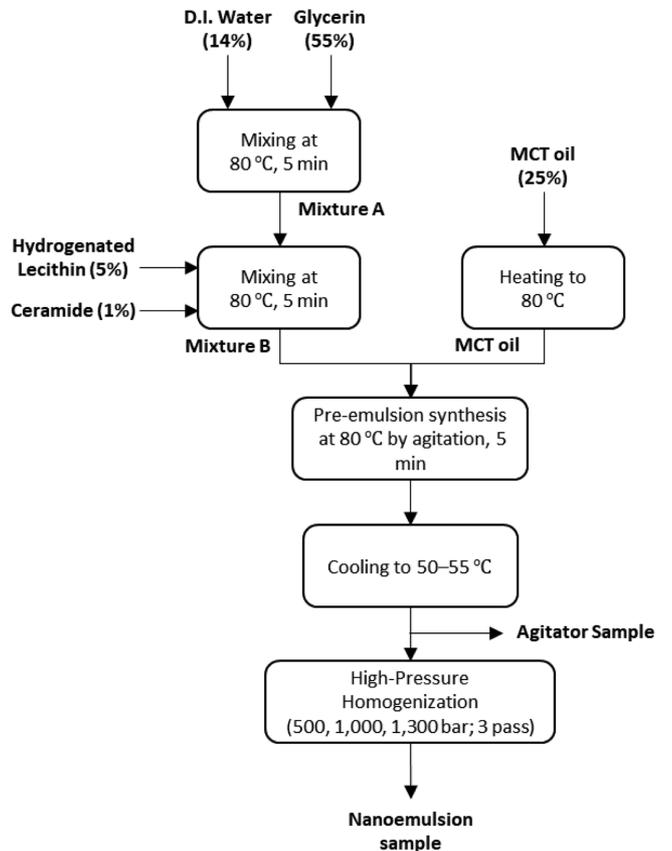


Fig. 1. Ceramide nanoemulsion production flow diagram.

1,300 bar로 설정하고 통과회수는 3 패스까지 설정하였다. 제조된 나노에멀전은 말번사의 Zetasizer Nano ZS90를 사용하여 평균입자, 입도분포 그리고 제타포텐셜을 측정하였다. 점도는 AND사의 SV-10 진동 점도계를 사용하여 측정하였다. 나노에멀전 제조를 위한 재료 혼합비는 화장품 제조사의 레시피를 받아 제조하였다. 실험결과는 3회 측정된 내용을 나타내었다.

2-3. 장기 안정성 실험

제조된 나노에멀전의 장기 안정성을 알아보기 위해 제조한 시료를 25°C와 45°C로 유지된 오븐에 넣고 4주간 보관하며 1주일 간격으로 샘플들의 평균입자, 입도분포, 제타전위 및 점도를 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

3-1. 고압 균질기를 이용해 제조한 나노유화액의 물성분석

본 실험은 기능성 물질인 세라마이드가 함유된 나노에멀전의 제조 공정 및 물성에 대해 연구하였다. 나노에멀전 제조를 위해 물리적 방법인 고압 균질기를 이용하였다. 고압 균질기의 압력 및 통과 횟수에 따라 제조된 나노에멀전의 물성 변화를 알아보았고, 25°C와 45°C에서 유지하며 장기 안정성을 확인하였다.

