



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

음파와 용해성 마이크로니들의 결합을
통한 유효성분의 경피전달 강화
시스템 연구

2024

성신여자대학교 대학원
뷰티산업학과
우 재 현

음파와 용해성 마이크로니들의 결합을
통한 유효성분의 경피전달 강화
시스템 연구

김 주 덕 교수 지도

이 논문을 박사학위논문으로 제출함

2023년 10월

성신여자대학교 대학원

뷰티산업학과


우 재 현


인 준 서


우재현의 박사학위 논문으로 인준함


2023년 10월

심사위원장 한 지수 

심사위원 정 형은 

심사위원 양 휘 석 

심사위원 박 조 희 

심사위원 김 주 덕 

성신여자대학교 대학원

논문개요

“인체를 건강하고 아름답게 관리하기 위해 제공되는 서비스와 서비스 제공에 사용되는 다양한 미용 제품 및 기기 등과 관련된 산업”으로 정의되는 뷰티산업은 2000년대 초 이후 그 시장이 점점 더 커지고 있다. 뷰티산업은 그 특성상 인체의 피부가 목표 적용 부위이므로, 유효성분의 흡수를 저해하는 피부 장벽 때문에 아무리 뛰어난 효능을 가진 성분이라고 할지라도 피부에 적용 시 그 효과를 기대하기 어렵다. 따라서 피부에 자극을 주지 않으면서도 유효성분의 흡수를 촉진하고 효과를 증대하려는 꾸준한 연구와 개발이 뷰티산업 분야에서 진행되어 오고 있다. 최근에는 나노기술 및 신소재를 접목하여 피부 장벽을 극복하려는 시도가 이루어져 왔으나, 주로 도포(Topical, TP) 제형에만 적용되는 기술에 초점을 맞추고 있어 화장품 유효성분의 경피 전달에 한계가 있었다. 따라서 기능성 화장품의 유효성분에 대한 효율적인 경피 흡수 촉진을 위해서는 TP 제형의 한계를 극복하는 새로운 경피전달 기술이 필요하다.

본 연구에서는 물리적으로 피부 장벽을 극복하여 피부를 통해 약물을 더 효과적으로 전달하고자 개발된 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)과 마이크로니들 유사 입자(Microneedle-Like Particles, MLP)를 음파(Sound Wave, SW)와 결합한 새로운 경피전달 기술을 제안한다. DMCS와 MLP는 모두 마이크로니들을 이용하여 피부에 채널을 형성하는 기술이므로 물리적인 펄스를 이용하여 피부 장벽의 구조를 무너뜨리고 유효성분의 전달을 촉진하는 다양한 주파수의 SW 기기 기술과 결합한다면 마이크로니들에 의해 생성된 채널을 통해 더 효율적인 유효성분 전달이 가능할 것이다.

in vitro 실험에서는 TP, DMCS, MLP 3개 실험군을 대조군으로 하였으며, 이들 3개 실험군에 SW 중 두 가지 주파수 대역의 가청 음파와 고주파 초음파(1MHz 이상)를 각각 결합하여 총 6개의 실험군을 대조군과 비교하였다. 상처 치유와 명 완화 및 흉조 완화 성분으로 알려져 있으며 지용성 화장품으로써 사용된 Sukalming Serum (Vitamin K 3%, Sucralfate 0.05%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Oil Base Serum, OB 세럼)과 표피층 내에서 피부 세포의 재생을 촉진하며 수용성 화장품으로써 사용된 Ceutisome Serum (Perfluoro-decalin 7.5%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Water Base Serum, WB 세럼)을 유효성분을 포함한 세럼으로써 사용하였다. DMCS와 MLP가 SW의 결합으로 세럼 내의 유효성분 전달에 어떠한 차이를 보이는지 확인하기 위해서 *in vitro* 돼지 피부 적용실험을 수행하였다. 침투 깊이 수치를 통해 유효성분이 작용하게 될 표피층 내 위상을 나타내었으며, 침투 단면적은 로피탈의 정리에 따라 침투 용량에 대한 지표로 비교했다.

SW와 결합한 DMCS와 MLP 실험군에서는 다음과 같은 결과가 나타났다. DMCS 실험군에서 OB 세럼과 WB 세럼의 침투 깊이 차이에서, 가청 음파와 결합 시 약 86%, 고주파 초음파와 결합 시 약 84%의 증가된 유의미한 수치를 보였다. MLP 실험군 역시 OB 세럼 침투 깊이는 유지하면서 유의미하게 향상된 WB 세럼의 침투 깊이를 보여주었다. 특히 고주파 초음파 결합 MLP는 표피층의 평균적인 깊이인 1000 μ m에 버금가는 991.98 μ m (n=5, mean \pm 17%)의 WB 세럼 침투 깊이 수치를 보여주어 WB 세럼이 표피층 전역에 작용할 수 있는 것을 확인했다. 결론적으로 기존의 DMCS와 MLP 기술에 SW를 결합함으로써 OB 세럼과 WB 세럼을 피부에 동시 적용할 수 있을 뿐만 아니라 OB 세럼을 피부 얇은 깊이의 위상에 전달하고, 피부 장벽을 통과한 WB 세럼을 표피 전역에 전달할 수 있었다.

in vitro 실험의 결과를 토대로 이를 30~59세의 성인 여성 23명(평균 연령 49.6 ± 5.6 세)을 대상으로 한 임상시험에 적용했다. 본 연구의 *in vitro* 실험에서 강화된 결합 효과를 보인 DMCS와 고주파 초음파를 결합한 시험군과 DMN 패치 대조군을 비교한 인체 적용 실험을 진행하였으며, 그 결과 굴곡진 눈가 부위의 팔자 부위에서 대조군에 비해 약 7.87%($P < 0.05$)의 피부결의 거칠기가 감소해 피부결이 개선되었고 눈가의 피부 깊은 보습이 대조군에 비해 약 3.212%($P < 0.05$) 증가한 값을 보였다. 또한 눈가의 피부 치밀도가 약 8.357%($P < 0.05$) 증가하며 일반적인 DMN 패치 대조군에 비해 고주파 초음파를 결합한 DMCS 시험군이 주름과 탄력 관리 요소에서 더 많이 개선되었음을 알 수 있었다. 즉 임상시험에서 *in vitro*의 결과를 통해 확인한 것과 같은 결과를 얻었다.

결론적으로 본 연구에서 제안하는 음파와 마이크로니들의 결합 시스템은 기존 TP 제형의 한계를 극복하는 새로운 경피전달 시스템으로서 향후 다양한 종류의 기능성 화장품의 유효성분을 효율적으로 전달할 수 있으므로 뷰티산업에서 새로운 시작을 개척할 수 있을 것으로 기대된다.

목 차

논문개요

I. 서론	1
1. 연구의 필요성 및 의의	1
2. 연구의 목적 및 내용	5
II. 이론적 배경	7
1. 경피전달 기술	7
2. 피부도포	9
3. 음파	11
4. 마이크로니들	15
5. MN 유사 입자	18
III. 실험재료 및 방법	20
1. 용어정리	20
2. 실험재료	21
3. 실험시약	24
4. 실험방법	26
IV. 연구 결과 및 고찰	36
1. SW 결합 DMCS와 MLP 시스템	36
2. <i>in vitro</i> 돼지 피부 OB, WB 적용실험	45

3. 인체 적용시험 결과	67
V. 결론	84

참고문헌

ABSTRACT

그림 목 차

Figure 1. Skin Structural Illustration And Oil Base(OB) Serum & Water Base(WB) Serum 's Absorption Mechanism on The Skin.	10
Figure 2. ASW Treatment' s Essential Roles on The Human Body.	13
Figure 3. HUSW Treatment' s Essential Roles on The Human Body.	14
Figure 4. Four types of MN and MN' s Application Mechanisms. SMN, HMN, CMN and DMN from left to right.	16
Figure 5. DMCS' s Application Mechanism.	17
Figure 6. MLP Mixed with Serum' s Application Method Description. ..	19
Figure 7. SW Combined DMCS System Mechanism Description.	37
Figure 8. SW Combined MLP System Mechanism Description.	39
Figure 9. OB-DMCS Morphological Stability Test.	41
Figure 10. OB Serum' s DMCS Disk Occupying Area Test.	42
Figure 11. OB-MLP Morphological Stability Test.	44
Figure 12. WB-MLP morphological Stability Test.	45
Figure 13. Completed OB Serum Porcine Skin 's Top View and Sectional Fluorescence Detection.	46
Figure 14. OB serum penetration depth comparison graphs.	49
Figure 15. OB serum cross-sectional area comparison.	50
Figure 16. Trend Comparison of OB Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area.	52
Figure 17. WB serum Applied Porcine Skin 's Top View and Sectional Fluorescence Detection.	53
Figure 18. WB serum penetration depth comparison graphs.	56

Figure 19. WB serum Cross-Sectional area comparison graphs.	58
Figure 20. Two-dyed Serum Applied Porcine Skin' s Top View and Sectional Fluorescence Detection.	59
Figure 21. Two-dyed Serum comparison graphs.	62
Figure 22. Two-dyed Serum Trend comparison.	65
Figure 23. Two-dyed Serum Cross-Sectional Penetration Area Comparison Graphs.	66
Figure 24. Representative Photo of Skin Texture in Wrinkled Eye Area.	70
Figure 25. Comparison of Skin Texture Changes in Wrinkled Eye Area.	71
Figure 26. Rate of Skin Texture Changes in Wrinkled Eye Area.	72
Figure 27. Representative Photo of Skin Texture in Wrinkled Forearm Area.	74
Figure 28. Comparison of Skin Texture Changes in Wrinkled Forearm Area.	75
Figure 29. Rate of Skin Texture Changes in Wrinkled Forearm Area. ...	76
Figure 30. Comparison of Deep Skin Hydration Changes.	78
Figure 31. Rate of Deep Skin Hydration Changes.	79
Figure 32. Representative Photo of Skin Density.	81
Figure 33. Comparison of Skin Density Changes.	82
Figure 34. Comparison of Skin Density Change Rate.	83

I. 서론

1. 연구의 필요성 및 의의

“뷰티산업은 인체를 건강하고 아름답게 관리하기 위해 제공되는 서비스와 서비스 제공에 사용되는 미용 제품 및 기기 등의 제조, 생산, 개발과 관련된 산업”으로 정의된다¹⁾. 서비스산업은 세계 주요 선진국들에서 GNP의 70~80% 이상을 차지하며 높은 고용률과 고부가가치를 창출하고 있다²⁾³⁾. 한편 뷰티산업 또한 경제성장과 소득수준 향상으로 인해 건강 및 미용 등 삶의 질 향상이 중시됨에 따라 서비스산업의 한 분야로서 그 중요성이 점점 커지고 있다⁴⁾. 글로벌 뷰티산업은 피부 관리, 향기, 메이크업 및 헤어 케어 등 모든 범주에서 성장하고 있으며 글로벌 금융 위기와 코로나 19로 인해 격동하는 거시 경제 환경 속에서도 그 경제적 탄력성이 입증되었다. 뷰티산업은 2022년 한 해 동안 약 4,300억 달러의 수익을 창출하였고 연간 약 6% 성장을 통해 2027년까지 약 5,800억 달러의 수익을 달성할 것으로 예상된다⁵⁾. 특히 우리나라의 뷰티산업은 해외에서 불고 있는 한류열풍에 발맞추어 K-Beauty라는 신조어로 불리며 부상하고 있다⁶⁾.

- 1) 배기형, 이윤진, 뷰티산업의 경제적 효과분석 연구, 한국콘텐츠학회지, 13(4), pp. 350-360, 2013.
- 2) 강남옥, 미용실 산업의 서비스 품질과 고객만족에 관한 연구, 석사학위논문, 한양대학교, 서울, 2009.
- 3) 진정화, 육현정, K-beauty 서비스산업 소비지출의 영향요인 분석, 한국융합학회지, 11(7), pp. 351-359, 2020.
- 4) 한국보건산업진흥원, 뷰티테마(산업)단지 지정방안, 2011.
<https://scienceon.kisti.re.kr/srch/selectPORSrchReport.do?cn=TRKO201800000004>
- 5) McKinsey & Company, The beauty market in 2023: A special State of Fashion report, 2023. Retrieved from
<https://www.mckinsey.com/industries/retail/our-insights/the-beauty-market-in-2023-a-special-state-of-fashion-report#/>

뷰티산업은 화장품과 미용기기 중심의 일반 뷰티산업과 피부미용을 위한 의약품과 의료기기 중심의 의료 뷰티산업으로 나눌 수 있으나 그 경계가 모호해진 상태이다. 코스메슈티컬(Cosmeceutical)⁷⁾이라는 약용 화장품을 의미하는 화장품(Cosmetics)과 제약(Pharmaceuticals)의 합성어가 나타난 것 또한 피부미용과 의료 간의 경계가 서서히 허물어져 가는 것과 유사한 양상이라 할 수 있다. 뷰티산업 특성상 관련 제품 및 기기 등은 인체의 피부를 목표 적용 부위로 한다. 한편 우리의 피부는 외부로부터 오는 자극 및 유해물 등으로부터 인체를 보호하기 위해 물리적, 화학적, 미생물학적 장벽 등과 같은 수많은 장벽을 가진 복잡한 기관이다⁸⁾. 이처럼 피부 장벽에 의해 유효성분이 흡수되지 못하기 때문에 아무리 뛰어난 효능을 가진 성분이라도 피부에 적용 시 그 효과를 기대하기 어렵다. 따라서 피부에 자극을 주지 않으면서도 유효성분의 흡수를 촉진하고 효과를 증대하려는 연구와 개발이 뷰티산업 분야에서 지속적으로 진행되고 있다⁹⁾. 2000년대 초반부터는 나노기술 및 신소재를 접목하여 피부 장벽을 극복하려는 시도가 이루어져 왔으나¹⁰⁾ 주로 도포(Topical, TP) 제형에만 적용되는 기술에 초점을 맞추고 있어 화장품 유효성분의 경피전달에는 한계가 있었다.

때문에 지질층을 관통한 후 표피층 이상의 깊이로 화장품 유효성분을 효율적으로 전달하기 위해서는 TP 제형의 한계를 극복하는 새로운 경피전달 기술이 필요하다¹¹⁾. 용해성 마이크로니들 (Dissolving Microneedle, DMN)은 물리적으로

-
- 6) 김철규, 'K-명사' 형식의 신조어 사용에 관한 사회언어학적 연구 : 1997년부터 2021년까지 뉴스 방송 자료를 중심으로, 언어과학회지, 104, pp. 221-245, 2023.
 - 7) 송솔희, 코스메슈티컬 기반 약물전달형 마이크로 패치 시스템의 개발, 한국인체미용예술학회지, 22(4), pp. 215-224, 2021.
 - 8) V. N. Alan and M. S. Athena, The Dynamics of the Skin's Immune System, International journal of molecular sciences, 20(8), p. 1811, 2019.
 - 9) 정지연, 한효선, 화장품의 경피흡수에 대한 최신 연구 동향 대한피부미용학회지, 12(5), pp. 597-605, 2014.
 - 10) 김도훈, 이수진, 이현석, 오성근, 강학회, 김진웅, 화장품 기술 트렌드 : 최근 화장품 산업의 신소재 개발 연구. 한국공업화학회지. 13(4), pp. 11-23, 2010.
 - 11) M. B. Brown, G. P. Martin, S. A. Jones and F. K. Akomeah, Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects, Drug Deliv. 13(5), pp. 175-187, 2005.

피부 장벽을 극복하여 피부를 통해 약물을 더 효과적으로 전달하고자 개발된 경피약물전달시스템으로써 2000년대 초 이후, 백신, 인슐린, 생물학적 시험, 피부 표면 치료 등의 약물 전달 및 미용 분야에 사용되고 있다. 하지만, 유효성분의 경피 흡수 촉진을 위해 사용하는 DMN 기술의 발전에도 불구하고 생분해성 바늘에 혼합할 수 있는 성분의 양 제한, 생분해성 고분자 및 용매에 녹이지 못하는 화장성분의 사용 제한¹²⁾, 통로 주변으로만 약물이 침투하고 생분해성 바늘의 특성상 불분명한 적용 시간과 정량 전달의 어려움, 그리고 미세 흡 주변으로만 성분이 흡수되는 등의 한계점이 있다. 한편, 음파(Sound Wave, SW)는 비침습적이고 안전한 방법으로 피부 클렌징, 피부 탄력 향상, 피부 염증 완화, 피부 혈액 순환 개선 등 일반 미용 분야에 다양한 주파수 대역으로 널리 사용되고 있는 기술이지만, 경피에 물리적인 진동 에너지만을 가해 효율적인 유효성분 전달에 제한적이라는 한계점이 있다. 피부 장벽을 극복할 수 있는 DMN 기술과 경피에 물리적 진동 에너지를 공급할 수 있는 저주파 초음파(20kHz~100kHz, Low frequency Ultrasound Wave, LUSW)의 결합을 통한 생체고분자의 침투력 상승에 관한 연구¹³⁾ 등이 있으나 2.5 W/m² 강도 이상의 LUSW에 의해 일시적인 홍반과 피부 괴사가 관찰되는 등 부작용이 보고되었다¹⁴⁾. 한편, 초음파(20kHz~, Ultrasound Wave, USW)와 비교적 안전한 것으로 알려진 가청 음파(20Hz~20kHz, Audible Sound Wave, ASW)는 상처 치유 등 의료 목적의 분야 뿐만 아니라 미용 목적의 분야에서 많은 연구 및 개발이 진행되고 있다. 그러므로, ASW, USW 두 가지 SW를 DMN과 결합하여 화장품 유효성분의 경피전달에 적용한다면, SW에 의한 부작용의 문제점을 최소화하면서 각 기술의 시너지 효과에 의한 효율적인 경피전달이 가능할 것이다.

12) 정지연, 한효선, 화장품의 경피흡수에 대한 최신 연구 동향 대한피부미용학회지, 12(5), pp. 597-605, 2014.

13) Y. C. Ryu, D. I. Kim, S. H. Kim, H.M. D. Wang and B. H. Hwang, Synergistic Transdermal Delivery of Biomacromolecules Using Sonophoresis after Microneedle Treatment, Biotechnology and Bioprocess Engineering, 23, pp. 286-292, 2018.

14) *Ibid.*, pp. 286-292.

본 연구에서는 용해성 마이크로니들 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)과 마이크로니들 유사 입자(Microneedle-Like Particles, MLP) 두 기술을 SW와 결합하여 그 효능을 극대화한 SW 결합 시스템을 제안한다. DMN 기술의 한 종류인 DMCS는 MN에 의한 유효성분 전달 외에 외부 액상을 주입해 약물의 종류 및 약물의 양을 증가시킬 수 있는 기술이다. 또한, 넓은 면적에 적용이 가능한 MLP는 불균일한 입자의 운동을 통해 물리적으로 피부에 채널을 형성함으로써 유효성분의 경피 흡수를 증가시킬 수 있는 TP 적용 기반의 기술이다. 상처 치유와 명 완화 및 홍조 완화 성분으로 알려진 Vitamin K 3%, Sucralfate 0.05%를 포함한 Sukalming 세럼(Vitamin K 3%, Sucralfate 0.05%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Oil Base Serum, OB 세럼)과 산소 운반체로 알려져 있는 Perfluoro-decalin 7.5%를 포함한 Ceutosome 세럼(Perfluoro-decalin 7.5%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Water Base Serum, WB 세럼)을 사용하여 유효성분의 침투 깊이와 침투 단면적을 중심으로 SW 결합 DMCS 기술과 SW 결합 MLP 기술의 유효성분 전달 효능을 *in vitro* 실험을 통해 확인하였다. 또한, *in vitro* 에서 확인한 SW 결합 DMCS, MLP의 돼지 피부 세럼 침투 양상 결과를 토대로 본 연구의 목적에 적합한 SW 결합 시스템 후보군 중 하나인 고주파 초음파 결합 DMCS (HUSW-DMCS)의 안전성과 두 세럼의 유효성을 임상시험에서 확인하고자 하였다. HUSW-DMCS 실험군을 일반 DMCS 기술 대조군과 비교하였으며, 이를 통해 *in vitro* 의 결과를 토대로 기대한 두 세럼의 유효성을 확인하였으며, 실제 인체 적용 시의 안전성 또한 확인하였다. 그러므로, 본 연구에서는 화장품 유효성분의 효율적인 전달을 위해 기존에 사용되고 있는 SW와 DMCS, MLP 두 DMN 기반 기술의 결합을 통해 기존 TP 제형의 한계를 극복하고, 기존 기술 각각의 장점을 결합하여 새로운 경피전달 강화 시스템을 제안하는 데 의의가 있다.

2. 연구의 목적 및 내용

본 연구의 목적은 기존에 물성이 서로 다른 두 세럼을 함께 동시 적용할 수 있었던 DMCS, MLP를 SW와의 결합을 통해 이들의 경피 흡수 기능을 강화하는 것이다. 현재까지 이 두 기술은 TP 방식만으로는 극복하기 어려운 피부 장벽을 극복하고, 피부 장벽 아래의 많은 수분을 포함하고 있는 표피층 이상의 목표 적용 부위로 유효성분을 전달하는 것을 목적으로 해왔다. 그러므로 본 연구에서는 DMCS와 MLP 기술을 통해 피부 장벽을 물리적으로 극복하는 한편, 표피층을 목표로 하는 유효성분을 SW의 결합과 함께 더욱 효과적으로 전달함으로써 본 연구의 목적을 다음과 같이 제안하고자 한다. 본 연구의 목적을 달성하기 위해 제안하는 것은 아래와 같다.

첫째, DMCS, MLP 두 기술을 SW와 결합하여 그 효능을 강화한 SW 결합 경피전달 시스템을 *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용 실험을 통해 그 가능성을 확인한다. DMCS는 MN 외에 외부 액상 개념을 도입해 약물 사용의 확장성을 보여주는 기술이다. 한편, MLP는 불균일한 입자의 운동을 통해 물리적으로 피부 장벽을 극복하는 DMN과 유사한 경피 흡수 채널을 형성하는 TP 적용 기반의 기술이다. 두 기술은 물리적으로 피부 장벽을 극복한다는 데에서 유사한 방식을 보이지만, 형성되는 경피 흡수 채널의 균일성과 적용 가능 면적에서 차이를 가진다. 따라서, 각 기술의 SW 결합 효과 차이를 *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용 실험을 통해 확인하며, OB 세럼 단독, WB 세럼 단독 사용 시와 동시 사용 시의 침투 깊이와 단면적 양상 차이를 비교함으로써 SW의 결합에 의해 각 세럼의 피부 침투 깊이가 향상됨을 확인한다.

둘째, *in vitro* 실험의 SW 결합시스템 실험군이 나타낸 결과를 토대로 이를 실제 인체에 적용하는 임상시험을 진행한다. 고주파 초음파(High frequency Ultrasound Wave, HUSW) 결합 DMCS 기술을 적용한 시험군에 대하여 굴곡진 눈가 부위의 피부결(눈가 부위), 굴곡진 팔자 부위의 피부결(팔자 부위), 피부 깊은 보습(눈가 부위), 피부 치밀도(눈가 부위)에 대한 인체 적용 시험을 진행한다. 이를 통해 실제 인체 적용 시에도 *in vitro* 와 같이 효과적으로 화장품을 침투시켜 각 세럼의 효능이 잘 작용하는지에 대해서 대조군인 DMN 패치 대조군과 비교한다.

셋째, *in vitro* 와 임상시험 결과를 통해 SW와 결합한 DMCS 및 MLP 경피 전달 시스템을 뷰티산업 시장을 개척할 수 있는 새로운 경피전달 시스템으로 제안하고자 한다.

II. 이론적 배경

1. 경피전달 기술

표피는 피부 최상층의 다층 구획을 형성하여 물리적으로 투과성 장벽을 제공하도록 진화했으며, 이는 포유동물이 육상 생활에 적응하기 위해 생존에 필수적인 요소이다. 이러한 환경에 대한 장벽은 외부로부터 침투하는 이물질 및 유기체를 배제하고 중요한 유체의 지속적인 손실을 방지하는 기능을 제공한다¹⁵⁾. 피부의 최외곽 층인 각질층(Stratum Corneum, SC)은 피부를 보호하고 수분을 잡아주며, SC 아래에 있는 지질층은 피부를 윤기 있게 유지하고 수분 증발을 방지한다¹⁶⁾. 피부의 이러한 장벽 역할 때문에 경피를 통한 약물 전달은 쉽지 않았지만, 가장 넓은 면적을 가지고 있으며 상대적으로 접근이 편리한 피부를 통해 약물을 전달하려는 경피 약물 전달 기술이 개발되어왔다. 피부 보호층을 통하여 유효성분을 전달하는 경피전달 기술에는 TP 방식과 같은 수동적 방법과 SW와 MN 등의 능동적 방법으로 분류할 수 있다¹⁷⁾¹⁸⁾. 상대적으로 먼저 이용되던 수동적 방법에 다양한 물리적 또는 기계적 방법들을 결합한 능동적 방법들은 생체분자들에 대해서도 우수한 피부 투과성을 보인다¹⁹⁾.

능동적 경피전달 방법은 전달되는 약물을 피부에 적용한 후 외부적인 에너지

15) 김현정, The effects of high-frequency and low-frequency sonophoresis on epidermal permeability barrier, 석사학위논문, 연세대학교, 서울, 2006.

16) 김상현, 피부장벽손상이 TEWL에 미치는 영향과 호호바 오일의 피부장벽복구 역할에 대한 연구, 아시안뷰티화장품학술지, 3(1), pp. 189-200, 2005.

17) 이지은, 약물전달 시스템-소아 내분비 영역과 관련하여, 대한소아내분비학회지, 16(1), pp. 7-12, 2011.

18) 김동일, 김수현, 최민선, 박선동, 경구 처방의 경피용 제제 및 한방 화장품 소재 개발 시의 방제이론 적용에 관한 연구, 대한한방부인과학회지, 28(3), pp. 74-86, 2015.

19) S. Mitragotri, P. A. Burke & R. Langer, Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies, Nature Reviews Drug Discovery, 13, pp. 655-672, 2014.

지나 장치를 사용하여 약물의 흡수를 촉진하는 방법이다²⁰). 대표적인 능동적 경피전달 방법으로는 전기 전류나 전기적 잠재력을 이용하여 이온화 화합물을 전달하는 이온영동법(Iontophoresis)과 전기영동법(Electroporesis), SW를 이용하는 음파영동법(Sonophoresis) 및 미세한 침을 이용하는 MN 등이 있다²¹). 이러한 방법들은 피부의 특정 영역에 전기나 기계적인 자극을 가해 약물을 더 효과적으로 피부에 전달할 수 있도록 도와준다. 능동적 경피전달 체계는 정상적인 피부 장벽을 해체하는 물리적 힘이 필요하다. 이를 통해 피부에 스며들지 않거나 매우 느리게 스며드는 분자들을 강제로 통과할 수 있게 한다²²).

이렇게 결합 된 방법들은 기존의 단순 TP 제형을 개선했을 뿐 아니라 주사 제형과 경구 전달과 같은 기존의 유효성분 전달 방식들과 비교할 때 여러 장점과 함께 지속 가능한 약물 방출을 가능하게 하는 대안으로서 연구되었다. 특히, 피부 장벽은 약 500 kDa²³) 이상의 친수성 분자의 진입을 차단하기 때문에 이러한 능동적 경피전달 체계는 핵산 또는 단백질을 포함하는 약학적 생체 분자 등을 피부를 통해 전달하기에 효과적인 방법이다.

20) 이지은, op. cit., pp. 7-12.

21) 김동일, 김수현, 최민선, 박선동, op. cit., pp. 74-86.

22) *Ibid.*, pp. 74-86.

23) T. Hsu and S. Mitragotri, Delivery of siRNA and other macromolecules into skin and cells using a peptide enhancer, PNAS, 108(38), pp. 15816-15821, 2011.

2. 피부 도포 (Topical, TP)

피부를 통한 약물의 투과는 표피를 통한 확산과 모낭 및 땀샘과 같은 피부 부속 기관들을 통한 확산 등을 통해 이루어지지만, 피부 장벽으로 인해 물질 흡수는 많은 저항을 받는다²⁴). 이러한 문제점을 극복하기 위해 필링(Peeling) 제품이나 스크럽(Scrub) 제품을 이용하여 SC를 얇게 하는 방법²⁵⁾²⁶, 계면활성제나 아존(Azone) 같은 다양한 화학적 침투 촉진제를 이용하여 SC의 투과성을 높이는 방법²⁷, 스티머기 등을 통해 열을 가하여 피부의 구조를 변화시켜 약물의 흡수율을 증가시키는 방법 그리고 피부 마사지를 통하여 혈액 순환을 촉진하는 고전적인 방법 등 다양한 방법이 사용되고 있다²⁸).

