

아스코빅에씨드 고함량 안정화 수계 조성물 제조 방법

박 정 미 · 은 소 희 · 고 은 아 · 한 상 근 · 강 학 희 · 현 승 민[†]

한국콜마 기초연구소

(2018년 3월 15일 접수, 2018년 5월 14일 수정, 2018년 6월 8일 채택)

The Stabilization of 20.0% Ascorbic Acid in Aqueous Cosmetic Formulation

Jeong Mi Park, So Hee Eun, Eun Ah Ko, Sang Keun Han, Hak Hee Kang, and Seung Min Hyun[†]

Skin Care R&D center, Kolmar Korea Co.,Ltd. 12-11, Deokgogae-gil, Jeonui-myeon, Sejong-si 30004, Korea
(Received March 15, 2018; Revised May 14, 2018; Accepted June 8, 2018)

요약: 아스코빅에씨드(비타민 C)는 스킨 케어 조성물에 널리 사용되어 왔다. 아스코빅에씨드는 항산화, 콜라겐 생합성 촉진, 피부미백효과 등 특별한 효과를 나타내며, 안티-에이징 활성성분으로 사용되고 있다. 하지만, 화장품 조성물에서는 아스코빅에씨드의 산화, 갈변, 변취와 같은 불안정한 문제가 있어 높은 함량을 적용하기에는 문제가 많다. 우리는 폴리올을 사용하여 아스코빅에씨드를 녹인 무수제형 조성물로 안정화를 진행했다. 무수제형은 아스코빅에씨드의 산화를 효과적으로 억제할 수 있는 조성물이다. 하지만, 5 °C 이하의 온도 조건일 때 무수제형 내에서 결정화가 일어나는 문제점이 있다. 우리는 수계에 아스코빅에씨드를 안정화하여 결정화 문제를 해결하고자 하였다. 본 연구에서는, 징크설페이트, 글루타치온, 강황뿌리추출물과 같은 항산화제를 사용하여 아스코빅에씨드를 안정화할 수 있는 최적의 비율을 찾고자 하였다. 조성물은 - 16 °C, 5 °C, 25 °C, 40 °C, 50 °C and cycle(5 - 40 °C) 인큐베이터를 사용하여 8주에 걸쳐 안정도를 확인하였다. 안정성 분석은 색상, 향, 상 분리, 침강 정도를 검토하였다. 아스코빅에씨드의 안정성은 HPLC 분석을 통하여 확인하였다.

Abstract: Ascorbic acid (Vitamin C) has been widely used in skin care formulations. Due to its remarkable effects on anti-oxidation, collagen biosynthesis and whitening, ascorbic acid is considered as an effectible anti-aging active ingredient. But, the instability problems of ascorbic acid in cosmetic formulation such as oxidation, browning and changes in smell is the difficult issue to be overcome for the application of high concentration of ascorbic acid. We tried to stabilize the ascorbic acid in non-aqueous liquid formulation that contains polyol solvent at first. The non-aqueous system was effectible to reduce oxidation. But, ascorbic acid was crystallized in the non-aqueous formulation at the low temperature below 5°C. We tried to develop way to stabilize the ascorbic acid in aqueous solutions to solve the crystallizing problem. In this study, we search the optimal ratio of antioxidant combination, such as zinc sulfate, glutathione and curcuma longa (turmeric) root extract. Formulations were stored at - 16°C, 5°C, 25°C, 40°C, 50°C and cycle(5 - 40°C) (in incubator) for a period of eight weeks to investigate their stability. In the stability analysis, the test parameters consisted of color, scent, phase separation and sedimentation. Ascorbic acid stability was checked by HPLC analysis.