3-1-1. 고압 균질기 압력 및 통과횟수에 따른 입도 변화

Fig. 2에 고압 균질기 압력 및 통과 횟수에 따라 제조된 시료의 평균입자 크기와 입도 분포를 나타내었다. Fig. 2(a)의 고압 균질기를 이용해 제조된 시료의 평균입자크기의 경우 고압 균질기 처리 전 교반기로 제조된 시료의 입자 크기 2 μm 에 비해 10배 이상 작아졌다. 고압 균질기 압력 500 bar보다 1,000 bar이상에서 처리한 시료들의 입자가 더 작고 비슷한 입자크기를 나타내었다. 통과횟수가 증가할수록 입자 크기는 감소되지만 1,000 bar와 1,300 bar의 경우 2회보다 3회 통과된 시료의 입자가 커지며 500 bar로 처리한 시료의 입자크기와 비슷해졌다. 이는 고압 균질기의 물리적 힘에 의해 작아진 입자들의 표면에너지가 한계치를 넘으면 다시 입자간 재결합이 발생되기 때문이다. Jafari연구팀은 이 현상을 over-processing이라 하였고, 표면에너지가 높아진 입자를 계면활성제가 부족하여 덮을 수 없게 되면 재결합이 발생되어 더 큰 입자를 생성하게 된다[22]. 고압 균질기를 통해 제조된 시료의 입자분포를 알아보기 위해 Fig. 2(b)-(d)에 500, 1,000 bar 그리고 1,300 bar의 압력에서 통과횟수에 따른 입자 분포를 나타내었다. 고압 균질기 처리 전 시료의 경우 250 nm와 2 μm 부근에서 각각 피크가 확인되었지만 고압 균질기 처리 후 2 μm 부근의 피크는 없어지고 더 작은 입자들이 확인되었다. 고압 균질기 압력이 높아질수록 보다 작은 입자들로 분쇄되며