이러한 방법은 농도 차를 이용하여 피부를 통해 약물을 확산시키는 것이기 때문에 패치나 폐쇄성 연고 및 크림 등을 통해 경피 흡수 향상을 간단하고 쉽게 적용할 수 있으며, 일상적인 응용에 많이 사용되는 방법이다. 최근에는 나노기술의 발달 및 신소재의 개발로 유효성분을 유체 및 나노기술에 접목하려는 연구 및 개발이 이루어지고 있다²⁹). 그러나 화장품을 피부 표면에 단순히 TP 제형으로 적용하는 방식은 화장품의 특성상 피부 장벽을 통과하기 어렵고 마찰, 물, 땀 등 외부요인으로 지속성에 한계가 있다.

24) Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y. N., & Guy, R. H. (2001). Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, 52(2), pp. 103-112.

25) A. López-Galindo, C. Viseras and P. Cerezo, Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products, *Applied Clay Science*, 36(1-3), pp. 51-63, 2007.

26) 홍재기, 활성산소에 의한 피부 노화와 항산화비타민의 효능에 대한 이론적 고찰, *대한피부미용학회지*, 7(2), pp. 51-62, 2009.

27) 조완구, 기능성화장품을 위한 유효성분의 경피 전달시스템, *대한화장품학회지*, 37(2), pp. 97-119, 2011.

28) 권혜진, 한사라, 정나슬, 피부표면온도가 유효물질 경피 흡수 및 피부 상태변화에 미치는 영향, *한국응용과학기술학회지*, 36(1), pp. 299-304, 2019.

29) 김도훈, 이수진, 이현석, 오성근, 강학회, 김진웅, 화장품 기술 트렌드 : 최근 화장품 산업의 신소재 개발 연구. *한국공업화학학회지*. 13(4), pp. 11-23, 2010.

특히, 피부 장벽을 극복하더라도 SC, 투명층, 과립층, 유극층, 기저층의 물리적 장벽으로 이루어져 있는 표피층 상층부(50~100 μ m)보다 깊게 유효성분을 침투시키는 데 어려움이 있었다. 화장품을 구성하는 지용성 용매(Oil Base, OB) 수용성 용매(Water Base, WB)는 각각 친유성 성분과 친수성 성분을 용해하는데 이들이 피부의 SC를 포함한 표피층을 통과할 때는 물성에 따라 다른 피부 침투 양상을 보이게 된다. <Figure 1>은 OB와 WB 화장품이 피부에 TP 방식으로 적용될 때 물성에 따라 피부 침투에 보이는 양상의 차이를 나타낸 것이다. 지질 성분과 상호작용하는 OB 화장품의 경우, 케라틴 단백질이 50% 이상이고 물이 거의 없는 SC는 통과할 수 있으나, WB 화장품은 통과하기 어려워 수분층인 표피층(Epidermis)에 수분을 공급하거나 활성 성분을 전달하기 어렵다. 그러나, 경피전달 기술 등의 도움으로 WB가 지질층인 SC 장벽을 통과하면 쉽게 표피층으로 유효성분을 전달할 수 있으므로 효과적으로 본연의 기능을 수행할 수 있다. 반면, SC를 통과한 OB는 피부 표피층을 통과하기 어렵기 때문에 일반적으로 표피층 상층부 각질층 부근에 위치한다.

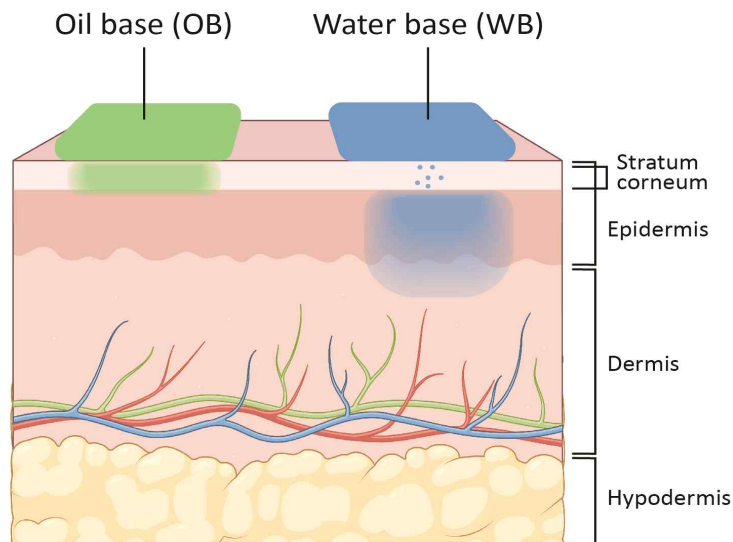


Figure 1. Skin Structural Illustration And Oil Base(OB) Serum & Water Base(WB) Serum's Absorption Mechanism on The Skin.

3. 음파(Sound Wave, SW)

3.1. 음파(Sound Wave, SW)의 종류 및 특성

음파의 정의는 물리적 측면에서 설명한다면, 음원으로부터 방사되는 압력파가 매질 내에서 전달되는 것이라 정의할 수 있고³⁰⁾³¹⁾, 이러한 소리가 일으키는 파동을 SW라 한다. 여기서 매질은 이러한 파동을 전달하게 되는 매개체이며, 공기나 물 같은 것들이 그 예라 할 수 있다³²⁾. SW는 0.1Hz~20Hz 범위의 저음파(Infrasound Wave), 20Hz~20kHz 가청 주파수 범위의 ASW, 20kHz 이상 주파수 범위의 USW로 구분할 수 있다³³⁾. 저음파와 그에 인접한 주파수 영역의 SW는 아직 우리 인간 생활에 유용하게 응용되기보다는 해를 끼치는 경우가 많은 것으로 알려져 있다³⁴⁾. 비교적 안전한 것으로 알려진 ASW는 의료 목적의 분야에서 많은 연구 및 개발이 진행되고 있으며, USW는 미용 목적의 분야에서 많이 연구가 진행되었다. USW는 일반적으로 20kHz~100kHz 주파수 범위의 LUSW, 100kHz~1000kHz 주파수 범위의 중간 주파수 초음파(Intermediate frequency Ultrasound Wave), 1 MHz 이상 주파수 범위의 HUSW로 분류한다³⁵⁾. SW는 우선 종파로 전달되고, 매질을 만나면 일부는 흡수되어 횡파로 전달되며 주파수에 따라 그 침투 깊이가 달라진다³⁶⁾. SW는 낮은 주파수일수록 침투 깊이가 깊고, 높은 주파수일수록 침투 깊이가 얕아진다³⁷⁾.

30) Sataloff, R. Thayer, Voice science, 2nd ed, CA: Plural publishing, 2017.

31) J. B. Martinl, R. P. Michael, M. Nicole, H. Sara, The Handbook of Clinical Linguistic.,CA: Blackwell Publishing, 2008..

32) 진성민, 소리 물리학의 기본 개념, 대한음성언어의학회지, 22(2), pp. 99-102, 2011.

33) 성용모, 저음파에 관하여. 전자공학회지, 13(6), pp. 537-542, 1986.

34) *Ibid.*, pp.537-542.

35) A. T. H. Bui, D. Cozzolino, B. Zisu and J. Chandrapala, Effects of high and low frequency ultrasound on the production of volatile compounds in milk and milk products - a review. Journal of Dairy Research, 87(4), pp. 501-512, 2020.

36) 김현정, op. cit.

37) 진성민, op. cit., pp. 99-102.

3.2. 가청 음파(Audible Sound Wave, ASW)

ASW는 사인 웨이브의 파형이 종파로 전달되며 음향진동은 다양한 형태의 리듬과 음색으로 구성되어 있다. 음향진동은 종파로 전달되며 이는 기체, 액체, 고체로 구분되는 매질을 만나면 일부는 흡수되어 횡파로 퍼지며 전달된다³⁸⁾. ASW는 긴 파장으로 인해 침투 깊이가 깊고 넓은 영역으로 퍼지게 되어 그 파동이 넓은 영역에서 진행된다. <Figure 2>에서 보이듯이 ASW는 피부 조직 등 인체를 매질로 삼아 음향 파동을 체내에 직접 전달함으로써 신체의 근육, 인대, 힘줄, 연골, 뼈, 혈액 순환, 신경세포, 신체 장기 등의 기능을 개선하고 조직의 신진대사와 세포 활동을 유도하며 인체 내부의 고유수용체에 영향을 미치는 것으로 알려졌다³⁹⁾⁴⁰⁾.

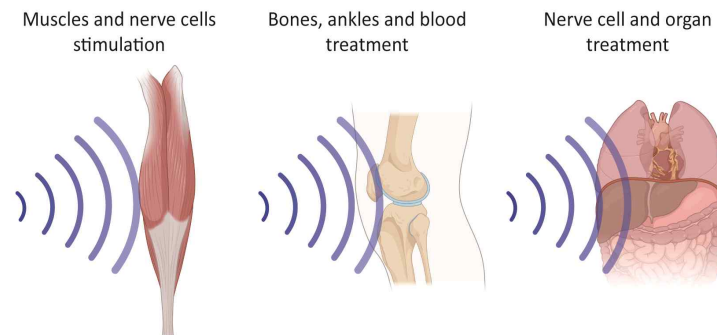


Figure 2. ASW Treatment's Essential Roles on The Human Body

한편, ASW를 통한 경피전달에 관한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 경피 흡수 촉진을 위한 ASW 기술은 파장을 조절하여 피부 적용 깊이를 쉽게 제어하며 물리

37) 이윤희, 대퇴부 모델에서의 초음파 압력분포에 관한 유한요소 해석, 석사학위논문, 연세대학교, 서울, 2002.

38) 진성민, 소리 물리학의 기본 개념, 대한음성언어의학회지, 22(2), pp. 99-102, 2011.

39) L, Bartel and A. Mosabbir, Possible Mechanisms for the Effects of Sound Vibration on Human Health, Healthcare, 9(5), p. 597, 2021.

40) G. Patrick, The effects of vibroacoustic music on symptom reduction, IEEE, 18(2), pp. 97-100, 1999.

적인 떨림으로 피부 장벽의 구조를 무너뜨리는 방법으로 사용되었다. 기존의 다른 시술들에 비해 비교적 고통이 없고 짧은 시술 시간으로 피부 TP나 패치 등의 방식보다도 향상된 효능을 얻는 것으로 알려졌으며, 2000년대 초 이후 ASW를 이용한 진동 음향 치료인 바이브로 어쿠스틱(Vibroacoustic Sound Therapy) 등 새로운 치료 방법이 개발되고 있다⁴¹⁾. 또한, USW의 화학적, 물리적 효과와 유사한 현상이 1kHz~10kHz 영역의 ASW에서도 나타남이 보고되었다⁴²⁾.

3.3. 초음파(Ultrasonic Sound Wave, USW)

주파수가 높을수록 파장이 짧아지고, 짧은 파장은 조직 내에서 더 빠르게 에너지를 전달하고, 더 얇은 깊이에서 흡수되는 경향이 있다. 따라서, ASW에 비해 상대적으로 높은 주파수의 USW는 ASW보다 더 얇은 깊이로 침투한다. 실제로 진피층 관리를 목표로 하는 HUSW 기기가 널리 사용되는데, 최근 표피층 관리를 목표로 10 MHz~20 MHz 주파수 영역까지를 포함하는 피부 다층 음파 관리기기(Local Dynamic Micro wave)가 사용되고 있다. HUSW는 표피 지질 합성 증가 유도를 통해 피부 장벽기능을 강화⁴³⁾하고 상처 재생 및 복구 능력이 있다⁴⁴⁾.

41) P. Ellis, Vibroacoustic sound therapy: Case studies with children with profound and multiple learning difficulties and the elderly in long-term residential care, *Studies in Health Technology and Informatics*, 103(1), pp. 36-42, 2004.

42) H. Freundlich and D. W. Gillings, A comparison of the influence of audible sound and of ultrasonic waves on colloidal and two-phase systems, *Transactions of the Faraday Society*, 35, p. 319, 1939.

43) Cho, N. J., Kyoo, J. S., Jun, J. E., Choi, K. J., Park, S. J., An, H. J., Ahn, S. K., & Lee, S. H. (2005). The Effect of Ultrasound on Epidermal Permeability Barrier and Lipid Synthesis. *Korean Journal of Dermatology*, 43(5), pp. 619-629.

44) Roper, J. A., Williamson, R. C., Bally, B., Cowell, C. A. M., Brooks, R., Stephens, P., Harrison, A. J., & Bass, M. D. (2015). Ultrasonic Stimulation of Mouse Skin Reverses the Healing Delays in Diabetes and Aging by Activation of Rac1. *The Journal of investigative dermatology*, 135(11), pp. 2842-2851. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.224>

<Figure 3>에서 보이듯이 USW는 현재까지 가장 짧은 파장을 이용해 피부관리를 포함한 피부에 인접한 부위에 대한 치료 및 피부와 인접한 장기들의 진단 용도로 쓰이는 1MHz 이상의 주파수 범위를 가지는 HUSW, 그보다 상대적으로 긴 파장을 이용해 근육이나 발목 세포 치료 및 다양한 약물 전달 및 상처와 뼈 골절의 치유를 촉진하는 데에 쓰이는 100kHz ~ 1MHz 주파수 범위의 중간 주파수 USW, 그리고 USW 중에는 가장 긴 파장으로 신장 및 요로결석 파쇄 등 기타 치료 용도로 채택되고 있는 20kHz~100kHz 주파수 범위의 LUSW가 사용되고 있다⁴⁵⁾. USW는 액체 및 고체 매질에 미세 진동을 일으켜 분자의 운동 에너지를 증가시키며 미세 채널의 형성과 공동 현상(cavitation phenomenon)은 기포의 발생 및 손실을 동반한다⁴⁶⁾. USW 피부미용 기술은 SW를 이용하여 피부의 깊은 층에 열을 전달하고 진동을 유발한다. 일반적으로 사용하는 USW는 1MHz, 3MHz, 10MHz이며 각각의 투과 깊이는 3cm, 1cm, 0.3cm 정도로 주파수가 높아질수록 투과 깊이는 얕아지고 에너지를 피부에 더 집중시킬 수 있다. 종파인 SW는 SW 파동의 진동으로 인해 음압이 형성된다.

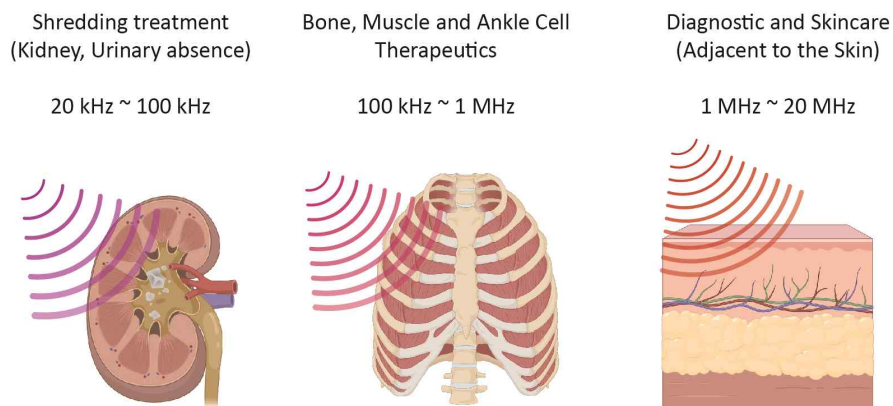


Figure 3. HUSW Treatment' s Essential Roles on The Human Body

45) S. Mitragotri, Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications, Nature Reviews Drug Discovery, 4, pp. 255-260, 2005.

46) M. J. Bok, Z. J. Zhao, S. H. Jeon, J H. Jeong and E. J. Lim, Ultrasonically and Iontophoretically Enhanced Drug-Delivery System Based on Dissolving Microneedle Patches, Scientific Reports, 10, No. 2027, 2020.

4. 마이크로니들 (Microneedle, MN)

MN은 약 100-700 μ m의 길이를 가진 마이크로 크기의 바늘이며, 비침습적으로 SC를 물리적으로 극복하여 피부를 통해 약물 전달 효율을 높이기 위해 개발된 경피 약물 전달 기술이다⁴⁷⁾. <Figure 4>에서 보이듯이 MN에는 왼쪽부터 솔리드 마이크로니들(Solid Microneedles, SMN), 중공형 마이크로니들 (Hollow Microneedles, HMN), 코팅드 마이크로니들(Coated Microneedles, CMN), DMN 등이 있다⁴⁸⁾. <Figure 4>의 SMN은 피부 표면에 금속 재질로 제작된 MN을 통해 피부에 홀(Hole)을 생성해 약물의 전달 통로를 형성해주고, HMN은 기존에 사용하던 주사기와 비슷한 형태로 별도의 시린지에 저장된 액상의 약물을 MN 중앙부에 뚫린 주입구를 통해 약물을 직접적으로 주입한다. CMN은 일반적으로 WB 기질을 가지고 있는 약물을 MN 표면에 코팅한 뒤, 빠르게 약물을 피부 내부로 전달시키는 방식이다.

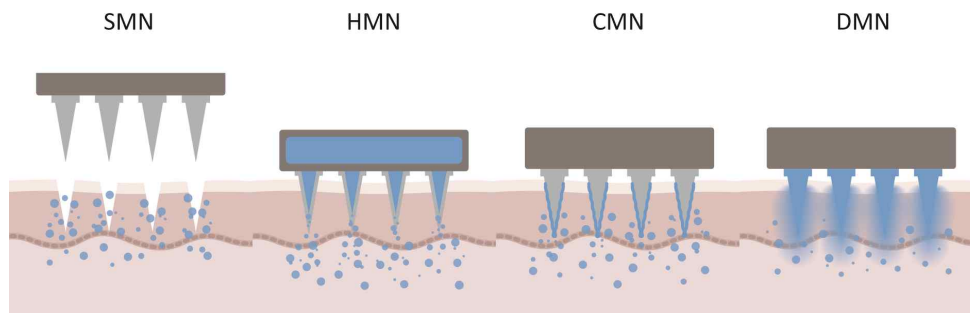


Figure 4. Four types of MN and MN's Application Mechanisms

47) Y. C. Ryu, D. I. Kim, S. H. Kim, H. M. D. Wang and B. H. Hwang, Synergistic Transdermal Delivery of Biomacromolecules Using Sonophoresis after Microneedle Treatment, *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 23, pp. 286-292, 2018.

48) 박정환, 최준태, 이한술, 마이크로니들 시스템을 이용한 능동적 경피 약물 전달, *한국생물공학회지*, 22(1), pp. 73-78, 2015.

마지막으로, DMN은 MN 자체에 약물 등을 탑재하고, 피부에 삽입하는 방법을 통해 약물을 전달한다. <Figure 4>에서 보이듯이 피부삽입 후 생분해성 폴리머로 제작된 DMN의 MN은 피부 내에서 체내수분에 의해 용해되며 MN 내에 함유한 약물이 확산하는 방식을 이용하고 있다. SMN, HMN, CMN 등 기존의 MN은 SMN을 기반으로 하여 조금씩 변형된 형태와 방법을 보인다. 이들은 금속 및 생체 내에서 용해가 불가능한 소재로 제작되어왔다. 이와 달리 DMN은 생분해성 폴리머로 제작되므로 의료 폐기물이 발생하지 않고 위생적이라는 장점을 가져 현재 가장 많이 사용되고 있다.

4.1. DMCS

DMCS는 DMN의 한 종류로, 기존 DMN의 방식에 <Figure 5. (A), (B)>에서 볼 수 있듯이 외부 액상 개념을 도입하며 MN에 탑재 또는 코팅된 약물 외에도 외부 액상 형태의 약물을 함께 동시 전달할 수 있는 시스템이다. 외부 액상의 약물을 동시 적용하므로 전달하는 약물의 양에 제한적이었던 기존 DMN의 한계를 극복하고 2~3배 더 많은 약물을 전달할 수 있다는 것을 보여주었다⁴⁹⁾. DMN과 마찬가지로 생분해성 HA 소재를 사용하며, <Figure 5. (C), (D)>에 보이는 MN 패치 디스크에 난 흡을 통해 외부 액상을 주입함으로써 약물 전달의 확장성을 가지므로 화장품 산업 분야에서도 이용 가능성을 보이고 있다⁵⁰⁾. 그러나 DMCS는 기존 DMN과 비교해 더 많은 약물을 전달할 수 있게 되었지만, 약 2~3 배 정도 효과만을 내며 더 나은 효능이 요구되고 있다⁵¹⁾.

49) G. W. Kang, S. Y. Kim, H. S. Yang, M. G. Jang, L. Chiang, J. H. Baek, J. H. Ryu, G. W. Choi and H. I. Jung, Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(4), pp. 1083-1091, 2019.

50) J. H. Sim, S. D. Gong, G. W. Kang, M. G. Jang, H. S. Yang, J. S. Park, Y. C. Kim, H. K. Lee, H. J. Jung, Y. S. Kim, C. S. Jeon, H. R. Ahn, M. K. Kim, J. B. Choi, H. Lee and H. I. Jung, Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, 14(12), p. 2804, 2022.

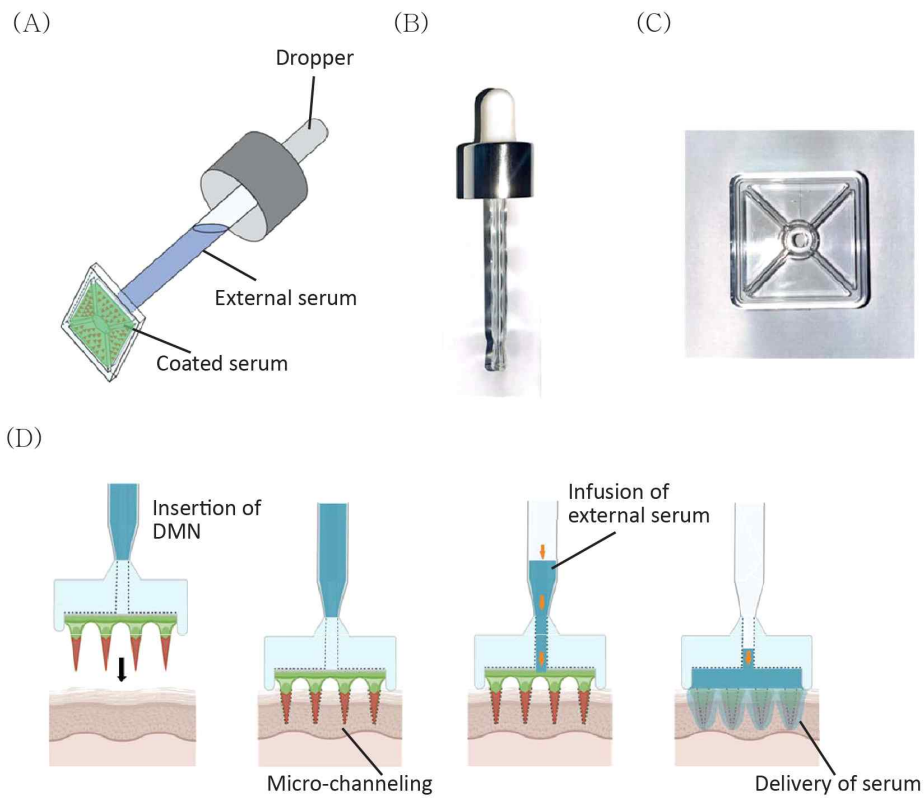


Figure 5. DMCS' s Application Mechanism

(A) 기존 DMN에 더해 수용성 외부 액상을 통해 DMCS 시스템의 약물 적용 확장성을 보인 선행 논문⁵²⁾에서 DMCS 시스템의 각 부위를 나타낸 그림(DMCS 패치, 외부 액상 통로, 외부 액상 dropper가 표현되어 있고, 패치에 코팅된 녹색 약물은 선행 논문⁵³⁾의 그림과 다른 방식); (B) 패치와 따로 분리되는 dropper; (C) dropper와 분리된 DMCS 패치; (D) DMCS의 실제 피부 적용 시 약물이 적용되는 방식 묘사(선행 논문⁵⁴⁾에서와는 달리 본 연구에서는 MN에 세럼을 코팅하여 사용하므로, 녹색으로 코팅된 세럼을 표현)

51) *Ibid.*, p. 2804.

52) J. H. Sim et al., op. cit., p. 20.

53) *Ibid.*, p. 2804.

54) *Ibid.*, p. 2804.

5. 마이크로니들 유사 입자 (Microneedle-Like Particles, MLP)

MLP는 <Figure 6>에서 보이는 것처럼 마이크로니들 유사 입자를 적절한 비중을 갖는 점성질의 용매에 혼합된 스포이드 등을 사용하여 적정량을 피부에 TP함으로써 손가락의 압력(Finger's force) 혹은 USW 등의 도자를 누르는 압력(Plate's Pressure)을 활용하여 피부에 경피 흡수 채널을 형성한다. DMN과 함께 활발히 연구되고 있는 분야인 MLP는 <Figure 6>에서 보이듯이 생분해성 미세 입자를 유효성분을 포함한 액체에 섞은 혼탁액 제형으로 사용되고 있다⁵⁵⁾. DMN과 마찬가지로 생분해성 HA 소재를 사용하며, TP 제형 기반이므로 넓은 부위에 적용할 수 있어서 특히 화장품 산업을 중심으로 피부 관리, 신체 관리, 두피 관리 등 에스테틱 및 홈케어 분야에 유망하다.

그러나 MLP는 기존 DMN이나 SW 기술 등 각각의 기술 대비 큰 차이를 보이지 못하고 있다. 또한, <Figure 6. (E)>와 같은 방식으로 적용되므로 넓은 부위의 적용 가능성은 DMN의 방식에서보다 개선이 되었지만, 친수성 생체고분자 폴리머인 HA로 제작된 MN 입자를 <Figure 6. (B), (C), (D)>에서 같이 사용하여 MN이 피부에 물리적으로 형성하는 피부 장벽 극복 경피 흡수 채널을 통해 약물을 주입한다는 점은 근본적으로 같다⁵⁶⁾. 그렇지만 정확히 제어되어야 하는 적용 시간, TP 약물로 인한 채널링 불량 등의 사용자 불편 문제가 여전히 개선의 여지를 남겼다. 즉, 친수성 생체고분자로 만들어진 관계로 DMN과 동일하게 정량 전달에 최적화된 입자 형상이나 용매 제형의 결정 등에 한계를 가지고 있다⁵⁷⁾.

55) A. R.. Tadros, A. Romanyuk, I. C. Miller, A. Santiago, R. K. Noel, L. O. Farrell, G. A. Kwong and M. R. Prausnitz, STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. *Nature Medicine*, 26, pp. 341-347, 2020.

56) *Ibid.*, pp. 341-347.

57) *Ibid.*, pp. 341-347.

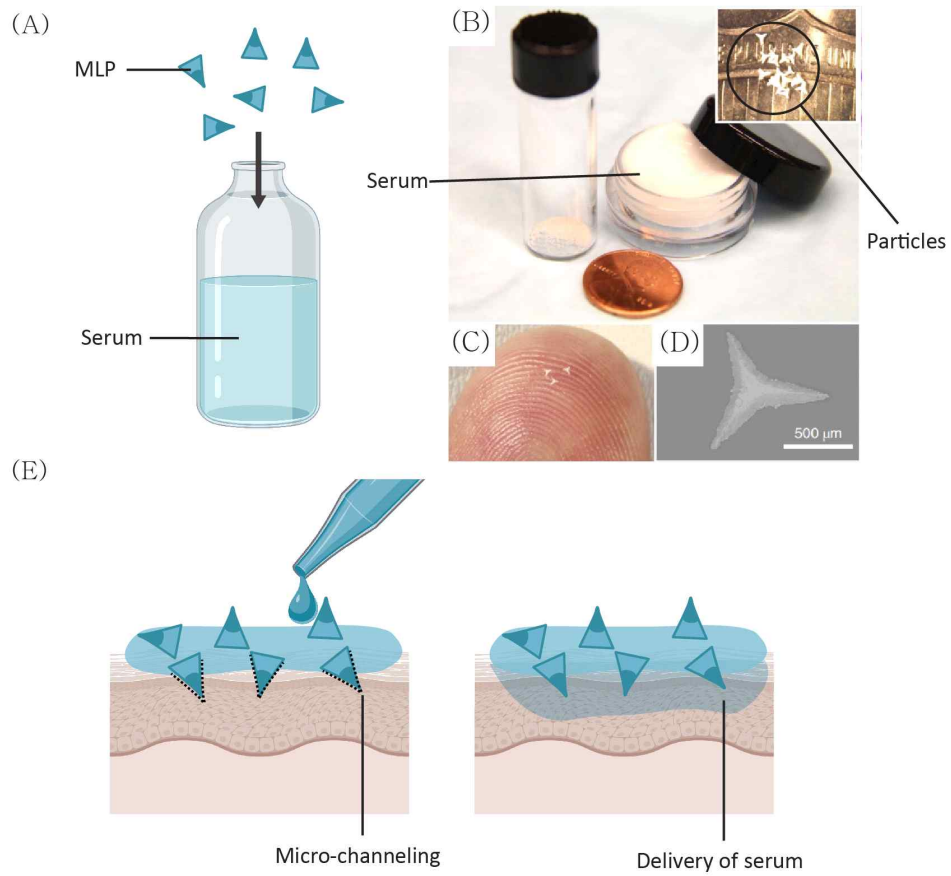


Figure 6. MLP Mixed with Serum's Application Method Description

(A) MLP 입자와 용매 세럼; (B) 선행 연구⁵⁸⁾에서 묘사된 MLP와 세럼; (C) MLP 입자를 손가락 위에 놓고 그 크기를 짐작하게 하는 사진; (D) 선행 연구⁵⁹⁾에서 묘사된 MLP 현미경 사진; (E) MLP 혼합 세럼 적용 방식 및 경피전달 묘사

58) *Ibid.*, pp. 341-347.