Keywords: ascorbic acid; antioxidant; stability

[†] 주 저자 (e-mail: fourleaf@kolmar.co.kr)
call: 043)860-0624

1. 서 론

비타민 C(아스코빅애씨드, Figure 1)는 거의 모든 음식물에 포함되어 있을 정도로 가장 쉽게 접할 수 있는 비타민의 하나이며, 강력한 환원제로서 항산화 역할을 하는 인체 필수성분 중 하나이다. 비타민 C는 항산화력 외에도 체내 콜라겐 합성을 촉진한다는 연구 결과가 있다. 결핍되면 괴혈병이나 골다공증의 위험이 있으며, 부신에 고농도로 존재하여 부신 호르몬 합성에 사용된다. 또한, 철 이온을 2가로 유지하도록 도와 빈혈을 예방하며, 콜레스테롤과 지방대사에 관여한다. 발암물질인 니트로사민의 생성을 억제하여 암 예방에 도움을 주며, 혈중 지방질 농도의 정상화에 효능이 있어 혈압을 정상화한다. 다른 비타민과의 상용성도 알려져 있는데, 비타민 E와 사용하면 심장병 위험률을 줄일 수 있다는 연구 결과가 있고, 인터페론의 체내 생산을 촉진하여 면역력을 증강 시키고 바이러스성 질환을 예방한다는 보고도 있다[1,2]. 또한, 비타민 C는 강력한 환원작용을 가져 체내에서 발생하는 해로운 활성산소를 제거해 주는 항산화 작용이 뛰어나 많은 연구가 진행되고 있다[3-8].

피부에서는, 강력한 항산화력을 바탕으로 피부의 활성산소를 억제하여 노화를 방지하여 피부 텍스처 증진 효과를 나타내며, 멜라닌 합성을 억제(구리이온의 상호작용으로 타이로시네이즈 활성부위를 막아 활성을 억제)하고 산화된 멜라닌을 환원시켜 탁월한 미백효과를 나타낸다. 또한, 섬유아세포에 작용하여 피부 진피의 교원질인 콜라겐의 안정성을 높이고 생성을 촉진하여 피부에 탄력을 부여한다. 또한, NFκB 억제를 통한 싸이토카인 발현이 저하되어 염증 억제효과를 나타내며 이에 따른 여드름과 장미진 발현이 줄어든다고 알려져 있다[9-11].

그러나 비타민 C는 열, 빛, 수분, 산소, pH, 온도, 중금속 등 여러 가지 환경적인 요인에 매우 민감하여 쉽게 산화된다는 단점이 있다. 특히 비타민 C는 물에는 매우 잘 녹으며 수용액에서는 매우 빠르게 산화되고, 가루 상태의 물질도 공기 중의 수분과 산소와 만나 쉽게 산화되어 변질되는 특성도 나타낸다. 비타민 C는 수용액에서 산화에 의해 dehydroascorbic acid로 전환되며, 중간체로 hydrated hemiketal의 형태로 존재한다. Dehydroascorbic acid의 락톤 링이 완전히 열리면 생체

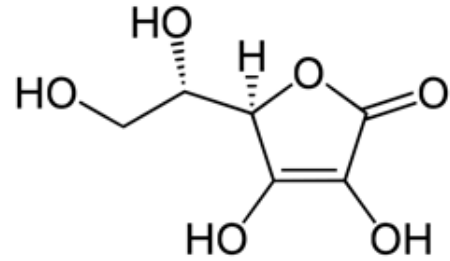


Figure 1. The structure of ascorbic acid.

내 불활성 물질인 2,3-diketogulonic acid의 형태로 존재한다[12-16]. 화장품 조성물로서 제품을 사용하기 전에 산화가 일어나면 변색, 변취가 진행될 뿐 아니라 생체내 불활성 물질로 변형되어 제품 사용에 있어 의미가 없어진다. 이러한 문제를 극복하기 위하여 지용성 비타민 C(비타민 C에스테르 화합물)가 개발되었다. 산성을 띄지 않는 지용성 비타민 C의 경우 피부 자극도 없으며 활성산소에 의해 쉽게 산화가 일어나지 않아 화장품 조성물로 사용하기에 적합하나, 다양한 제형에 적용하기 어렵고 매우 고단가라는 단점이 있다. 따라서 본 연구에서는 고함량의 비타민 C를 수계에 장기간 안정화한 화장품 조성물을 제조하고자 하였다.

2. 실험 재료 및 방법

2.1. 실험 재료

실험에 사용된 원료는 다음과 같다. 비타민 C(아스코빅애씨드 영어로)는 DSM (France)에서 구매하여 사용하였다. 프로판디올은 DuPont Tate & Lyle Bioproducts Company (China)에서 구입하여 사용하였다. 징크셀페이트는 덕산약품공업(Korea)에서 구입하여 사용하였다. 글루타치온은 Haihang Industry Co., LTD. (China)에서 구매하여 사용하였다. 강황뿌리추출물은 CAMPO COSMETICS (S) PTE LTD. (Singapore)에서 구입하여 사용하였다. 유용성감초추출물은 Sabinsa Corporation (China)에서 구입하여 사용하였다.