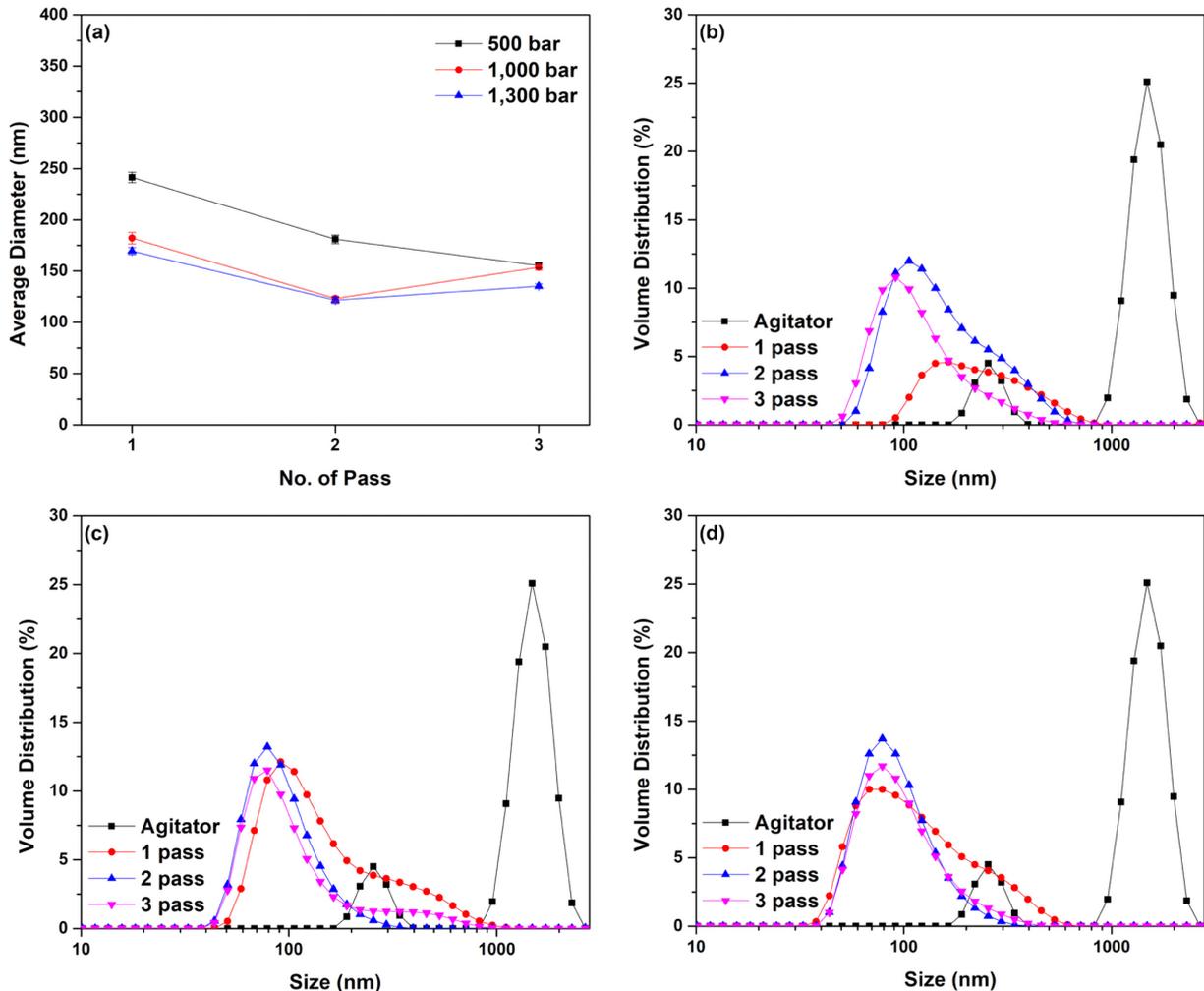


Fig. 2. Effect of pressure and pass number on ceramide nanoemulsion: (a) Average droplet size, (b) droplet size distribution at 500 bar, (c) droplet size distribution at 1,000 bar, and (d) droplet size distribution at 1,300 bar.

큰 입자는 감소되고 작은 입자들이 증가 확인하였다. 동일한 압력에서 시료의 통과횟수가 증가할수록 큰 입자들이 감소하며 입도분포는 조밀해졌다. 앞에서 설명한 입자의 재결합 현상과 관련하여 Fig. 2(c)의 고압 균질기 압력 1,000 bar에서 2회 통과한 시료보다 3회 통과한 시료의 입자크기가 컸다. 고압 균질기 압력 1,000bar에서 2회 통과한 시료의 입도 분포는 400 nm까지이고 3회 통과한 시료는 800 nm까지로 재결합에 의해 큰 입자가 만들어졌기 때문이다. 이 결과를 통해 메인 피크 위치가 동일하면 비슷한 입자크기를 갖지만 큰 입자들이 생성되어 입도 분포가 넓어지면 평균입자크기가 커지는 것을 확인 할 수 있었다.

기능성 소재가 포함된 화장품의 경우 피부에 침투되어 흡수가 잘 되게 하기 위해서 입자크기를 작게 해야 한다. 본 실험에서 고압 균질기를 이용해 1,000 bar와 1,300 bar에서 2회 통과한 시료의 입자크기가 120 nm로 가장 작게 확인되었다. 이에 대한 안정성 테스트를 다음 부분에 설명하였다.

3-1-2. 제타 전위 및 점도 측정

고압 균질기를 사용해 제조한 나노유화액의 안정성을 확인하기 위해 제타 전위를 측정하였다. 제타전위 값은 입자간 인력과 반발력의 크기를 나타내며 절대 값이 클수록 결합이 일어나지 않고 안

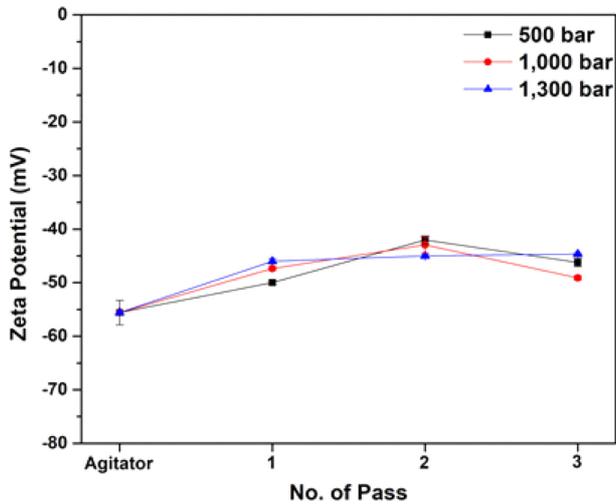


Fig. 3. Zeta potential of formed ceramide nanoemulsion.