59) *Ibid.*, pp. 341-347.

III. 실험재료 및 방법

1. 용어 정리

약어	한글의미	영어의미
ASW	가청음파	Audible Sound Wave
CMN	코팅드 마이크로니들	Coated Microneedle
DMCS	용해성 마이크로니들 채널링 시스템	Dissolving Microneedle Channeling System
DMN	용해성 마이크로니들	Dissolving Microneedle
HMN	중공형 마이크로니들	Hollow Microneedle
HUSW	고주파 초음파	High frequency Ultrasound Wave
LUSW	저주파 초음파	Low frequency Ultrasound Wave
MLP	마이크로니들 유사 입자	Microneedle-Like Particles
MN	마이크로니들	Microneedle
OB	지용성 베이스	Oil Base
SC	각질층	Stratum Corneum
SMN	솔리드 마이크로니들	Solid Microneedle
SW	음파	Sound Wave
TP	도포	Topical
USW	초음파	Ultrasonic Sound Wave
WB	수용성 베이스	Water Base

2. 실험재료

2.1. 용해성 마이크로 채널링 시스템(Dissolving Microneedle Channeling System, DMCS)

DMN 기술의 한 종류인 DMCS 기술의 재연을 위해 사용된 DMCS (JUVIC Inc., Seoul, Korea)는 원심 성형 기법⁶⁰⁾으로 제작되었으며, MN에 직접 탑재 또는 코팅된 유효성분 외에 외부 액상 개념을 도입해 약물 사용의 확장성을 보여주는 기술이다. DMCS 기술과 ASW 및 HUSW가 결합된 결합 시스템인 ASW 결합 DMCS (DMCS-ASW), HUSW 결합 DMCS (DMCS-HUSW)를 실험군에 사용했다. DMCS 패치의 상세 사양은 가로, 세로 2cm이고 대각을 가로지르는 2개의 미세 통로를 가진 폴리스티렌(Polystyrene) 사각 패치 위에 부착된 플라즈마 처리된 4개의 삼각형 SPU 스티커(JUVIC Inc., Seoul, Korea)와 그 위 성형된 총 72개 MN 배열을 포함한다. 각 MN은 길이 약 650 μ m, 밑지름 폭 약 300 μ m이다. MN의 배열은 사각형 패치 내 4개의 플라즈마 처리된 삼각형 면에 각각 18개의 MN이 성형되었다. MN을 성형하기 위한 세럼인 HA 60% 세럼(Hyaluronic Acid 60% w/v solution, HA solution)은 디스펜서(Musashi Engineering, Tokyo, Japan)에 의해 각 코팅 면에 성형되었다. DMCS는 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학 현미경(Leica, Wetzlar, Germany)을 사용하여 시각화했다.

60) H. S. Yang, S. Y. Kim, G. W. Kang, S. F. Lahiji, M. G. Jang, Y. M. Kim, J. M. Kim, S. N. Cho and H. I. Jung, Centrifugal Lithography: Self-Shaping of Polymer Microstructures Encapsulating Biopharmaceuticals by Centrifuging Polymer Drops, *Advanced Healthcare Materials*, 6(19), No. 1700326, 2017.

2.2. 마이크로니들 유사 입자(Microneedle-Like Particle, MLP)

MLP 기술의 재연을 위해 사용된 MLP는 하프 몰딩 기법으로 제작된 MLP (JUVIC Inc., Seoul, Korea)를 사용했다. MLP 기술은 불균일한 입자의 운동을 통해 물리적으로 피부 장벽을 극복하는 DMN과 같은 경피 흡수 채널을 형성하는 TP 적용 기반의 기술이다. MLP의 상세 사양은 길이 약 600 μm , 밑 폭 약 300 μm 의 반 원뿔 형태이다. DMCS와 마찬가지로 HA 용액을 사용해 제조했다. 혼합액의 조성은 선행연구⁶¹⁾를 참고해 MLP 5.4%(w/v) 혼합액을 사용했으며, 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학 현미경을 사용하여 시각화했다.

2.3. OB-DMCS

OB 세럼을 DMCS에 적용하기 위해 DMCS의 기관에 코팅하여 사용하였으며, OB-DMCS로 명명했다. OB 세럼은 DMCS의 MN에 50 μL 파이펫으로 한 방울당 10 μL 씩 총 5방울, 50 μL 떨어뜨려 드라이 캐비닛에 1일 제조했다. 제작된 OB-DMCS의 형태학적 특성은 광학 현미경을 사용하여 시각화했다. 한편, 실험 하기에 앞서 OB 세럼이 코팅된 DMCS의 MN이 피부에 삽입되는 데에 문제가 없을지 확인하기 위해 시간별로 OB 세럼이 코팅된 DMN을 광학 현미경 관찰하여 형태학적 안정성을 확인했다.

61) A. R.. Tadros et al., op. cit., pp. 341-347.

2.4. OB-MLP

MLP 기술을 통해 OB 세럼을 적용하기 위해 선행 연구⁶²⁾에 따라 용매인 OB 세럼에 5.4%(w/v) 비율로 혼합해 사용하였으며, 이렇게 제조한 MLP 혼합용액을 OB-MLP로 명명했으며, 제작된 OB-MLP 용액은 광학 현미경을 사용하여 시각화했다. 또한, MLP를 OB 세럼에 혼합해서 사용할 때 역시 OB-DMCS와 마찬가지로 피부에 TP로 적용할 때 형태를 유지하는지 확인하기 위해서 시간별로 OB 세럼에 혼합된 MLP 입자를 광학 현미경 관찰하여 형태학적 안정성을 확인했다.

2.5. WB-MLP

MLP 기술을 통해 WB 세럼을 적용하기 위해 선행연구⁶³⁾에 따라 용매인 WB 세럼에 5.4%(w/v) 비율로 혼합해 사용하였으며, 이렇게 제조한 MLP 혼합용액을 WB-MLP로 명명했다. 또한, MLP를 WB 세럼에 혼합해서 사용할 때 역시 OB-DMCS와 마찬가지로 피부에 TP로 적용할 때 형태를 유지하는지 확인하기 위해서 시간별로 WB 세럼에 혼합된 MLP 입자를 관찰하여 형태학적 안정성을 확인하고자 했으나, WB 세럼에 MLP 입자가 혼합된 직후 즉시 용해되어 사라지는 것을 확인하였다. 모습을 보였다. 그러므로 WB-MLP의 형태학적 안정성을 확보할 수 없었기 때문에 WB 세럼 단독 사용 실험에서는 MLP 계열 실험군을 제외했다.

62) A. R.. Tadros et al., op. cit., pp. 341-347.

63) *Ibid.*, pp. 341-347.

3. 실험 시약

3.1. OB 세럼

본 실험에서 OB 화장품으로써 사용한 OB 세럼은 상처 치유와 멍 완화 및 흉조 완화 성분으로 알려진 Vitamin K 3%, Sucralfate 0.05%를 포함한 OB 세럼을 사용했다⁶⁴⁾⁶⁵⁾. OB 물성 때문에 표피층 상부 각질층과 잘 결합하는 OB 세럼은 피부 장벽을 강화하고 피부 표면 단백질 합성에 관여하며 상처 치유 및 흉조 완화 효과가 있다. 침투 깊이 및 단면적 양상을 형광 검출 현미경 (Leica, Wetzlar, Germany) 관찰하기 위해서 친유성 형광물질인 Nile red (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 0.01%(w/v)로 희석한 용액(Nile red 0.01%(w/v) OB 세럼)을 사용했다.

3.2. WB 세럼

산소 운반체로 알려진 Perfluoro-decalin 7.5%를 포함하는 WB 세럼은 WB 화장품으로써 사용했다. TP 제형 재연 실험군에서 사용했으며, DMCS 기술 재연 실험군에서 외부 액상으로 사용했다. WB 세럼 내 Perfluoro-decalin 성분은 대기 중 산소와 결합하여 피부 접촉 시 피부 안에서 이산화탄소와 교환하는 효과가 있으며⁶⁶⁾, 휘발성을 띠는 물성으로 인해 이산화탄소와 함께 피부 밖으

64) N. Pazyar, G. Houshmand, R. Yaghoobi, A. A. Hemmati, Z. Zeineli and B. Ghorbanzadeh, Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial, Indian Journal of Pharmacology, 51(2), pp. 88-92, 2019.

65) P. J. Gupta, P. S. Heda, S. Kalaskar and V. P. Tamaskar, Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study, Diseases of the Colon & Rectum, 51(2), pp. 231-234, 2007.

66) C. Chubb and P. Draper, Efficacy of perfluorodecalin as an oxygen carrier for mouse and rat testes perfused *in vitro*, Experimental Biology and Medicine, 184(4), pp. 489-494, 1987.

로 증발하게 된다. 이를 통해 피부에 흡수된 산소는 표피 내 세포를 활성화함으로써 피부 재생 및 노화 예방 효능을 보인다. 침투 깊이 및 단면적 양상을 형광 검출 현미경 관찰하기 위해서 친수성 형광물질인 Calcein (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 0.01%(w/v)로 희석한 용액(Calcein 0.01%(w/v) WB 세럼)을 사용했다.

3.3. Two-dyed 세럼

본 연구는 지용성 세럼으로써의 OB 세럼과 수용성 세럼으로써의 WB 세럼을 동시에 사용하기 위해 DMCS와 MLP 두 기술을 ASW, HUSW 기술과 결합함으로써 OB 및 WB 유효성분의 동시 피부 전달을 강화하는데 목적이 있다. 따라서 이들 세럼을 각각 사용한 실험의 침투 깊이와 단면적 수치가 OB와 WB 세럼을 함께 사용한 실험에서는 어떻게 변화하는지 형광 검출 현미경을 통해 시각화하였다. OB 세럼과 WB 세럼을 각각 다른 형광을 띠는 형광 시약으로 제조하였으며, 두 세럼 모두 발색 시험을 통해 결정된 형광을 사용했다. OB 세럼은 친유성 Nile red 형광물질을 사용해 Nile red 0.01%(w/v) OB 세럼 형광 시약으로 제조하였으며, WB 세럼은 친수성 Calcein 형광물질을 사용해 Calcein 0.01%(w/v) WB 세럼 형광 시약으로 제조했다.

4. 실험방법

4.1. OB-DMCS 형태학적 안정성 시험

OB-DMCS에서는 OB 세럼이 MN이 제작된 디스크 위에 코팅되며, 피부에 DMCS 적용 시 OB 세럼과 MN이 피부에 함께 접촉하게 된다. MN이 피부 장벽을 물리적으로 극복하기 위해서는 피부 삽입이 필수적이므로 OB 세럼과 함께 피부에 접촉한 MN의 형태 유지가 중요하다. 따라서 OB 세럼이 MN에 접촉되어 있을 때 MN의 형태를 유지하는지 확인하기 위해서 이를 시간별로 광학 현미경 촬영을 통해 코팅 직후로부터 1일 경과 시까지 구간별 관찰하였다. 한편, 코팅한 OB 세럼의 용량은 선행 연구⁶⁷⁾의 방법에 따라 안정성 시험 시에는 30, 50, 100 μ L를 순차적으로 시험하여 결과적으로 100 μ L 코팅 시 디스크 전체를 채우도록 했다. 그러나 본 연구의 목적에 따르면 물성이 다른 두 세럼을 사용하기 때문에 OB 세럼이 디스크를 꽉 채우며 코팅되어 있으면 외부 액상으로 공급된 WB 세럼이 피부에 노출될 수 있는 가능성이 줄어들게 된다. 그러므로 실험 적용을 위한 OB 세럼의 DMCS 상 코팅 적정량은 100 μ L의 절반인 50 μ L로 결정하여 코팅했다. 제작된 OB-DMCS는 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학 현미경을 사용하여 시각화했다.

67) J. H. Sim, S. D. Gong, G. W. Kang, M. G. Jang, H. S. Yang, J. S. Park, Y. C. Kim, H. K. Lee, H. J. Jung, Y. S. Kim, C. S. Jeon, H. R. Ahn, M. K. Kim, J. B. Choi, H. Lee and H. I. Jung, Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, 14(12), p. 2804, 2022.

4.2. OB-MLP 형태학적 안정성 시험

OB-MLP에서는 OB 세럼에 MLP 입자가 혼합되어 혼합용액으로 사용하게 된다. MLP가 피부 장벽을 물리적으로 극복하기 위해서는 입자의 피부 삼입이 필수적이므로 OB 세럼에 혼합되어 있는 MLP 입자의 형태 유지가 중요하다. 따라서 OB 세럼에 MLP를 혼합했을 때 MLP의 형태를 유지하는지 확인하기 위해서 이를 시간별로 광학 현미경 촬영을 통해 혼합 직후로부터 1일 경과 시까지 구간별 관찰을 진행하였다. 한편, 혼합한 MLP의 양은 선행연구⁶⁸⁾에 따라 용매인 OB 세럼에 5.4%(w/v) 비율로 혼합해 제조했다. 실험 적용을 위한 OB-MLP 용액의 TP 적정량은 DMCS 실험 조건과의 일관성을 가지고 수치를 비교하기 위해 1회 적용 시 50 μ L를 사용하기로 하였다. 제작된 OB-MLP는 형태학적 특성을 파악하기 위해 광학 현미경을 사용하여 시각화했다.

4.3. WB-MLP 안정성 시험

OB-MLP 형태학적 안정성 시험에서와 같이 WB 세럼을 MLP와 함께 사용했을 때의 피부 침투 양상을 보기 위해 WB-MLP 또한 OB-MLP와 같은 방법으로 제조하고자 했다. WB-MLP가 피부 장벽을 효과적으로 극복하기 위해서는 피부 적용 직전까지의 MN의 형태 유지가 중요하다. 그러나 WB 세럼 혼합 시 WB 세럼 내 MLP의 형태 유지 안정성을 평가하기 위해 시간별로 광학 현미경 촬영하려는 시도에서 WB 세럼 내의 MLP 입자의 형태가 관찰 시도 중 사라졌다. 즉, 정제수를 베이스로 사용한 WB 세럼이 HA solution으로 제작된 MLP 입자를 녹여서 형태유지가 안되어 WB 세럼 실험에서는 WB-MLP 실험군을 사용 불가로 제외했다.

68) A. R.. Tadros, A. Romanyuk, I. C. Miller, A. Santiago, R. K. Noel, L. O. Farrell, G. A. Kwong and M. R. Prausnitz, STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. Nature Medicine, 26, pp. 341-347, 2020.

4.4. *in vitro* 돼지 피부 실험

in vitro 상 인체 피부와 비슷한 환경에서의 OB 세럼 및 WB 세럼의 침투 양상을 비교하기 위해 사용된 돼지 사체 피부(Cronex, Hwasung, Korea)는 인산염 완충 식염수(PBS, Life Technologies, Eugene, OR, USA)에 상온에서 10분간 해동한 후 피부 표면을 닦아 물기를 제거하였다. 돼지 피부 실험은 OB 세럼 단독 사용(n=5), WB 세럼 단독 사용(n=5), OB와 WB 세럼 모두 사용한 Two dyed 세럼 적용실험(n=5) 총 3회 시행했다. 본 연구의 목적에 따라 SW 기술이 결합된 시스템이 얼마나 유효성분을 효율적으로 피부 내로 전달하는 지를 확인하기 위해 TP, DMCS, MLP 3개를 대조군으로 했다. 각 대조군을 ASW, HUSW 결합시스템 실험군과 대조하여 총 9개 실험군으로 실험을 진행했다.

TP 방식을 기반으로 적용한 TP, MLP-TP 실험군은 세럼을 떨어뜨린 직후 10회 손가락(Thumb force)을 사용해 TP 후 15분간 방치했다. DMCS 패치를 사용한 DMCS, DMCS-ASW, DMCS-HUSW 실험군은 적용 후 10분간 방치한 후 선행연구에 따라 패치를 제거하고 5분간 더 방치하여 총 15분 적용했다. SW 적용 실험군은 1MHz, 3MHz, 10MHz, 17MHz HUSW 기기(Ctrl Z Facial, COIZ.Co.,Ltd., Seoul, Korea)와 110Hz ASW 기기(Dr. Spa, Evosonics, Wonju, Korea)를 사용했으며, 각각은 피부관리 기술에 권장되는 제조사 권장 사양으로 적용 15분 중 첫 5분간 SW를 적용했다. TP-ASW, TP-HUSW, MLP-ASW, MLP-HUSW 실험군은 SW 적용 5분이 끝난 후 10분간 방치해 총 15분 적용했다. DMCS-ASW, DMCS-HUSW 실험군은 DMCS 적용 직후 ASW와 HUSW를 5분 적용하고, 5분간 방치한 후 패치를 제거한 뒤 추가로 5분간 더 방치해 총 15분 적용했다. 이렇게 대조군 3개, ASW 결합 실험군 3개, HUSW 결합 실험군 3개로 총 9개 실험군 동일하게 15분씩 적용하였다. 적용 및 관찰이 완료된 실험군은 세럼을 닦아낸 후 3시간 동안 냉동한 다음 반으로 잘라서 단면 형광 검출 현미경으로 촬영했다.

4.5. SW 기기

ASW 결합 실험군에 사용한 SW 기기는 110Hz의 ASW를 사용해 근육 치료, 마사지, 관절 관리, 두피 및 피부 관리 용도로 상용되고 있는 기기(Dr. Spa, Evosonics, Wonju, Korea)를 사용했다. 본 연구에서는 피부 관리 모드(C 모드)를 강도 5로 사용하였다. 한편 HUSW 결합 실험군에 사용한 HUSW 기기는 1, 3, 10, 17MHz의 고강도 HUSW를 사용해 피부 미용 용도로 상용되고 있는 기기(Ctrl Z Facial, COIZ.Co.,Ltd., Seoul, Korea)를 사용했다. 본 연구에서는 D 모드(1~17 MHz 교차 출력)를 강도 3으로 사용하였다.

4.6. ASW 결합 DMCS 시스템

DMCS는 피부 장벽을 물리적으로 극복하고 경피 내로 통하는 채널을 형성해 약물을 전달하는 시스템이다. 상처 치유와 멍 완화 및 홍조 완화 성분으로 알려진 OB 세럼은 DMCS의 MN 성형 디스크에 점착하는 방식(OB-DMCS)으로 사용했으며⁶⁹⁾⁷⁰⁾, 외부 약물 저장소로부터 주입되는 외부 액상 세럼으로는 피부 활성화 및 미백 기능성⁷¹⁾ WB 세럼을 적용하였다. 한편, ASW 기술의 경우 물리적인 힘으로 피부 장벽을 극복해 고르게 유효성분을 침투시키고 TP 제형보다 효과적인 전달 능력을 보이므로 DMCS와 ASW 기기 기술의 장점을 결합하였다. 기존 두 기술 대조군의 유효성분 전달 효능과 ASW 결합 DMCS의 유효성분 전달 효능을 *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용실험을 통해 비교하였다.

69) N. Pazyar, G. Houshmand, R. Yaghoobi, A. A. Hemmati, Z. Zeineli and B. Ghorbanzadeh, Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial, Indian Journal of Pharmacology, 51(2), pp. 88-92, 2019.

70) P. J. Gupta, P. S. Heda, S. Kalaskar and V. P. Tamaskar, Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study, Diseases of the Colon & Rectum, 51(2), pp. 231-234, 2007.

71) 우재현, 김주덕, 피부 미용 치료 후 산소 미스트 후처치가 피부에 미치는 영향에 관한 연구, 한국화장품미용학회지, 3(2), pp. 133-143, 2013.

4.7. HUSW 결합 DMCS 시스템

DMN 기술의 한 종류인 DMCS와 HUSW 기술의 장점을 결합하고, 두 기술의 단점들을 보완하기 위해 새로운 방식의 HUSW 결합 DMCS 시스템을 사용했다. 기존 두 기술 대조군의 유효성분 전달과 HUSW 결합 DMCS의 유효성분 전달 효능을 *in vitro* 돼지 피부 Serum 적용실험을 통해 비교하였다.

4.8. ASW 결합 MLP 시스템

MLP 혼탁 세럼 TP 제형은 기존의 TP 제형의 단점을 물리적으로 보완하며 최근 주목받고 있으며, 효과적으로 피부의 물리적 장벽을 극복하고 경피 내로 통하는 채널을 형성해 약물을 전달하는 시스템이다. 상처 치유와 명 완화 및 홍조 완화 성분으로 알려진 OB 세럼에 MLP 입자를 혼합하여 TP 제형 기반으로 사용했다⁷²⁾⁷³⁾. 기존 두 기술의 약물 전달 효능과 ASW 결합 MLP 기술의 유효성분 전달 효능을 *in vitro* 실험을 통해 확인했다. 수분이 포함되어 있지 않은 OB 세럼을 MLP 혼탁 세럼의 용매로 사용(OB-MLP 세럼)했으며, MLP와 ASW 기술의 결합 방식이 기존 MLP와 비교하여 OB와 WB 세럼을 얼마나 유의미한 차이를 가지며 전달하는지 기존 MLP 대조군과 비교하여 관찰했다.

72) N. Pazyar, G. Houshmand, R. Yaghoobi, A. A. Hemmati, Z. Zeineli and B. Ghorbanzadeh, Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial, Indian Journal of Pharmacology, 51(2), pp. 88-92, 2019.

73) P. J. Gupta, P. S. Heda, S. Kalaskar and V. P. Tamaskar, Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study, Diseases of the Colon & Rectum, 51(2), pp. 231-234, 2007.

4.9. HUSW 결합 MLP 시스템

MLP와 HUSW 기술의 장점을 결합하고, 두 기술의 단점들을 보완하기 위해 MLP 기술과 HUSW 기술을 결합한 HUSW 결합 MLP 기술을 사용했다. 한편, HUSW 기술의 경우 물리적인 힘으로 피부 장벽을 극복해 고르게 유효성분을 침투시키고 TP 제형보다 효과적인 전달 능력을 보이므로, 기존 두 기술의 약물 전달 효능과 HUSW 결합 MLP 기술의 유효성분 전달 효능을 *in vitro* 실험을 통해 확인했다. 수분이 포함되어 있지 않은 OB 세럼을 MLP 혼탁 세럼의 용매로 사용(OB-MLP 세럼)했다. 또한, MLP와 HUSW 기술의 결합 방식이 기존 MLP와 비교하여 OB와 WB 세럼을 얼마나 유의미한 차이를 가지며 전달하는지 DMCS 대조군과 비교하여 관찰했다.

4.10. ASW-DMCS와 ASW-MLP 비교

ASW-DMCS와 ASW-MLP 두 결합 시스템의 유효성분 경피전달을 *in vitro* 에서 비교하였다. SW-DMCS와 SW-MLP를 통한 화장품의 경피전달 과정에서 입자와 파동의 상호 작용에 기반을 둔 전달률(Transmission Coefficient)에 대하여 전달률 정리 수식⁷⁴⁾에 따라 이론적 접근을 시도하였다. 전달력은 파동의 진폭, 주파수, 파동수, 입자의 크기, 입자 간격 등 다양한 요인에 영향을 받는다. 전달률은 파동의 진폭을 나타내는 A, 파동수를 나타내는 ω , 입자의 크기를 나타내는 a, 입자 간격을 나타내는 d 등과 관련된 수식으로 나타낼 수 있다. 전달률은 일반적으로 0과 1 사이의 값을 가지며, 1에 가까울수록 전달력이 높다는 것을 의미한다.

74) 전달률 = $\left| \left(\frac{4\pi a}{\lambda} \right) \cdot \left(\frac{\sin(\theta)}{\theta} \right) \right|^2$ (λ 는 파장, θ 는 파동이 입자 표면에서 굴절되는 각도)

4.11. 침투 깊이 및 단면적 수치 분석

냉동된 돼지 피부 실험체를 잘라 단면 형광 검출 현미경 촬영하여 침투 깊이 및 단면적을 측정하여 정량했다. 적용이 완료된 실험체 피부 1개 안에서 무작위로 5곳의 형광 검출 침투 깊이를 측정하여 그 평균치를 피부 1개의 침투 깊이로 정했다. 실험군 당 피부를 5개 시행하여 총 5개 실험체의 침투 깊이를 평균한 값을 각 실험군의 침투 깊이로 정했다. 본 실험에서의 침투 깊이는 유효성분의 작용 깊이를 나타낸다.

침투 단면적은 픽셀 계산 프로그램(Image J, Center for Open Bioimage Analysis(COBA), image.sc, Wisconsin-madison, U.S)을 사용하여 정량했다. 또한 단면적(2차원 평면, 도함수)을 함수 표현하여 3차원 적분했을 때 구해지는 함수는 세럼 침투 부피(3차원 입체 모형, 원함수)이다. 따라서 두 함수 비의 극한이 도함수의 비의 극한과 같아진다는 로피탈의 정리⁷⁵⁾에 따라 세럼 침투 용량에 대한 지표로써 침투 단면적을 사용했다.

75) l'Hôpital's rule, $\lim_{x \rightarrow 0 \text{ or } \infty} \frac{f(x)}{g(x)} = \lim_{x \rightarrow 0 \text{ or } \infty} \frac{f'(x)}{g'(x)}$

4.12. 인체 적용 시험방법

4.12.1 인체 적용시험 개요

in vitro 실험 단계에서는 DMCS와 MLP 기술을 SW와 결합하여 음성 대조군 포함 총 9개 실험군으로 실험을 진행했고, 이를 통해 침투 깊이와 단면적 양상을 비교했다. 상기 9개 실험군 중 SW 결합 DMCS의 안정성, 유효성에 대한 평가를 위하여 DMN 기술만을 적용한 대조군과 HUSW 결합 DMN 기술을 적용한 시험군에 대하여 굴곡진 눈가 부위의 피부결(눈가 부위), 굴곡진 팔자 부위의 피부결(팔자 부위), 피부 깊은 보습(눈가 부위), 피부 치밀도(눈가 부위) 인체 적용시험을 진행하였다.

4.12.2 인체 적용시험 참여 인원

본 시험은 자발적으로 시험에 참여를 신청한 만 30~59세의 성인 여성 중 임신 또는 수유 중이 아니거나 임신 계획이 있지 아니한 여성, 금속 알레르기가 있지 아니한 여성, 화농성 여드름 및 알레르기가 있지 아니한 여성, 호르몬과 관련된 약을 복용 중이지 않은 여성 등 시험 책임자의 판단으로 시험에 부적합하다고 생각되지 아니한 여성을 무작위로 모집하여 선정하였으며, 모집 결과 30대 1명, 40대 8명, 50대 14명 총 23명이 모집되었다. 중도 포기자 30대 1명을 제외한 22명이 시험을 완료하였다. 시험을 완료한 시험대상자 22명의 평균 연령은 49.6 ± 5.6 세로 나타났다.

4.12.2 인체 적용시험 방법

시험대상자의 안면부 양쪽 전반 중 한쪽 전반은 시험제품을 사용하는 시험군, 나머지 한쪽 전반은 무도포 상태로 DMN 기술만을 실시한 대조군으로 지정하여 실험을 진행하였다. 대조군은 미백 기능성 OB 세럼을 TP하고 2분간 방치 후 DMN 패치를 10분간 적용하였으며, 적용 후 OB 세럼과 OB 크림을 적용하였다. 시험군은 OB-DMCS와 HUSW 기술을 10분간 결합 적용하였으며, DMCS 패치 제거 후 HUSW를 추가로 5분간 적용 후 OB 세럼을 제품화한 OxygenCeuticals Sukalming Serum과 마무리 크림으로는 OxygenCeuticals Sukalming Cream (OB 크림)을 순서대로 적용하였다.

4.12.3 인체 적용시험 측정장비

모든 시험대상자는 사용 1일 후 환경적 요인을 최소화한 항온, 항습 조건에서 준비된 세안제로 세안 후 30분간 피부 안정화를 유도 후 아래의 기기에 대한 측정을 통해 평가를 진행하였다. 임상시험을 위한 측정 기구는 다음과 같다. 굴곡진 눈가 부위와 팔자 부위의 피부결을 분석하기 위해서 3D 이미징 기술을 활용하여 눈가 부위의 피부결을 정밀하게 분석하는 Antera 3D CS (Miravex Ltd., Ireland)를 사용하였다. 피부의 깊은 보습 상태를 측정하기 위해서 피부의 수분 함량을 정확하게 측정하여 깊은 보습 상태를 평가하는 MoistureMeterD (Delfin Technologies Ltd., Finland)를 사용하였다. 피부의 치밀도를 측정하기 위해서 피부의 치밀도를 정량화하여 피부의 건강 상태를 진단하는 Skin Scanner (Taberna pro medicum GmbH, Germany)를 이용하였다. 피부의 밝기를 측정하기 위해서 피부의 색소 변화를 분석하여 피부의 밝기를 평가하는 VISIA-CR (Canfield Scientific Inc., USA)를 활용하였다.