2.2. 실험 방법

2.2.1. 비타민 C 수계 안정화 조성물

Table 1에서와 같이, 수계 화장품 조성물에서 비타민

Table 1. The Use of Antioxidant List in This Study

INCI name
Zinc sulfate
Glutathione
Curcuma longa (turmeric) root extract
Glycyrrhiza glabra (licorice) root extract

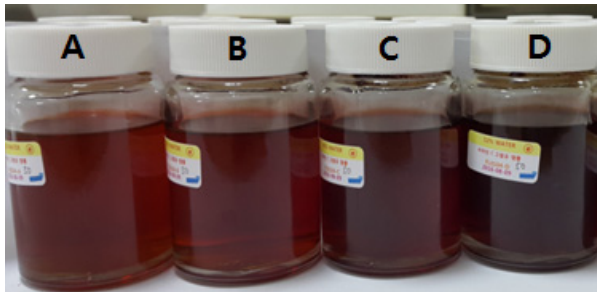


Figure 2. The result picture of water concentration variation experiment.

C를 안정화하는데 징크설페이트(zinc sulfate), 글루타치온(glutathione), 강황추출물(*Curcuma longa* (turmeric) root extract), 및 유용성감초추출물(*Glycyrrhiza glabra* (licorice) root extract)을 사용하였다.

2.2.2. pH측정방법

비타민 C 고함량 안정화 조성물은 pH미터기 (Mettler-Toledo, SevenCompact, Switzerland)를 사용하여 시료 2.0 g 에 정제수 30.0 g을 혼합 후 25 °C ± 0.5 °C 온도 조건 하에서 측정하였다.

2.2.3. HPLC 측정 방법

비타민 C 고함량 안정화 조성물의 비타민 C(아스코빅에씨드) 함량 분석은 고속액체크로마토그래프 시스템(HPLC LC-20AD, Japan)을 사용하여 시험 하였다. 세척에는 초음파세척기(8510EDTH, Branson, USA)를 사용하였다. 안지름 4.6 mm, 길이 25 cm인 스테인레스관에 5 μm의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔을 충전한 컬럼, 0.01 M 인산칼륨과 아세트나트륨을 95 : 5 비율로 하는 이동상 용액, 컬럼 온도 40 °C, 유량 0.7 mL/min, 분석시간 10 min 조건으로 측정하였다. 측정 파장은 254 nm로 설정하여 측정하였다.

Table 2. The 20.0% Ascorbic Acid Aqueous Cosmetic Formulation with Water Concentration Variation

Ingredient name	Concentration (%)			
	A	B	C	D
Propanediol	To 100			
Water	20	30	40	50
Ascorbic acid	20			

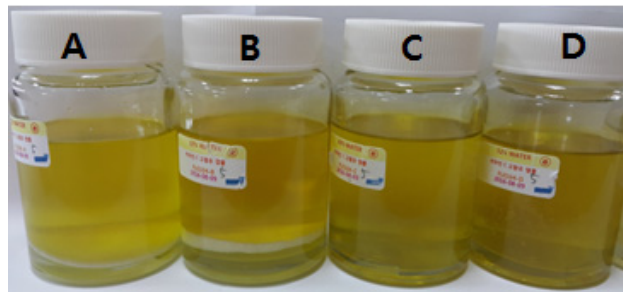


Figure 3. The result picture of water concentration variation experiment (precipitation check).

STD는 조성물 제조에 사용된 DSM사 비타민 C를 사용하여 계산하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 가장 안정한 비타민 C 20.0% 수계 안정화 조성물의 처방 검토

항산화제의 함량 다양화를 통한 비타민 C 20.0% 수계 안정화 처방을 확인하기 위하여 비타민 C가 산화되면 갈색으로 변하는 특징을 활용하여 제형 외관으로 일차 선별하여 검토를 진행하였다. 비타민 C의 함량은 돼지피혁을 사용한 실험 결과에서 투과도가 가장 높다는 논문을 참고하여 20.0%로 고정하고 실험을 진행하였다 [17]. 또한, 제형의 pH는 3.5 이하에서 비타민 C가 가장 안정하다는 논문 결과가 있으나[17], 화장품 조성물로 사용 가능한 범위가 3.0 이상이므로 제형의 pH는 실험을 통하여 3.0 이상으로 조정하여 실험을 진행하였다.