Table 2. Viscosity of ceramide nanoemulsion

Sample	Viscosity (mPa s)		
	1 pass	2 pass	3 pass
500 bar	1,630±8.2	2,276.7±4.7	2,752.5±30.9
1000 bar	2,363.3±87.3	3,150±163.8	3,367.7±161.6
1300 bar	3,520±16.3	4,430±128.3	4,683.3±81.8

정적인 분산 상태를 이룰 수 있다. Fig. 3에 고압 균질기를 통해 처리한 시료의 제타 전위 측정 결과를 나타내었다. 고압 균질기 처리 전 교반기로 제조된 시료의 제타전위 값은 -55.6 mV로 고압 균질기로 제조된 시료들보다 높은 값을 나타냈다. 고압 균질기 압력이 500 bar과 1,000 bar인 시료의 경우 제타 전위 값이 2회 통과한 시료가 살짝 높아졌다 3회 통과 후 다시 낮아졌지만 압력 1,300 bar에서는 제타 전위 값에 큰 차이가 없었다. 고압 균질기를 3회 통과한 시료들의 값도 -46.0~-44.6 mV사이로 수렴해 지는 경향을 나타내었다. 통과 횟수에 따라 제타 전위 값에 약간의 변화는 있었지만 이 값은 안정한 범위에 해당되고 제조된 시료에서도 층 분리나 다른 불안정한 상태는 확인되지 않아 고압 균질기로 제조된 시료들의 안정성을 확인 할 수 있었다.

Table 2에 고압 균질기를 통해 제조된 시료의 점도 측정 결과를 나타내었다. 고압 균질기 압력이 높고, 통과 횟수가 증가할수록 점도 값은 높아졌다. 이는 2가지 원인으로 첫 번째로 입자크기가 작아졌기 때문이고, 두 번째는 입자분포가 변화되었기 때문이다. 입자크기가 작아지면 같은 면적당 입자 개수가 많아져 부피율이 증가하며 입자간 영향력이 높아지며 점도가 높아지게 된다. 입자분포 변화도 점도에 영향이 있다. 입자분포가 넓으면 존재하는 입자크기가 다양해서 큰 입자 사이에 작은 입자가 배치되며 공극률이 낮아지며 점도가 낮게 된다. 반면에 입자분포가 좁으면 비슷한 크기의 입자들이 배치되며 상대적으로 공극률이 더 높아 점도가 높게 된다[23-25].

3-2. 장기 안정성 실험

고압 균질기를 통해 제조된 시료의 장시간 안정성 변화를 알아보기 위해 앞서 결과에서 입자크기가 제일 작았던 압력 500 bar, 1,000 bar 그리고 1,300 bar에서 2회 통과시켜 제조된 시료를 선택하여 25°C와 45°C로 유지시키며 입자크기, 제타전위 그리고 밀도를 측정하였다. Fig. 4에 25°C와 45°C로 유지시키며 일주일 간격으