4.12.3 인체 적용시험 촬영

임상시험을 위한 촬영은 1차 촬영, 2차 촬영(대조군, 시험군), 3차 촬영으로 나누어 진행하였다. 1차 촬영은 클렌징 후 30분 후에 촬영을 진행하였다. 2차 촬영에서는 대조군과 시험군으로 나누어 MN 패치를 붙이고 10분간 적용한 후 제거하였다. 시험군에서는 DMN 패치 위에 제품을 TP한 후 HUSW 10분간 적용한 후 제거하였다. 제거한 후, HUSW를 5분간 진정 처리를 하고, 진정을 위하여 산소 미스트를 3분간 적용 후 OB 세럼과 OB 크림으로 마무리 처리를 하였다. 마지막으로 3차 촬영은 다음 날 클렌징 후 30분 후에 전후 비교 촬영을 진행하였다.

IV. 연구 결과 및 고찰

1. SW 결합 DMCS와 MLP 시스템

본 연구에서는 DMCS와 MLP를 SW와 결합한 시스템을 통해 지용성 OB 세럼과 수용성 WB 세럼이 각각의 목적과 효능에 따라 잘 적용될 수 있는지 확인하기 위해 DMCS와 MLP 기술에 ASW, HUSW 기기를 결합 사용해 피부로 전달하였다. <Figure 7. (A)>는 DMCS와 ASW 및 HUSW 기기를 결합한 것을 보여주는 모식도로써, <Figure 7. (B)>에서와 같이 SW 기기 진동자 중앙에 있는 주입구에서 WB 세럼을 공급하고 <Figure 7. (C)>에서 보이는 DMCS 패치 부분에 OB 세럼을 코팅한 채로 적용함으로써 피부에 OB 세럼과 WB 세럼을 동시에 적용하는 것을 보여준다. 이와 같이 사용되는 SW 결합 DMCS 시스템은 피부에 적용 시 <Figure 7. (D)>와 같은 작동 방식을 가진다. DMCS 패치 부위가 먼저 피부에 적용되고, WB 세럼이 주입되면서 이후 ASW와 HUSW 두 가지 다른 주파수 대역을 가진 SW 기기가 작동하여 두 세럼의 강화된 피부 흡수를 도모하는 개념이다.

ASW는 가청 주파수 대역 내의 110Hz는 HUSW에 비해 파장이 길어서 인체 깊은 곳에 도달하며⁷⁶⁾⁷⁷⁾, 파장과 길이가 비슷한 물체 자체를 진동시키는 SW이다. 따라서 <Figure 7. (D)>에서는 DMCS-ASW에서 MN이 물리적인 힘으로 피부 장벽을 극복한 후 ASW의 결합을 통해 MN 채널링 자체를 진동시킴으로써 유효성분을 더 효과적으로 피부 내로 침투시키는 것을 보여준다. 또한, HUSW는 USW 중에서도 고주파 대역의 1~17MHz 주파수를 가져 ASW에 비해 파장이 짧다. 때문에, 피부 표피층에 잘 작용하며, 파장과 길이가 비슷한 분자 단위 단위체를 진동시켜 열

76) L, Bartel and A. Mosabbir, Possible Mechanisms for the Effects of Sound Vibration on Human Health, Healthcare, 9(5), p. 597, 2021.

77) G. Patrick, The effects of vibroacoustic music on symptom reduction, IEEE, 18(2), pp. 97-100, 1999.

을 발생시키는 특징이 있으므로⁷⁸⁾⁷⁹⁾, 상대적으로 짧은 파장을 이용해 분자 단위의 단위체를 진동시키고 MN에 포함된 수분 및 HA 입자에 에너지를 가해 용해하는 HUSW-DMCS의 모습을 <Figure 7. (D)>를 통해 나타냈다⁸⁰⁾⁸¹⁾. 이를 통해 서로 주 파수와 파장이 다른 ASW, HUSW 두 SW를 DMCS에 결합해 사용함으로써 기존 DMCS 기술보다 향상된 경피 흡수 효능을 보이는지 확인하고자 하였다.

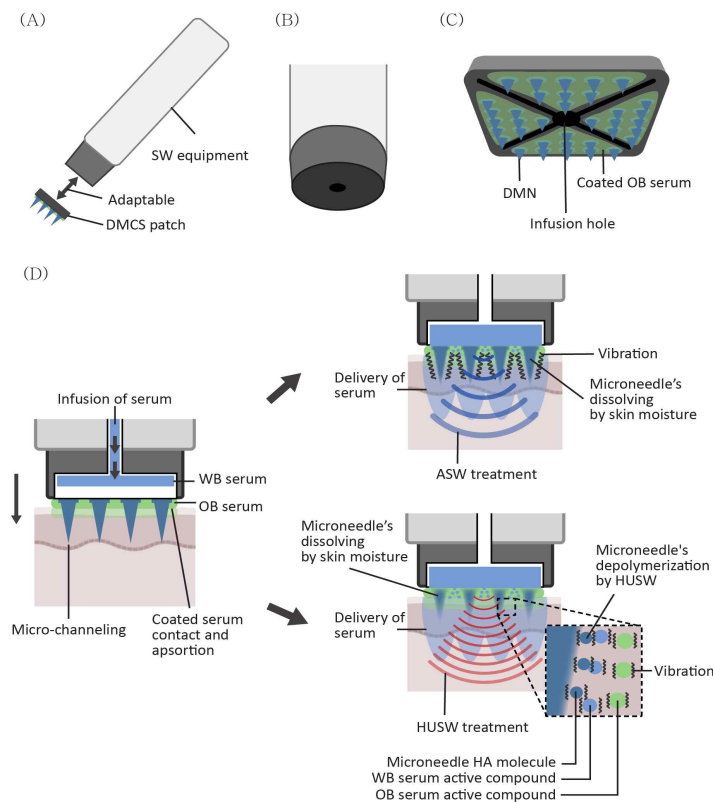


Figure 7. SW Combined DMCS System Mechanism Description
 (A) SW 결합 DMCS 시스템 구조; (B) SW 기기 부위; (C) OB-DMCS 패치 부위; (D) SW 결합 DMCS 시스템 피부 적용 방식 묘사

78) 이윤희, 대퇴부 모델에서의 초음파 압력분포에 관한 유한요소 해석, 석사학위논문, 연세대학교, 서울, 2002.

79) 진성민, 소리 물리학의 기본 개념, 대한음성언어의학회지, 22(2), pp. 99-102, 2011.

80) 이윤희, op. cit.

81) 진성민, op. cit., pp. 99-102.

또한, <Figure 8>과 같이 MLP 기술은 DMN과 유사한 형태의 입자를 통해 MLP 혼합용액 상태로 TP 방식을 기반으로 한 방식으로 적용된다. MLP 또한 친수성 폴리머인 HA로 제작되었다. 때문에, 일반적으로 WB 화장품과는 함께 사용할 수 없으며, OB 용매와의 혼합으로만 보관 및 적용할 수 있다. 그러므로, <Figure 8. (A)>에서 볼 수 있듯이 먼저 MLP 입자를 OB 세럼에 혼합하여 OB-MLP로써 적용함으로써 친수성 폴리머인 HA로 제작된 MLP 입자를 OB 세럼이 WB 세럼과의 접촉으로부터 방어막으로 작용하며 입자의 형태를 유지할 수 있도록 하였다. 이러한 피부 적용 과정을 통해 <Figure 8. (B)>에서처럼 WB 세럼을 OB-MLP와 동시에 적용할 수 있었다. <Figure 8. (B), (C)>에서는 이러한 물성이 다른 두 세럼의 동시 적용 개념과 여기에 SW를 결합함으로써 이들이 피부에 적용 시 어떤 작용을 하게 되는지 나타내고 있다.

<Figure 8. (C)>를 통해 OB-MLP와 WB 세럼을 피부에 떨어뜨린 뒤 두 가지 주파수 대역의 SW 기기를 통해 이를 문질러주는 모습을 나타내었다. MLP 입자가 경피 흡수 채널을 형성하게 되고, 친수성 폴리머인 HA로 만들어진 입자와 상대적으로 잘 결합하게 되는 WB 세럼이 경피 흡수 채널을 통해 수분이 많은 각질층 너머의 표피층 전역으로 퍼지게 된다. ASW-MLP시스템의 경우 ASW가 상대적으로 긴 파장을 이용해 MN 채널링 자체를 진동시킴으로써 유효성분을 더 효과적으로 침투시키는 것을 보여준다. 한편, 상대적으로 파장이 짧은 HUSW는 OB 혹은 WB 세럼 유효성분 분자 단위체에 진동을 일으키고, 동시에 MN에 포함된 수분 및 HA 분자에 에너지를 가해 용해하는 것을 보여준다⁸²⁾⁸³⁾. 이를 통해, MLP에 서로 다른 주파수의 두 SW를 결합해 사용함으로써 기존 MLP 기술보다 향상된 경피 흡수 효능을 보이는지 확인하고자 하였다.

82) 이윤희, op. cit.

83) 진성민, op. cit., pp. 99-102.

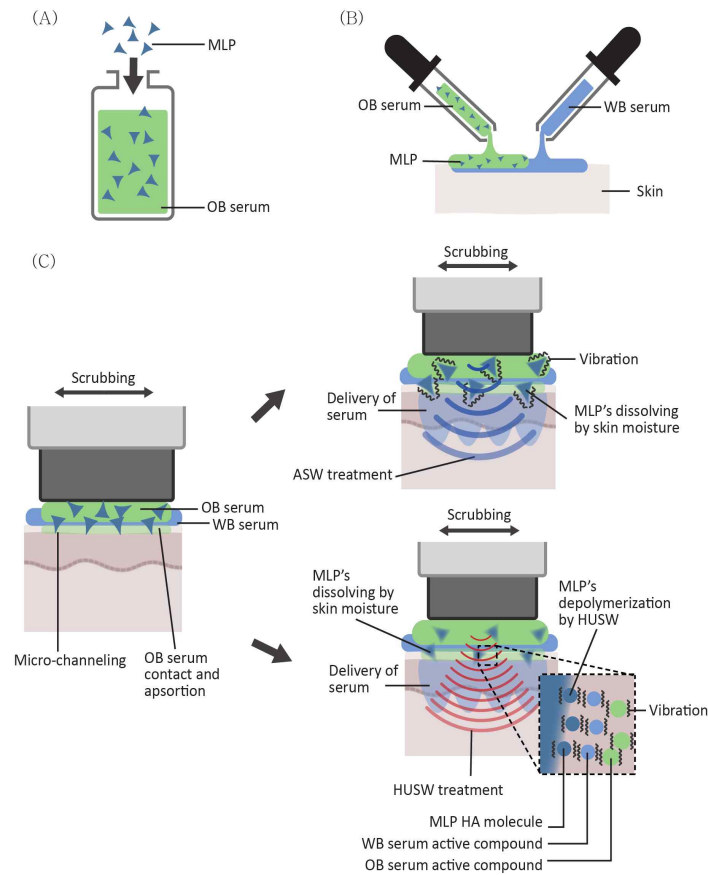
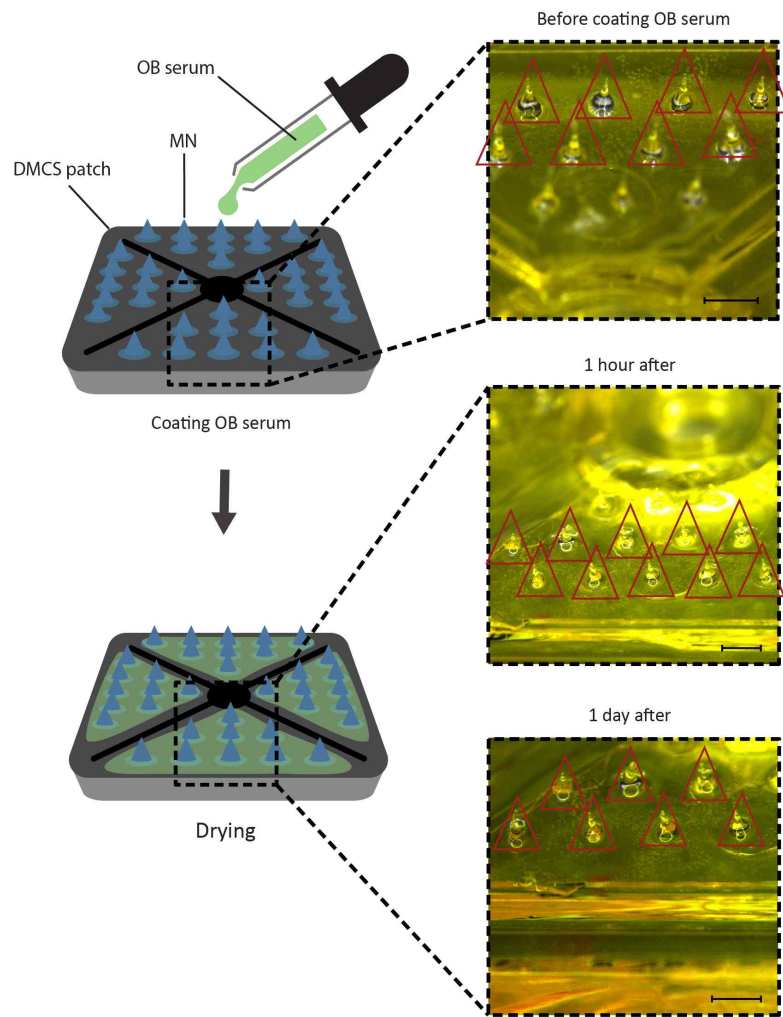


Figure 8. SW Combined MLP System Mechanism Description
 (A) OB-MLP 제조 묘사; (B) 물성이 다른 OB-MLP와 WB 세럼 동시 적용 묘사; (C) SW 결합 MLP 시스템의 OB-MLP, WB 세럼 동시 적용 방식 묘사

in vitro 실험에서는 ASW와 HUSW가 결합된 경피 전달 시스템을 대조군인 DMCS, MLP와 비교하여 DMCS와 MLP 기술에 ASW, HUSW 음파 기기를 결합한 시스템에서 서로 물성이 다른 OB 세럼과 WB 세럼을 각각 사용했을 때와 함께 사용했을 때 침투 깊이 및 단면적 양상을 *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용 실험을 통해 비교했다. TP, DMCS, MLP-TP 실험군을 대조군으로 하여 각각의 대조군에 ASW와 HUSW를 결합한 실험군을 비교했다.

1.1. OB-DMCS의 형태학적 안정성 시험

DMCS는 <Figure 7>에서 보았듯이 피부에 약물이 탑재 혹은 코팅된 MN을 삽입하고 별도의 외부 액상을 디스크 내 사로에 흘려보내 적용하는 시스템이다. 본 시스템에서는 코팅된 OB 세럼이 피부에 채널을 형성하는 MN과 접촉할 수 있으므로 DMCS 패치의 MN이 OB 세럼으로 코팅된 상태에서 녹지 않고 그 형태를 유지하는지 확인해야 한다. MN이 OB 세럼에 용해되어 형태를 유지하지 못하면 효과적으로 피부에 채널을 형성할 수 없다. 일반적으로 친수성 폴리머인 HA로 제작된 MN은 OB 세럼에 의해 형태가 변하거나 용해되지 않지만, 실험을 진행하기에 앞서 이를 실제로 확인하기 위해 OB-DMCS의 형태학적 안정성 시험을 진행했다. <Figure 9>와 같이 MN 부위에 OB 세럼을 떨어뜨려 광학 현미경을 통해 코팅 1일 후까지 관찰한 결과 MN의 형태는 코팅 전과 비교하여 그대로 유지되었다. 실험 단계의 MN의 형태학적 안정성은 확인하였으나, 상품화를 위해서는 향후 1주일, 1달 등 유통이 가능할 정도의 오랜 시간 형태학적 안정성 시험을 진행해야 한다. 또한, 이렇게 형태학적 안정성이 확인된 OB-DMCS는 본 연구에서 실험 상 적용에 문제가 발생하지 않았지만 이는 *in vitro* 실험에서 사용한 돼지 피부에 대한 결과이므로, 실제 인체 적용 시 MN의 강도가 떨어지는 등의 문제가 발생할 수 있다. 따라서 이에 대한 추가적인 확인이 향후 필요할 것으로 보인다.



Scale bar: 1000µm

Figure 9. OB-DMCS Morphological Stability Test

또한, DMCS는 MN을 포함하는 디스크 표면의 OB 세럼과 외부 액상으로 주입되는 WB 세럼이 동시에 적용되는 시스템이므로 디스크 표면에 코팅되는 OB 세럼과 주입되는 WB 세럼이 디스크를 다 채우는데 필요한 적당량을 결정해야 했다. 따라서 <Figure 10>과 같이 디스크 표면에 OB 세럼을 30µL부터 증가시키며 코팅하였으며, OB 세럼의 양이 증가할수록 디스크 표면을 점유하는

면적은 증가했다. 비록 100 μ L OB 세럼을 균일하게 코팅했을 때 디스크 표면 전체를 채울 수 있었으나 본 연구는 WB 세럼에 의한 유효성분의 전달도 고려해야 했다. 따라서, WB 세럼이 OB 세럼에 의해 피부 접촉에 대한 방해받지 않도록 OB 세럼의 코팅 용량을 최종 50 μ L로 결정했다. 수용성 외부 액상 공급을 최적화한 선행연구⁸⁴⁾의 방식을 코팅양 결정 시험에서 모방했지만 본 연구에서는 지용성 OB 세럼과 수용성 WB 세럼을 동시 적용하는 시스템을 적용했으므로, 향후 이를 물성이 다른 두 용액을 썼을 경우의 디스크 표면 점유량을 확인하는 최적화 과정이 필요하다.

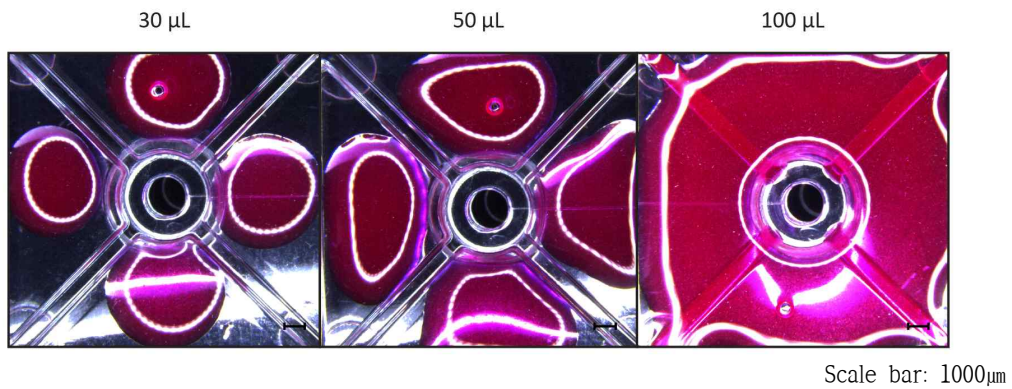


Figure 10. OB Serum's DMCS Disk Occupying Area Test

84) J. H. Sim, S. D. Gong, G. W. Kang, M. G. Jang, H. S. Yang, J. S. Park, Y. C. Kim, H. K. Lee, H. J. Jung, Y. S. Kim, C. S. Jeon, H. R. Ahn, M. K. Kim, J. B. Choi, H. Lee and H. I. Jung, Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, 14(12), p. 2804, 2022.

1.2. OB-MLP의 형태학적 안정성 시험

<Figure 8>과 같이 MLP는 피부에 세럼 용액 등에 혼합된 형태로 적용하는 TP 시스템이므로, MLP에 의한 원활한 경피 흡수 채널 형성을 위해서는 MLP가 세럼과 혼합된 용액에서 그 형태를 유지해야 한다. 또한, OB 세럼과 WB 세럼을 동시에 피부로 적용하려면 MLP 입자가 OB 세럼에 혼합되어있는 상태에서 녹지 않고 그 형태를 유지하는지 확인해야 한다. MLP 입자가 OB 세럼에 용해되어 형태를 유지하지 못하면 효과적으로 피부에 채널을 형성할 수 없기 때문이다. 일반적으로 친수성 폴리머로 제작된 MLP 입자는 지용성인 OB 세럼에 의해 형태가 변하거나 용해되지 않지만, 실제 실험에서 사용 가능성을 확인하기 위해 <Figure 11>과 같이 OB-MLP의 형태학적 안정성 시험을 진행했다. OB-MLP 형태학적 안정성 시험은 선행 연구⁸⁵⁾에 따라 MLP를 OB 세럼에 5.4 %(w/v)로 혼합하여 사용했으며, 시간별로 광학 현미경 촬영하며 형태학적 안정성을 평가했다. <Figure 11>에서 보이는 바와 같이 붉은 원 처리된 반원뿔 형태의 MLP 입자가 1일까지 관찰하여 형태를 유지하는 것을 확인했다. 실험 단계의 형태학적 안정성은 확인하였으나, 향후 1주일, 혹은 1달 정도까지의 상품화 및 유통 단계에서의 안정성 확인이 필요하다.

85) A. R.. Tadros, A. Romanyuk, I. C. Miller, A. Santiago, R. K. Noel, L. O. Farrell, G. A. Kwong and M. R. Prausnitz, STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. Nature Medicine, 26, pp. 341-347, 2020.

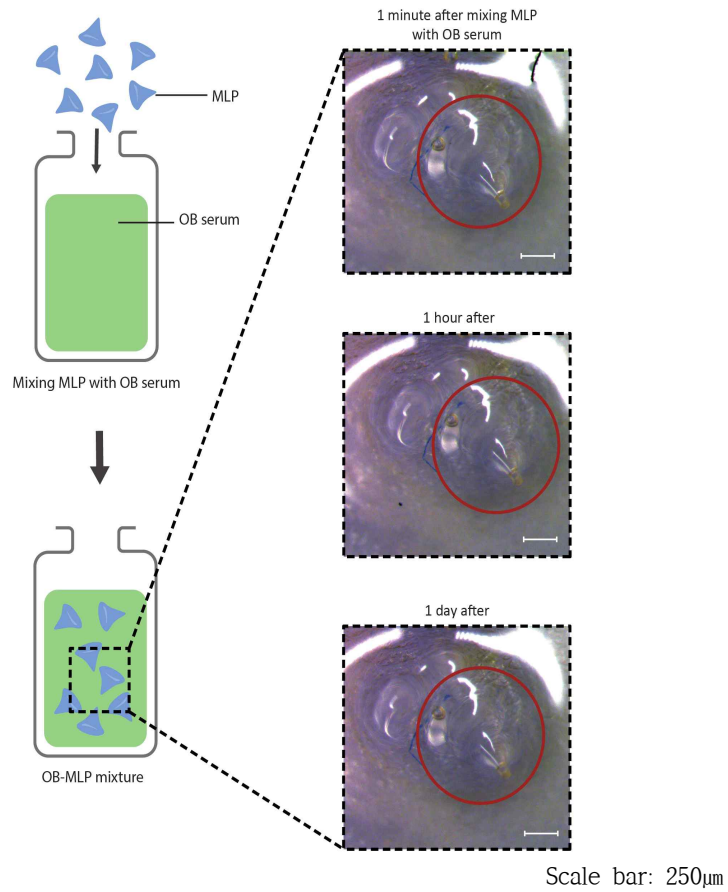


Figure 11. OB-MLP Morphological Stability Test

1.3. WB-MLP의 형태학적 안정성 시험

MLP는 피부에 세럼 용액 등에 혼합된 MLP를 TP 방식을 기반으로 분질러서 적용하는 시스템이기 때문에 피부 적용 시 MLP 삽입을 위한 형태의 유지가 중요하다. 그러나 친수성 폴리머인 HA로 제작된 MLP 입자는 일반적으로 수용성인 WB 용액에서는 형태를 유지하지 못하고 용해된다. 이를 직접 실험에 사용 가능한지 확인하기 위해서 <Figure 12>와 같이 MLP가 WB 용액과 함께 사

용될 때의 형태학적 안정성을 확인하는 WB-MLP 안정성 시험을 진행했다. <Figure 12>에서 볼 수 있듯 MLP 위에 WB 세럼을 떨어뜨리자 정제수 베이스인 WB 세럼의 물성 때문에 친수성 HA로 제조된 MLP가 1분 안에 용해되어 사라졌으며, MLP의 형태를 알아 볼 수 없었다. MLP는 WB 세럼 제형에는 함께 사용할 수 없음을 확인했으므로, WB 세럼 단독 사용하는 실험에서는 MLP 적용 실험군을 사용할 수 없다고 판단하여 제외했다.

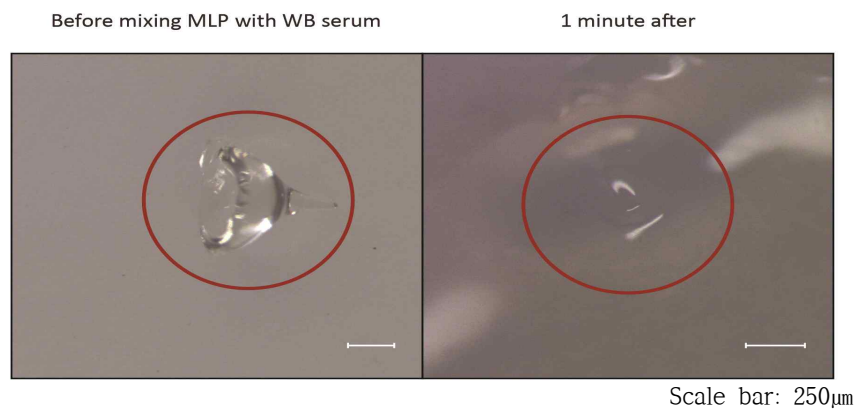


Figure 12. WB-MLP morphological Stability Test

2. *in vitro* 돼지 피부 OB, WB 적용실험

실험 재료들의 형태학적 안정성 확인 후 OB 세럼과 WB 세럼 각각을 단독으로 사용해 실험군마다 각 세럼의 물성에 따른 침투 깊이와 단면적의 양상을 먼저 확인하였다. 이후 진행한 두 세럼을 동시 적용하는 Two-dyed 세럼 실험의 침투 깊이와 단면적 수치를 OB, WB 단독 사용 실험의 수치와 비교하여 이러한 동시 적용이 ASW, HUSW와 결합했을 때 단독 실험 수치에 비해 얼마나 향상된 침투 깊이와 단면적을 보이는지 확인했다.

2.1. 돼지 피부 OB 세럼 적용실험

<Figure 13>와 같이 OB 세럼의 실험군별 침투 깊이와 단면적 양상을 Two-dyed 세럼 실험에서의 OB 세럼 침투 양상과 비교하기 위해 OB 세럼 단독 사용 실험을 진행했다. 사용한 OB 세럼은 단면 형광 검출 현미경 촬영을 위해서 형광 염색된 OB 세럼을 사용했다. <Figure 13>은 각 실험군의 상부 및 단면 형광 검출 현미경 사진으로 나타낸 것이다. 형광 검출 현미경 사진은 이후 깊이와 단면적으로써 정량하여 TP, DMCS, MLP 대조군과 ASW, HUSW 결합 실험군의 침투 양상을 비교하였다.