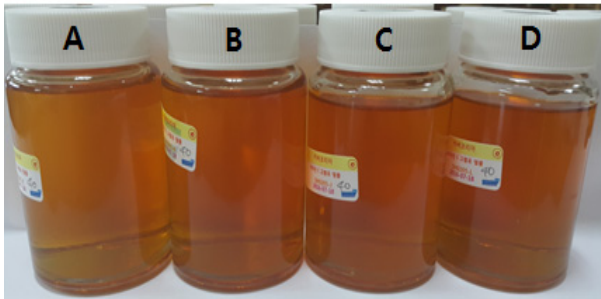
객관적인 검토를 위하여 각 처방별 사진 촬영을 통해 갈변이 가장 적은 조성물을 검토하였다. 실험 결과 정제수 함량이 증가할수록 비타민 C의 산화가 가속화되어 동일한 시간 및 온도조건에서도 변색이 더욱 빨리 진행됨을 확인하였다. 또한, 정제수 함량이 50%를 초

Table 3. The 20.0% Ascorbic Acid Aqueous Cosmetic Formulation with Zinc Sulfate Concentration Variation

Ingredient name	Concentration (%)			
	A	B	C	D
Propanediol	To 100			
Water	50.0			
Ascorbic acid	20.0			
Zinc sulfate	0.1	0.2	0.3	0.4

Table 4. The 20.0% Ascorbic Acid Aqueous Cosmetic Formulation with Licorice Root Extract Concentration Variation

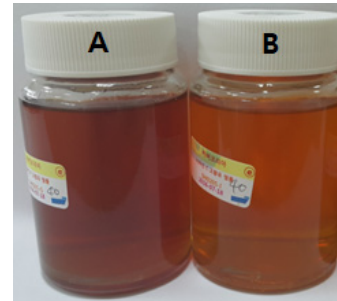
Ingredient name	Concentration (%)	
	A	B
Propanediol	To 100	To 100
Water	50	50
Ascorbic acid	20	20
Zinc sulfate	0.3	0.3
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (licorice) root extract	0.5	-

**Figure 4.** The result picture of zinc sulfate concentration variation experiment.

과하는 조성물에서는 모두 빠르게 산화되어 비슷한 갈변 정도를 확인하였고, 정제수 함량 40.0% 이하의 조성물에서는 비타민 C가 빠르게 석출됨을 확인하였다 (Table 2, Figure 2-3).

이러한 결과를 토대로 추후 실험에서 정제수 함량은 50%로 고정하고 실험을 진행하였다. 나머지 조성은 끈적임이 과하지 않으며 널리 사용되고 있는 수용성 보습제인 프로판디올을 사용하였다. 다음으로는, 일반적으로 비타민 C 산화를 억제하는데 널리 사용되는 징크 설페이트를 여러 함량으로 조정하여 최적 함량을 선정하였다. 실험 결과 징크설페이트의 함량은 0.2% 이상에서 유사한 변색정도를 보여 함량을 0.2%로 고정하고 추 후 실험을 진행하였다 (Table 3, Figure 4).

다음 실험으로는, 미백 고기능성 성분으로 널리 사용되는 유용성감초추출물을 사용하여 비타민 C 산화 억제에 도움을 주는지 실험을 진행하였다. 유용성 감

**Figure 5.** The result picture of licorice root extract add (right) experiment.

초추출물은 화장품 조성물로 널리 사용되고 있는 성분으로 항균, 항산화, 면역에 도움을 준다고 알려져 있다. 피부에서는 유용성감초추출물 내에 포함된 글라브리딘의 멜라닌합성 억제, 항산화, 항균 효능을 통해 미백에 도움을 준다고 알려져 있다. 비타민 C 안정화 조성물 제조를 위해 유용성감초추출물을 기능성 함량으로 적용하였을 때 비타민 C 산화가 현저하게 억제됨을 확인하였으며, 기능성 제품으로 진행 가능한 적정 함량으로 적용하여 실험하였다 (Table 4, Figure 5).