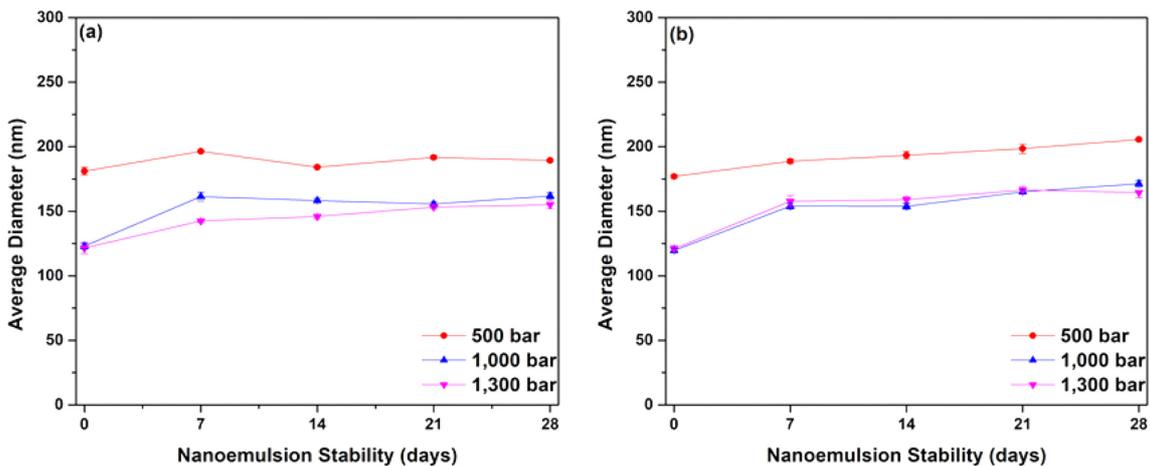


Fig. 4. Average droplet size of ceramide nanoemulsion produced at 2 passes and stored at (a) 25 °C and (b) 45 °C.

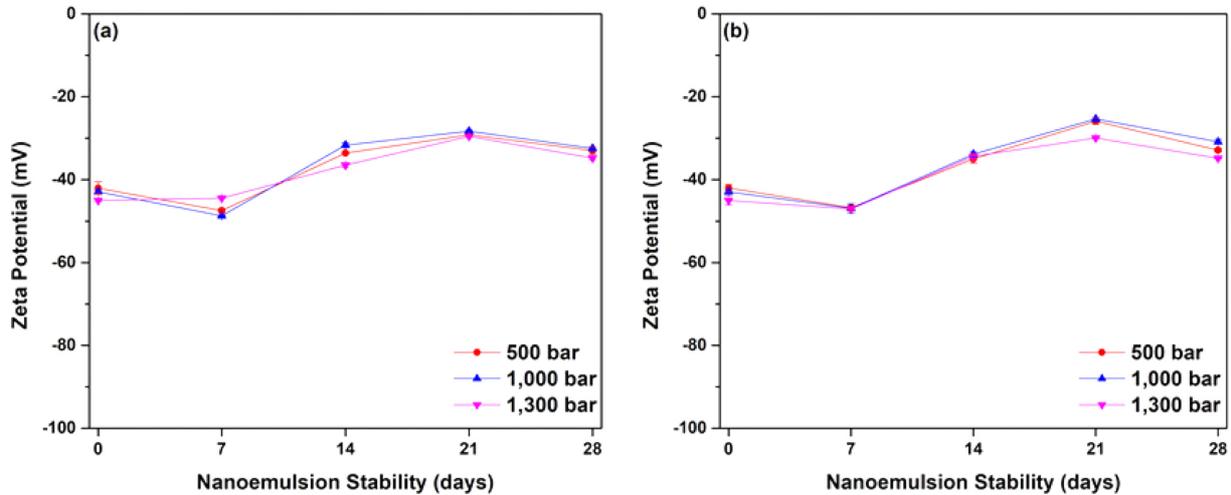


Fig. 5. Zeta potential of ceramide nanoemulsion produced at 2 passes and stored at (a) 25 °C and (b) 45 °C.