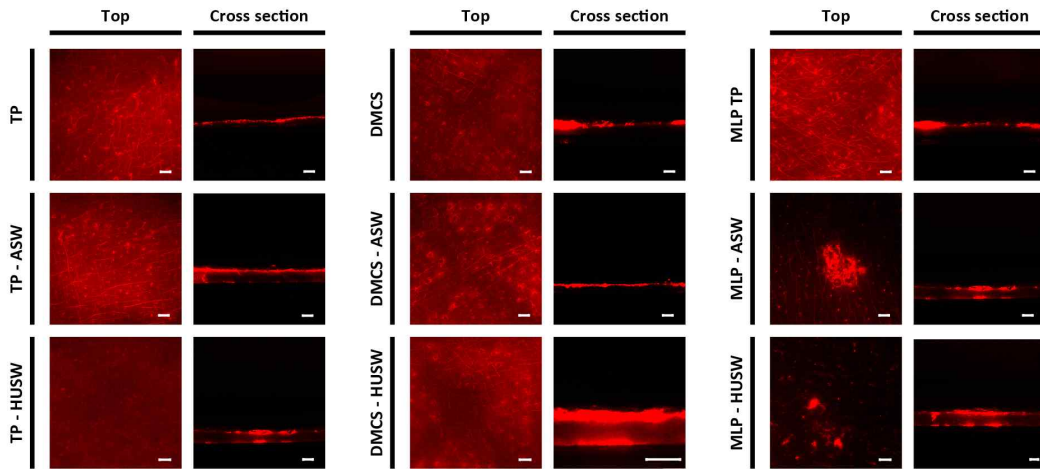


Figure 13. Completed OB Serum Porcine Skin 's Top View and Sectional Fluorescence Detection

먼저 정량한 침투 깊이 수치는 세럼의 각 실험군에서의 작용 깊이이며, 이러한 깊이 수치는 본 연구에서 설정한 OB, WB 세럼의 목표 작용 깊이를 각 실험군이 달성할 수 있는지 비교하고자 하였다. <Figure 14>와 같이 대조군별, TP 계열 실험군별, DMCS 계열 실험군별, MLP 계열 실험군별 비교 그래프로 나타냈으며, <Figure 14. (A)>에서는 TP 실험군 283.4µm (100%, n=5, mean±6%)과

비교해 DMCS 실험군은 544.6 μ m (192%, n=5, mean \pm 5%), MLP-TP 실험군이 696.1 μ m (246%, n=5, mean \pm 9%)의 수치를 보였다. 대조군 중 MLP의 수치가 가장 높게 나왔고, DMCS 또한 유의미한 차이를 보였다. 한편, OB 세럼을 사용했을 때 3개 대조군 중 MLP가 가장 깊은 침투 깊이를 보인 것은 친수성 HA로 제작된 MN이나 MLP 입자를 녹이지 않는 지용성 OB 세럼을 사용했기 때문에 DMCS와 MLP가 경피 흡수 채널을 형성하는 과정에서 차이가 생긴 것으로 보인다. 즉, 적용 힘을 받아 패치에 의해 연결되어 있는 72개의 MN이 한 번의 적용 힘을 분산하여 경피 흡수 채널을 형성한 DMCS에 비해 각각의 입자가 온전히 적용 힘을 받을 수 있었던 MLP가 경피 흡수 채널을 효과적으로 형성할 수 있었던 것으로 보인다. 그러나, ASW, HUSW 결합 실험군들 중에서는 대조군과 비교하여 유의미한 침투 깊이 향상을 보여준 것은 TP-HUSW 와 DMCS-HUSW이다. 이들은 각각 대조군(100%)들과 비교해 TP-HUSW는 약 192%(n=5, mean \pm 22%), DMCS-HUSW는 약 146%(n=5, mean \pm 8%)의 침투 깊이를 보이며 향상된 값을 보였다. 이에 비해 MLP 계열 실험군 비교에서는 오히려 ASW, HUSW 결합 실험군이 대조군에 비해 약 24%(n=5, mean \pm 11%), 30%(n=5, mean \pm 21%) 감소한 수치를 보였다. TP와 DMCS 계열 실험군에서 HUSW와의 결합 효과가 유의미하게 나타난 것에 대한 고찰은 다음과 같다.

TP 실험군의 경우 <Figure 14. (B)>에서 보이듯이 SW 결합 시 대조군에 비해 모두 증가된 OB 세럼의 침투 깊이를 보여주었으며, HUSW와 결합 시 약 92% 증가하여 ASW 결합 실험군이 약 31%(n=5, mean \pm 5%) 증가한 것 보다 약 61% 더 향상된 침투 깊이 양상을 보였다. 이는 HUSW가 피부 내 지질 및 수분을 분자 단위로 떨리게 하여⁸⁶⁾ 열을 발생시켜 OB 세럼이 들어갈 틈을 물리적으로 만들어 준 것으로 판단했다. 이러한 경향은 DMCS 실험군에서도 관

86) G. Salvia, N. Zerbinati, F. M. Margiotta, A. Michelucci, G. Granieri, C. Fidanzi, R. Morganti, M. Romanelli and V. Dini, Ultra-High-Frequency Ultrasound as an Innovative Imaging Evaluation of Hyaluronic Acid Filler in Nasolabial Folds, *Diagnostics*, 13(17), No. 2761, 2023.

찰되었다. <Figure 14. (C)>에서 나타난 바와 같이 HUSW가 결합한 DMCS 시스템에서 ASW보다 약 44%(n=5, mean±8%) 더 향상된 침투 깊이 양상을 보였다. 이는 단순히 MN을 떨리게 할 뿐 피부에 의한 용해만 일어난 ASW 결합 실험군⁸⁷⁾에 비해 HUSW 결합 실험군은 MN에 함유되어 있는 물 분자에 에너지를 가해 MN의 용해를 가속하며, DMCS의 MN 경피 흡수 채널이 점차 HA 용액 유체의 흐름으로 바뀌어 OB 세럼의 흡수를 유도하며 유의미한 침투 깊이 증가를 나타낸 것으로 보인다.

MLP 계열 실험군의 경우 <Figure 14. (D)>에서 확인할 수 있듯이 MLP TP 대조군에 비해 ASW, HUSW와 결합 시 침투 깊이가 감소하였으며, 이에 대한 고찰은 다음과 같다. MLP-TP에서는 <Figure 14. (A)>에서 확인했듯이 TP 대조군에 비해 침투 깊이가 약 146% 증가하였으므로, 약 92% 증가한 DMCS와 마찬가지로 경피 흡수 채널이 만들어졌고⁸⁸⁾, 이러한 채널이 작동한 결과로 볼 수 있다. 하지만, MLP-ASW가 손가락 힘으로 적용한 MLP-TP에 비해 침투 깊이가 감소한 것은 불규칙한 분포를 보이는 입자들이 ASW로부터 전해진 힘으로 인해 자유롭게 움직이지 못하고 피부에 떨어뜨린 시점의 위치에서 그대로 채널을 형성한 것으로 보인다. 일반적으로 반 원뿔 형태의 MLP 입자는 처음 피부에 떨어진 시점에 무게 중심⁸⁹⁾이 삼각형 면 쪽에 위치하게 되고, 삼각형 면이 아래를 향한 채로 누워있는 모습을 띈다. 때문에, MLP-ASW 실험군 피부 적용 시 입자가 누워있는 채로 채널을 형성하여 MLP-TP에 비해 침투 깊이가

87) H. Freundlich and D. W. Gillings, A comparison of the influence of audible sound and of ultrasonic waves on colloidal and two-phase systems, Transactions of the Faraday Society, 35, p. 319, 1939.

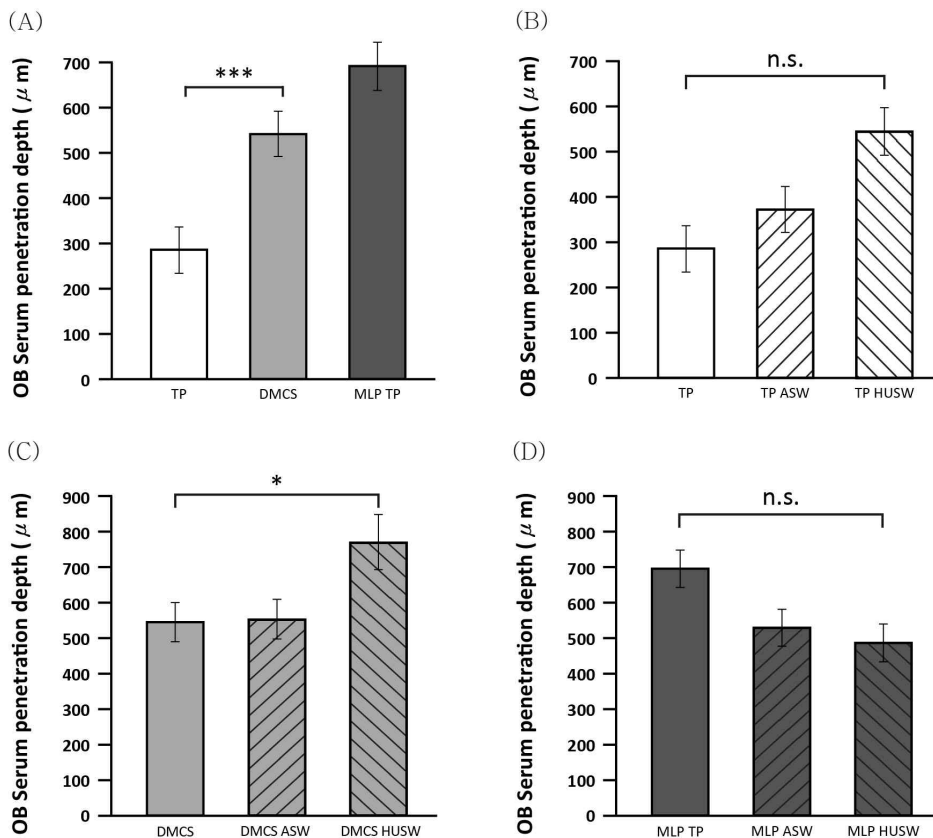
88) A. R. Tadros, A. Romanyuk, I. C. Miller, A. Santiago, R. K. Noel, L. O. Farrell, G. A. Kwong and M. R. Prausnitz, STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. Nature Medicine, 26, pp. 341-347, 2020.

89) 반 원뿔 단면 빗변의 포물선 함수: $f(x) = (\frac{h}{b^n})x^n$ (h: 반 원뿔 단면 밑변 반지름, b: 반

원뿔 단면 높이), 무게 중심 x 좌표: $x_c = \frac{n+1}{n+2}b$, 무게 중심 y 좌표: $y_c = \frac{n+1}{2n+1} \frac{h}{2}$,

$I_{x_c} = \frac{bh^3}{3(3n+1)}$, $I_{y_c} = \frac{b^3h}{n+3}$ (I_{x_c}, I_{y_c} : 무게 중심 C에서의 단면 2차 모멘트)

감소한 것으로 보인다. 한편, HUSW와 결합했을 경우, 약 30%(n=5, mean±21%) 감소한 수치를 보이며 MLP-ASW가 약 24%(n=5, mean±11%) 감소한 수치를 보인 것보다도 약 6% 더 감소한 침투 깊이를 보인 것은 MLP 입자는 TP 기반으로 적용되며 불규칙한 채널 형성을 보이는 특성상 채널이 형성되기 전에 HUSW가 입자의 형태 및 강도 안정성에 영향을 미친 것으로 판단했다. 그러므로, OB 화장품을 피부 장벽보다 더욱 깊은 목표 깊이에 적용하고자 하는 경우 가장 깊은 깊이로 침투한 DMCS에 HUSW를 결합한 기술이 가장 적합할 것으로 보았다.

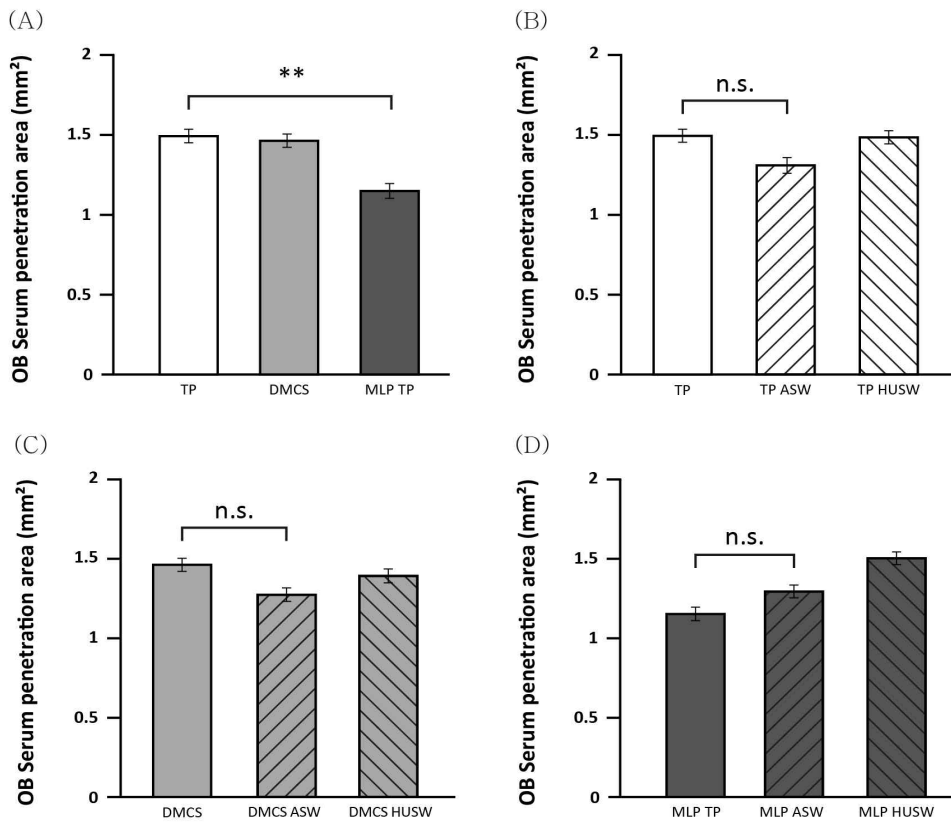


* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < 0.001$. n.s.=non-significant

Figure 14. OB serum penetration depth comparison graphs

(A) 3개 대조군 비교 그래프; (B) TP 계열 실험군 비교 그래프; (C) DMCS 계열 실험군 비교 그래프; (D) MLP 계열 실험군 비교 그래프

그리고 <Figure 15>와 같이 침투량의 지표로 비교한 침투 단면적 비교에서는 침투 깊이와는 다른 양상이 나타났다. 침투 깊이 비교인 <Figure 14. (A)>의 대조군 비교에서 MLP 실험군이 가장 높은 수치를 보였으나, 단면적 비교인 <Figure 15. (A)>에서는 이와 반대로 MLP-TP 실험군이 TP 실험군(100%, n=5, mean±5%)에 비해 유의미하게 낮은 수치(77%, n=5, mean±4%)를 보였다. <Figure 15. (B), (C), (D)>에서의 각 실험군 계열별 비교도 마찬가지로 대조군의 침투 단면적이 가장 크거나, ASW와 HUSW 결합으로 인한 침투 단면적 차이가 유의미하지 않았다.



* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < 0.001$. n.s.=non-significant

Figure 15. OB serum cross-sectional area comparison

(A) 3개 대조군 비교; (B) TP 계열 실험군 비교; (C) DMCS 계열 실험군 비교; (D) MLP 계열 실험군 비교

ASW와 HUSW가 결합 되었을 때 각 대조군이 공통적으로 보이는 침투 단면적 경향은 ASW 결합 실험군보다 HUSW 결합 실험군이 더 큰 침투 단면적을 보인다는 것이다. 그런데도 이 역시 유의미한 차이는 아니었다. 그러므로, ASW, HUSW와의 결합이 침투량에는 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 그러나, 이를 통해 OB 세럼 단독 적용 시 침투량 면에서도 HUSW와의 결합이 목표한 침투량을 달성하기 위한 결합 기술로는 적합하다는 것을 보였다. 아래의 <Figure 16>은 OB 세럼의 침투 깊이 및 단면적의 SW 결합에 따른 경향성을 비교한 그래프이다. <Figure 16. (A)>의 DMCS 실험군은 ASW, HUSW 결합 시 침투 깊이가 증가했지만, MLP 실험군은 ASW, HUSW 결합 시 침투 깊이가 감소했다. 한편, 침투 단면적에서는 <Figure 16. (B)>의 두 실험군 계열 모두 ASW 결합 시보다 HUSW 결합이 증가한 침투 단면적 양상을 보였다. 이를 통해, 침투 깊이와 단면적이 모두 증가한 양상을 보인 DMCS-HUSW 실험군이 OB 세럼 단독 적용 시에는 적합하다고 보았다.

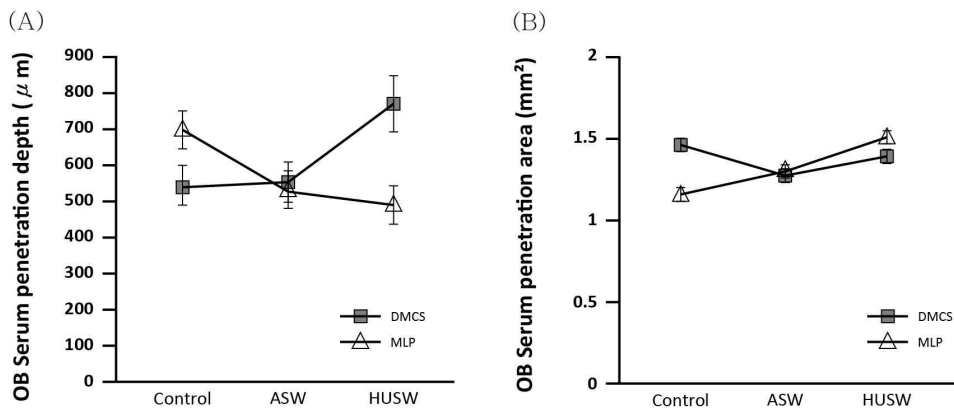


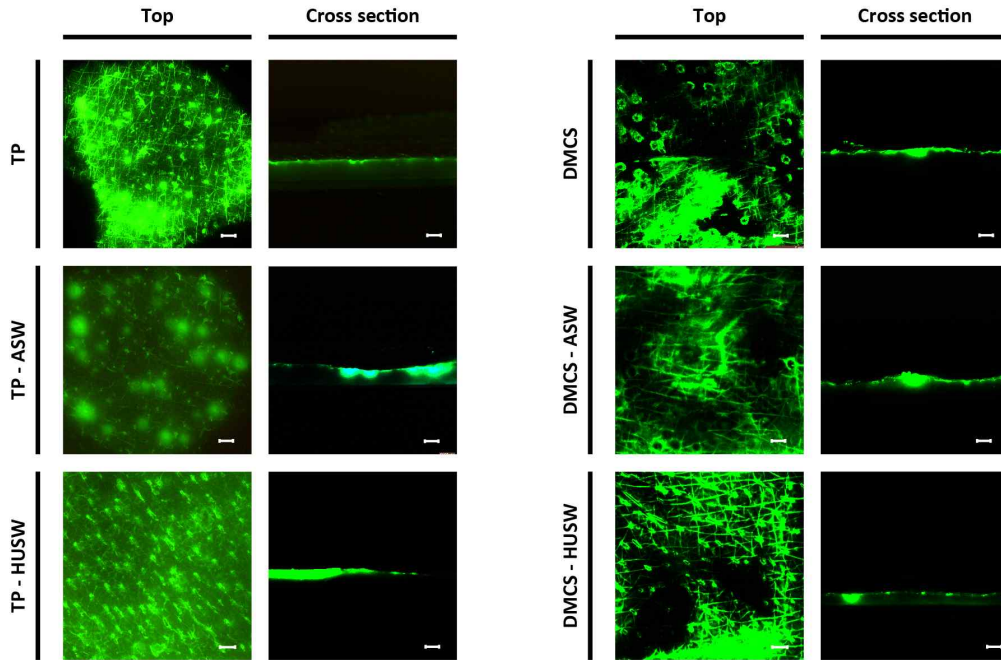
Figure 16. Trend Comparison of OB Serum Penetration Depth and Cross-Sectional Area

(A) 두 실험군 계열 간 OB 세럼 침투 깊이 경향성 비교; (B) 두 실험군 계열 간 OB 세럼 침투 단면적 경향성 비교.

그러나 만약 Two-dyed 세럼 실험에서도 OB 세럼이 <Figure 14>와 같이 대부분 실험군이 500 μ m를 상회하는 침투 깊이 수치를 보인다면, 외부 액상 WB 세럼의 침투에 방해 요인으로 작용할 가능성이 있다. 본 연구의 목적에 따라 OB 세럼은 표피 상부(50~500 μ m)에 위치하며 파괴된 피부 장벽을 치유, 강화해야 한다. 즉, 그에 적합한 침투 깊이(489.0 μ m, n=5, mean \pm 21%)와 가장 큰 침투 단면적(1.5mm², n=5, mean \pm 3%)을 보여준 MLP-HUSW 실험군이 본 연구의 목적에는 오히려 적합할 수 있다. 따라서 본 실험에서는, OB 세럼 단독 실험의 침투 깊이 및 단면적 양상을 Two-dyed 세럼 적용실험의 OB 세럼 침투 깊이 및 단면적 양상과 비교하여 어떤 SW 결합 실험군이 강화된 동시 적용성을 가지며 목표한 침투 깊이와 단면적을 달성하는지 확인하기 위한 지표를 확보했다.

2.2. 돼지 피부 WB 세럼 적용실험

OB 세럼 적용실험에 이어서 <Figure 17>에서 보이는 바와 같이 WB 세럼의 실험군별 침투 깊이와 단면적 양상을 Two-dyed 세럼 실험에서의 WB 세럼 양상과 비교하기 위해 WB 세럼 단독 사용 실험을 진행했다. 사용한 WB 세럼은 단면 형광 검출 현미경 촬영을 위해서 형광 염색된 WB 세럼을 사용했다. WB 세럼은 수용성 물성으로 인해 MLP 혼합 시 MLP 입자의 형태학적 안정성을 확보하지 못해 <Figure 17>에서 확인할 수 있듯이 MLP 계열 실험군을 제외한 TP, DMCS 대조군과 ASW, HUSW의 결합 효과를 확인했다. <Figure 17>은 각 실험군의 상부 및 단면 형광 검출 현미경 사진으로 나타낸 것이다. 형광 검출 현미경 사진은 이후 깊이와 단면적으로써 정량하여 TP, DMCS 대조군과 ASW, HUSW 결합 실험군의 침투 양상을 비교하였다.



Scale bar: 1000 μ m

Figure 17. WB serum Applied Porcine Skin 's Top View and Sectional Fluorescence Detection

한편, 이렇게 정량한 침투 깊이 수치는 <Figure 18>에서 보이듯이 대조군별, TP 계열 실험군별, DMCS 계열 실험군별 비교 그래프로 나타났다. <Figure 18. (A)>의 TP, DMCS 대조군 비교에서는 TP 실험군 279.6 μ m (100%, n=5, mean \pm 8%), DMCS 실험군 532.1 μ m (190%, n=5, mean \pm 6%)로 DMCS 실험군이 TP 실험군에 비해 약 2배에 가까운 수치를 보였다. 이를 통해 DMCS는 TP 대조군과 비교하여 약 92%(n=5, mean \pm 5%) 증가했던 지용성 OB 세럼 적용실험과 마찬가지로 수용성 WB 세럼 적용실험에서도 일관성 있는 경피 전달 효능을 보여주었다. 이는 외부 액상으로 주입되는 WB 세럼이 MN에 닿기까지의 시간이 OB 세럼보다 늦기 때문에 WB 세럼이 수용성임에도 불구하고 친수성 HA로 제작된 MN의 경피 흡수 채널 형성에 큰 영향은 끼치지 않았기 때문에

가능한 현상으로 보인다. 이후 각 대조군 계열별 비교에서는 OB 세럼 단독 적용 실험과는 다른 침투 깊이 양상이 나타났다. TP, DMCS 계열 모두 HUSW 결합 실험군보다 ASW 결합 실험군이 TP 계열에서는 약 유의미하게 증가한 침투 깊이를 나타냈다. <Figure 18. (B)>에서는 TP 대조군(100%, n=5, mean±8%)에 비해 TP ASW 실험군은 588.79 μ m (211%, n=5, mean±7%)의 침투 깊이를 보이며 TP-HUSW의 487.53 μ m (174%, n=5, mean±6%)보다도 유의미하게 증가한 침투 깊이를 보였다. 마찬가지로, <Figure 18. (C)>에서도 DMCS 대조군 (100%, n=5, mean±6%)에 비해서도 DMCS-ASW가 790.45 μ m (149%, n=5, mean±7%)의 침투 깊이를 보이며 DMCS-HUSW의 610.17 μ m (115%, n=5, mean±18%)보다도 유의미한 침투 깊이 증가를 나타냈다.

이러한 현상에 대한 고찰은 다음과 같다. TP 실험군의 경우 파장이 짧아 분자 단위체에 에너지를 가하는 HUSW⁹⁰⁾가 이미 분자 크기가 OB 세럼에 비해 상대적으로 작은 WB 세럼의 분자들에 운동량을 전달해도 WB 세럼 분자의 피부 침투에는 ASW 결합 실험군에 비해 상대적으로 큰 영향을 미치지 못한 것으로 보았다. 반면, ASW는 HUSW에 비해 긴 파장⁹¹⁾을 통해 피부 표면 자체에 에너지를 가했을 것으로 보았다. 즉, OB 세럼에 비해 이미 분자량이 작은 WB 세럼의 경피 흡수에는 세럼 분자를 진동시키는 HUSW보다는 피부 자체를 진동시켜 물리적으로 틈을 만들어 준 ASW가 상대적으로 큰 경피 흡수 촉진 요인으로 작용한 것이다. 한편, <Figure 18. (D)>의 TP, DMCS 계열 실험군의 침투 깊이 경향성 비교에서는 <Figure 16. (A)>에서 확인한 OB 세럼 적용 실험에서 나타난 TP, DMCS 계열 실험군의 경향성과 같이 두 계열이 나타내는 그래

90) G. Salvia, N. Zerbinati, F. M. Margiotta, A. Michelucci, G. Granieri, C. Fidanzi, R. Morganti, M. Romanelli and V. Dini, Ultra-High-Frequency Ultrasound as an Innovative Imaging Evaluation of Hyaluronic Acid Filler in Nasolabial Folds, *Diagnostics*, 13(17), No. 2761, 2023.

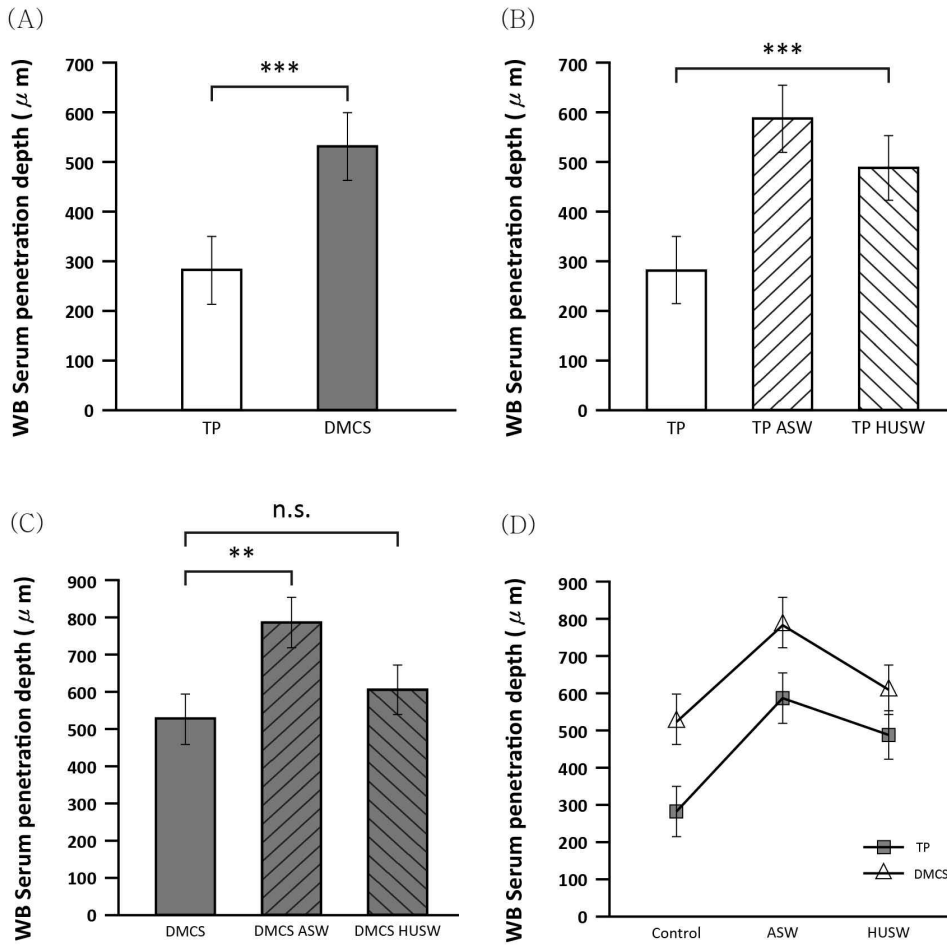
91) H. Freundlich and D. W. Gillings, A comparison of the influence of audible sound and of ultrasonic waves on colloidal and two-phase systems, *Transactions of the Faraday Society*, 35, p. 319, 1939.

프의 양상이 유사하였다. 이를 통해, OB 세럼과 WB 세럼 단독 적용실험 상에서 SW의 결합 효과가 잘 작동하고 있음을 알 수 있었다. 한편 DMCS 실험군에서도 세럼의 물성에 의해 이 같은 현상이 발생한 것으로 보았다. DMCS 계열 실험군 비교에서는 TP 계열에서보다 대조군과 HUSW 결합 실험군의 차이가 상대적으로 작았다. <Figure 18. (B)>에서는 TP 대조군과 TP-HUSW 실험군 간 침투 깊이 차이 약 74%(n=5, mean±6%)로 유의미한 증가를 나타냈으나, <Figure 18. (C)>에서는 DMCS 대조군과 DMCS-HUSW 실험군 간 침투 깊이 차이 약 15%(n=5, mean±18%)로 유의미한 차이는 아니었다.