비타민 C 고함량 조성물의 경우 피부에 도포 시 자극 정도가 심하다는 문제점이 있다. 이러한 문제점을 해결하고자 고분자 화합물을 적용하여 피부 자극 정도를 완화하고자 하였다. 안정도 검토 중 고분자 화합물을 적용한 조성물의 저온 및 실온조건에서 먼지처럼 뿌옇게 석출되는 현상이 나타나는 문제점이 확인되었다. 낮은 pH 조건에서 고분자 화합물이 뭉쳐 나타나는 현

Table 5. The 20.0% Ascorbic Acid in Aqueous Cosmetic Formulation with Abirritation Ingredient Variation

Ingredient name	Concentration (%)	
	A	B
Propanediol	To 100	
Water	50.0	
Ascorbic acid	20.0	
Zinc sulfate	0.3	
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (licorice) root extract	0.05	
Hydrogenated starch hydrolysate, Glycosyl trehalose	0.2	-
Piper methysticum leaf/root/stem extract	-	0.1

Table 6. The 20.0% of Ascorbic Acid in Aqueous Cosmetic Formulation with *Curcuma longa* (turmeric) Root Extract Concentration Variation

Ingredient name	Concentration (%)		
	A	B	C
Propanediol	To 100		
Water	50.0		
Ascorbic acid	20.0		
Zinc sulfate	0.3		
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (licorice) root extract	0.05		
Piper methysticum leaf/root/stem extract	0.1		
<i>Curcuma longa</i> (turmeric) root extract	0.1	0.2	0.3

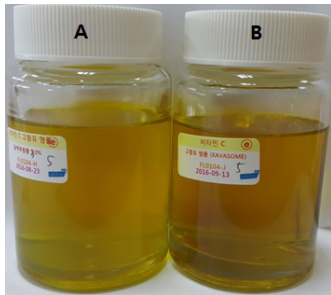


Figure 6. The result picture of Piper methysticum leaf/root/stem extract exchange (right) experiment.

상으로 예상되어 해결방안을 모색하였다. 조성물의 안정성 개선을 위하여 자극완화 성분으로 널리 사용되고 있는 카바카바인/뿌리/줄기추출물로 대체하여 실험을 진행하였다. 추출물로 대체 진행 시 저온 및 실온에서 뿌옇게 석출되는 현상이 개선됨을 확인하였으며, 고분자성분을 제외하고 실험을 진행하였다(Table 5, Figure 6).

다음으로, 노란빛을 나타내는 강황추출물을 추가 적용하여 제형의 산화를 억제하는지 검토하였다. 강황추출물은 항산화, 항염에 효과가 있다고 알려진 성분이다[18]. 제형에 다양한 함량으로 적용하여 실험한 결과 0.2%에서 육안으로 확인될 정도의 제형 변색 억제능을 확인하였으며, 추 후 실험에서 0.2%로 고정하여 실험

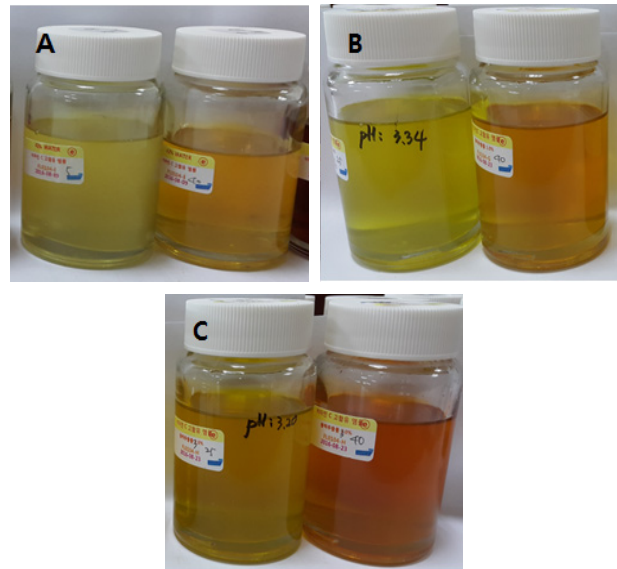


Figure 7. The result picture of turmeric root extract concentration variation experiment (left: A, middle: B, right: C, each picture of right side is after 8 weeks at 40 °C).

을 진행하였다(Table 6, Figure 7).