Table 3. Viscosity of ceramide nanoemulsion produced at 2 passes and stored at 25 °C for 28 days

Sample	Viscosity (mPa s)				
	0일	7일	14일	21일	28일
500 bar	2,276.7±4.7	2,340±147.6	1,713.3±187.9	1,807.5±137.4	1,613.3±118.1
1000 bar	3,150.0±192.2	2,430±182.4	2,337.5±130.9	2,113.3±99.3	1,723.3±143.4
1300 bar	4,430.0±128.3	2,766.7±175.6	2,800.0±209.9	2,326.7±143.4	2,156.7±84.1

로 입자크기를 분석한 결과를 나타내었다. 입자크기 변화는 1주일 유지 후 측정된 결과가 가장 크게 증가하였고 이후 변화폭은 줄어들었다. 고압 균질기 압력 1,000 bar와 1,300 bar에서 처리한 시료는 거의 같은 크기를 나타냈지만 압력 500 bar에서 제조된 시료와의 입자 크기 차이는 좁혀지지 않았다. 입자크기는 25 °C 보다는 45 °C에서 유지된 시료의 변화율이 더 높았다. 나노 유화액 상태에서의 입자는 열역학적으로 불안정하여 저장 온도가 다를 경우 나노 유화액 특성이 변화된다[26]. 서로 다른 크기의 입자는 표면에너지가 달라 용해도에서도 차이가 발생한다[27]. 용해도차이에 의해 작은 입자들이 재결합 현상에 의해 입자가 커지는 현상을 Ostwald ripening이라 한다. 이 현상에 의해 입자 분포가 넓고 저장 온도가 높은 45 °C, 500 bar의 시료가 다른 시료들에 비해 입자크기 변화율이 더 높다.

장기간 안정성 변화를 알아보기 위해 제타전위를 측정하여 Fig. 5에 나타내었다. 제타전위의 경우 25 °C와 45 °C에서 비슷한 경향으로 변화되었고 7일째 분석 값이 가장 낮게 측정된 후 일정한 값으로 수렴하는 경향을 나타내었다. 이는 Fig. 3의 입도분석 결과에서처럼 입자가 커지며 제타전위가 낮아져 안정화 된 이후 다시 높아진 상태에서 유지됨을 확인하였다. 제타전위 절대값은 30 mV 이상으로 분산 안정성이 높음을 확인 하였다.

Table 3은 고압 균질기로 2회 통과시켜 제조된 시료를 25 °C로 유지하며 1주일 간격으로 점도를 측정된 결과이다. 점도변화는 일반적으로 유지 시간이 길수록 점도 값은 감소하였지만, 1주일 유지 후 측정된 점도 변화가 가장 크게 나타났다. 1,000 bar인 경우는 점도가 700 mPa s로 감소하였고 1,300 bar는 거의 1,700 mPa s 정도 감소하였다. 이는 입자크기 변화에 따라 점도도 변화된 것을 확인할 수 있었다.

4. 결 론

본 연구에서는 고압 균질기를 통해 기능성 물질인 세라마이드가 포함된 나노에멀전을 제조하고 고압 균질기 압력 및 통과 횟수에 따른 물성 변화 및 장기 안정성을 알아보았다. 제조된 나노에멀전의 평균입자와 입도분포를 측정해본 결과, 고압 균질기의 압력이 높고 통과 횟수가 증가할수록 평균입자는 작고, 입도분포는 조밀해졌다. 하지만 고압 균질기 압력 1,000 bar와 1,300 bar에서 3회 통과한 시료의 평균입자크기는 다시 커졌다. 이는 분산 처리되어 만들어진 나노에멀전이 일정 조건 이상에서는 over-processing에 의해 표면에너지는 높아지고 계면활성제는 부족해지며 입자간 재결합이 발생되기 때문이다. 평균입자가 작을수록 점도 값은 높았지만 제타전위 값에는 큰 차이가 없었다. 제조된 나노에멀전을 25 °C와 45 °C로 유지시키며 안정성을 측정된 결과, 초기(7일 이후)에 재결합 현상으로 평균입자가 커진 후 유지되었지만 제조된 나노에멀전의 안정성에는 큰 변화가 없었다. 이는 고압 균질기를 이용해 세라마이드가 포함된 안정적인 나노에멀전의 제조가 가능함을 확인할 수 있었다. 추후 연구에서는 세라마이드가 포함된 나노에멀전의 임상 실험을 통해 피부 흡수 및 효능에 대해 검토할 것이다.