이러한 현상은 WB 세럼이 수용성이기 때문에 DMCS와 HUSW 결합 시 HUSW가 이미 MN 내 포함된 HA와 물 분자에 에너지를 가해⁹²⁾ DMCS가 형성한 경피 흡수 채널의 유체화를 가속하는 한편, WB 세럼이 이를 더욱 가속하여 결국 MN의 경피 흡수 채널을 소실시켜 충분한 침투를 하지 못한 것으로 보았다. 이는 OB 세럼 단독 적용실험에서 DMCS-HUSW가 OB 세럼의 침투 깊이를 증가시킨 방식과 일맥상통한다. 또한 DMCS-ASW가 유의미하게 증가한 침투 깊이를 보인 것과도 연관이 있다고 보았다. OB 세럼 실험에서와는 반대로 WB 세럼 단독 적용실험에서는 외부 액상 WB 세럼 자체가 MN 채널의 유체화를 가속하는 요인이었으며, HUSW보다 상대적으로 긴 파장의 ASW가 이러한 경피 흡수 채널 자체에 에너지를 가해 떨리게 함으로써⁹³⁾ 결과적으로 역동적인 확산(Dynamic swelling)을 이끈 것으로 보았다. 그러므로, DMCS 적용 시 MN이 만들어내는 경피 흡수 채널은 어느 정도의 WB 매개 혹은 HUSW와 같은 에너지 공급원을 통해 용해를 가속한다면 경피 흡수 깊이의 최적화를 이루어낼 수 있지만, 매개와 에너지를 동시에 받아 채널의 과도한 용해가 이루어지면 경피 흡수 깊이에도 악영향을 미치는 것으로 확인했다.

92) G. Salvia, N. Zerbinati, F. M. Margiotta, A. Michelucci, G. Granieri, C. Fidanzi, R. Morganti, M. Romanelli and V. Dini, op.cit.

93) H. Freundlich and D. W. Gillings, op.cit., p. 319.



* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < 0.001$. n.s.=non-significant

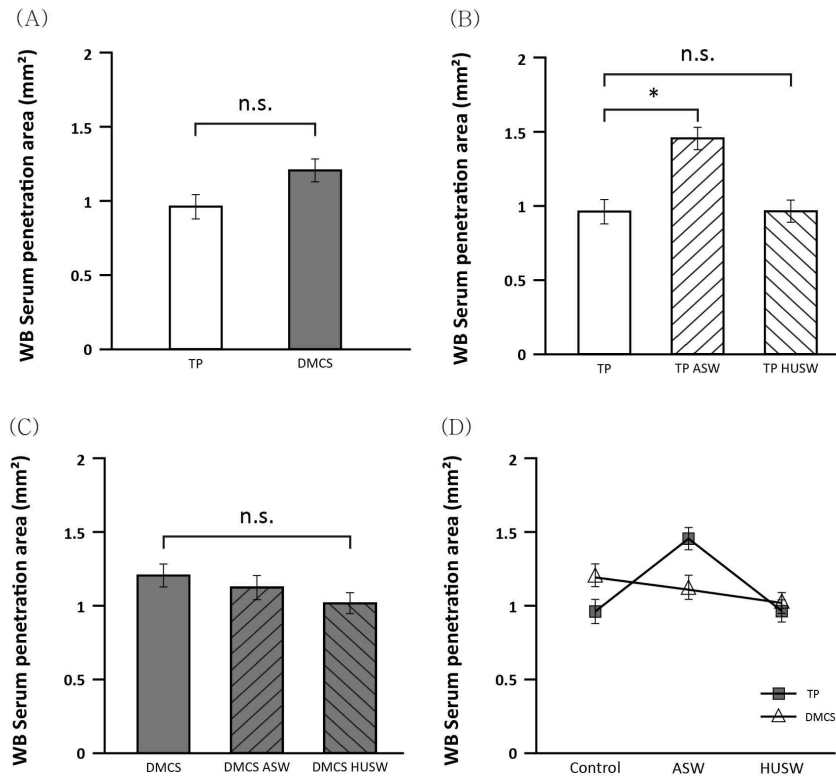
Figure 18. WB serum penetration depth comparison graphs

(A) 2개 대조군 비교; (B) TP 계열 실험군 비교; (C) DMCS 계열 실험군 비교; (D) 침투 깊이 경향성 비교.

한편, <Figure 19>의 침투 단면적 비교에서는 모든 비교 상 유의미하게 나타난 차이는 보기 어려웠다. <Figure 19. (A)>에서는 TP와 DMCS의 침투 단면적 차이가 약 25%(n=5, mean±4%) 차이로 유의미한 차이는 아니었으나, <Figure 19.(B)>의 TP 계열 실험군의 경우 침투 깊이 양상과 단면적 양상이 동일 경향성을 보이며 ASW 결합 실험군이 약 51%(n=5, mean±7%) 증가한 침투 단면적을 나타냈다. <Figure 19. (C)>의 DMCS 계열 실험군 비교에서는 유의미하다고 볼 수 있는 침투 단면적 차이는 나타나지 않았으며, ASW와 HUSW가 결합하면서 대조군과 비교해 오히려 감소하는 양상도 관찰되었다. <Figure 19. (D)>에서 확인할 수 있듯이 DMCS-ASW 실험군에 비해 DMCS-HUSW 실험군이 더 작은 침투 단면적을 보인 것은 침투 깊이의 경향성과 유사했다. 그러나 이 역시 OB 세럼 단독 적용실험에서의 침투 단면적 비교와 마찬가지로 유의미한 차이로 볼 수는 없었다. 그럼에도 침투량에 대한 지표로써 그 경향성을 확인할 수 있다는 데에 의의가 있다. 향후 단면적에서 더 나아가 세럼 침투량 값을 직접 구하여 비교해 보는 단계가 필요하다. 결과적으로, 침투 단면적에서는 모든 실험군이 유의미한 차이를 보이지 않았으며, 침투 깊이 양상 비교 시 가장 큰 증가 폭을 보인 DMCS-ASW 결합 실험군이 WB 세럼의 단독 적용에는 가장 적합한 것으로 보았다.

이는 Two-dyed 세럼 적용실험의 목적에도 부합하는 결과이다. 본 연구의 목적에 따라 WB 세럼은 물리적으로 극복된 피부 장벽을 통과하여 OB 세럼에 비해 더 깊은 표피 하부(500~1000 μ m)에 작용할 수 있어야 한다. 즉 WB 세럼의 침투량은 증가하거나 유지되는 수치를 보이며 동시에 더욱 증가한 침투 깊이를 달성하는 것이 본 연구에서 제안하는 SW 결합을 통해 강화된 동시 적용 시스템의 목적 중 하나이다. 그러므로, DMCS-ASW 실험군 또한 이러한 조건에 만족하는 침투 깊이(790.45 μ m (n=5, mean±7%))를 보여주어 본 연구의 목적에 적합한 후보군으로 볼 수 있다. 따라서 본 실험에서는, OB 세럼 단독 적용

실험에서와 마찬가지로 WB 세럼 단독 실험의 침투 깊이 및 단면적 양상을 Two-dyed 세럼 적용실험의 WB 세럼 침투 깊이 및 단면적 양상과 비교하여 어떤 SW 결합 실험군이 강화된 동시 적용성을 가지며 목표한 침투 깊이와 단면적을 달성하는지 확인하기 위한 지표를 확보했다.



* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < 0.001$. n.s.=non-significant

Figure 19. WB serum Cross-Sectional area comparison graphs
 (A) 2개 대조군 비교; (B) TP 계열 실험군 비교; (C) DMCS 계열 실험군 비교; (D) 침투 단면적 경향성 비교

2.3. 돼지 피부 Two-dyed 세럼 적용실험

물성이 다른 각 세럼들의 단독 적용실험을 통해 OB, WB 화장품을 단독으로 사용했을 때 TP, DMCS, MLP 대조군들의 SW 결합에 따른 침투 양상을 확인할 수 있었다. 본 연구의 목적인 SW 결합을 통해 강화된 경피 전달 시스템에 대한 *in vitro* 상 확인을 위해 Two-dyed 세럼 적용실험을 진행하였다. 앞선 단독 적용실험들을 통해 확인한 실험군들의 침투 깊이 및 단면적 경향성을 <Figure 20>에서 보이는 바와 같이 본 실험에서 나타난 각 세럼의 침투 경향성과 비교하여 OB, WB 세럼이 어떤 실험군에서 본 연구의 목적에 적합한 침투 깊이와 단면적을 보이는지 확인했다. TP 실험군의 경우 DMCS, MLP 대조군들에 대한 대조군으로써 비교한 실험군이었다. 따라서 <Figure 20>에서는 TP 계열 실험군을 제외하고 연구 목적인 SW 결합을 통해 강화된 동시 적용 시스템의 개발 가능성 확인을 위해 DMCS와 MLP 대조군에 대한 SW 결합 실험군들의 침투 깊이와 단면적 양상을 확인했다. <Figure 20>은 각 실험군의 상부 및 단면 형광 검출 현미경 사진으로 나타낸 것이다. 형광 검출 현미경 사진은 이후 깊이와 단면적으로써 정량하여 TP, DMCS 대조군과 ASW, HUSW 결합 실험군의 침투 양상을 비교하였다.

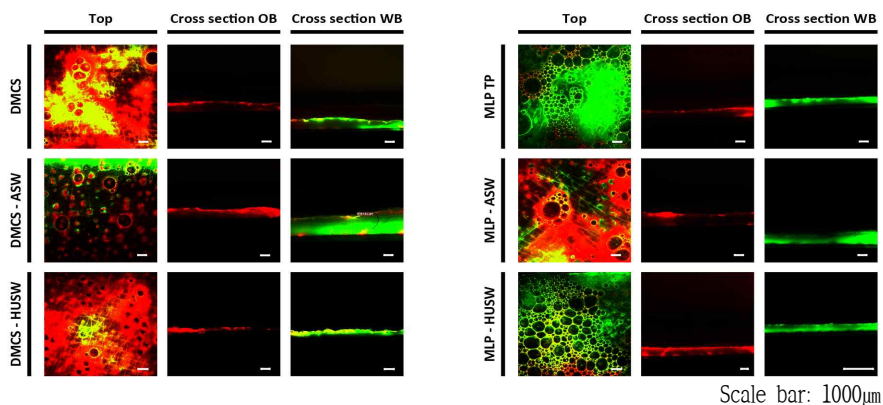


Figure 20. Two-dyed Serum Applied Porcine Skin' s Top View and Sectional Fluorescence Detection

한편, 이렇게 정량한 침투 깊이 수치는 <Figure 21>에서 DMCS 계열 실험군별, MLP 계열 실험군별 비교 그래프로 나타냈다. <Figure 21. (A), (B)>에서 확인할 수 있듯이 DMCS 계열과 MLP 계열 모두에서 SW 결합 실험군에서 서로 다른 두 세럼 간 침투 깊이 차이가 유의미하게 나타났다. <Figure 21. (A)>에서 DMCS-ASW 결합 실험군 OB 세럼 침투 깊이는 $364.93\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 8\%$), HUSW 결합 실험군 OB 세럼 침투 깊이는 $387.52\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$)로 두 결합 실험군 모두 비슷한 수치를 보였다. 이는 OB 세럼의 목표 적용 깊이(피하 약 $300\sim 500\mu\text{m}$ 부근)에 적합한 깊이이다. 대조군과 비교해 OB 세럼은 일정 수준의 침투 깊이를 유지했다. 또한, <Figure 21. (A)>의 DMCS-ASW 결합 실험군 WB 세럼 침투 깊이는 $678.54\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$), HUSW 결합 실험군 WB 세럼 침투 깊이는 $664.25\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$)로 OB 세럼과 마찬가지로 비슷한 수치를 보였다. 이 또한 WB 세럼의 목표 적용 깊이(피하 약 $500\sim 1000\mu\text{m}$ 부근)에 적합한 깊이이다. 특히, <Figure 21. (C)>에서는 두 세럼의 침투 깊이 양상을 비교를 시각화하기 위해 이를 꺾은선 그래프로 나타내었다. OB 세럼에서와 비교해 WB 세럼 침투 깊이 양상은 대조군과의 비교에서 차이를 보였다. <Figure 21. (C)>에서 보이듯이 DMCS 대조군의 WB 세럼 침투 깊이는 $598.3\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 6\%$)인 것에 비해 DMCS-ASW는 약 13% ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$), HUSW는 약 11% ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$) 증가한 침투 깊이를 보였다. DMCS-ASW와 DMCS-HUSW 실험군 간 유의미한 WB 세럼 침투 깊이 차이는 나타나지 않았지만, DMCS 대조군과의 비교를 통해 WB 세럼의 침투 깊이는 증가하면서도 OB 세럼은 목표한 깊이가 유지된다는 것을 <Figure 21. (C)>에서 확인했다. 이를 통해 DMCS 실험군에 SW 결합 시 DMCS 실험군에 비해 강화된 경피 흡수 효율을 가진다는 것을 확인할 수 있었다.

<Figure 21. (B)>의 MLP 계열 실험군 비교에서도 <Figure 21. (A)>의 DMCS 계열 실험군 비교와 유사한 양상이 나타났다. 또한, DMCS 계열 실험군에서 확인한 SW 결합에 따른 OB, WB 세럼 간 침투 깊이 차이 변화가 <Figure 21. (B)>에서는 <Figure 21. (A)>에서와 비교해 상대적으로 더욱 극명하게 나타났다. 대조군 수치상 OB 세럼 침투 깊이 $345.63\mu\text{m}$ (100%, n=5, mean \pm 7%), WB 세럼 침투 깊이 $434.39\mu\text{m}$ (126%, n=5, mean \pm 5%)로 약 26%의 차이를 보였다. OB 세럼은 목표한 적용 깊이를 달성했으나 WB 세럼의 경우 목표 적용 깊이의 하한(피하 약 $500\mu\text{m}$)조차 달성하지 못한 수치이다. 또한, MLP-ASW 실험군에서 OB 세럼은 $563.39\mu\text{m}$ (100%, n=5, mean \pm 8%), WB 세럼은 $991.98\mu\text{m}$ (176%, n=5, mean \pm 17%)의 침투 깊이를 보이며 약 76%의 차이를 보였다. 특히, MLP-HUSW 실험군에서는 OB 세럼이 $439.37\mu\text{m}$ (100%, n=5, mean \pm 15%), WB 세럼이 $911.33\mu\text{m}$ (207%, n=5, mean \pm 8%)의 침투 깊이를 보이며 약 107%의 침투 깊이 차이를 보였다. 한편, <Figure 21. (D)>에서는 이러한 MLP 계열 실험군의 OB 세럼, WB 세럼 침투 깊이 양상의 경향성을 비교하기 위해 이를 꺾은선 그래프로 표현했다. <Figure 21. (D)>의 MLP-ASW 실험군에서는 OB 세럼의 침투 깊이가 목표 적용 깊이의 상한(피하 약 $500\mu\text{m}$)을 웃도는 수치를 보였으며, WB 세럼 역시 목표 적용 깊이의 상한(피하 약 $1000\mu\text{m}$)에 버금가는 수치를 보였다. 이는 MLP 기술의 경우 ASW와 결합했을 때 표피 이하 진피층으로의 적용에 대한 안전성 고려의 필요성을 시사한다.

그러므로, MLP-HUSW는 두 세럼의 침투 깊이가 모두 목표 적용 깊이의 상한에 가까운 수치(n=5, OB 세럼 mean \pm 15%, WB 세럼 mean \pm 8%)를 보였다. 결과적으로, DMCS 계열에서는 두 가지 SW 결합 실험군이 모두 연구 목적에 부합한 침투 깊이를 보이며 강화된 SW 결합 경피 전달 시스템의 가능성을 시사했고, MLP 계열에서는 MLP-HUSW 실험군이 SW 결합 실험군 중 가장 이상적인 침투 깊이 수치를 보이며 강화된 SW 결합 동시 적용 시스템 개발 목적

에 부합한 결과를 보여주었다. MLP-ASW 실험군의 경우 목표 침투 깊이를 초과하거나 진피층까지 침투할 가능성을 보이며 실제 인체에 적용 시 안전성에 대한 고려가 필요해 보인다.

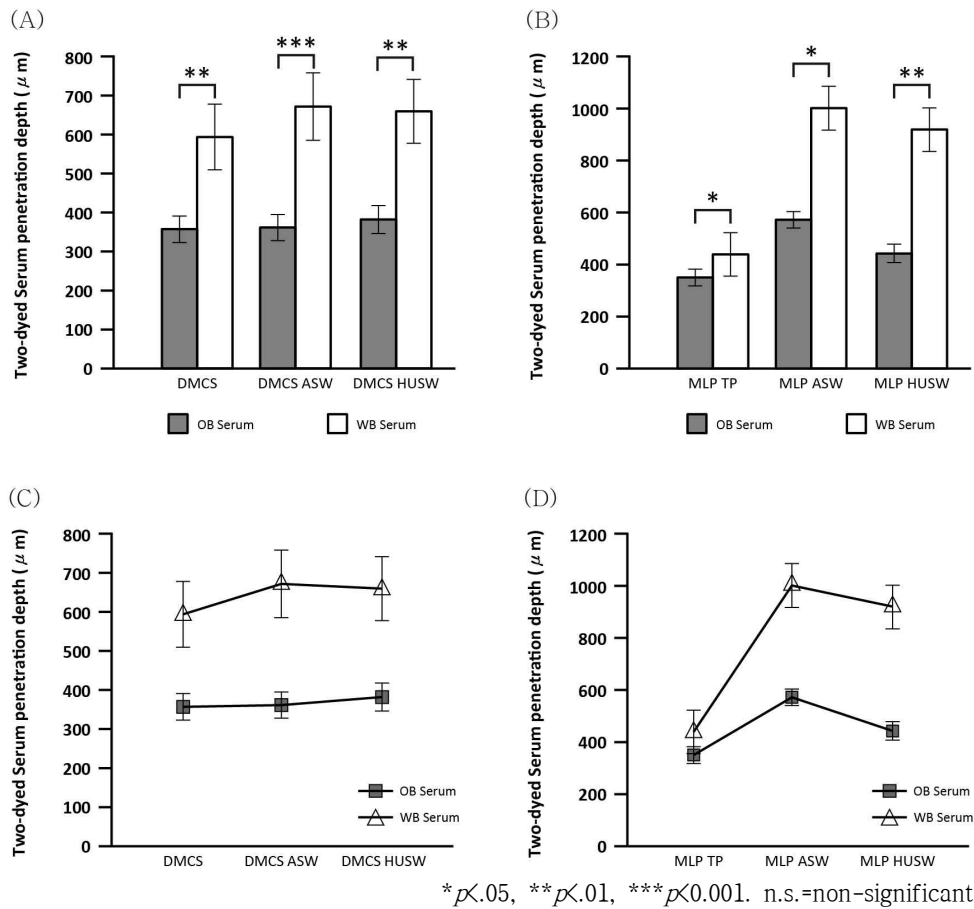


Figure 21. Two-dyed Serum comparison graphs

(A) DMCS 계열 실험군 침투 깊이 비교; (B) MLP 계열 실험군 침투 깊이 비교; (C) DMCS 계열 실험군 침투 단면적 비교; (D) MLP 계열 실험군 침투 단면적 비교

<Figure 21>에서 각 세럼 간 침투 깊이 비교를 통해 강화된 동시 적용성 일부를 검증했다. 그러나, <Figure 22>에서는 향후 임상시험을 진행하는 데에 있어서 연구 가설 및 목적에 부합하는 임상시험 대조군을 결정하기 위해서 두 결합된 시스템이 기존 시스템과 비교해 각 세럼의 침투 깊이가 어떻게 변화했는지 확인했다. DMCS 계열 실험군 비교에서는 <Figure 22. (A)>에서 보이듯이 Two-dyed 세럼 적용실험의 OB 세럼 침투 깊이가 눈에 띄게 감소한 것을 확인했다. DMCS, DMCS-ASW 실험군에서 약 34%(n=5, DMCS mean±4%, DMCS-ASW mean±10%) 동일하게 감소했으며, 특히, DMCS-HUSW 실험군에서 약 51%(n=5, mean±8%) 감소하며 가장 큰 폭 감소했다. 반면, <Figure 22. (C)>에서 보이듯이 DMCS 계열 실험군 비교 상 WB 세럼 침투 깊이는 Two-dyed 세럼 실험에서도 단독 적용 시와 유사한 수준의 침투 깊이를 보였다. DMCS, DMCS-HUSW 실험군에서 각각 약 12%(n=5, mean±6%), 9%(n=5, mean±7%) 증가했으며 DMCS-ASW 실험군에서는 약 14%(n=5, mean±7%) 감소했다. <Figure 22. (C)>에서 나타나듯 모두 유의미한 증가와 감소는 나타나지 않았다. 이와 같은 현상은 다음과 같이 몇 가지 원인으로 분석했다.

OB 세럼 침투 깊이 양상에서 전체적인 침투 깊이의 감소가 일어난 것은 DMCS의 DMN이 친수성 폴리머인 HA로 제작된 것이 가장 큰 원인으로 보았다. DMN이 피부에 채널을 형성한 뒤 유체화 되어 HA solution으로 용해되는 과정에서 단독 적용이 아닌 OB, WB 세럼 모두를 쓰게 되면서 OB 세럼보다는 WB 세럼과 상대적으로 더 많은 양 결합하게 되었을 것이다. 즉, 전체적으로 경피 흡수 채널이 고스란히 WB 세럼과 결합하여 상대적으로 WB 세럼의 침투를 도왔을 것으로 보았다. 특히, HUSW 결합 DMCS 실험군에서 나타난 큰 폭의 감소는 이를 극명하게 보여준다. HUSW는 ASW에 비해 파장이 짧아⁹⁴⁾ 상

94) G. Salvia, N. Zerbinati, F. M. Margiotta, A. Michelucci, G. Granieri, C. Fidanzi, R. Morganti, M. Romanelli and V. Dini, Ultra-High-Frequency Ultrasound as an Innovative Imaging Evaluation of Hyaluronic Acid Filler in Nasolabial Folds, *Diagnostics*, 13(17), No. 2761, 2023.

대적으로 작은 구조체(분자 단위)에 에너지를 가한다. 따라서 DMN의 용해를 가속하게 되고, 단독 사용 실험과 달리 두 세럼이 함께 쓰이게 되면서 WB 세럼 단독 사용 시에 <Figure 18>과 <Figure 19>에서처럼 과도한 용해 현상이 발생했을 것으로 보인다. 따라서, WB 세럼이 HUSW와 함께 DMN의 용해를 가속한 것이 OB 세럼의 침투 깊이가 더욱 큰 폭 감소하게 된 원인으로 보았다. 한편, 그럼에도 DMCS-HUSW 실험군에서 WB 세럼의 침투 깊이가 약 9% 증가한 것은, 이러한 과도한 용해 현상을 처음 경피 흡수 채널 형성 과정에서 DMN에 코팅된 OB 세럼이 일정 부분 지연시킨 것으로 보인다. 이를 통해, 침투 깊이를 고려한 SW 결합시스템 기술에서는 OB 세럼의 침투 깊이가 다른 DMCS 계열 실험군과 비교해 차이가 거의 없고, WB 세럼 침투 깊이 또한 증가한 DMCS-HUSW 실험군이 본 연구의 목적에 부합한 SW 결합시스템일 것으로 예측했다. MLP 계열 실험군 비교에서는 <Figure 22. (B, D)>에서 보이듯이 DMCS 계열 실험군 비교와는 조금 다른 경향성이 나타났다. OB 세럼의 침투 깊이는 단독 적용실험에서와 달리 ASW, HUSW가 결합하며 오히려 증가하는 양상을 보였다.

그러나 <Figure 22. (B)>의 DMCS-ASW 실험군에서 약 6%(n=5, mean±8%) 소폭 증가한 것을 제외하고, 모두 단독 적용실험에서의 수치보다 감소한 수치를 보였다. 특히, <Figure 22. (B)>의 MLP-TP 실험군은 단독 적용실험에서보다 약 50%(n=5, mean±9%) 큰 폭으로 감소했다. 이와 같은 현상은 MLP 입자의 특성상 HA solution으로 제작된 입자의 형태가 오래 유지되어야 경피 흡수 채널을 오랫동안 형성할 수 있다는 점으로 인해 DMN 채널의 용해를 가속하는 HUSW보다는 ASW가 DMN 채널을 유지하는 데에 유리했던 것으로 해석된다. MLP 계열 실험군들의 경우 <Figure 12>에서처럼 WB 세럼 단독 적용실험에서 MLP 입자의 WB 세럼 혼합 시 형태학적 안정성을 확보하지 못했다. 따라서 MLP의 적용 방식이 TP 방식 기반임을 고려하여 <Figure 22. (D)>에서는 WB

세럼 단독 적용실험 수치로 TP 계열의 수치를 사용했다. 그러므로 현재는 적용 방식의 유사성을 고려해 그 경향성만을 예측할 수 있는 정도로 비교를 할 수 있었으나, 향후 소수성 폴리머를 사용한 MLP 입자를 통해 WB 세럼에 혼합된 소수성 MLP의 침투 양상 확인이 요구된다.