최근 항산화제로 다양하게 사용되고 있는 성분을 적용하여 제형 안정성을 더욱 높일 수 있는지 추가 검토를 진행하였다. 항산화 성분 중 글루타치온의 경우 음

Table 7. The 20.0% of Ascorbic Acid in Aqueous Cosmetic Formulation with Glutathione

Ingredient name	Concentration (%)	
	A	B
Propanediol	To 100	
Water	50.0	
Ascorbic acid	20.0	
Zinc sulfate	0.3	
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (licorice) root extract	0.05	
<i>Piper methysticum</i> leaf/root/stem extract	0.1	
<i>Curcuma longa</i> (turmeric) root extract	0.2	
Glutathione	-	0.05

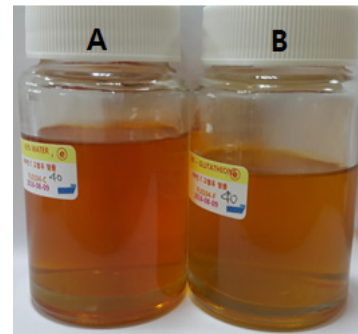
Table 8. The 20.0% of Ascorbic Acid in Aqueous Cosmetic Formulation with Glutathione

Number	Condition of stability test (at 8 weeks later)	Results (%)
1	-16°C	20.1 ± 0.3
2	5°C	20.3 ± 0.2
3	25°C	20.6 ± 0.4
4	40°C	19.5 ± 0.2
5	50°C	11.8 ± 0.3
6	Cyc (5 - 40°C)	19.9 ± 0.2

식 섭취를 통하여 합성이 진행되며, 인체 내에서 항산화제로 작용한다고 알려져 있다. 또한, 비타민 C의 산화를 억제하는 메커니즘에도 작용한다고 알려져 있다 [19,20]. 글루타치온의 추가 적용을 통하여 제형 안정화에 도움을 주는지 확인하였다. 글루타치온 미량 적용 시 제형 변색을 억제하는데 큰 역할을 하는 것이 육안으로 확인되었다(Table 7, Figure 8).

3.2. 비타민 C 안정화 처방의 산화 안정성 검토

앞서 실험한 결과를 토대로 비타민 C 고함량 수계 조성물의 최종 처방을 기준으로 비타민 C의 활성 정도를 검토하였다. 활성 검토는 안정도 검토 시점 2개월을 기준으로 HPLC를 통하여 함량 분석을 진행하였다. 실온 및 cycle 조건에서는 안정도 검토 2개월 경과 후에도 약 100%로 함량 분석되어 조성물 내 비타민 C가 안정하게 존재함을 확인하였으며, 가혹 조건인 40 °C 조건에서 2개월 경과 후에도 약 97%로 함량 분석되어 매우 안정함을 확인하였다. 더욱 높은 가혹 조건인 50 °C

**Figure 8.** The result picture of *Piper methysticum* leaf/root/stem extract exchange (right) experiment.

조건에서는 변색 정도가 매우 심한 외관이 확인되었으며, 함량은 약 59%로 절반 정도의 비타민 C가 분해됨을 확인하였다. 산화에 매우 취약한 비타민 C 고함량 조성물은 고온 조건에서 보관 시 매우 불안정하나, 이번 실험을 통한 조성물의 경우 실온조건 이하에서 보관할 경우 안정함을 확인할 수 있었다(Table 8).

4. 결론

비타민 C 고함량 안정화 조성물을 제조하기 위하여 함량 변화를 통하여 최적의 조성물을 검토하였다. 정제수 함량이 적어질수록 비타민 C 산화가 현저하게 억제됨을 확인하였으나, 비타민 C가 빠르게 석출되는 문제점이 발생되어 개선이 필요하였다. 비타민 C는 징크 설페이트 적용을 통하여 소폭 안정화할 수 있음을 확인하였으며, 항산화제 및 미백 고시 기능성 성분인 유용성 감초추출물의 추가 적용을 통하여 제형의 안정성