감 사

이 논문은 2020년도 정부(산업통상자원부)의 재원으로 한국에너지기술평가원의 지원을 받아 수행된 연구임(20202020800330, 정밀화학산업 반응-분리-정제 에너지절감 공정 기술 개발 및 실증).

References

- Park, B. D., Uhm, J. G., Lee, M. J. and Kim, Y., "The Preparation of Multi-lamellar Emulsion which Containing Pseudocera-
mide(PC-9)," *J. Soc. Cosmet. Sci. Korea*, **25**(1), 55-68(1999).
- Hatziantoniou, S., Deli, G., Nikas, Y., Demetzos, C. and Papaioan-
nou, G. T., "Scanning Electron Microscopy Study on Nanoemul-
sions and Solid Lipid Nanoparticles Containing High Amounts
of Ceramides," *Micron*, **38**(8), 819-823(2007).
- Su, R., Yang, L., Wang, Y., Yu, S., Guo, Y., Deng, J., Zhao, Q. and
Jin, X., "Formulation, Development, and Optimization of a Novel
Octyldodecanol-based Nanoemulsion for Transdermal Delivery
of Ceramide IIIB," *Int. J. Nanomed.*, **12**, 5203-5221(2017).
- Yilmaz, E. and Borchert, H.-H., "Effect of Lipid-containing,
Positively Charged Nanoemulsions on Skin Hydration, Elasticity
and Erythema-An in vivo Study," *Int. J. Pharm.*, **307**(2), 232-
238(2006).
- Cho, W. G., Kim, K. A., Jang, S. I. and Cho, B. O., "Behaviour of
Nanoemulsions Containing Ceramide IIIB and Stratum Corneum
Lipids," *J. Soc. Cosmet. Sci. Korea*, **44**(1), 31-37(2018).
- Elias, P. M., "Epidermal Lipids, Membranes, and Keratinization,"
Int. J. Dermatol., **20**(1), 1-19(1981).
- Sekiguchi, A., Yamauchi, H., Manosroi, A., Manosroi, J. and Abe,
M., "Molecular Interactions Between Phospholipids and Glyco-
lipids in a Lipid Bilayer," *Colloids Surf., B*, **4**(5), 287-296(1995).
- Golemanov, K., Tcholakova, S., Denkov, N. D. and Gurkov, T.,
"Selection of Surfactants for Stable Paraffin-in-water Dispersions,
Undergoing Solid-liquid Transition of the Dispersed Particles,"
Langmuir, **22**(8), 3560-3569(2006).
- Sonneville-Aubrun, O., Simonnet, J. T. and L'Alloret, F., "Nanoemul-
sions: a New Vehicle for Skincare Products," *Adv. Colloid Inter-
face Sci.*, **108-109**, 145-149(2004).
- Sonneville-Aubrun, O., Yukuyama, M. N. and Pizzino, A. In S.
M. Jafari, and D. J. McClements (Ed.), *Nanoemulsions*, London,
UK. 435-475(2018).
- Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A. and Doyle, P. S., "Nanoemul-
sions: Formation, Properties and Applications," *Soft Matter*, **12**(11),
2826-2841(2016).
- Morales, D., Gutiérrez, J. M., García-Celma, M. J. and Solans,
Y. C., "A Study of the Relation Between Bicontinuous Micro-
emulsions and Oil/water Nano-emulsion Formation," *Langmuir*,
19(18), 7196-7200(2003).
- Izquierdo, P., Esquena, J., Tadros, T. F., Dederen, J. C., Feng, J.,
Garcia-Celma, M. J., Azemar, N. and Solans, C., "Phase behavior
and Nano-emulsion Formation by the Phase Inversion Tempera-
ture Method," *Langmuir*, **20**(16), 6594-6598(2004).