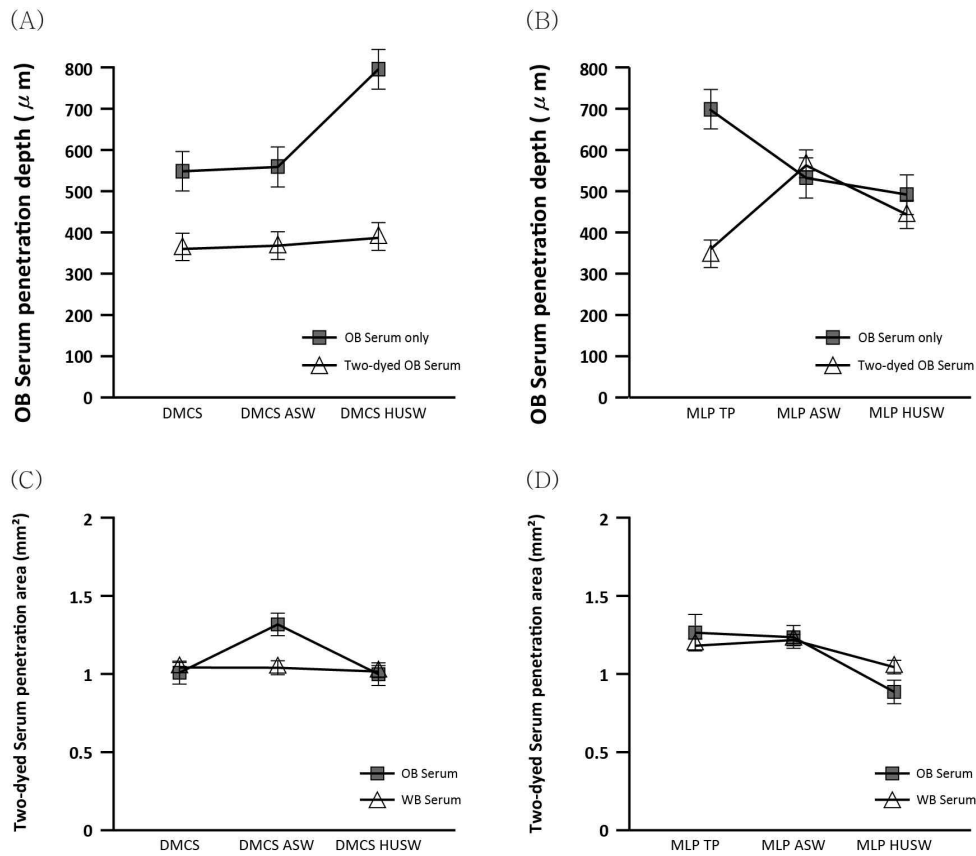
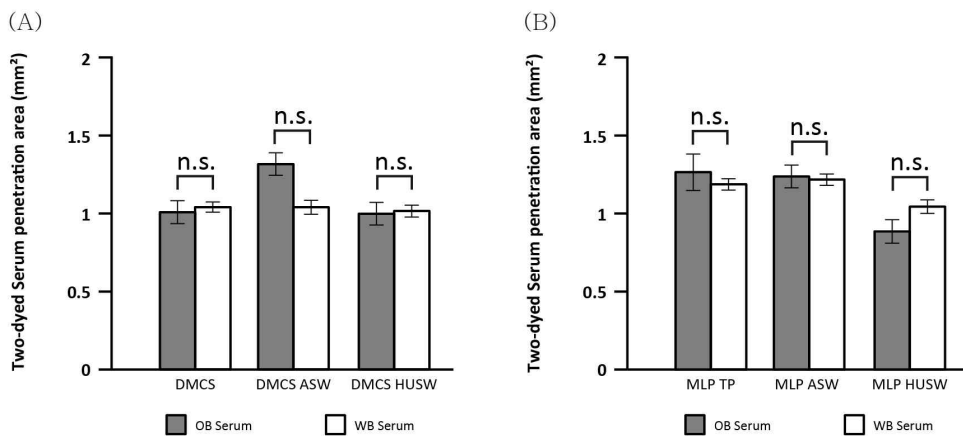


Figure 22. Two-dyed Serum Trend comparison

(A) DMCS 계열 실험군 OB 세럼 단독 및 동시 적용 침투 깊이 경향성 비교; (B) MLP 계열 실험군 OB 세럼 단독 및 동시 적용 침투 깊이 경향성 비교; (C) DMCS 계열 실험군 OB, WB 세럼 침투 단면적 경향성 비교; (D) MLP 계열 실험군 OB, WB 세럼 침투 단면적 경향성 비교

침투 깊이 양상을 확인한 후 단면 형광 검출 사진을 통해 형광 픽셀 수를 계산하여 단면 침투 면적을 확인했다. <Figure 23>에서 확인할 수 있듯이 각 세럼 침투량의 차이는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 그러나, 두 세럼의 침투 단면적 합을 비교했을 때, <Figure 23. (A)>의 DMCS 계열에서는 DMCS 약 2.05mm^2 , DMCS-ASW 약 2.37mm^2 , DMCS-HUSW 약 2.02mm^2 의 단면적 합을 보이며 DMCS-ASW가 가장 큰 침투 단면적 합을 보였다. 또한, <Figure 23. (B)>의 MLP 계열에서도 MLP-TP와 MLP-ASW가 약 2.46mm^2 로 동일, DMCS-HUSW가 1.94mm^2 의 단면적 합을 보이며 MLP-ASW가 가장 큰 침투 단면적 합을 보였다. 결과적으로, 침투 단면적은 부피인 침투량에 대한 지표로써 사용한 면적이다. 따라서 이러한 침투 단면적을 부피로 환산하기 위해 피부의 너비로 적분하면 위와 같은 차이는 더욱 큰 차이를 나타낼 것으로 보인다. 향후 이를 부피로 환산하여 계산하는 수식을 정립해 직접 부피 비교를 통한 침투 양에 대한 정밀한 정량이 필요할 것으로 보인다.



n.s.= non-significant

Figure 23. Two-dyed Serum Cross-Sectional Penetration Area Comparison Graphs (A) DMCS 계열 실험군 비교; (B) MLP 계열 실험군 비교

3. 인체 적용시험 결과

본 시험은 HUSW 결합 DMN의 안전성, 유효성에 대한 평가를 위하여 DMN 기술을 실시한 대조군과 HUSW 결합 DMN 기술을 실시한 시험군에 대하여 굴곡진 눈가 부위의 피부결(눈가 부위), 굴곡진 팔자 부위의 피부결(팔자 부위), 피부 깊은 보습(눈가 부위), 피부 치밀도(눈가 부위)를 평가하기 위해 인체 적용시험을 진행하였다. 본 시험은 30~59세의 성인 여성 23명(평균 연령 49.6 ± 5.6 세)의 데이터를 결과 분석에 사용하였으며 중도 탈락자 1명을 제외한 시험대상자 22명이 시험을 완료하였다. 사용 전과 1회 사용 직후 시험군의 굴곡진 눈가 부위 피부결 거칠기 평균값 $Ra(\mu\text{m})$ 의 감소 값은 10.195%로 유의미한 감소 값을($p < 0.05$) 보였으나 대조군의 거칠기 평균값 $Ra(\mu\text{m})$ 의 감소 값은 2.325%로 시험군에 비하여 상대적으로 미미한 감소 값을 보였다. 사용 전과 1회 사용 직후 시험군의 굴곡진 팔자 부위의 피부결 거칠기 평균값 $Ra(\mu\text{m})$ 의 감소 값은 13.182%로 유의미한 감소 값을($p < 0.05$) 보였으나 대조군의 거칠기 평균값 $Ra(\mu\text{m})$ 의 감소 값은 2.878%로 시험군에 비하여 상대적으로 미미한 감소 값을 보였다. 사용 전과 1회 사용 직후 시험군의 피부 깊은 보습을 나타내는 보습(AU) 증가 값은 4.204%로 유의미한 증가 값을($p < 0.05$) 보였으나 대조군의 피부 깊은 보습을 나타내는 보습(AU) 증가 값은 0.992%로 시험군에 비하여 상대적으로 미미한 증가 값을 보였다. 사용 전과 1회 사용 직후 시험군의 피부 치밀도를 나타내는 Density 증가 값은 17.587%로 유의미한 증가 값을($p < 0.05$) 보였으나 대조군의 피부 치밀도를 나타내는 Density 증가 값은 9.230%로 시험군에 비하여 상대적으로 미미한 증가 값을 보였다. 위의 결과로 사용 전과 1회 사용 직후 시험군의 굴곡진 눈가 부위의 피부결, 굴곡진 팔자 부위의 피부결, 피부 깊은 보습, 피부 치밀도가 대조군에 비하여 더 개선되었음을 알 수 있다.

임상시험 제품의 사용 전과 1회 사용 직후 시험군에 대한 대조군의 비교 시험에는 다소 아쉬움이 있다 할 것이다. 그러나 의약품이 아닌, 화장품을 포함한 피부미용의 특성상 주름, 미백, 보습 등 유효한 효과를 위한 제품을 적용 시에 치료보다는 현재 상태의 개선·유지에 목적이 있는 만큼, 사용 전과 1회 사용 직후의 유효성에 대한 임상시험 검증도 의미가 있다 할 것이다. 이하는 대조군에 비하여 눈가 부위의 피부결 7.870%, 굴곡진 팔자 부위의 피부결 10.304%, 피부 깊은 보습 3.212%, 피부 치밀도가 대조군에 비하여 8.357% 더 개선되었으며 아래와 같은 각각의 결과값을 얻을 수 있었다. 단, 1회의 DMN-HUSW 결합사용에도 불구하고 유의미한 임상적 효과의 차이를 알 수 있었다. 특히, 피부 치밀도와 피부결에 있어서는 주름(Wrinkle)과 탄력(Tightening) 관리 요소로서 그리고 치료가 아닌 뷰티 제품 사용 후 개선 혹은 유지라는 피부 미용 측면에서는 그 가치가 있다 할 것이다. 다만, 1회 사용 직후의 변화율 대비 사용 1일 후의 변화율 차이가 2배 가까이 난다는 점을 통해 피부결 개선의 지속성을 추가로 확인할 필요가 있었다.

3.1. 굴곡진 눈가 부위 피부결 평가 결과

Table 1. Result of Skin Texture in Wrinkled Eye Area

		N=22(No. 01~22), (Mean±Standard deviation)	
		거칠기 평균값 Ra(μm)	
		시험군	대조군
	사용 전	6.619±0.964	6.390±0.963
	1회 사용 직후	5.937±0.895	6.220±0.866
	사용 1일 후	6.265±0.977	6.274±0.851
		변화율(%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	-10.195	-2.325
	사용 전 대비 사용 1일 후	-5.356	-1.468
		개선된 시험대상자(N/%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	21 / 95.455	18 / 81.818
	사용 전 대비 사용 1일 후	18 / 81.818	16 / 72.727
		통계분석(p-value)	
		시험군	대조군
군내 비교	개체내 검정효과	< 0.001*	0.004#
	사용 전 대비 1회 사용 직후	< 0.001*	0.016#
	사용 전 대비 사용 1일 후	< 0.001*	0.062
군간 비교	1회 사용 직후	< 0.001†	
	사용 1일 후	0.016†	

* : p<.05 by Repeated Measures ANOVA, post hoc Bonferroni correction.

: p<.025(=5%/2) by Friedman Test, post hoc Wilcoxon Signed Rank Test with Bonferroni correction.

† : p<.05 by Independent t-test.

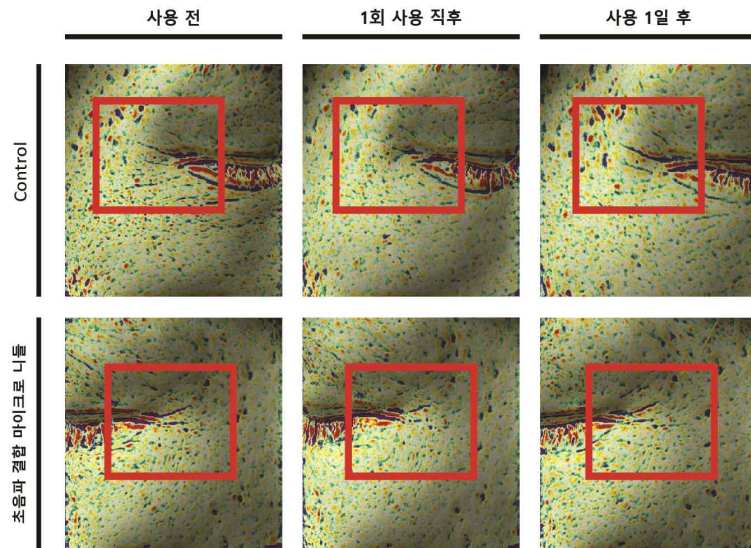


Figure 24. Representative Photo of Skin Texture in Wrinkled Eye Area

Antera 3D CS를 사용하여 시험대상자 눈가 부위의 피부결 측정을 진행하였다. Antera 3D CS는 측정 부위의 가시광선을 포함한 멀티 스펙트럼을 조사하여 되돌아온 각기 다른 광원을 계산하여 측정하는 장비로 측정 부위 내 거칠기 평균값 $Ra(\mu m)$ 를 분석하여 피부결 개선의 정도를 파악하였다. Ra 값이 감소할수록 피부결이 개선됨을 의미한다. 측정된 값을 분석한 결과, 시험군에서는 22명의 시험대상자 중 21명이 사용 전 대비 1회 사용 직후의 피부결 거칠기 값이 개선되었으며, 사용 전 대비 사용 1일 후에는 18명이 개선되었다. 대조군의 경우 사용 전 대비 1회 사용 직후 18명, 사용 전 대비 사용 1일 후 16명이 개선되었다. 또한, 시험군과 대조군을 비교한 결과 1회 사용 직후, 사용 1일 후 모두에서 피부결 거칠기 평균값과 변화율에서 통계적으로 유의미한 차이($P < 0.05$)가 관찰되었다(Table 1.). <Figure 24>는 Antera 3D CS를 사용하여 시험대상자 눈가 부위의 피부결 측정을 진행한 대표사진으로 각 광원의 음영

이 질어질수록 굴곡진 피부결을 의미하며, 이렇게 촬영된 측정값을 Texture Mode로 변환하여 거칠기 평균값 Ra(μm)를 분석하였다. 시험군의 경우 굴곡진 눈가 부위의 피부결이 사진상으로 유의미하게 개선되었으나, 대조군의 경우 유의미한 차이를 구분하기 어려웠다.

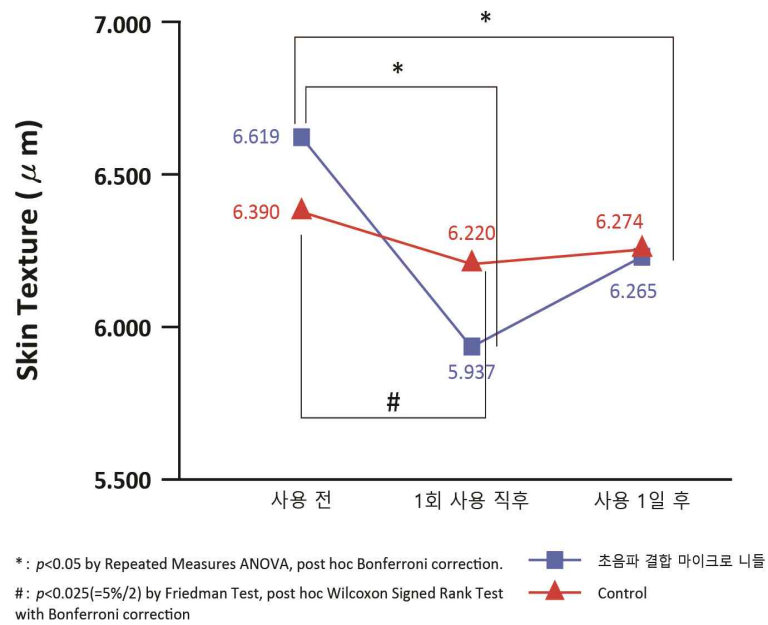


Figure 25. Comparison of Skin Texture Changes in Wrinkled Eye Area

<Figure 25>에서 굴곡진 눈가 부위의 피부결 거칠기 값은 시험군의 경우 사용 전 6.619 ± 0.964 에서 1회 사용 직후 5.937 ± 0.895 , 사용 1일 후 6.265 ± 0.977 으로 각각 10.195%, 5.356% 유의미하게 감소하였고, 대조군의 경우 사용 전 6.390 ± 0.963 에서 1회 사용 직후 6.220 ± 0.866 , 사용 1일 후 6.274 ± 0.851 로 각각 2.325%, 1.468% 감소하였다.

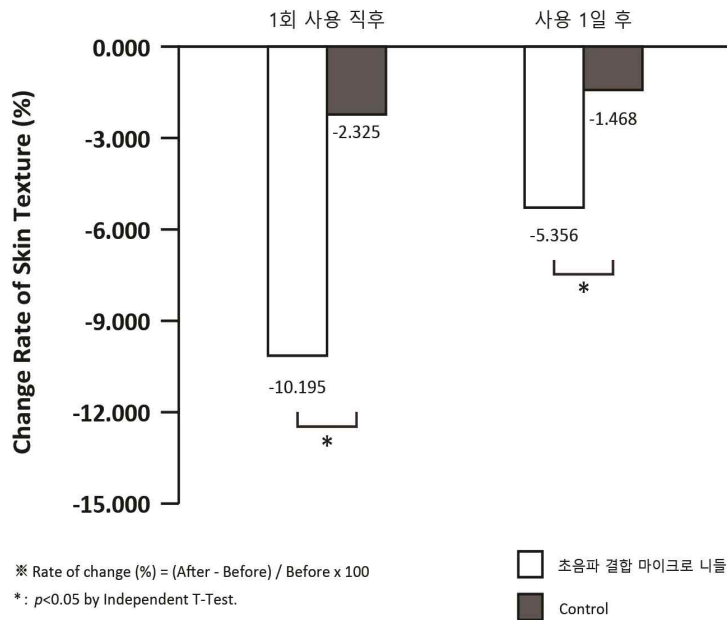


Figure 26. Rate of Skin Texture Changes in Wrinkled Eye Area

<Figure 26>에서 시험군과 대조군의 눈가 부위의 피부결 거칠기 변화율 그래프를 비교하였을 때, 시험군의 사용 전 대비 1회 사용 직후 변화율은 10.195%로 대조군의 2.325%에 비해 크게 감소하였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후의 변화율 역시 시험군은 5.356%로 대조군의 1.468%에 비해 더 크게 감소하였으므로 시험군에서 피부결이 더 많이 개선되었음을 알 수 있었다. 다만, 1회 사용 직후의 변화율 대비 사용 1일 후의 변화율 차이가 2배 가까이 난다는 점을 통해 피부결 개선의 지속성을 추가로 확인할 필요가 있었다.

3.2. 굴곡진 팔자부위 피부결 평가 결과

Table 2. Result of Skin Texture in Wrinkled Forearm Area

		N=22(No. 01~22), (Mean±Standard deviation)	
		거칠기 평균값 Ra(μm)	
		시험군	대조군
	사용 전	7.532±1.103	7.855±1.237
	1회 사용 직후	6.545±1.123	7.615±1.147
	사용 1일 후	7.017±1.177	7.626±1.286
		변화율(%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	-13.182	-2.878
	사용 전 대비 사용 1일 후	-6.906	-2.932
		개선된 시험대상자(N%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	22 / 100.000	16 / 72.727
	사용 전 대비 사용 1일 후	20 / 90.909	15 / 68.182
		통계분석(p-value)	
		시험군	대조군
군내 비교	개체내 검정효과	< 0.001*	0.005*
	사용 전 대비 1회 사용 직후	< 0.001*	0.015*
	사용 전 대비 사용 1일 후	< 0.001*	0.048*
군간 비교	1회 사용 직후	< 0.001#	
	사용 1일 후	0.049#	

* : p<0.05 by Repeated Measures ANOVA, post hoc Bonferroni correction.

: p<0.05 by Independent t-test.

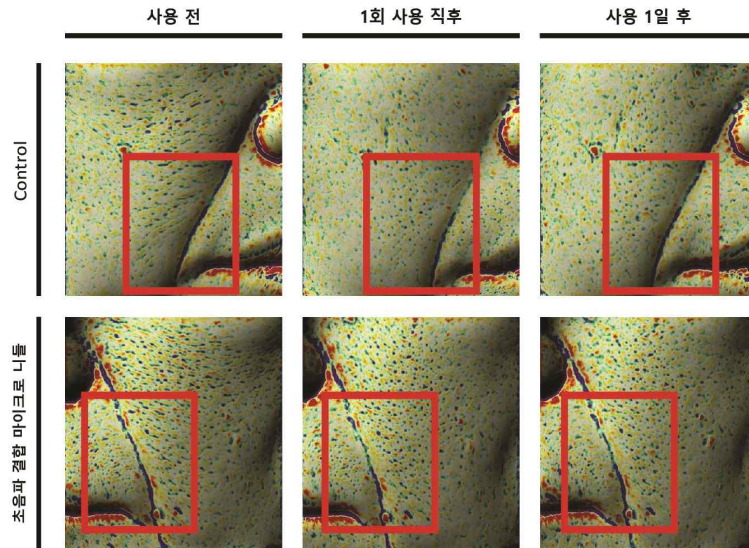


Figure 27. Representative Photo of Skin Texture in Wrinkled Forearm Area

Antera 3D CS로 팔자 부위의 피부결을 촬영하여 측정한 피부 거칠기 평균 값 $Ra(\mu m)$ 를 분석한 결과, 시험군에서는 사용 전 대비 1회 사용 직후 시험대상자 22명 전원의 피부결 거칠기 값이 개선되었으며, 사용 전 대비 사용 1일 후에는 시험대상자 20명의 피부결 거칠기 값이 개선되었다. <Table 2>에서 보듯이 대조군의 경우 사용 전 대비 1회 사용 직후 16명, 사용 전 대비 사용 1일 후 15명이 개선되었다. 또한, <Figure 27>에서 시험군과 대조군을 비교한 결과, 1회 사용 직후, 사용 1일 후 모두에서 통계적으로 유의미한 차이($P < 0.05$)가 관찰되었으며, 피부결 측정을 위해 촬영한 사진을 통해서도 굴곡진 피부결을 의미하는 각 광원의 음영 차이를 관찰할 수 있었다.

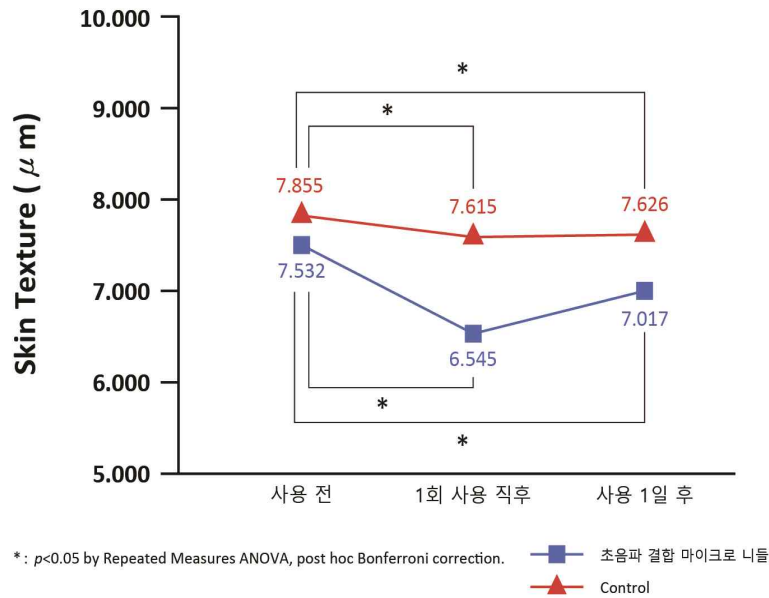


Figure 28. Comparison of Skin Texture Changes in Wrinkled Forearm Area

<Figure 28>에서 굴곡진 팔자 부위의 피부결 거칠기 값은 시험군의 경우 사용 전 7.532 ± 1.103 에서 1회 사용 직후 6.545 ± 1.123 으로 13.182% 유의미하게 감소($P < 0.05$), 사용 1일 후 7.017 ± 1.177 로 6.906% 유의미하게 감소($P < 0.05$)하였고, 대조군의 경우 사용 전 7.855 ± 1.237 에서 1회 사용 직후 7.615 ± 1.147 로 2.878% 유의미하게 감소, 사용 1일 후 7.626 ± 1.286 으로 2.932% 감소($P < 0.05$)하였다.

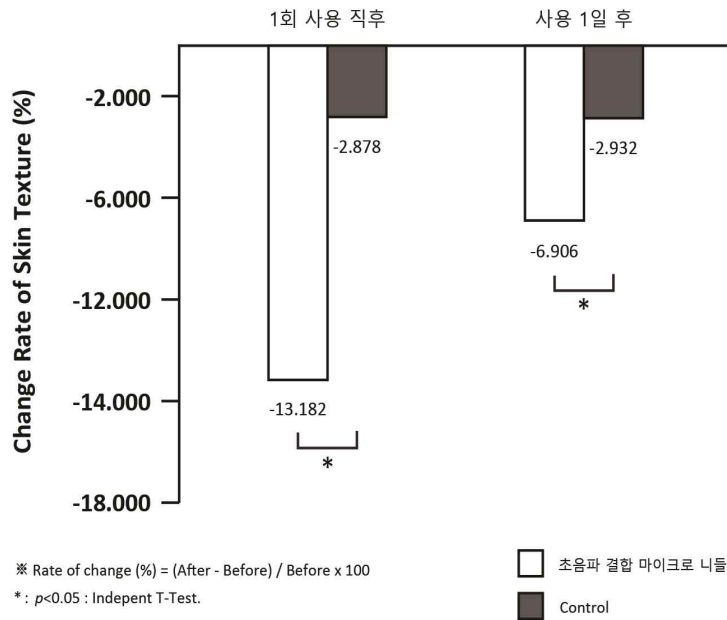


Figure 29. Rate of Skin Texture Changes in Wrinkled Forearm Area

<Figure 29>에서 시험군과 대조군의 팔자 부위의 피부결 거칠기 변화율 그래프를 비교하였을 때, 시험군의 사용 전 대비 1회 사용 직후 변화율은 13.182%로 대조군의 2.932%에 비해 크게 감소하였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후의 변화율 역시 시험군은 6.906%로 대조군의 2.932%에 비해 크게 감소하였음을 확인할 수 있었다. 다만, 눈가 부위의 굴곡진 피부결 측정 결과와 마찬가지로 1회 사용 직후의 변화율 대비 사용 1일 후의 변화율이 다소 낮은 점은 후속 실험을 통해 피부결 거칠기 개선의 지속 정도를 추가로 확인할 필요가 있었다.

3.3. 피부 깊은 보습 (눈가 부위) 측정 평가 결과

Table 3. Result of Deep Skin Hydration Changes

N=22(No. 01~22), (Mean±Standard deviation)		
보습 값(AU)		
	시험군	대조군
사용 전	38.777±2.879	38.612±2.656
1회 사용 직후	40.382±2.764	38.995±2.737
사용 1일 후	40.244±2.474	38.852±2.584
변화율(%)		
	시험군	대조군
사용 전 대비 1회 사용 직후	4.204	0.992
사용 전 대비 사용 1일 후	3.944	0.656
개선된 시험대상자(N/%)		
	시험군	대조군
사용 전 대비 1회 사용 직후	22 / 100.000	18 / 81.818
사용 전 대비 사용 1일 후	21 / 95.455	14 / 63.636
통계분석(p-value)		
	시험군	대조군
군내	개체내 검정효과	
	< 0.001*	0.047*
비교	사용 전 대비 1회 사용 직후	
	< 0.001*	0.007*
	사용 전 대비 사용 1일 후	
	< 0.001*	0.520
군간	1회 사용 직후	
	< 0.001#	
비교	사용 1일 후	
	0.001#	

* : p<0.05 by Repeated Measures ANOVA, post hoc Bonferroni correction.

: p<0.05 by Mann-Whithney U test.

MoistureMeterD (Delfin Technologies Ltd., Finland)는 안면 부위의 보습 값을 국소적, 비침습적으로 측정하는 장비로, MoistureMeterD를 통해 측정한 보습 값의 3회 평균값을 수분 평가자료로 사용하였다. 보습 값이 증가할수록 피부 깊은 보습이 개선됨을 의미한다. 피부의 보습 값을 측정하여 비교한 <Table 3>을 통해 시험군에서는 시험대상자 22명 전원이 사용 전 대비 사용

직후 피부 깊은 보습의 개선을 보였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후 21명의 시험대상자가 피부 깊은 보습의 개선을 보였다. 대조군에서는 사용 전 대비 사용 직후 18명의 시험대상자가 피부 깊은 보습의 개선을 보였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후 14명의 시험대상자가 개선을 보였다.

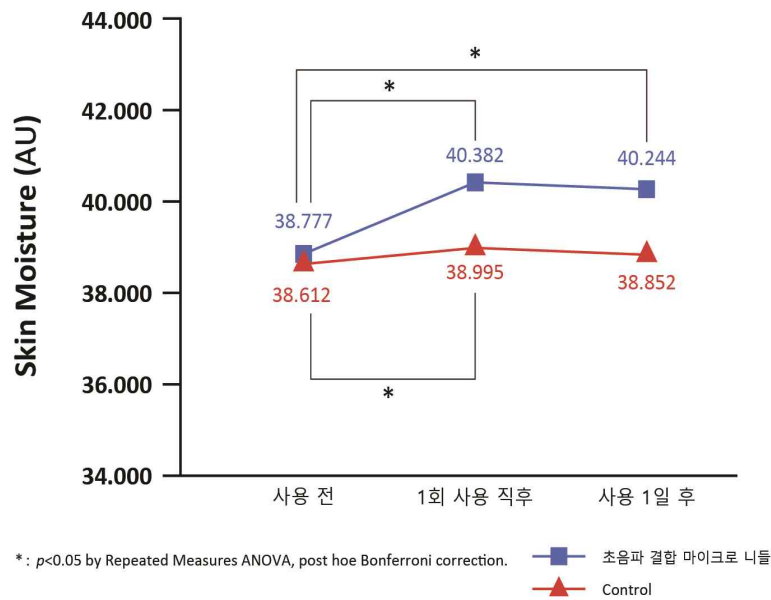


Figure 30. Comparison of Deep Skin Hydration Changes

<Figure 30>에서 피부 깊은 보습을 나타내는 보습(AU) 값은 시험군의 경우 사용 전 38.777 ± 2.879 에서 1회 사용 직후 40.382 ± 2.764 로 4.204% 유의미하게 증가($P < 0.05$)하였고, 사용 1일 후 40.244 ± 2.474 로 3.944% 유의미하게 증가($P < 0.05$)하였다. 대조군의 경우 사용 전 38.612 ± 2.656 에서 1회 사용 직후 38.995 ± 2.737 로 0.992%, 사용 1일 후 38.852 ± 2.584 로 0.656% 증가($P < 0.05$)하였다.

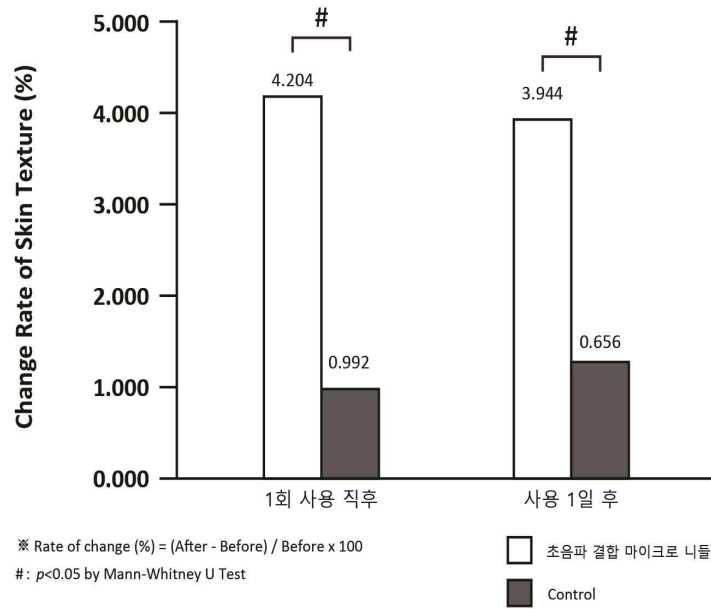


Figure 31. Rate of Deep Skin Hydration Changes

<Figure 31>에서 보습(AU) 값의 변화량을 통해 1회 사용 직후, 사용 1일 후 모두에서 시험군이 대조군에 비해 크게 개선됨을 확인할 수 있었으며, 시험군에서의 피부 깊은 보습의 개선 정도를 대조군과 비교한 결과, 통계적으로 유의미한 차이를 관찰할 수 있었다.