을 높일 수 있음을 확인하였다. 다음으로는 항산화 성분으로 알려진 강황추출물, 글루타치온을 추가 적용하여 추가적인 안정화가 가능한지 확인하였다. 강황추출물의 경우 노란빛을 띄어 제형 외관에도 영향을 미치나, 갈변되는 현상이 현저하게 억제됨을 확인할 수 있었으며, 글루타치온의 경우 미량 적용을 통하여 갈변이 더욱 억제됨을 확인할 수 있었다. 이번 연구에서는, 사용감이 좋지 않은 기존의 비수계 제형에서 벗어나 수계에서 고품량의 비타민 C를 안정화할 수 있는 조성물을 제조하고자 하였다. 제형 특성상 수계에서 비타민 C의 석출을 최대한 억제하며 안정화가 가능한 최적의 조성비를 찾고자 연구하였으며, 결과적으로 고온에서도 장기간 안정한 조성물을 개발하였다. 본 연구 결과를 토대로 수계에서 비타민 C 고품량을 안정화한 다양한 조성물을 구현할 수 있을 것으로 사료 된다.

Reference

1. J. J. Burns, Biosynthesis of L-ascorbic acid; basic defect in scurvy, *Am. J. Med.*, **26**(5), 740 (1959).
2. E. H. Robert, R. E. James, E. C. John, E. S. Howerde, and M. B. Eugene, Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man, *Am. J. C. Nut.*, **24**(4), 432 (1971).
3. A. Bendich, L. J. Machlin, O. Scandrra, G. W. Burton, and D. D. Wayner, The antioxidant role of vitamin C, *Free Radic. Biol. Med.*, **2**(2), 419 (1986).
4. R. B. Garry and A. J. Beth, Chemistry and biochemistry of ascorbic acid in handbook of antioxidants, *Free Radical Research Institute & ESR Facility*, 91(1996).
5. M. L. Liao and P. A. Seib, Chemistry of L-ascorbic acid related to foods, *Food Chem*, **30**(4), 289 (1988).
6. Y. H. Jung, Skin, nutrition and health functional foods, *Food Science and Industry*, **38**(2), 8 (2005).
7. Y. E. Lee, Antioxidant vitamins, *National Nutrition*, **11**, 36 (2001).
8. N. I. Kim, The role of vitamins and minerals in skin health and beauty, *Food Science and Industry*, **38**(2), 16 (2005).
9. P. S. Telang, Vitamin C in dermatology, *Indian Dermatol. Online J.*, **4**(2), 143 (2013).
10. C. L. Phillips, S. B. Combs, and S. R. Pinnell, Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts, *J. Invest. Dermatol.*, **103**(2), 228 (1994).
11. N. Alam, K. N. Yoon, K. R. Lee, P. G. Shin, J. C. Cheong, Y. B. Yoo, and T. S. Lee, Antioxidant activities and tyrosinase inhibitory effects of different extracts from *Pleurotus ostreatus* fruiting bodies, *Mycobiology*, **38**(4), 295 (2010).
12. B. D. Michael, A. John, and A. P. David, Vitamin C : its chemistry and biochemistry, *The Royal Society of Cemistry* (1991).
13. H. D. Belitz, W. Grosch, and P. Schieberle, Food chemistry, *Springger-Verlag Berlin Heidelberg*, 417 (2009).
14. B. M. Tolbert, Metabolism and function of ascorbic acid and its metabolites, *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.*, **27**(2), 121 (1985).
15. C. D. John, Ascorbic acid possesses labile oxygen atoms in aqueous solution, *Am. J. Mod. Chromatogr.*, **A 802**(2), 385 (1998).
16. F. Per, B. P. Rolf, and H. Takeru, Rate of anaerobic degradation of ascorbic acid in aqueous solution, *J. Pharm. Sci. Exp. Pharmacol*, **54**(1), 948 (1963).
17. S. R. Pinnel, H. Yang, and M. Omar, Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies, *Dermatol. Surg.*, **27**(2), 137 (2001).
18. R. Ha Na and K. Hae Young, Antioxidant and antimicrobial activities of *Crucifera Aromatica salisb* with and without fermentation, *Korean J. Food Cook Sci.*, **32**(3), 299 (2016).
19. F. Sonni, A. C. Clark, P. D. Prenzler, C. Riponi, and G. R. Scollary, Antioxidant action of glutathione and the ascorbic acid/glutathione pair in a model white wine, *J. Agric. Food Chem.*, **59**(8), 3940 (2011).
20. H. J. Forman, H. Zhang, and A. Rinna, Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis, *Mol. Aspects Med.*, **30**(1-2), 1 (2009).