- Kwon, S. S., Kong, B. J., Cho, W. G. and Park, S. N., "Formation
of Stable Hydrocarbon Oil-in-water Nanoemulsions by Phase
Inversion Composition Method at Elevated Temperature," *Korean
J. Chem. Eng.*, **32**(3), 540-546(2015).
- Forgiarini, A., Esquena, J., González, C. and Solans, C., "Forma-
tion of Nano-emulsions by Low-energy Emulsification Methods
at Constant Temperature," *Langmuir*, **17**(7), 2076-2083(2001).
- Sonneville-Aubrun, O., Babayan, D., Bordeaux, D., Lindner, P.,
Rata, G. and Cabane, B., "Phase Transition Pathways for the Pro-
duction of 100 nm Oil-in-water Emulsions," *Phys. Chem. Chem.
Phys.*, **11**(1), 101-110(2009).
- Delmas, T., Piraux, H., Couffin, A.-C., Texier, I., Vinet, F., Poulin,
P., Cates, M. E. and Bibette, J., "How to Prepare and Stabilize
Very Small Nanoemulsions," *Langmuir*, **27**(5), 1683-1692(2011).
- You, K. M., Jang, H. H., Lee, E. S., Park, J. T. and Hong, S. T.,
"Study of Stability and Shelf-life of Red Ginseng Beverage Emul-
sified by Homogenizer High Pressure," *Journal of Oil & Applied
Science*, **35**(1), 70-79(2018).
- Jo, Y. J., Lee, S. B., Lee, J. K. and Kwon, Y. J., "Preparation of
Nanoemulsions Containing Curcumin by High Pressure Homog-
enization," *Food Eng. Prog.*, **18**(4), 341-347(2014).
- Cho, J. H., Kim, T. Y., Yun, H. Y. and Kim, H. H., "Facile Depo-
lymerization Process of β -glucan Through the Use of a High Pres-
sure Homogenizer," *Am. J. Res. Commun.*, **2**(4), 168-178(2014).
- Traul, K. A., Driedger, A., Ingle, D. L. and Nakhasi, D., "Review
of the Toxicologic Properties of Medium-chain Triglycerides,"
Food Chem. Toxicol., **38**(1), 79-98(2000).
- Jafari, S. M., Assadpoor, E., He, Y. and Bhandari, B., "Re-coales-
cence of Emulsion Droplets During High-energy Emulsification,"
Food Hydrocolloids, **22**(7), 1191-1202(2008).
- Stickel, J. J. and Powell, R. L., "Fluid Mechanics and Rheology
of Dense Suspensions," *Annu. Rev. Fluid Mech.*, **37**(1), 129-149
(2005).
- Nguyen, C. T., Desgranges, F., Roy, G., Galanis, N., Maré, T.,
Boucher, S. and Angue Mintsa, H., "Temperature and Particle-size
Dependent Viscosity Data for Water-based Nanofluids – Hysteresis
Phenomenon," *Int. J. Heat Fluid Flow*, **28**(6), 1492-1506(2007).
- Jia-Fei, Z., Zhong-Yang, L., Ming-Jiang, N. and Ke-Fa, C., "Depen-
dence of Nanofluid Viscosity on Particle Size and pH value,"
Chin. Phys. Lett., **26**(6), 066202(2009).
- Ee, S. L., Duan, X., Liew, J. and Nguyen, Q. D., "Droplet size
and Stability of Nano-emulsions Produced by the Temperature
Phase Inversion Method," *Chem. Eng. J.*, **140**(1), 626-631(2008).
- Solans, C., Izquierdo, P., Nolla, J., Azemar, N. and Garcia-Celma,
M. J., "Nano-emulsions," *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **10**(3),
102-110(2005).