3.4. 피부 치밀도 (눈가 부위) 평가 결과

Table 4. Numerical value of Deep Skin Hydration Changes

		N=22(No. 01~22), (Mean±Standard deviation)	
		Density 값(%)	
		시험군	대조군
	사용 전	12.075±1.806	12.914±2.518
	1회 사용 직후	14.132±1.988	13.383±3.105
	사용 1일 후	14.820±2.457	14.012±2.651
		변화율(%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	17.587	2.998
	사용 전 대비 사용 1일 후	23.515	9.230
		개선된 시험대상자(N/%)	
		시험군	대조군
	사용 전 대비 1회 사용 직후	22 / 100.000	18 / 81.818
	사용 전 대비 사용 1일 후	22 / 100.000	19 / 86.364
		통계분석(p-value)	
		시험군	대조군
군내 비교	개체내 검정효과	< 0.001#	< 0.001*
	사용 전 대비 1회 사용 직후	< 0.001#	0.128
	사용 전 대비 사용 1일 후	< 0.001#	< 0.001*
군간 비교	1회 사용 직후	< 0.001†	
	사용 1일 후	0.001†	

* : p<0.05 by Repeated Measures ANOVA, post hoc Bonferroni correction.

: p<0.025(=5%/2) by Friedman Test, post hoc Wilcoxon Signed Rank Test with Bonferroni correction.

† : p<0.05 by Mann-Whithney U test.

Skin Scanner (Taberna pro medicum GmbH, Germany)를 통해 눈가 부위의 피부 치밀도를 나타내는 Density (%) 값을 분석하였다. 피부 치밀도는 Density 값이 증가할수록 피부 밀도가 증가하여 개선됨을 의미한다. Density 값을 분석한 결과, <Table 4>를 통해 시험군에서는 시험대상자 22명 전원이 사용 전 대

비 사용 직후 피부 치밀도의 개선을 보였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후 역시 22명의 시험대상자 전원이 피부 치밀도의 개선을 보였다. 대조군에서는 사용 전 대비 사용 직후 18명의 시험대상자가 피부 치밀도의 개선을 보였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후 19명의 시험대상자가 개선을 보여 사용 1일 후가 1회 사용 직후보다 피부 치밀도가 개선된 시험대상자가 1명 더 많았다.

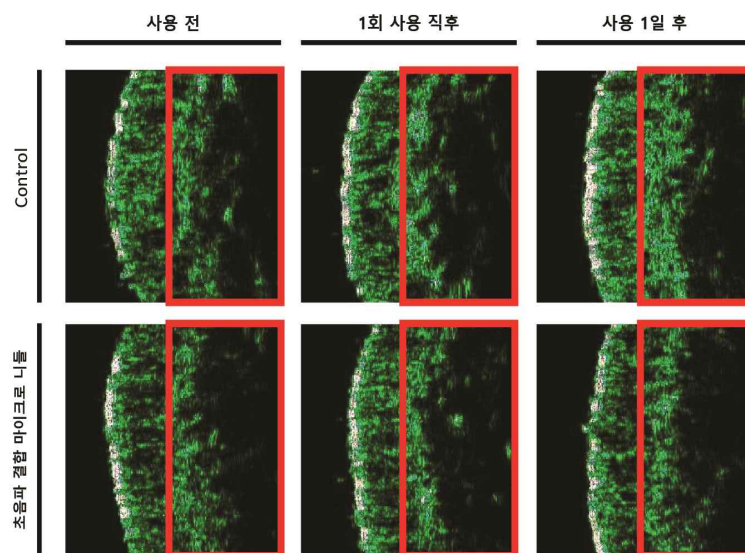


Figure 32. Representative Photo of Skin Density

<Figure 32>를 통해 피부 Density 값을 통해 측정된 피부 치밀도를 가시적으로 확인할 수 있었다. 사진상 표시된 부위의 공백이 더욱 적을수록, 음영이 더 진할수록 피부 밀도가 높음을 의미하며, 피부 치밀도가 개선되었다고 해석할 수 있다. 이를 통해 시험군에서의 피부 치밀도가 대조군과 비교하였을 때, 더 크게 개선되었음을 확인할 수 있었다.

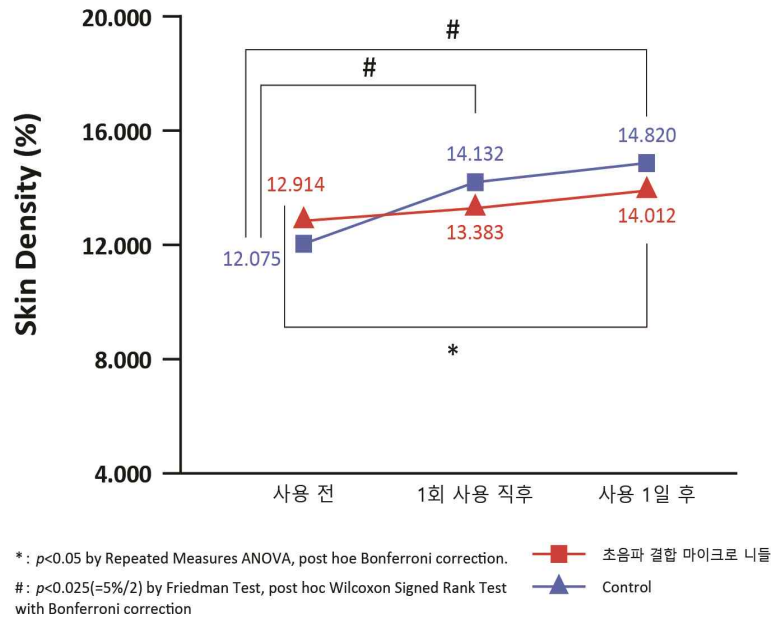


Figure 33. Comparison of Skin Density Changes

<Figure 33> 에서 피부 치밀도를 나타내는 Density 값은 시험군의 경우 사용 전 12.075 ± 1.806 에서 1회 사용 직후 14.132 ± 1.988 로 17.587% 유의미하게 증가($P < 0.05$)하였고, 사용 1일 후 14.820 ± 2.457 로 23.515% 유의미하게 증가($P < 0.05$)하였다. 대조군의 경우 사용 전 12.914 ± 2.518 에서 1회 사용 직후 13.383 ± 3.105 로 2.998%, 사용 1일 후 14.012 ± 2.651 증가($P < 0.05$)하였다.

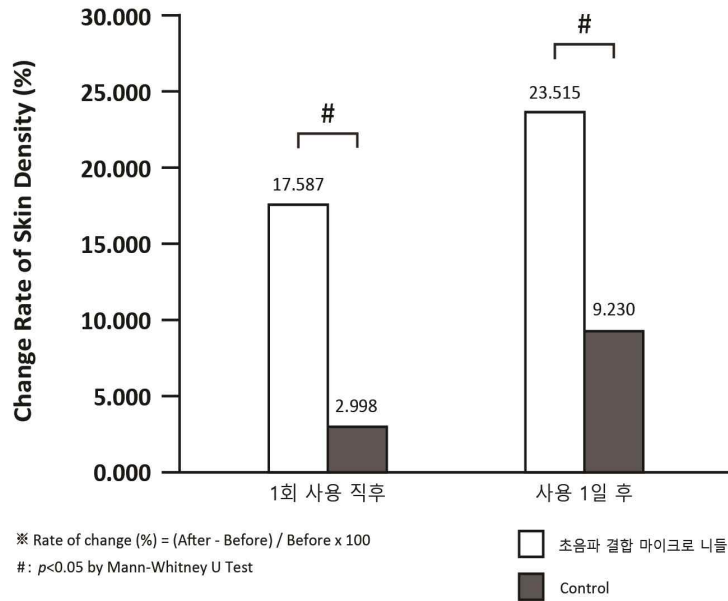


Figure 34 Comparison of Skin Density Change Rates

<Figure 34>에서 시험군과 대조군의 피부 치밀도 변화율 그래프를 비교하였을 때 사용 전 대비 1회 사용 직후 변화량은 시험군이 17.587%로 대조군의 2.998%에 비해 많이 증가하였으며, 사용 전 대비 사용 1일 후의 변화율 역시 시험군이 23.515%로 대조군의 9.230%에 비해 증가하였다. 시험군에서 피부 치밀도 개선의 정도는 사용 후 시간이 지날수록 더 많이 개선되었는데, 이는 후속 실험을 통해 보다 구체적인 확인이 필요하다.

V. 결 론

본 연구에서는 *in vitro* 돼지 피부 세럼 적용실험과 임상시험을 통해 본 연구의 목적인 SW와의 결합을 통해 강화된 DMCS, MLP 경피전달 시스템을 기존 DMCS, MLP 기술과 비교하여 효과적으로 향상된 경피전달을 할 수 있는지 증명하였다. SW를 결합한 실험군들은 단독 적용실험에서도 SW를 결합하지 않은 대조군과 비교해 유의미하게 증가한 수치들을 보여주었다. 결과적으로, Two-dyed 세럼 적용실험에서 OB 세럼의 침투 깊이는 단독 적용실험에서와 비슷한 수치를 보였고, DMCS 대조군의 WB 세럼 침투 깊이 $598.3\mu\text{m}$ ($n=5$, $\text{mean}\pm 6\%$)보다도 DMCS-ASW는 약 13% ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$), HUSW는 약 11% ($n=5$, $\text{mean}\pm 7\%$) 증가한 침투 깊이를 보였으며, MLP에서도 이와 같은 양상을 보여주었다. 이를 통해 본 연구에서 사용한 OB, WB 세럼의 목표 적용 깊이 수치를 SW 결합 DMCS, MLP가 모두 만족하며 대조군보다 강화된 경피 전달 능력을 가진다는 것을 증명했다. 결론적으로, SW 결합 DMCS, MLP가 기존 DMCS, MLP 대조군보다 효과적인 *in vitro* 실험 결과 수치를 보인 것을 확인함으로써 그 결과를 토대로 SW 결합 DMCS를 가장 본 연구 목적에 부합한 실험군으로 보았다.

이를 통해 DMCS HUSW에 대한 임상시험이 진행되었으며, 결과적으로 굴곡진 눈가 부위의 팔자 부위에서 피부결 거칠기 값이 약 6.906% 감소하며 피부결이 개선되었고, 눈가의 피부 깊은 보습과 눈가의 피부 치밀도 또한 각각 약 3.944% , 17.587% 유의미하게 증가하며 개선되었음을 알 수 있었다. 즉 임상시험에서 *in vitro*의 결과를 통해 확인한 것과 같은 결과를 얻었다. 그러므로, SW 결합 DMCS 기술은 효과적으로 OB, WB 두 세럼을 향상된 효능으로 피부에 전달할 수 있음을 증명했다. 그러나 *in vitro* 실험에서 이보다 더 나은 효과를 보였던 DMCS ASW에 대한 임상시험을 향후 추가로 진행할 필요가 있다.

더 나아가, ASW의 경우 경피전달 목적으로 사용한 선례가 거의 없는 SW이다. 따라서 ASW에 대한 연구는 추가적으로 더 이루어져야 할 필요성이 있다. 또한, MLP ASW 실험군은 본 연구에서는 사용한 OB, WB 세럼의 목표 적용 깊이 및 침투량에 부합하지 못해 임상 후보군에서 제외되었지만, ASW와 함께 사용된 MLP가 부족한 결과를 보인 것이 아닌 초과한 수치들을 보여주었기 때문에, 이는 유효성분에 대한 고찰이 이루어져야 하고, 이러한 수치들에 부합한 목표 적용 범위를 가진 다른 유효성분과 세럼이 사용된다면 이 또한 효과적인 SW 결합시스템이 될 것이다.

본 연구에서는 SW 결합을 통해 강화된 효능을 가지는 효과적인 경피전달 시스템의 개발 필요성과 그 가능성을 입증하였으며, SW가 결합된 용해성 마이크로니들 기반 기술을 제안한다. 후속연구에서는 DMCS ASW, MLP ASW와 함께 ASW의 경피전달 사용에 대한 고찰과 연구를 통해 본 연구에서 확인하지 못한 효과적인 SW 결합시스템에 관한 연구가 지속되길 바란다.

참 고 문 헌

국내 문헌

- 강남욱, 미용실 산업의 서비스 품질과 고객만족에 관한 연구, 석사학위논문, 한양대학교, 서울, 2009.
- 권혜진, 한사라, 정나슬, 피부표면온도가 유효물질 경피 흡수 및 피부 상태 변화에 미치는 영향, 한국응용과학기술학회지, 36(1), pp. 299-304, 2019.
- 김도훈, 이수진, 이현석, 오성근, 강학회, 김진웅, 화장품 기술 트렌드 : 최근 화장품 산업의 신소재 개발 연구. 한국공업화학회지. 13(4), pp. 11-23, 2010.
- 김동일, 김수현, 최민선, 박선동, 경구 처방의 경피용 제제 및 한방 화장품 소재 개발 시의 방제이론 적용에 관한 연구, 대한한방부인과학회지, 28(3), pp. 74-86, 2015.
- 김상현, 피부장벽손상이 TEWL에 미치는 영향과 호호바 오일의 피부장벽복구 역할에 대한 연구, 아시안뷰티화장품학술지, 3(1), pp. 189-200, 2005.
- 김철규, 'K-명사' 형식의 신조어 사용에 관한 사회언어학적 연구 : 1997년부터 2021년까지 뉴스 방송 자료를 중심으로, 언어과학회지, 104, pp. 221-245, 2023.
- 김현정, The effects of high-frequency and low-frequency sonophoresis on epidermal permeability barrier, 석사학위논문, 연세대학교, 서울, 2006.
- 박정환, 최준태, 이한솔, 마이크로니들 시스템을 이용한 능동적 경피 약물

- 전달, 한국생물공학회지, 22(1), pp. 73-78, 2015.
- 배기형, 이윤진, 뷰티산업의 경제적 효과분석 연구, 한국콘텐츠학회지, 13(4), pp. 350-360, 2013.
- 성응모, 저음파에 관하여. 전자공학회지, 13(6), pp. 537-542, 1986.
- 송솔희, 코스메슈티컬 기반 약물전달형 마이크로 패치 시스템의 개발, 한국인체미용예술학회지, 22(4), pp. 215-224, 2021.
- 우재현, 김주덕, 피부 미용 치료 후 산소 미스트 후처치가 피부에 미치는 영향에 관한 연구, 한국화장품미용학회지, 3(2), pp. 133-143, 2013.
- 이윤희, 대퇴부 모델에서의 초음파 압력분포에 관한 유한요소 해석, 석사학위논문, 연세대학교, 서울, 2002.
- 이지은, 약물전달 시스템-소아 내분비 영역과 관련하여, 대한소아내분비학회지, 16(1), pp. 7-12, 2011.
- 조완구, 기능성화장품을 위한 유효성분의 경피 전달시스템, 대한화장품학회지, 37(2), pp. 97-119, 2011.
- 정지연, 한효선, 화장품의 경피흡수에 대한 최신 연구 동향 대한피부미용학회지, 12(5), pp. 597-605, 2014.
- 진성민, 소리 물리학의 기본 개념, 대한음성언어의학회지, 22(2), pp. 99-102, 2011.
- 진정화, 육현정, K-beauty 서비스산업 소비지출의 영향요인 분석, 한국융합학회지, 11(7), pp. 351-359, 2020.
- 홍재기, 활성산소에 의한 피부 노화와 항산화비타민의 효능에 대한 이론적 고찰, 대한피부미용학회지, 7(2), pp. 51-62, 2009.

국외 문헌

- Alan, V. N., & Athena, M. S. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), p. 1811.
- Bui, A. T. H., Cozzolino, D., Zisu, B., and Chandrapala, J. (2020). Effects of high and low frequency ultrasound on the production of volatile compounds in milk and milk products – a review. *Journal of Dairy Research*, 87(4), pp. 501-512.
- Bartel L., Mosabbir A. (2021). Possible Mechanisms for the Effects of Sound Vibration on Human Health. *Healthcare*, 9(5), p. 597.
- Bok, M. J., Zhao, Z. J., Jeon, S. H., Jeong, J. H., & Lim, E. J. (2020). Ultrasonically and iontophoretically enhanced drug-delivery system based on dissolving microneedle patches. *Scientific Reports*, 10(1), No. 2027.
- Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A., & Akomeah, F. K. (2005). Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv*, 13(5), pp.175-187.
- Cho, N. J., Kyoo, J. S., Jun, J. E., Choi, K. J., Park, S. J., An, H. J., Ahn, S. K., and Lee, S. H. (2005). The Effect of Ultrasound on Epidermal Permeability Barrier and Lipid Synthesis. *Korean Journal of Dermatology*, 43(5), pp. 619-629.
- Chubb, C. and Draper, P. (1987). Efficacy of perfluorodecalin as an oxygen carrier for mouse and rat testes perfused *in vitro*. *Experimental Biology and Medicine*, 184(4), pp. 489-494.
- Ellis, P. (2004). Vibroacoustic sound therapy: Case studies with children with profound and multiple learning difficulties and the elderly in

long-term residential care. *Studies in Health Technology and Informatics*, 103(1), pp. 36-42.

Freundlich H., Gillings D. W. (1939). A comparison of the influence of audible sound and of ultrasonic waves on colloidal and two-phase systems. *Transactions of the Faraday Society*, 35, p. 319.

Gupta, P. J., Heda, P. S., Kalaskar, S., & Tamaskar, V. P. (2007). Topical sucralfate decreases pain after hemorrhoidectomy and improves healing: a randomized, blinded, controlled study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 51(2), pp. 231-234.

Hsu, T., & Mitragotri, S. (2011). Delivery of siRNA and other macromolecules into skin and cells using a peptide enhancer. *PNAS*, 108(38), pp. 15816-15821.

Kang, G. W., Kim, S. Y., Yang, H. S., Jang, M. G., Chiang, L., Baek, J. H., Ryu, J. H., Choi, G. W., and Jung, H. I. (2019). Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(4), pp. 1083-1091.

López-Galindo, A., Viseras, C., and Cerezo, P. (2007). Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products, *Applied Clay Science*, 36(1-3), pp. 51-63.

Martin J. B., Michael R. P., Nicole M., Sara H. (2008). *The Handbook of Clinical Linguistic*. CA: Blackwell Publishing.

Mitragotri, S. (2005). Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, pp. 255-260.

- Mitragotri, S., Burke, P. A., & Langer, R. (2014). Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, pp. 655-672.
- Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y. N., & Guy, R. H. (2001). Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(2), pp. 103-112.
- Roper, J. A., Williamson, R. C., Bally, B., Cowell, C. A. M., Brooks, R., Stephens, P., Harrison, A. J., & Bass, M. D. (2015). Ultrasonic Stimulation of Mouse Skin Reverses the Healing Delays in Diabetes and Aging by Activation of Rac1. *The Journal of Investigative Dermatology*, 135(11), pp. 2842-2851.
- Ryu, Y. C., Kim, D. I., Kim, S. H., Wang, H. M. D., & Hwang, B. H. (2018). Synergistic Transdermal Delivery of Biomacromolecules Using Sonophoresis after Microneedle Treatment. *Biotechnology and Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 23, pp. 286-292.
- Patrick, G. (1999). The effects of vibroacoustic music on symptom reduction, *IEEE*, 18(2), pp. 97-100.
- Pazayar, N., Houshmand, G., Yaghoobi, R., Hemmati, A. A., Zeineli, Z., & Ghorbanzadeh, B. (2019). Wound healing effects of topical Vitamin K: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*, 51(2), pp. 88-92.
- Salvia, G., Zerbinati, N., Margiotta, F. M., Michelucci, A., Granieri, G., Fidanzi, C., Morganti, R., Romanelli, M., and Dini, V. (2023). Ultra-High-Frequency Ultrasound as an Innovative Imaging Evaluation

of Hyaluronic Acid Filler in Nasolabial Folds, *Diagnostics*, 13(17), No. 2761.

Sataloff, R. (2017). *Thayer, Voice Science*, 2nd ed, CA: Plural Publishing.

Sim, J., Gong, S., Kang, G., Jang, M., Yang, H., Park, J., Kim, Y., Lee, H., Jung, H., Kim, Y., Jeon, C., Ahn, H., Kim, M., Choi, J., Lee, H., & Jung, H. (2022). Enhanced Micro-Channeling System via Dissolving Microneedle to Improve Transdermal Serum Delivery for Various Clinical Skincare Treatments. *Pharmaceutics*, 14(12), 2804. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122804>

Tadros, A. R., Romanyuk, A., Miller, I. C., Santiago, A., Noel, R. K., Farrell, L. O., Kwong, G. A., and Prausnitz, M. R. (2020). STAR particles for enhanced topical drug and vaccine delivery. *Nature Medicine*, 26, pp. 341-347.

Yang, H., Kim, S., Kang, G., Lahiji, S. F., Jang, M., Kim, Y. M., Kim, J. M., Cho, S. N., & Jung, H. (2017). Centrifugal Lithography: Self-Shaping of Polymer Microstructures Encapsulating Biopharmaceutics by Centrifuging Polymer Drops. *Advanced healthcare materials*, 6(19), 10.1002/adhm.201700326. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700326>.

기타 문헌

인터넷 자료

<https://www.khidi.or.kr/>, (검색일 2023.09.21.), 뷰티테마(산업)단지 지정방안, 한국보건산업진흥원, 2011.

<https://www.law.go.kr/>, (검색일 2023.09.23.), 화장품법 시행규칙, 국가법령정보센터, 2023.

<http://www.globalwindow.org>, (검색일 2023.09.23.), KOTRA Globalwindow. Changes in the beauty market through wearables. 2016.

<https://www.mckinsey.com/industries/retail/our-insights/the-beauty-market-in-2023-a-special-state-of-fashion-report#/>, (검색일 2023.08.27.), McKinsey & Company, The beauty market in 2023: A special State of Fashion report, 2023.

ABSTRACT

Enhanced Transdermal Delivery of Active Compounds Through the Dissolving Microneedle System Combined With Sound Waves.

Jae Hyun Woo

Dept. of Beauty Industry

Graduate School of

Sungshin Women' s University

Major of Cosmetics

The beauty industry, defined as “the industry related to services provided to maintain the human body healthy and beautiful, as well as various beauty products and devices used in service provision” , has been growing steadily since the early 2000s. The beauty industry focuses on the skin as the targeted application area, but even highly effective ingredients may face difficulties in exhibiting their effects when applied to the skin, mainly due to the skin barrier that hinders the absorption of active components. Consequently, continuous research and development aiming to enhance the absorption of active ingredients without causing skin irritation have been ongoing in the beauty industry. Recent efforts have combined nanotechnology and new materials to overcome the skin barrier, but these technologies have

mainly focused on topical formulations (TP), limiting the transdermal delivery of cosmetic active ingredients. Therefore, there is a need for new transdermal delivery technologies that surpass the limitations of TP to efficiently enhance the percutaneous absorption of functional cosmetic ingredients.

In this study, a new transdermal delivery technology is proposed by combining a Dissolving Microneedle Channeling System (DMCS) and Microneedle-Like Particles (MLP), developed to overcome the skin barrier physically and enable more effective drug delivery through the skin, with the incorporation of Sound Wave (SW). Since both DMCS and MLP utilize microneedles to create channels in the skin, by combining it with various frequencies of SW devices that disrupt the skin barrier's structure using physical vibrations, it could potentially facilitate more efficient delivery of active ingredients.

In vitro experiments were conducted using three experimental groups: topical formulation (TP), DMCS, and MLP, comparing them with two different frequency ranges of audible sound waves and high-frequency ultrasound (1 MHz or higher) combined, resulting in six experimental groups compared to the control group. Sukalming Serum (Vitamin K 3%, Sucralfate 0.05%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Oil Base Serum, OB Serum), known for wound healing, bruise relief, and redness relief, and Ceutisome Serum (Perfluoro-decalin 7.5%, Coiz. Ltd., Seoul, Korea, Water Base Serum, WB Serum), known for stimulating skin cell regeneration in the epidermis, were used as serums containing active ingredients. In vitro experiments on pig skin were performed to verify if there were differences in the delivery of active

ingredients within the serums when combined with DMCS and MLP through SW. The penetration depth value indicated the phase within the epidermal layer where the active ingredient would act, and the penetration cross-sectional area was compared as an indicator of penetration capacity according to L'Hopital's theorem.

The results of the experiments combining SW with DMCS and MLP showed the following outcomes: In the DMCS group, measuring the difference of depth of penetration for OB Serum and WB Serum, when combined with audible sound waves and high-frequency ultrasound, there was a significant increase of approximately 86% and 84%, respectively. Similarly, the MLP group demonstrated maintenance of depth for OB Serum and a significant enhancement in the depth of penetration for WB Serum. Especially noteworthy was the high-frequency and ultrasound combination, MLP, which showed a penetration depth of 991.98 μm ($n=5$, $\text{mean} \pm 17\%$) close to the average depth of the epidermis (1000 μm), indicating that WB Serum could affect the entire epidermis. In conclusion, by combining SW with existing DMCS and MLP technologies, it was possible not only to simultaneously apply OB Serum and WB Serum to the skin but also to deliver OB Serum to the surface depth and WB Serum across the entire epidermis, surpassing the skin barrier.

Based on the results of the in vitro experiments, a clinical trial was conducted on 23 adult women aged 30 to 59 years (mean age 49.6 ± 5.6 years). In the human application experiment comparing the test group, which combined DMCS, which shows enhanced coupling effects in the in vitro experiments, high-frequency and ultrasound, and the control group using

DMN patches, it was observed that the roughness of the skin texture decreased by approximately 7.87% ($P < 0.05$) in the crow's feet area compared to the control group, indicating improved skin texture. Moreover, deep moisturization in the crow's feet area increased by approximately 3.212% ($P < 0.05$) compared to the control group. Additionally, the skin density increased by approximately 8.357% ($P < 0.05$) in the crow's feet area, suggesting that the test group with high-frequency and ultrasound combined with DMCS showed greater improvement in managing wrinkles and elasticity compared to the conventional DMN patch control group. Essentially, the results obtained in the clinical trial aligned with those observed in the in vitro experiments. In conclusion, the combined system of sound waves and microneedles proposed in this study is a new transdermal delivery system that overcomes the limitations of existing TP formulations. In the future, it is expected that we will be able to pioneer this for various types of functional cosmetics making a new start in the beauty industry.

key words

Dissolving microneedle channeling system, Microneedle particle, Audible sound wave, High-frequency ultrasound, Water base serum, Oil base serum.

감사의 글

본 실험 논문을, 나의 인생의 전부이며 연구에 집중할 수 있도록 든든한 버팀목이 되어준 (주) 코이즈와 사랑하는 내 어머니 문금례 여사님께 바칩니다.

학위를 하는 과정에서 많은 도움을 받았으며 소중한 인연들도 만들어졌습니다. 연구와 실험을 마무리하며 짧은 글로나마 감사의 마음을 전합니다.

김주덕 교수님, 평범한 기업가로 살아갈 저를 학문의 세계와 인연을 맺게 해주셨습니다. 또한, 뷰티산업 발전을 위해 사업과 연계된 회사 제품을 실험 논문의 주제로 정할 수 있도록 지지해주시고 허락해 주셨습니다. 교수님께 받은 가르침 잘 이어가겠습니다. 감사합니다.

학문적 열정과 애정으로 모든 부분을 꼼꼼하게 체크해주시고 지도해주신 연세대학교 생명공학과 정형일 교수님 감사합니다. 실험논문에 대한 교수님의 철학과 가르침 그리고 실존주의 과학자로서의 삶을 깊이 간직하겠습니다.

논문 심사위원으로서, 완성도 높은 논문을 위해 늘 꼼꼼하게 체크해주시고 응원해 주신 한지수 교수님, 박초희 교수님, 양휘석 박사님 감사합니다.

연구에 집중할 수 있도록, 회사를 훌륭하게 이끌어주시고 끝없는 응원과 힘을 주신 반남숙 상무님, 류혜운 본부장님 감사합니다. 끝으로 내가 하는 모든 일에 평생 믿어주고 지지해주는 평생 친구이자 동반자인 이정민님, 사랑하는 이쁜딸 우수빈양 감사합니다. 그리고 부족한 아빠의 실험논문에 참여해주고 끝까지 모든 것을 챙겨 준 내생애 최고 선물이자 천재급의 내 아들 우종석군, 실험논문을 통해 너와의 논리적 사고력과 과학적 지식에 대한 토론과 영혼의 교류는 내 인생 최고의 행복이었다. 짧지 않은 연구와 실험의 여정(旅程), 여러분과 함께하여 힘들어도 즐겁게 마칠 수 있었습니다. 그동안의 아름다운 추억과 아픔들도 함께 간직하며 모두를 사랑하는 마음으로 살아가겠습니다.